

Ana Cláudia de Sousa Ribeiro

MEDICINA BASEADA NA EVIDÊNCIA E O RELATO DE CASOS: ESTUDO DE UM MÉTODO OTIMIZADO PARA A EXPOSIÇÃO MATERNA A MEDICAMENTOS

Dissertação para obtenção ao grau de Mestre em Farmacologia Aplicada sob a orientação da Professora Doutora Ana Cristina Ribeiro Rama e co-orientação científica da Professora Doutora Ana Teresa Almeida Santos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2014



Trabalho desenvolvido em:

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Em colaboração com:

Serviço de Reprodução Humana, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.

Serviços Farmacêuticos, Sector de Informação de Medicamentos e Dispositivos Médicos,

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.

AGRADECIMENTOS

*À minha orientadora, Professora Doutora Ana Cristina Rama,
a quem devo grande parte da evolução deste projeto e do que ele promoveu em mim,
e cujo acompanhamento foi constante e essencial.*

*À Professora Doutora Ana Teresa Almeida Santos, pelo incentivo e apoio à cooperação com o
Serviço de Reprodução Humana,
bem como à coordenadora do Mestrado em Farmacologia Aplicada,
Professora Doutora Maria Dulce Cotrim.*

*Aos meus pais,
por terem sido a base fundadora para a pessoa que sou, bem como aos meus restantes
familiares, que formaram sempre a mais profunda rede de apoio às decisões que tomei
no caminho que tracei ao longo destes anos.*

*Aos amigos,
com quem partilhei este ciclo, fora e dentro do contexto académico,
fosse a distância geográfica maior ou menor.*

*Ao André, ao Tiago, à Patrícia, à Magali, ao Gonçalo e ao Luís.
À Nina, um agradecimento muito peculiar, mas não menos devido,
pelo carinho e compreensão que está para lá das palavras.*

PREFÁCIO

A prática clínica baseia-se na evidência científica, podendo esta provir de diversas fontes. Estas fontes incluem diferentes tipos de estudos, ou mesmo a experiência prévia adquirida ao longo do percurso profissional individual ou ao longo da evolução da medicina.

O uso de medicamentos é comumente baseado nos resultados de estudos pré-clínicos e clínicos que garantam uma boa relação de segurança, qualidade e eficácia. Os estudos pré-clínicos consistem em experiências *in vitro* e *in vivo*, de modo a obter dados relativos à eficácia, toxicidade, farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos. Por outro lado, na investigação clínica os participantes são seres humanos. Os indivíduos são selecionados baseados em características específicas e o estudo é realizado controlando o maior número de variáveis possível, para que sejam comuns a todos os sujeitos da investigação. A seleção exclui à partida indivíduos com certo tipo de condições, sendo uma delas – porque acarreta pertinentes questões éticas – a gravidez. Assim sendo, grávidas são preferencialmente afastadas de qualquer tipo de investigação, o que limita grandemente a informação relativa ao uso de medicamentos na sua situação. No entanto, é certo que todos os dias profissionais de saúde se deparam com situações em que uma gravidez se cruza com a necessidade de recorrer à terapêutica medicamentosa. Com o objetivo prioritário de garantir o bem-estar da mãe e a ausência de efeitos nefastos no feto, vai-se intentar a manutenção da gravidez com um feto saudável. No entanto, onde se encontra a evidência científica que fundamente as decisões que necessitam ser tomadas?

As fontes de evidência científica relativas a grávidas resultam, maioritariamente, de um pequeno número de estudos epidemiológicos retrospectivos, como estudos de caso-controlo ou relatos de casos clínicos. A sua inclusão em outro tipo de estudos, como ensaios clínicos ou estudos de coorte, é possível mas levanta inúmeras questões práticas e éticas.

O relato de casos clínicos, apesar de tido como uma fraca fonte de evidência, é a “primeira linha” onde se pode observar um constante aparecimento de novidades, deduções e induções. O ponto-chave reside na garantia de relatos de casos clínicos com qualidade, construídos com base no seu propósito e no tipo de caso que relata, que resulte numa fonte de evidência consistente e útil.

SIGLAS/ABREVIATURAS

5-HT	5-hidroxitriptamina: serotonina
ABC	<i>ATP binding-cassette</i>
ACTH	<i>Adrenocorticotropic hormone</i>
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AINE	Anti-Inflamatório Não Esteroide
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
MBE	Medicina Baseada na Evidência
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.
CRH	<i>Corticotropin-Releasing Hormone</i>
Da	Dalton
DA	Dopamina
FI	Folheto Informativo
GPP	<i>Good Pharmacoepidemiology Practices</i>
hCG	<i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
hPL	<i>Human Placental Lactogen</i>
HPP	Hipertensão Pulmonar Persistente
ICMJE	<i>International Committee of Medical Journal Editors</i>
IECA's	Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina
iMAO	Inibidor da Monoamina Oxidase
ISoP	<i>International Society for Pharmacovigilance</i>
ISPE	<i>International Society for Pharmacoepidemiology</i>
ISRS	Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina
ISRSN	Inibidor da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina
MRP's	<i>Multidrug Resistance-Associated Proteins</i>
NA	Noradrenalina
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico
Pgp	Glicoproteína-P
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SNC	Sistema Nervoso Central

RESUMO

Introdução

O relato de casos clínicos e as séries de casos são uma fonte de evidência científica amplamente utilizada. Apesar de usualmente associados a uma baixa força de evidência, são ideais para narrar acontecimentos observados no decorrer da prática clínica. Por outro lado, a lacuna existente na literatura científica relativa à exposição materna a medicamentos, devido às complexas questões práticas e éticas inerentes a esta população, justifica o recurso a relatos de casos e séries de casos como método para a geração de evidência que sustente a utilização de medicamentos ao longo da gravidez.

Objetivos

Com este estudo pretendeu-se elaborar um método otimizado para o relato de casos e as séries de casos de exposição materna a medicamentos, com o objetivo de aumentar a força de evidência associada a estas fontes.

Métodos

Numa primeira fase, efetuou-se uma pesquisa em bases de dados de evidência científica, orientações de grupos de trabalho e *websites* de revistas científicas, com o objetivo de analisar e compilar diretrizes para a escrita de relatos de casos e de séries de casos.

Numa segunda fase, analisaram-se casos de grávidas expostas a medicamentos disponibilizados pelo Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. A partir destes casos identificou-se a informação mais relevante que devem conter os processos clínicos, que permita a posterior publicação desses mesmo casos sob a forma de relatos ou séries de casos.

Resultados

Obtiveram-se diversas diretrizes para a publicação de relatos de casos, consideravelmente heterogéneas, que permitiram a elaboração de um modelo de relato. Como parte desse modelo constam os dados clínicos e farmacológicos mais relevantes para o relato de casos de exposição materna. O modelo foi aplicado a casos clínicos de grávidas diagnosticadas com depressão e expostas a antidepressores durante a gravidez.

Conclusão

Existe uma lacuna na evidência científica relacionada com a exposição a medicamentos na gravidez que não pode ser ignorada. A análise dos processos clínicos demonstrou a ausência de informação relevante para a construção de um relato. Pretende-se que o recurso a este método direcione não só a publicação de informação, mas também a sua recolha sistematizada, que permita a elaboração de relatos de casos com qualidade e força de evidência.

ABSTRACT

Introduction

The clinic case reports and case series are a source of scientific evidence widely used. Although usually associated with a low strength of evidence, are ideal for narrating events observed during clinical practice. On the other hand, the existing gap in the scientific literature relative to maternal exposure to drugs, due to the complex practical and ethical issues inherent in this population, justifies the use of case reports and case series as a method for generating evidence that supports the use of drugs during pregnancy.

Objectives

With this study we sought to develop an optimized method for case reports and case series of maternal exposure to drugs, with the goal of increasing the strength of evidence associated with these sources.

Methods

Initially, it was performed a search in databases of scientific evidence, guidelines from working groups and scientific journals websites, aiming to analyse and compile guidelines for writing case reports and case series. In a second phase, were analysed cases of pregnant women exposed to drugs provided by the Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. From these cases it was identified the most relevant information which should include clinical records, which permits subsequent publication of these same cases in the form of reports or case series.

Results

Several guidelines were obtained for the publication of case reports, considerably heterogeneous, which allowed the development of a reporting model. As part of the model contains the most relevant clinical and pharmacological data for reporting cases of maternal exposure. The model was applied to clinical cases of pregnant women diagnosed with depression and exposed to antidepressants during pregnancy.

Conclusion

There is a gap in scientific evidence related to drug exposure during pregnancy which can not be ignored. The analysis of clinical records showed the absence of relevant information for the construction of a report. It is intended that the use of this method not only directs the publication of information, but also its systematic collection, enabling the preparation of case reports with quality and strength of evidence.

ÍNDICE GERAL

INTRODUÇÃO	1
Medicina Baseada na Evidência	1
1. A evidência científica	2
2. Farmacoepidemiologia	3
2.1. Estudos epidemiológicos	4
2.1.1. Revisões sistemáticas	7
2.1.2. Meta-análises	8
2.1.3. Ensaio clínico aleatorizado, controlado e com ocultação	8
2.1.4. Estudos de coorte	8
2.1.5. Estudos de caso-controle	9
2.1.6. Relatos de casos clínicos e séries de casos	9
2.1.7. Ideias, editoriais e opiniões	10
2.1.8. Investigação animal e investigação in vitro	10
2.2. O relato de casos clínicos e séries de casos	11
2.2.1. Os prós e contras do relato de casos clínicos e séries de casos	12
2.2.1.1. Limitações do relato de casos clínicos e séries de casos	12
2.2.1.2. Vantagens do relato de casos clínicos e séries de casos	13
2.2.2. Aplicabilidade do relato de casos clínicos e séries de casos	14
OBJETIVOS	17
MÉTODOS	19
RESULTADOS	23
Parte I – Diretrizes para a escrita e publicação de relatos de casos e séries de casos	23
1.1. O relato de casos clínicos na literatura científica	23
1.1.1. A qualidade do relato de casos clínicos e séries de casos	25
1.1.2. Os problemas inerentes ao relato de casos e séries de casos	27
1.2. Resultados da pesquisa	29
1.2.1. Diretrizes para a construção de relatos de casos clínicos na literatura científica	39

1.2.1.1.	Recomendações em artigos científicos	39
1.2.1.2.	Recomendações de revistas científicas	41
1.2.1.3.	Recomendações de grupos de trabalho	42
1.2.1.4.	Relatos de casos na literatura científica	44
Parte 2 – Casos clínicos de grávidas expostas a medicamentos		45
2.1.	Princípios éticos e bioéticos e a sua influência na investigação científica	45
2.2.	A exposição materna a medicamentos	48
2.3.	Gravidez e embriologia – considerações gerais	49
2.3.1.	Membranas fetais - a placenta	50
2.3.1.1.	Desenvolvimento	51
2.3.1.2.	Funções	51
2.3.1.3.	Transporte e metabolismo	52
2.4.	Teratogenicidade	54
2.4.1.	Desenvolvimento embrionário e períodos de maior suscetibilidade	54
2.4.2.	Anomalias anatómicas congénitas	56
2.4.3.	Princípios da teratologia	57
2.4.4.	Fármacos teratogénicos conhecidos	58
2.4.5.	Fármacos erradamente considerados teratógenos	62
2.5.	A necessidade da recolha de informação relativa a exposição na gravidez	63
2.5.1.	Recolha de informação pré-AIM	64
2.5.2.	Recolha de informação pós-AIM	65
2.6.	Análise de casos clínicos de exposição materna a medicamentos	66
2.6.1.	Dados a recolher em casos de exposição materna a medicamentos	68
2.6.2.	Depressão	71
2.6.2.1.	Considerações gerais	71
2.6.2.2.	Fisiopatologia	72
2.6.2.3.	Sintomatologia e diagnóstico	72
2.6.2.4.	Depressão na gravidez	73
2.6.2.5.	Efeitos da depressão no feto	73
2.6.2.6.	Efeitos da depressão no recém-nascido e vida adulta	74
2.6.2.7.	O tratamento da depressão	74
2.6.3.	Casos clínicos de grávidas com depressão expostas a medicamentos	78
Parte 3 – Método otimizado para o relato de casos e séries de casos de grávidas expostas a medicamentos		80

3.1. Método otimizado para o relato de casos de exposição materna a medicamentos	80
3.2. Aplicação do método otimizado a casos clínicos de grávidas com depressão expostas a medicamentos	85
3.3. Avaliação da qualidade de relatos de casos	98
3.3.1. Avaliação dos relatos de casos escritos com recurso ao método desenvolvido	102
DISCUSSÃO	107
Parte 1 – Diretrizes para a escrita e publicação de relatos de casos e séries de casos	107
Parte 2 – Casos clínicos de grávidas expostas a medicamentos	111
Parte 3 – Método otimizado para o relato de casos e séries de casos de grávidas expostas a medicamentos	115
CONCLUSÃO	117
BIBLIOGRAFIA	119
ANEXOS	129

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Resumo das potenciais contribuições da farmacoepidemiologia para a geração de evidência científica.	4
Tabela 2 – Níveis da evidência científica.	7
Tabela 3 – Graus de recomendação da evidência científica.	7
Tabela 4 – Resumo das características dos diferentes tipos de estudos epidemiológicos.	10
Tabela 5 – Termos <i>MeSH</i> selecionados da lista inicialmente obtida, após respectiva consulta na página de cada artigo na <i>PubMed</i> .	29
Tabela 6 – Lista das equações de pesquisa utilizadas e respectivos resultados.	30
Tabela 7 – Compilação das orientações de diversas revistas científicas para a construção de relatos de casos.	33
Tabela 8 – Diferentes secções da estrutura dos relatos de casos.	39
Tabela 9 – Revistas científicas cujas instruções aos autores não referiam ou excluía a publicação de relatos de casos clínicos.	41
Tabela 10 – Alterações fisiológicas resultantes da gravidez.	50
Tabela 11 – Resumo das características físico-químicas dos compostos que incitam à sua travessia da placenta.	53
Tabela 12 – Lista de fármacos erradamente considerados teratógenos.	62
Tabela 13 – Doenças presentes na amostra de exposição materna a medicamentos e frequência de cada doença. Ordenada por ordem decrescente de frequência.	67
Tabela 14 – Dados clínicos a recolher acerca da mãe e do feto.	68
Tabela 15 – Dados farmacológicos, de diagnóstico ou de outros fatores de risco a recolher acerca da exposição materna.	70
Tabela 16 – Lista de sintomas necessária para o diagnóstico de depressão.	73
Tabela 17 – Compilação de casos clínicos de grávidas com depressão.	78
Tabela 18 – Método para o relato de casos clínicos de exposição materna a medicamentos.	80
Tabela 19 – Critérios para a avaliação de relatos de casos, de acordo com as características mencionadas na figura 8.	99
Tabela 20 – Avaliação da qualidade dos relatos de casos e da série de casos.	102

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxo da Evidência Científica.	3
Figura 2 – Pirâmide da Evidência Científica.	6
Figura 3 – Relação entre os vários tipos de estudos epidemiológicos, o controle das variáveis e o potencial para a má interpretação.	6
Figura 4 – Fases da pesquisa na PubMed.	20
Figura 5 – Número de relatos de casos publicados por ano e disponíveis na <i>Medline</i> , desde 1938 ao ano presente.	24
Figura 6 – Resumo da estratégia de pesquisa utilizada na <i>PubMed</i> e respectivos resultados de cada Fase.	32
Figura 7 – Relação entre as fases do desenvolvimento embrionário e a exposição a teratógenos.	56
Figura 8 – Esquema para avaliação da qualidade de um relato de caso.	98

INTRODUÇÃO



MEDICINA BASEADA NA EVIDÊNCIA

A Medicina Baseada na Evidência (MBE), cujos conceitos base são já utilizados há décadas, viu as suas origens filosóficas surgirem em Paris, em meados do séc. XIX.^{1, 2} No entanto, foi em 1992 que o conceito de MBE foi realmente estabelecido a partir de um artigo publicado no *Journal of the American Medical Association*.^{1, 3} Hoje em dia verifica-se que a MBE se encontra presente em qualquer especialidade médica, revelando-se um dos movimentos com maior impacto nos cuidados de saúde.

Desde 1992, o conceito de MBE tem vindo a sofrer constantes evoluções, à medida que o seu âmbito se foi tornando mais e mais abrangente. Atualmente considera-se que se baseia na integração da experiência clínica individual com a pesquisa pela melhor evidência científica disponível, a partir de pesquisas sistemáticas e tendo em conta os valores e expectativas dos doentes.^{1, 4} Ou, por outras palavras, a MBE diz respeito ao recurso à melhor evidência disponível aquando da tomada de decisões relativamente aos cuidados de saúde direcionados para cada doente em particular, integrando a experiência clínica individual.²

Por “experiência clínica individual” subentende-se a prática e os conhecimentos que o prestador de cuidados de saúde adquire ao longo do seu percurso profissional. No entanto, o presente projeto encontra-se direcionado para o outro “ pilar” da MBE: a melhor evidência científica disponível. Esta baseia-se na pesquisa de informação relevante, aplicada às mais diversas situações com as quais os profissionais de saúde se deparam no seu dia-a-dia. Os resultados destas pesquisas podem posteriormente apoiar ou invalidar conceções prévias quanto a, por exemplo, técnicas de diagnóstico ou opções de tratamentos, e substituí-las por métodos mais eficazes.

Nenhum destes conceitos base da MBE é suficientemente útil se aplicados separadamente. A experiência clínica prévia atua como um filtro, de forma a impedir que a evidência seja utilizada indiscriminadamente em situações em que tal informação se revele impraticável ou seja inapropriada a um determinado caso. A desvalorização das expectativas e opiniões dos doentes condicionará a eficácia e adesão à terapêutica. Por outro lado, sem o recurso à

evidência científica, a prática clínica torna-se desatualizada, em detrimento do cuidado dos doentes.²

I. A EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

A evidência científica não é estática: pelo contrário, está em constante mudança e a cada dia são divulgadas mais novidades.¹ A disponibilização dessa informação é feita através da literatura científica. A literatura científica pode ser caracterizada em literatura cinzenta, primária, secundária ou terciária, e um mesmo tipo de literatura pode pertencer a mais do que uma categoria. A alocação da literatura científica nas várias categorias é usualmente baseada no modo ou no porquê de estarem a ser utilizadas, mas pode também ser feita com base noutras características como a originalidade, a periodicidade da publicação, o conteúdo, ou a sua posição ao longo do tempo do “fluxo de informação científica”.⁵

○ “fluxo da evidência científica” diz respeito a uma sequência de eventos que a informação científica percorre. Inicialmente surge uma ideia, que é depois desenvolvida ao longo de um período de tempo de investigação até eventualmente se tornar do conhecimento comum, podendo ainda vir a ser documentada de diferentes modos. A figura I ilustra o “fluxo da evidência científica” e distingue os diferentes tipos de literatura.^{5,6}

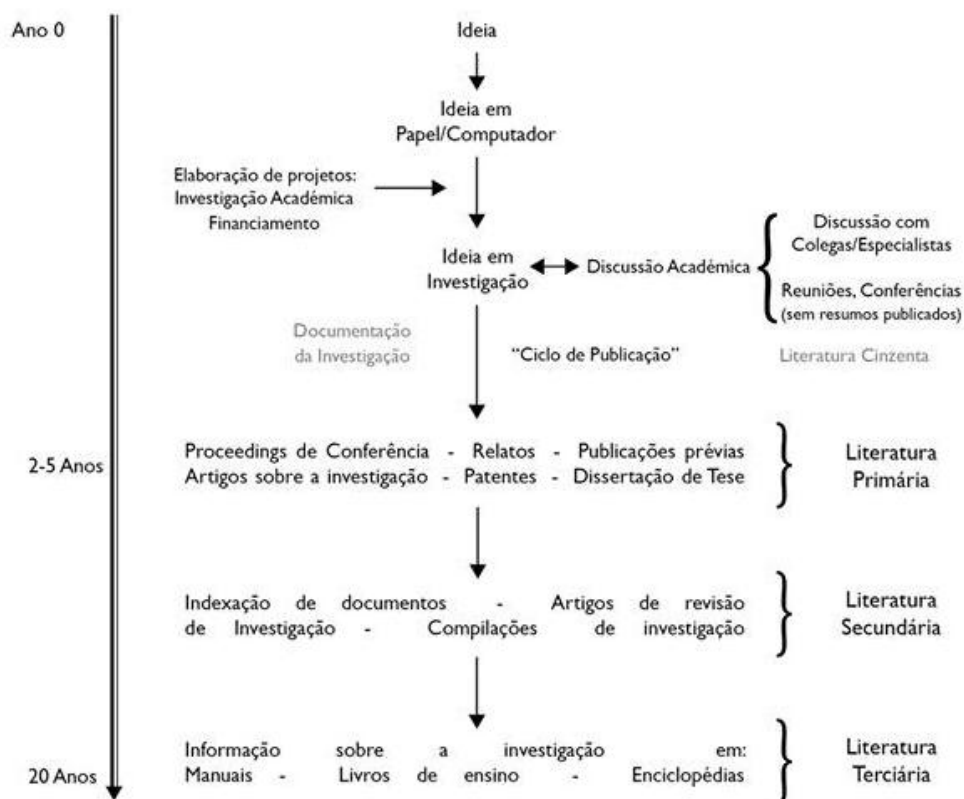


Figura I – Fluxo da Evidência Científica. Adaptado de: Rama, 2008.⁵

A MBE baseia-se maioritariamente em fontes de evidência primária e secundária. São estas que disponibilizam as ferramentas que permitem manter atuais os métodos inerentes à prática clínica, recorrendo às mais recentes descobertas científicas. Por sua vez, estas ferramentas provêm sobretudo da farmacoepidemiologia.

2. FARMACOEPIDEMIOLOGIA

Nas últimas décadas tem-se vindo a observar uma evolução notável da medicina, impulsionada, entre outros, pelas imensas opções farmacológicas que surgiram e continuam a surgir. No entanto, este progresso da indústria farmacêutica, apesar de proporcionar melhores cuidados aos doentes, contribuiu também para o aumento da capacidade de produzir danos. Na União Europeia, entre 2002 e 2011, foram retirados do mercado 19 medicamentos devido a reações adversas, tendo sido as principais causas complicações cardiovasculares, seguidas de distúrbios hepáticos e neurológicos ou psiquiátricos.⁷ A necessidade de obter e disponibilizar informação quanto ao potencial tóxico dos medicamentos também contribuiu

para o desenvolvimento da farmacoepidemiologia, apesar de hoje em dia o seu âmbito ir muito além das reações adversas.⁸

A farmacoepidemiologia é a ciência que estuda a utilização e os efeitos dos fármacos nas comunidades. Para isso, recorre à farmacologia e à epidemiologia. Assim sendo, a farmacoepidemiologia pode ser definida como a ponte de ligação entre a farmacologia – a ciência que estuda o efeito dos fármacos no Homem – e a epidemiologia – a ciência que estuda a distribuição e os determinantes das doenças na população. Por outras palavras, a farmacoepidemiologia pode ser definida como a aplicação de métodos epidemiológicos em questões farmacológicas.⁹ Assim sendo, a farmacoepidemiologia é a base para muita da evidência científica disponível, nomeadamente aquela na qual se baseia a presente dissertação. Na tabela I estão descritas as potenciais contribuições da farmacoepidemiologia.

Tabela I – Resumo das potenciais contribuições da farmacoepidemiologia para a geração de evidência científica. Adaptado de: *Strom, 2005*.⁸

Potenciais contribuições da farmacoepidemiologia
1. Informação complementar àquela obtida na fase de pré-comercialização – melhor quantificação da incidência de efeitos adversos e benéficos 1.1. Maior precisão 1.2. Estudos em populações excluídas de ensaios na fase de pré-comercialização, como idosos, crianças ou mulheres grávidas 1.3. Administração concomitante com outros medicamentos e na presença de outras doenças 1.4. Comparação dos efeitos com aqueles produzidos por outros medicamentos destinados à mesma condição
2. Nova informação não disponibilizada pelos estudos realizados na fase de pré-comercialização 2.1. Observação de efeitos adversos ou benéficos não descobertos anteriormente 2.1.1. Efeitos pouco comuns 2.1.2. Efeitos diferidos no tempo 2.2. Padrões de utilização dos fármacos 2.3. Efeitos das sobredoses 2.4. Implicações económicas da utilização dos fármacos
3. Contribuições gerais da farmacoepidemiologia 3.1. Confirmação da segurança do fármaco 3.2. Cumprimento das obrigações éticas e legais

2.1. Estudos epidemiológicos

Os estudos epidemiológicos podem ser classificados de diversas formas, de acordo com a característica em foco. Por exemplo, quando classificados com base no objetivo do

estudo, há dois grandes grupos de estudos epidemiológicos: estudos descritivos e estudos analíticos/causais.

- Estudos descritivos: Descrevem doenças e/ou exposições, com o objetivo de caracterizar a distribuição e a dinâmica de um problema em estudo e de fatores a ele potencialmente associados. Este tipo de estudos não incluem grupos controle e não testam hipóteses, geram-nas. Incluem relatos de casos, séries de casos, estudos de prevalência e estudos ecológicos.⁹⁻¹¹
- Estudos analíticos/causais: São normalmente constituídos por grupos expostos e grupos controle, e têm como objetivo confirmar ou infirmar a existência de nexos de causalidade entre o problema em estudo (efeito) e a presença (exposição) de um ou mais atributos (fatores de risco). Os estudos analíticos incluem outros dois tipos de estudos – observacionais e experimentais:^{9, 11}
 - Estudos observacionais: O investigador não tem qualquer influência na alocação dos participantes nos grupos do estudo, ou seja, as variáveis a que os sujeitos são ou foram expostos não são controladas pelo investigador. Incluem estudos de caso-controle e coorte.¹²
 - Estudos experimentais: Os participantes são alocados em grupos de exposição ou controle, de forma aleatória, pelo investigador. Dizem respeito a ensaios clínicos controlados e aleatorizados.¹³

Estes estudos epidemiológicos integram a pirâmide da evidência (figura 2). Esta pirâmide estabelece uma estrutura hierárquica de acordo com a força da evidência científica. A força de evidência aumenta à medida que se “sobem” os vários níveis da pirâmide (da base em direção ao topo).

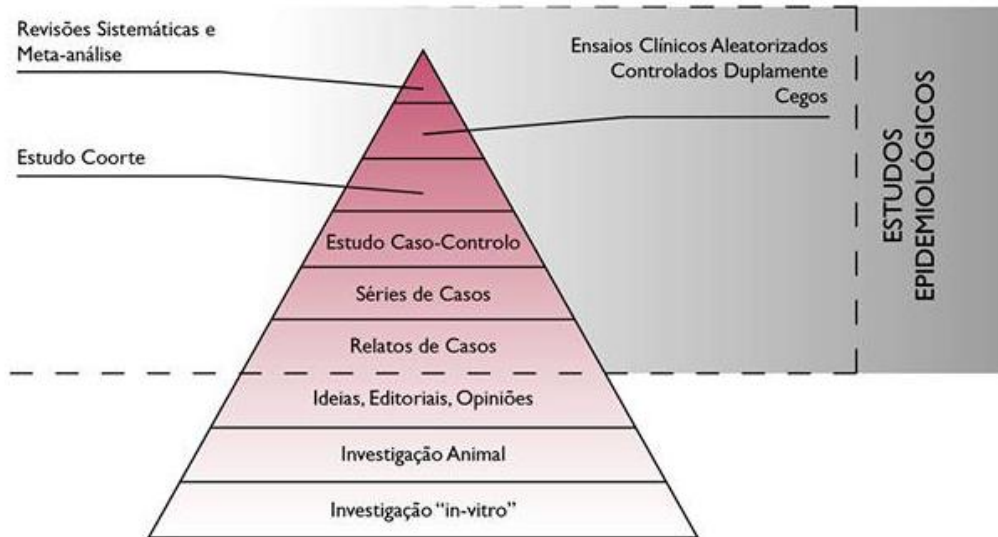


Figura 2 – Pirâmide da Evidência Científica.

Baixos níveis na pirâmide significam fraca força de evidência e consequentemente maior potencial para más interpretações de resultados. O controlo de um maior número de variáveis, especialmente presente em estudos experimentais, provém maior confiança nos resultados dos estudos e consequente mais força aos estudos. Esta relação entre o controlo das variáveis, o potencial para a má interpretação e os diferentes tipos de estudos epidemiológicos encontra-se representada na figura 3.



Figura 3 – Relação entre os vários tipos de estudos epidemiológicos, o controlo das variáveis e o potencial para a má interpretação. Adaptado de: Rama, 2008.⁵

Corroborando a disposição dos diferentes tipos de estudos na pirâmide da evidência científica (figura 2) e no esquema da figura 3, os estudos epidemiológicos podem ainda ser alocados em diferentes níveis de evidência. Estes níveis encontram-se descritos na tabela 2.

Tabela 2 – Níveis da evidência científica. Adaptado de: *Levels of Evidence*, disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.¹⁴

Nível	Tipo de evidência
I	Meta-análises de múltiplos estudos bem desenhados e controlados. Ensaio clínico aleatorizado, com poucos falsos positivos e falsos negativos.
II	Pelo menos um estudo experimental bem desenhado. Ensaio clínico aleatorizado, com vários falsos positivos e/ou falsos negativos.
III	Estudos quase-experimentais bem desenhados, incluindo estudos de corte e séries de estudos de caso-controle.
IV	Estudos não experimentais bem desenhados, tais como estudos comparativos e descritivos correlacionais e estudos de caso.
V	Relatos de casos e exemplos clínicos.

A partir destes níveis foram estabelecidos graus de recomendação, como se observa na tabela 3:

Tabela 3 – Graus de recomendação da evidência científica. Adaptado de: *Levels of Evidence*, disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.¹⁴

Grau	Hierarquização da recomendação
A	Evidência do tipo I ou conclusões consistentes a partir de vários estudos de nível II, III ou IV.
B	Evidência do tipo II, III ou IV com conclusões normalmente consistentes.
C	Evidência do tipo II, III ou IV com conclusões inconsistentes.
D	Pouca ou nenhuma evidência sistemática empírica.

Os vários tipos de evidência científica presentes na pirâmide nomeiam-se de seguida, acompanhados de uma descrição resumida das suas características.

2.1.1. Revisões sistemáticas

Uma revisão sistemática sintetiza os resultados de vários estudos disponíveis, relacionados com uma questão específica. Podem ser muito úteis para a prática clínica, na medida em que resumem a informação muitas vezes disponível acerca de um tema, e tentam explicar as diferenças nos resultados. O autor de uma revisão sistemática utiliza uma metodologia

científica reprodutível que passa por clarificar os critérios de pesquisa e seleção, com o intuito de minimizar o viés. Desta forma, é possível fazer-se a generalização dos resultados e atingir estimativas mais precisas.¹⁵

Para além das revisões sistemáticas há um outro tipo de revisões: as revisões narrativas. Estas são um tipo de publicação que descreve e discute a informação relativa a um tema específico, de um determinado ponto de vista. Não contém uma referência ao tipo de metodologia utilizado que permita a reprodução dos resultados, estando por isso sujeitas a viés de seleção e à subjetividade do autor.^{16, 17}

2.1.2. Meta-análises

Uma meta-análise está intimamente relacionada com uma revisão sistemática. Aliás, uma meta-análise é uma revisão sistemática na qual foi utilizada uma técnica estatística que combine os resultados de estudos independentes. Desta forma, aumenta-se o tamanho da amostra e o poder da evidência, analisando a heterogeneidade dos resultados e explorando a sua robustez.¹⁸

2.1.3. Ensaios clínicos aleatorizados, controlados e com ocultação

Como referido anteriormente, os ensaios clínicos recaem na categoria de estudos experimentais, estudos esses em que o investigador controla alguns fatores de enviesamento. Usualmente os participantes são alocados nos diferentes grupos do estudo (incluindo grupos controlo) de forma aleatória, originando a designação de estudos “aleatorizados”. A inclusão de grupos controlo, isto é, grupos que ao não receberem o tratamento experimental servem de comparador aos grupos que o recebem, origina a designação de “controlados”. Quando nem os participantes nem o investigador têm conhecimento da terapêutica que está a ser administrada a cada grupo, o estudo designa-se “duplamente cego” ou com “dupla ocultação”. Estas abordagens permitem que os diferentes grupos em estudo sejam comparáveis e que as variáveis de confundimento sejam minimizadas ou comuns a todos eles.¹¹

2.1.4. Estudos de coorte

A palavra-chave neste tipo de estudos é “exposição”, sendo que estes comparam grupos de indivíduos expostos a um determinado fator com grupos de indivíduos não expostos, ou grupos de indivíduos expostos a fatores distintos.

Os estudos de coorte são normalmente caracterizados como prospectivos, apesar de, na realidade, ser possível fazerem uma análise retrospectiva: quando são realizados simultaneamente à ocorrência dos efeitos em estudo, são prospectivos; quando são realizados após a ocorrência dos efeitos em estudos relativos a uma exposição anterior, executados através de registos médicos, questionários, etc., são caracterizados como retrospectivos.

A maior distinção entre estudos de coorte e de caso-controlo (abordados de seguida) é então a característica pela qual os participantes são recrutados: enquanto em estudos de coorte o recrutamento é efetuado com base na presença ou ausência de uma exposição, nos estudos de caso-controlo o recrutamento assenta na presença ou ausência de uma doença.¹¹

2.1.5. Estudos de caso-controlo

Este tipo de estudos compara grupos que apresentam uma condição em estudo com grupos que não apresentam essa mesma condição. Significa isto que a base destes estudos é a presença de uma determinada característica nos indivíduos, ao contrário dos estudos de coorte que se baseiam numa exposição. Usualmente a recolha de informação nos estudos de caso-controlo é feita retrospectivamente, isto é, depois de observada a presença de uma doença, tentam recriar-se os eventos que terão ocorrido no passado de forma a identificar fatores de risco para o desenvolvimento da doença em questão.¹¹

2.1.6. Relatos de casos clínicos e séries de casos

Relatos de casos são, como o próprio nome indica, relatos de eventos observados num doente. Descrevem, mais especificamente, o resultado da exposição a uma abordagem terapêutica, usualmente um evento adverso. Como referido anteriormente, pertencem à categoria de estudos descritivos, que ao invés de testarem hipóteses, geram-nas.¹¹

Séries de casos consistem numa coletânea de casos clínicos em que os doentes foram expostos ao mesmo fator ou apresentam um diagnóstico semelhante, de modo que os resultados clínicos sejam avaliados e descritos. Estes casos provêm normalmente do mesmo nível de cuidados de saúde (hospital, centro de saúde, etc.), mas podem ser originários de várias instituições. O número de casos clínicos que constituem uma série de casos pode variar entre dois ou três casos até centenas.^{10, 11}

2.1.7. Ideias, editoriais e opiniões

Trabalhos construídos tendo em conta as opiniões, crenças ou experiência do autor. Os editoriais são um caso mais específico, sendo construídos de acordo com o editor da revista em que são publicados.¹⁹

2.1.8. Investigação animal e investigação *in vitro*

A investigação animal e a investigação *in vitro* integram os estudos pré-clínicos. Estes estudos têm como principal objetivo obter informação acerca do potencial clínico do composto em causa – a sua eficácia – e da sua toxicidade. São ainda úteis na pesquisa de doses.

As características dos diferentes tipos de estudos epidemiológicos, mais concretamente as vantagens e desvantagens de cada um, encontram-se resumidas na tabela 4, facilitando a compreensão das posições na pirâmide da evidência científica e o grau de recomendação atribuído a cada um.

Tabela 4 – Resumo das características dos diferentes tipos de estudos epidemiológicos.^{10, 11,}

15-19

Fontes de evidência	Vantagens	Desvantagens
Revisões sistemáticas	Sintetizam informação relacionada com um tema. Reduzem os vieses. Fornecem um sumário quantitativo.	Requerem tempo para serem construídas. Não estão disponíveis para qualquer tipo de assunto. Não contêm a informação mais atualizada.
Revisões narrativas	Sintetizam informação relacionada com um tema.	Não disponibilizam a metodologia para a sua construção. Sujeitas a viés de seleção e subjetividade do autor. Fornecem normalmente um sumário qualitativo.
Meta-análises	Sintetizam informação relacionada com um tema e fornecem uma análise estatística dos resultados. Reduzem os vieses. Fornecem um sumário quantitativo.	Requerem tempo para serem construídas. Não estão disponíveis para qualquer tipo de assunto. Não contêm a informação mais atualizada.
Ensaaios clínicos aleatori-	Desenho de estudo que fornece,	Ambiente demasiado controlado

Fontes de evidência	Vantagens	Desvantagens
zados, controlados e duplamente cegos	<p>à partida, resultados com maior poder de evidência.</p> <p>Grupos de controlo para fatores de confundimento desconhecidos ou não mensuráveis.</p>	<p>para representar a realidade após a comercialização (artificial).</p> <p>Desapropriados para determinadas situações/populações, tanto por questões logísticas como éticas.</p> <p>Dispendiosos.</p>
Estudos de coorte	<p>É possível estudar múltiplos resultados e exposições incomuns.</p> <p>Menor probabilidade de ocorrer viés de seleção.</p> <p>Dados acerca da exposição menos enviesados.</p> <p>Disponibilizam informação acerca da incidência.</p>	<p>Dados acerca dos resultados clínicos possivelmente enviesados.</p> <p>Dispendiosos.</p> <p>Se realizados prospectivamente, podem levar anos a ser concluídos.</p>
Estudos de caso-controlo	<p>Permitem estudar múltiplas exposições.</p> <p>Permitem estudar doenças pouco comuns.</p> <p>Logisticamente mais fáceis e rápidos.</p> <p>Menos dispendiosos.</p>	<p>Dificuldades na seleção dos grupos controlo.</p> <p>Dados de exposição possivelmente enviesados.</p>
Relatos de casos e séries de casos	<p>Facilitam a quantificação da incidência.</p> <p>Bom gerador de hipóteses.</p> <p>Pouco ou nada dispendiosos.</p>	<p>Ausência de grupos controlo.</p> <p>Não podem ser utilizados para testar hipóteses.</p>

2.2. O relato de casos clínicos e séries de casos

A escrita e documentação de histórias clínicas têm sido realizadas já desde o tempo de Hipócrates, ou até mesmo desde a prática da medicina no antigo Egito (cerca de 1600 a.c.), com recurso ao registo em papiro.²⁰ Estes documentos eram já utilizados para serem registados casos de doentes, em que era descrita a evolução da sua condição e o que seria esperado sob determinadas circunstâncias clínicas e/ou após determinadas abordagens.²⁰ Hoje denominadas “relatos de casos clínicos”, estas narrativas servem o seu propósito na medicina como um método eficaz de transmissão de informação clínica relevante, de forma prática e sucinta.^{21, 22} William Osler, considerado o “pai da medicina moderna”, afirmou:

“Always note and record the unusual. (...) Publish it.”²³

Esta afirmação permanece válida, nomeadamente quando aplicada ao relato de casos clínicos, que representam um método viável na transmissão de informação acerca de doenças novas ou raras ou mesmo da evolução, diagnóstico, tratamento ou prognóstico de doenças.²⁴ Este tipo de estudos são normalmente a primeira linha de evidência ao fornecerem um mecanismo de registo e partilha de experiências clínicas: desde a análise do historial clínico do doente e do seu exame físico à seleção de um tratamento e ao relato dos resultados de diferentes abordagens terapêuticas.²⁵

2.2.1. Os prós e contras do relato de casos clínicos e séries de casos

Qualquer tipo de estudos apresenta as suas vantagens e desvantagens, de entre os quais o relato de casos não é exceção. As conclusões retiradas a partir de qualquer método de investigação podem estar erradas, dependendo da qualidade dos estudos realizados – e conclusões erradas podem exercer consequências graves nos cuidados de saúde dos doentes, assim como evidência científica com qualidade pode levar a grandes melhorias. Consequentemente, é de realçar a necessidade de conhecer os pontos fortes e fracos de cada tipo de estudo, assim como os casos em que melhor e pior se aplicam, para serem utilizados da forma mais correta e para se obter resultados aplicáveis.²⁶

2.2.1.1. Limitações do relato de casos clínicos e séries de casos

Como qualquer outro desenho de estudo epidemiológico, o relato de casos clínicos possui as suas limitações. O facto de apresentarem frequentemente uma natureza retrospectiva leva a que muitas vezes se encontrem incompletos, o que dificulta tirar conclusões e pode induzir em erro devido à falta de informação relevante. O baixo número de doentes envolvidos também influencia negativamente a confiança depositada nos resultados e a sua generalização. Por outro lado, a ausência de grupos controlo diminui a credibilidade das conclusões obtidas a partir deste tipo de estudos.²⁷ Aliás, a aplicação e utilidade do relato e das séries de casos não são lineares, principalmente devido a essa mesma ausência de grupos controlo. Por exemplo, se se observa a remissão da doença, por vezes é difícil inferir se ficou a dever-se ao tratamento ou simplesmente ao seu curso natural. Por outro lado, se o tratamento utilizado não parece surtir um efeito benéfico, é mais fácil defender o abandono daquele tratamento por aparentar ser prejudicial ou utilizá-lo com maior precaução.¹⁰

Conclui-se então que um relato de caso pode ser falível, e quando tal acontece as consequências podem ser graves, seja por levarem a um abandono de tratamentos que eram afinal úteis, ou por incentivarem a utilização de métodos que são, na realidade, prejudiciais.²⁷

Um mau relato de casos pode ainda induzir em concepções erradas em relação a doenças novas ou mesmo já conhecidas, como por exemplo a associação entre duas ou várias.²⁷

As principais críticas negativas ao relato de casos e séries de casos resumem-se em:

- Este tipo de evidência é menos rigorosa cientificamente do que ensaios controlados com amostras significativamente maiores;
- A sua aplicação na prática de MBE é limitada, uma vez que possuem determinadas limitações inerentes à metodologia do estudo;
- Este tipo de estudos é muitas vezes utilizado como um meio para se obter uma publicação, sem que a principal preocupação seja a qualidade do artigo e a transmissão de informação fidedigna.²⁸

2.2.1.2. Vantagens do relato de casos clínicos e séries de casos

Apesar das suas limitações e da sua baixa posição na pirâmide da evidência, há várias ocasiões em que o relato de casos é útil, senão mesmo necessário, sendo elaborados a partir da experiência clínica.²⁷

Qualquer tipo de estudo é normalmente comparado ao de posição superior na pirâmide da evidência científica: os ensaios clínicos aleatorizados são tidos como a melhor fonte de evidência. No entanto, os ensaios clínicos destinam-se maioritariamente ao estudo de intervenções com uma vasta aplicabilidade, com vista à obtenção de informação acerca dos seus riscos e benefícios.²¹ Tal como já foi referido relativamente a qualquer tipo de estudo, este também apresenta os seus pontos fracos, como a sua longa duração e os custos inerentes, ou mesmo a dificuldade da sua condução em determinadas condições, tais como na investigação em doenças raras, em populações especiais tais como grávidas, crianças e idosos, ou na comparação entre tratamentos novos e tratamentos já estabelecidos.^{25, 29} Os métodos utilizados na condução dos ensaios clínicos para controlo dos vieses prejudicam a sua validade externa. De acordo com *Vandenbroucke*:²¹

“For true intellectual advancement, i.e. in proposing new problems, new solutions, or new ideas, the hierarchy [of evidence] is of necessity reversed.”

Os ensaios clínicos aleatorizados são desenhados de forma a minimizar ao máximo qualquer tipo de viés, controlando todas as variáveis possíveis, e é esse mesmo esforço que acaba por impedir a “novidade”, o surgimento de informação inesperada.²¹ Daqui resulta a necessidade de estudos de pós comercialização – a farmacovigilância.

O relato de casos e séries de casos, pelo contrário, têm uma grande capacidade para detetar novidade e gerar novas ideias, num contexto da prática do dia-a-dia. A informação que nos fornecem é maioritariamente disponibilizada de uma forma qualitativa, em detrimento da informação quantitativa típica de outro tipo de estudos como os ensaios clínicos, mas a facilidade com que relatam um acontecimento, comum ou não, é o que dá força a este tipo de estudos.²¹

2.2.2. Aplicabilidade do relato de casos clínicos e séries de casos

O relato de casos e séries de casos em medicina podem ser divididos em dois grupos: aqueles desenvolvidos com vista à educação e garantia da qualidade, e aqueles cujo objetivo é o progresso da medicina.²¹

Casos clínicos aplicam-se na área da educação como um complemento à teoria. Ensinam os alunos como pensar e como agir, demonstrando o que acontece “no mundo real”. Já a garantia da qualidade é referente à qualidade das medidas tomadas pelo prestador de cuidados de saúde, que vai aprendendo quais as melhores medidas a tomar em cada caso, de acordo com o que foi previamente observado em casos clínicos.²¹

Já o outro grupo, relativo ao progresso da medicina, divide-se em categorias mais específicas, nomeadamente: a descrição de novas doenças; a etiologia e a identificação de efeitos adversos; o estudo de mecanismos, e a terapia e prognósticos. Aprofundando um pouco mais o último ponto devido à sua importância acrescida para o presente trabalho, pode dizer-se que “a terapia e prognósticos” se refere a várias situações. Uma delas é a possível identificação de um prognóstico baseado em casos previamente observados, isto é, diagnosticando uma determinada doença, sabe-se qual será o prognóstico mais provável. Outra das situações é a utilização de casos clínicos e séries de casos na identificação da eficácia de um tratamento, de tal forma notória e convincente que não sejam necessários mais estudos. Por fim, pode ainda referir-se a situações em que os casos clínicos e séries de casos façam incidir uma nova luz nas indicações de fármacos já conhecidos.²¹

Nesta fase começamos a entrar no cerne da questão que motivou este trabalho. De entre todas as áreas em que o relato de casos clínicos e as séries de casos se aplicam, aquelas mais diretamente relacionadas com os fármacos são as mais relevantes para a presente dissertação, nomeadamente as que se relacionam com a observação de novos efeitos de determinadas intervenções (sejam eles positivos ou negativos).

Aliás, o relato de casos apresenta um papel central na farmacovigilância, ao permitir a comunicação da ocorrência de efeitos adversos. São nomeadamente a fonte de evidência

mais utilizada para estudar a segurança de medicamentos já comercializados. Uma revisão sistemática realizada com dados da agência espanhola do medicamento analisou todos os casos de medicamentos retirados do mercado em Espanha devido a reações adversas entre 1990 e 1999. Foram identificados 22 fármacos, de entre os quais 18 foram retirados do mercado tendo por base informação fornecida por relatos de casos, séries de casos ou uma combinação de relatos de casos com ensaios clínicos aleatorizados.³⁰

A partilha de informação através do relato de casos pode mesmo tornar-se indispensável, nomeadamente em situações em que são observados eventos adversos inesperados decorrentes de determinado tratamento, ou um curso inesperado de uma doença. Várias doenças, medicamentos e novos efeitos de fármacos já conhecidos, foram descobertos graças ao relato de casos clínicos como forma de geração de hipóteses, sendo mais tarde aceites pela comunidade científica, por vezes com recurso a outros tipos de estudos que testassem a hipótese gerada.²⁵

Neste contexto, é fácil compreender que o relato de casos clínicos e séries de casos sejam essenciais na descrição da teratogenicidade de fármacos.²⁵ A ausência de grávidas da maioria dos estudos impede a disponibilização de informação suficiente que suporte a utilização de medicamentos ao longo da gravidez. O relato de casos e séries de casos apresentam um papel fundamental nestas situações.

No entanto, relatar os casos não é tudo: é necessário que tal se faça de forma consistente, gerando relatos e posteriormente séries de casos com qualidade, que suportem futuras decisões relativamente à prestação de cuidados de saúde a grávidas. Estão disponíveis alguns artigos cujos autores desenvolveram, ou defendem, uma determinada diretriz que determina qual a melhor metodologia deste tipo de estudo. No entanto, os relatos de casos continuam a ser escritos, na sua maioria, de acordo com as instruções da revista na qual poderão ser publicados.²⁶ Denota-se aqui uma falha na geração da evidência, uma vez que relatos de casos escritos com qualidade se traduzem numa boa fonte, principalmente em populações com tamanha lacuna em termos de evidência científica como é o caso de grávidas. Assim sendo, um método sistemático e otimizado, como aquele que será aqui proposto, demonstra-se não só útil, mas mesmo necessário para uma prestação de cuidados de saúde com qualidade, ao disponibilizar fontes de informação fidedignas aos prestadores desses mesmos cuidados.

OBJETIVOS



Esta dissertação baseia-se no pressuposto de que:

1. Relatos de casos clínicos e séries de casos são uma fonte de evidência científica.
2. Relatos de casos clínicos e séries de casos possuem os seus pontos fortes e fracos, assim como as suas vantagens e desvantagens, não deixando de ocupar o seu lugar na MBE como fonte de evidência científica fiável.
3. Apesar de ocuparem o último degrau na pirâmide da evidência científica, relatos e séries de casos clínicos são especialmente úteis em determinadas situações, nomeadamente:
 - Descrição de novas doenças;
 - Reconhecimento e etiologia de efeitos adversos;
 - Estudo de mecanismos;
 - Terapia e prognósticos;
 - Educação;
 - Garantia de qualidade.²¹

Sendo o cerne da presente dissertação o ponto “terapia e prognósticos”.

4. Para a geração de evidência científica baseada em relatos e séries de casos clínicos é necessário que os relatos publicados tenham qualidade, de forma a garantir a disponibilização de evidência científica forte e a máxima minimização de viés.
5. Fontes de evidência científica mais fortes, nomeadamente ensaios clínicos controlados e aleatorizados, não permitem a inclusão de determinadas populações nos estudos.
6. Estas populações carecem de informação que suporte a decisão de utilização de medicamentos e dispositivos médicos nas suas condições clínicas.

7. Grávidas constituem uma das populações em que se observa uma grande lacuna relativamente a dados científicos que suportem a utilização de medicamentos e dispositivos médicos na sua situação.
8. Os relatos e séries de casos clínicos são úteis na geração de evidência científica para populações cuja participação em estudos controlados é geralmente evitada por levantar questões eticamente complexas e dificultar a realização desses mesmos estudos.

Objetivo geral

Considerando que os relatos e séries de casos clínicos são especialmente úteis em determinadas situações, apesar de ocuparem o último degrau na pirâmide da evidência científica, e que as grávidas constituem uma das populações em que se observa uma grande lacuna relativamente a dados científicos que suportem a utilização de medicamentos, o cerne da presente dissertação incidirá sobre situação da “terapia e prognósticos” nesta população, para:

- Desenvolver um método otimizado para o relato casos clínicos e de séries de casos de grávidas, com a finalidade de disponibilizar uma base comum para a construção de relatos relacionados com esta população de grávidas, para que estes contenham a informação relevante do caso clínico em questão e assim seja possível tirar conclusões robustas que possam posteriormente ser aplicadas na tomada de decisões em casos semelhantes.

Objetivos específicos

Parte 1

Identificar diretrizes para a escrita e publicação de relatos de casos e séries de casos.

Parte 2

Analisar casos clínicos de grávidas expostas a medicamentos.

Parte 3

Desenvolver um método otimizado para o relato de casos e séries de casos de grávidas expostas a medicamentos.

MÉTODOS



Parte I

Diretrizes para a escrita e publicação de relatos de casos e séries de casos

PubMed

Deu-se início à investigação recorrendo à *Medline*, através da plataforma de pesquisa *PubMed*, com o objetivo de encontrar informação relacionada com a metodologia recomendada para o relato de casos clínicos e séries de casos.

A **Fase A** consistiu numa pesquisa por assunto através da conjugação dos termos “*evidence based medicine*” do *MeSH* e “*case reports*” como tipo de publicação.

De seguida enveredou-se pelos artigos sugeridos no separador “*Titles with your search items*”, artigos esses que continham no título as palavras-chave constituintes da equação de pesquisa – **Fase B**.

Após uma seleção de artigos correspondentes às necessidades deste projeto, prosseguiu-se para a **Fase C** em que foi feita a análise de outros artigos com esses relacionados através do separador “*Related citations in PubMed*”. Esta opção da *PubMed* permite a pesquisa de artigos relacionados com aquele que se está a analisar, através da identificação de termos *MeSH* em comum.

A **Fase D** da pesquisa consistiu na análise da lista de termos *MeSH* dos artigos obtidos anteriormente, de forma a serem posteriormente compilados. De entre esses termos, identificaram-se aqueles considerados mais diretamente relacionados com o este projeto – **Fase E**.

Na **Fase F** os termos *MeSH* identificados foram conjugados um a um com o termo “*case reports*”. Obtiveram-se várias equações de pesquisa, e analisaram-se os resultados das mesmas.

O resumo das várias fases da estratégia de pesquisa encontra-se disponível na figura 4.

Fase A	20Mar14
• Construção da esquação de pesquisa "(<i>Case Reports</i> [Publication Type]) AND <i>Evidence-Based Medicine</i> [Mesh]"	
Fase B	20Mar14
• Utilização dos termos da equação de pesquisa no título através da opção "Titles with your search items"	
Fase C	20Mar14
• Utilização da ferramenta "Related citations in PubMed" relacionados com artigos obtidos na opção B	
Fase D	
• Análise da lista de termos MeSH dos artigos obtidos nas opções B e C	
Fase E	7Jul14/8Jul14
• Seleção dos termos MeSH relevantes para os objetivos da pesquisa deste trabalho	
Fase F	7Jul14/8Jul14
• Conjugação dos termos MeSH recolhidos na opção D com "" <i>Case Reports</i> " [Publication Type]	

Figura 4 – Fases da pesquisa na PubMed.

b-on

Na biblioteca *online b-on*, foi realizada uma pesquisa recorrendo a dois métodos:

1. Pesquisa no título por "case report" e em qualquer campo por "methodology";
2. Pesquisa no título por "case report" e "methodology".

A pesquisa foi realizada a 4 de Julho de 2014.

Revistas Científicas

Um outro método utilizado para a pesquisa de diretrizes para a escrita de relatos de casos e de séries de casos consistiu na visita ao *website* de revistas científicas e respetivas instruções para os autores. A seleção das revistas foi feita com base no âmbito das mesmas, assim como na identificação daquelas que proporcionaram artigos que respondiam às questões colocadas na presente dissertação.

Parte 2

Casos clínicos de grávidas expostas a medicamentos

Através do Serviço de Reprodução Humana, acedeu-se a dados clínicos e farmacológicos de grávidas expostas a medicamentos. Não foi feita a análise direta dos processos, mas antes uma análise da compilação dos dados já utilizados para outros estudos, sem que a identificação das doentes fosse possível. Contudo, foi obtido previamente um parecer positivo por parte da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra para a execução deste projeto, com a referência CE-076/2014, disponível no anexo I.

O acesso a esta informação permitiu:

- Identificação de informação considerada relevante nos processos clínicos das diferentes situações analisadas, esteja ela presente ou não;
- Foco em casos clínicos de grávidas com depressão, como exemplo da adaptação do método para o relato de casos a uma única condição, de forma a demonstrar a inclusão dos dados clínicos e farmacológicos relevantes para esta condição especificamente.

Parte 3

Método otimizado para o relato de casos e séries de casos de grávidas expostas a medicamentos

Para o desenvolvimento do método otimizado proposto, conjugou-se a informação obtida a partir das diretrizes encontradas na literatura científica e nas recomendações das revistas científicas aos autores para publicação de relatos de casos e/ou séries de casos, com a informação demográfica, clínica e farmacológica identificada e considerada relevante em casos clínicos de grávidas.

RESULTADOS



Parte I

Diretrizes para a escrita e publicação de relatos de casos e séries de casos

I.1. O RELATO DE CASOS CLÍNICOS NA LITERATURA CIENTÍFICA _____

O relato de casos apresenta a sua utilidade no mundo da MBE e merece o seu lugar na literatura científica como fonte de evidência.

O principal uso atribuído ao relato de casos prende-se com a notificação de (suspeitas de) reações adversas a medicamentos e dispositivos médicos. Trinta por cento da literatura primária publicada acerca de reações adversas consiste em relatos de casos.³¹ A farmacovigilância encontra-se intimamente relacionada com o relato e séries de casos, sendo estes uma fonte de evidência adequada à disseminação de informação pouco comum: aquela informação que usualmente apenas é observada na prática clínica, em casos esporádicos, e que por isso mesmo muito facilmente escapa aos processos de deteção dos estudos pré-clínicos e clínicos. E enquanto os ensaios clínicos tendem a diminuir ao longo da “vida” de um medicamento, o relato de casos e séries de casos continuam, como foi demonstrado por um estudo realizado nos Estados Unidos da América, em que um grupo de investigadores se propôs a analisar reações adversas notificadas desde 1998 até 2013. Uma das várias observações que fizeram consistiu na análise do período de tempo passado após Autorização de Introdução no Mercado (AIM) que diferentes estudos eram ainda realizados. Ensaio clínicos foram realizados até 18 anos após AIM, com uma média de 3 anos. Por outro lado, relatos de casos foram realizados até 26 anos após AIM, com uma média de 7,5 anos.³²

No entanto, e como já foi referido, o alerta para reações adversas não é, de forma alguma, a única função do relato de casos e séries de casos. O relato de casos e séries de casos propõem-se à transmissão de informação, seja esta baseada em resultados clínicos positivos ou negativos, capaz de estimular o progresso na área da saúde. Serem a primeira linha de evidência científica significa serem a ferramenta mais prática e mais próxima aos profissionais de saúde para relatarem um acontecimento que observaram durante o exercício da

sua profissão. Este acontecimento não tem obrigatoriedade de consistir numa reação adversa – pode, aliás, ser o relato de um resultado clínico positivo, como uma terapêutica que se provou eficaz. Por outro lado, ao contrário do exigido por diversas revistas e defendido por alguns autores, o relato e séries de casos podem descrever acontecimentos comuns. Não há a necessidade de apenas narrarem a novidade. No entanto, este fator continua a ser um dos critérios de aceitação para publicação por parte de algumas revistas, como demonstrado na tabela 7.

Com a observação da figura 5 denota-se um aumento do número de publicações de relatos de casos ao longo dos últimos 78 anos. O último aumento do número de publicações que se pode observar começou por volta do ano 2000, em que esse número rondava os 40.000, até que, a partir de 2008, o número de publicações parece ter atingido um *plateau* acima das 50.000. Em 2013 observou-se uma nova diminuição – será uma diferença irrelevante, ou estaremos na presença do início de uma nova descida do número de publicações?

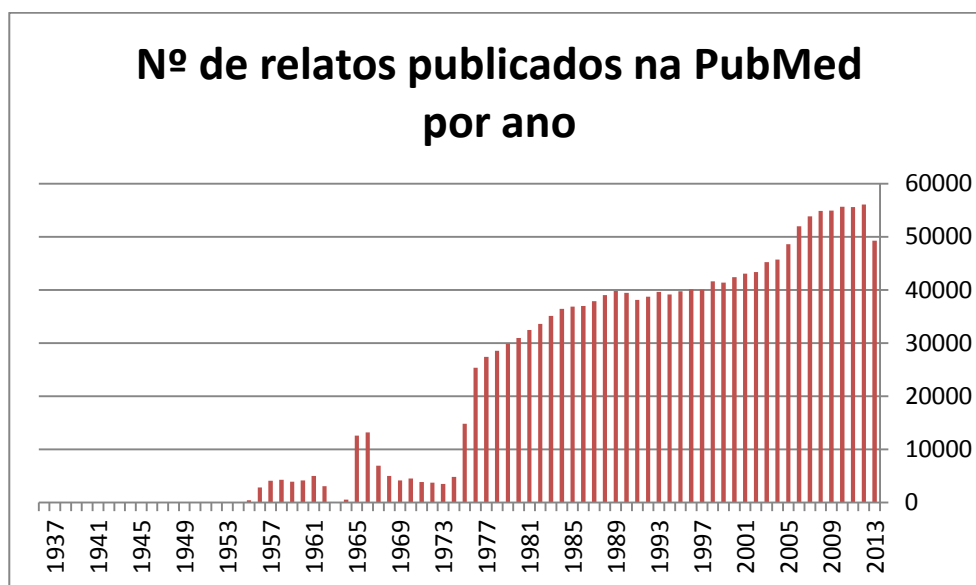


Figura 5 – Número de relatos de casos publicados por ano e disponíveis na *Medline*, desde 1938 ao ano presente.

Pode-se observar um “vale” entre 1967 e 1974 indicador da diminuição da publicação, em consistência com uma má reputação gerada em torno do relato e séries de casos na década de 70. No entanto, a partir dos anos 80, várias revistas alteraram a sua posição quanto ao relato de casos, permitindo a sua publicação mesmo que apenas na secção de “cartas ao editor”.³³ Este facto é corroborado pelo gráfico, em que se denota um aumento no número de publicações bastante significativo a partir da segunda metade da década de 70.

Este fenômeno relacionado com a variação do número de relatos de casos publicados naquela época é abordado seguidamente.

1.1.1. A qualidade do relato de casos clínicos e séries de casos

Apesar de sempre terem tido o seu papel na medicina, e de serem até uma das mais antigas fontes de evidência, o relato de casos e séries de casos parecem ter caído em desuso a partir da década de 70. Editores de diversas revistas científicas passaram a classificar este tipo de evidência como pouco robusta e científica, e a sua publicação diminuiu significativamente. Aliás, com o aparecimento da MBE começou a ser dada cada vez mais importância a estudos com grandes amostras, como ensaios clínicos controlados e aleatorizados ou outro tipo de estudos mais fortes que o relato de casos, que aumentassem o fator de impacto das revistas.³³ O fator de impacto é uma medida quantitativa que traduz a frequência, em média, com que cada artigo de uma determinada revista é citado, num intervalo de tempo.³⁴ Aparentemente, a publicação de casos clínicos tem tendência a baixar o fator de impacto uma vez que são bastante menos citados pelos autores quando comparados com revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos de coorte e estudos de caso-controlo.^{29, 35} Um exemplo de uma revista que reflete esta realidade é o da *American Journal of Psychiatry and Archives of General Psychiatry*, que ao longo da década de 80 reduziu a publicação de relatos de casos de 17,4% para 2,4% e aumentou a de estudos com métodos mais sistemáticos e com metodologias bem delineadas de 50% para 82,4%.^{33, 36}

No entanto, já na década de 90, observa-se um interesse renovado na publicação de casos clínicos, com diversas revistas a disponibilizarem novos espaços para este fim (aparte das cartas ao editor que algumas permitiam).³³ De acordo com *Nissen e Wynn*³³, as possíveis causas para este novo interesse súbito prendem-se com:

1. Um novo fascínio por narrativas e investigação qualitativa, principalmente nas áreas de medicina geral e psiquiatria.
2. Uma nova noção de que, apesar de inicialmente vistos com ceticismo, os relatos de casos e séries de casos têm a sua função e são necessários na medicina, principalmente para detetar novidades e gerar hipóteses.²¹
3. Um interesse acrescido, nas décadas de 80 e 90, pelos relatos de casos e séries de casos na área da psicoterapia.³⁷
4. O lançamento em 1998 pelo *Lancet* de um novo tipo de artigo: “*evidence-based cased report*”, cujo objetivo seria incentivar a utilização da evidência científica na prática clínica

– ao invés de descrever descobertas, o objetivo é o relato do processo de diagnóstico ou terapêutica.³⁸

5. O facto de relatos de casos e séries de casos serem intuitivos, despertarem interesse naturalmente e serem de fácil leitura.
6. Disseminação da publicação *online*: provavelmente o fator que exerceu maior influência.
7. Um novo foco em doenças raras.

Depois de reconhecido o valor do relato e séries de casos, é necessário identificar os pontos que lhes conferem maior vulnerabilidade. Segundo *Raymond de Vries* e *Trudo Lemmens*:

“We find EBM to be flawed, not because it fails to be scientific, but because—like all sciences—it imports the biases of researchers and clinicians.”³⁹

No seu artigo *“The social and cultural shaping of medical evidence: Case studies from pharmaceutical research and obstetric science”³⁹*, é discutido o papel das companhias farmacêuticas na realização de estudos e na publicação dos seus resultados, de acordo com os seus interesses. Por outro lado, é ainda avaliada a influência cultural na geração de evidência científica, recorrendo ao exemplo dos Países Baixos relativamente ao local que consideram mais indicado para a realização de partos (partos realizados em casa são comuns e considerados uma boa opção, quando se considera que a gravidez é livre de riscos).

Conclui-se que a geração de evidência científica é manipulada por aqueles que financiam os estudos quando tal é do seu interesse. Duas análises recentes da literatura científica provaram que quando os estudos são patrocinados pela indústria farmacêutica, a probabilidade dos resultados beneficiarem o promotor é maior do que quando se trata de estudos independentes.³⁹⁻⁴¹ Conclui-se ainda que as ideologias de cada um influenciam os resultados e as percepções retiradas dos estudos realizados: a análise de estudos cujo objetivo seria comparar a segurança dos partos realizados em casa com os partos realizados com o apoio de um obstetra, revela que os defensores dos partos realizados em casa realçam a segurança desse método, enquanto os profissionais de saúde que adotam uma posição contra esta prática tentam fornecer evidência científica que realce a sua falta de segurança.³⁹

Assim sendo, atribui-se a maior falha do relato e séries de casos ao viés de publicação, que consiste na tendência para a publicação de estudos baseada na direção ou força dos resultados.^{42, 43} Há uma grande influência exercida pelos investigadores e pelos seus interesses e convicções pessoais. Segundo um estudo realizado com o objetivo de avaliar o impacto

de relatos e séries de casos que descreviam tratamentos inovadores, há uma forte tendência para publicar resultados positivos. Aliás, apenas 5% dos relatos de casos e 10% das séries de casos descreviam tratamentos falhados.²⁹

Algumas das falhas anteriormente descritas não podem ser controladas externamente, estando intimamente relacionadas com o discernimento de cada um. Por outro lado, e como já foi referido anteriormente, um ponto crucial na apresentação de relatos e séries de casos é a apresentação de informação fidedigna e completa, caso contrário o valor desses mesmos relatos e séries de casos fica comprometido. O recurso a diretrizes controla este fator, mas nem todos os autores seguem o mesmo método e mesmo diferentes revistas pedem diferentes estruturas e informação para a publicação de estudos deste tipo. Há uma necessidade inegável de diretrizes. Por exemplo, em 2004 a *International Society for Pharmacoepidemiology* (ISPE) reuniu um grupo de trabalho para examinar as diretrizes existentes para a publicação de relatos de casos de eventos adversos. Este grupo de trabalho acabou por fazer uma compilação dos elementos cuja abordagem é recomendada aquando da publicação de eventos adversos como relatos ou séries de casos.⁴⁴

Já um outro estudo realizado com o objetivo de avaliar a fiabilidade e integridade de relatos de casos de reações adversas, recorrendo à base de dados de farmacovigilância da *Pfizer*, comparou a informação contida nos relatos com aquela exigida pelas diretrizes já existentes e elaboradas pela ISPE e *International Society for Pharmacovigilance* (ISoP). O estudo concluiu que nenhum dos relatos abordava os 27 pontos exigidos pelas diretrizes e que a qualidade dos artigos não se alterou entre 2005 e 2008 (anos ao longo dos quais foram pesquisados os 100 relatos de casos avaliados, 25 por ano). Concluiu ainda que os relatos publicados em revistas pouco especializadas falhavam mais na apresentação de informação necessária para uma correta compreensão dos resultados.⁴⁵

O respeito pelas diretrizes e o cumprimento das suas indicações são cruciais para a construção de relatos de qualidade, cujas conclusões sejam fidedignas e aplicáveis e que tragam, assim, uma mais-valia aos profissionais de saúde interessados. Esta convicção não se aplica apenas a relatos e séries de casos de reações adversas, mas a relatos e séries de casos aplicados às mais diversas situações, com o propósito comum de acrescentar informação útil à evidência científica disponível.

1.1.2. Os problemas inerentes ao relato de casos e séries de casos

A qualidade de um artigo na perspetiva da MBE depende da sua validade interna e externa, assim como da relevância dos seus dados estatísticos. Os estudos científicos devem

apresentar validade interna para garantir robustez aos seus resultados, e validade externa para provar a possibilidade de extrapolação para a população. Enquanto, por exemplo, os ensaios clínicos aleatorizados garantem mais facilmente a validade interna (ao controlarem os viés e as variáveis de confundimento), apresentam a sua validade externa mais diminuída uma vez que a seleção dos participantes é feita de forma muito restrita, assim como é extremamente controlado o “ambiente” do ensaio. Por outro lado, a validade interna está mais em causa no caso de estudos observacionais, estando os resultados destes mais sujeitos a viés e a variáveis de confundimento.⁴⁶

Um viés, por definição, consiste num desvio da verdade. O viés de seleção, por exemplo, diz respeito à dificuldade de comparação de diferentes grupos do estudo. Naturalmente está mais relacionado com outro tipo de estudos observacionais que não relatos de casos, como estudos de coorte ou de caso-controlo. As variáveis de confundimento dizem respeito a fatores que influenciam o que se está a tentar provar, como quando se tenta avaliar a relação de uma exposição a um resultado clínico, mas na realidade se mede o efeito de um terceiro fator.⁴⁶

Já outros tipos de viés, como o de informação ou o de publicação, podem estar mais frequentemente presentes no relato e séries de casos. O viés de informação diz respeito a uma identificação incorreta de uma exposição e/ou resultado clínico. A má colheita de dados é um viés de informação que pode originar conclusões erradas e ter consequências graves.⁴⁶ Por sua vez, o viés de publicação traduz-se na tendência para se publicar o resultado que se espera obter. Há uma forte propensão para a publicação de resultados positivos pelo relato e séries de casos.²⁹ A própria indústria é responsável por esta falha na evidência científica, numa tentativa de publicar ensaios cujos resultados lhe sejam favoráveis. Por outro lado, mesmo os investigadores podem influenciar a transmissão da informação devido a crenças pessoais – influência cultural.³⁹

Apesar da sua posição na pirâmide da evidência, o relato de casos e séries de casos variam imenso entre si no que toca a qualidade, e o importante é exatamente garantir que são construídos da forma mais consistente possível. Os vieses devem ser evitados ao máximo, assim como a parcialidade.

1.2. RESULTADOS DA PESQUISA

PubMed

A **Fase A** da pesquisa na *PubMed* revelou-se muito sensível e pouco específica, isto é, obteve-se um grande número de resultados (882), mas que não correspondiam no todo ao que se pretendia: diretrizes para a construção de relatos de casos e de séries de casos para publicação, e não exemplos de relatos de casos publicados.

Seguiu-se para a **Fase B**, em que se pesquisaram artigos que continham no título os termos da pesquisa. A partir dos artigos obtidos com esta estratégia, analisaram-se também os artigos disponibilizados como relacionados com esses (**Fase C**). Com a conjugação destes dois métodos de pesquisa obtiveram-se 55 artigos considerados relevantes.

A análise dos termos *MeSH* de cada artigo na **Fase D** originou uma lista de 145 termos, disponível no anexo 2. Após a seleção dos termos considerados relevantes para o objetivo desta pesquisa, obteve-se uma lista de 23 termos *MeSH* (**Fase E**), disponíveis na tabela 5.

Tabela 5 – Termos *MeSH* selecionados da lista inicialmente obtida, após respetiva consulta na página de cada artigo na *PubMed*. Os termos estão ordenados por frequência, isto é, pelo número de vezes que foram obtidos após a compilação dos resultados de todos os artigos.

Termos <i>MeSH</i>	Nº de Repetições
<i>Evidence-Based Medicine</i>	35
<i>Research Design</i>	8
<i>Adverse Drug Reaction Reporting Systems/standards</i>	4
<i>Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions</i>	4
<i>Practice Guidelines as Topic</i>	4
<i>Guideline Adherence / Guidelines</i>	3
<i>Publication Bias</i>	3
<i>Cross-Sectional Studies</i>	2

Termos <i>MeSH</i>	Nº de Repetições
<i>Data Collection/methods / standards</i>	2
<i>Epidemiologic Research Design*</i>	2
<i>Risk Assessment</i>	2
<i>Treatment Outcome</i>	2
<i>Decision Support Techniques*</i>	1
<i>Forecasting</i>	1
<i>Medical History Taking</i>	1
<i>Obstetrics</i>	1

Resultados

Termos MeSH	Nº de Repetições	Termos MeSH	Nº de Repetições
Pharmacoepidemiology*	1	ting*	
Population Surveillance	1	Qualitative Research*	1
Pregnancy	1	Research	1
Product Surveillance, Postmarke-	1	Women's Health	1

A partir da lista obtida na **Fase E**, prosseguiu-se para a **Fase F**: cada termo MeSH foi conjugado com o termo ""Case Reports" [Publication Type]". As diferentes equações de pesquisa utilizadas e respectivos resultados encontram-se na tabela 6.

Tabela 6 – Lista das equações de pesquisa utilizadas e respectivos resultados.

Termo MeSH conjugado	Equação de pesquisa	Nº. de resultados
Research Design	(("Case Reports" [Publication Type])) AND ("Research Design/methods"[Mesh] OR "Research Design/standards"[Mesh])	45
Adverse Drug Reaction Reporting Systems	("Case Reports" [Publication Type]) AND "Adverse Drug Reaction Reporting Systems"[Mesh]	204
Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions	("Case Reports" [Publication Type]) AND "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Majr]	16964
Practice Guidelines as Topic	(("Case Reports" [Publication Type])) AND "Practice Guidelines as Topic"[Majr]	260
"Practice Guideline" [Publication Type] OR "Guideline" [Publication Type]	(("Practice Guideline" [Publication Type]) OR "Guideline" [Publication Type]) AND "Case Reports" [Publication Type]	81
Guideline Adherence	("Case Reports" [Publication Type]) AND "Guideline Adherence"[Mesh]	167
Publication Bias	("Case Reports" [Publication Type]) AND "Publication Bias"[Mesh]	4
Cross-Sectional Studies	(("Case Reports" [Publication Type])) AND "Cross-Sectional Studies"[Majr]	2
Data Collection	("Case Reports" [Publication Type]) AND ("Data Collection/methods"[Majr])	301
Epidemiologic Research Design	("Case Reports" [Publication Type]) AND "Epidemio-	39

Termo MeSH conjugado	Equação de pesquisa	Nº. de resultados
	<i>logic Research Design</i> "[Majr]	
<i>Risk Assessment/methods</i> "[Mesh] OR " <i>Risk Assessment/standards</i> "[Mesh]	("Case Reports" [Publication Type]) AND (" <i>Risk Assessment/methods</i> "[Mesh] OR " <i>Risk Assessment/standards</i> "[Mesh])	194
<i>Treatment Outcome</i>	("Case Reports" [Publication Type]) AND " <i>Treatment Outcome</i> "[Majr]	213
<i>Decision Support Techniques</i>	("Case Reports" [Publication Type]) AND " <i>Decision Support Techniques</i> "[Majr]	125
<i>Forecasting</i>	("Case Reports" [Publication Type]) AND " <i>Forecasting</i> "[Majr]	12
" <i>Medical History Taking/methods</i> "[Mesh] OR " <i>Medical History Taking/standards</i> "[Mesh]	("Case Reports" [Publication Type]) AND (" <i>Medical History Taking/methods</i> "[Mesh] OR " <i>Medical History Taking/standards</i> "[Mesh])	205
<i>Obstetrics</i>	("Case Reports" [Publication Type]) AND " <i>Obstetrics</i> "[Mesh]	151
<i>Pharmacoepidemiology</i>	("Case Reports" [Publication Type]) AND " <i>Pharmacoepidemiology</i> "[Mesh]	7
<i>Population Surveillance</i>	("Case Reports" [Publication Type]) AND " <i>Population Surveillance</i> "[Majr]	108
<i>Pregnancy</i>	("Case Reports" [Publication Type]) AND " <i>Pregnancy</i> "[Majr]	5800
<i>Product Surveillance, Postmarketing</i>	("Case Reports" [Publication Type]) AND " <i>Product Surveillance, Postmarketing</i> "[Majr]	85
<i>Qualitative Research</i>	("Case Reports" [Publication Type]) AND " <i>Qualitative Research</i> "[Majr]	9
" <i>Research/methods</i> "[Mesh] OR " <i>Research/standards</i> "[Mesh](*)	("Case Reports" [Publication Type]) AND (" <i>Research/methods</i> "[Mesh] OR " <i>Research/standards</i> "[Mesh])	179
<i>Research Report</i> (*)	("Case Reports" [Publication Type]) AND " <i>Research Report</i> "[Mesh]	8
<i>Women's Health</i>	("Case Reports" [Publication Type]) AND " <i>Women's Health</i> "[Majr]	100

(*) Estes termos foram pesquisados por serem relacionados com "Qualitative Research"

Esta estratégia de pesquisa originou 51 resultados relevantes. A estratégia de pesquisa utilizada e os respectivos resultados das diferentes Fases encontram-se descritos na figura 6.

Resultados

Fase A	20Mar14	• Construção da esquadra de pesquisa "(<i>"Case Reports"</i> [Publication Type]) AND <i>"Evidence-Based Medicine"</i> [Mesh]"	882 resultados
Fase B	20Mar14	• Utilização dos termos da equação de pesquisa no título através da opção <i>"Titles with your search items"</i>	} 55 resultados
Fase C	20Mar14	• Utilização da ferramenta <i>"Related citations in PubMed"</i> relacionados com artigos obtidos na opção B	
Fase D		• Análise da lista de termos <i>MeSH</i> dos artigos obtidos nas opções B e C	
Fase E	7Jul14/8Jul14	• Seleção dos termos <i>MeSH</i> relevantes para os objetivos da pesquisa deste trabalho	23 termos MeSH
Fase F	7Jul14/8Jul14	• Conjugação dos termos <i>MeSH</i> recolhidos na opção D com <i>"Case Reports"</i> [Publication Type]	51 resultados

Figura 6 – Resumo da estratégia de pesquisa utilizada na *PubMed* e respetivos resultados de cada Fase.

b-on

Tal como sucedido inicialmente na *Medline*, a pesquisa na *b-on* revelou-se muito sensível e pouco específica. A maior parte dos artigos obtidos continham relatos de casos, em vez de sugerirem metodologias para a sua construção/publicação.

Dada a fraca qualidade dos resultados obtidos para as questões levantadas na presente dissertação, os resultados da pesquisa na *b-on* não foram utilizados.

Revistas Científicas

Os resultados da consulta aos *websites* das revistas científicas e respetivas instruções aos autores para a publicação de relatos de casos e de séries de casos encontram-se compilados na tabela 7.

Nome da Revista (Fator de Impacto para 2013)	Resumo	Especificações para o título	Introdução	Apresentação do caso	Discussão	Conclusão	Não impõe uma estrutura	Consentimento informado	Apenas descrições originais	Limites	Outras especificações
Lancet (29,207)	✓	✓					✓	✓		600 palavras 5 referências 2 imagens	Pelo menos um dos profissionais de saúde que contactou com o doente deve fazer parte dos autores.
Journal of Medical Case Reports (0,400)	✓	✓	✓	✓ Informação demográfica Historial médico Sinais e sintomas Testes Tratamentos/intervenções	✓ (opcional)	✓		✓		15 referências	
BMC Medical Research Methodology (2,170)	✓	✓	✓	✓ Referência à literatura Informação demográfica Historial médico Sinais e sintomas Testes Tratamentos/intervenções		✓		✓			

Nome da Revista (Fator de Impacto para 2013)	Resumo	Especificações para o título	Introdução	Apresentação do caso	Discussão	Conclusão	Não impõe uma estrutura	Consentimento informado	Apenas descrições originais	Limites	Outras especificações
BMC Informatics and Decision Making (1,500)	✓	✓	✓	✓ Referência à literatura Informação demográfica Historial médico Sinais e sintomas Testes Tratamentos/intervenções		✓		✓			
Biomedical Imaging Intervention Journal (?)	✓	✓	✓	✓ (implícito)	✓	✓		✓ (se for disponibilizada informação que possa identificar o doente)	✓	8 referências 3 autores	
Journal of the Royal Society of Medicine (1,717 para 2012)	✓	✓					✓	✓ (se for disponibilizada informação que possa identificar o doente)		1000 palavras 10 referências 2 tabelas ou figuras	
Pharmacoepidemiology and Drug Safety (3,172)	✓	✓					✓	✓		1500 palavras 15 referências 1 tabela 1 figura	

Nome da Revista (Fator de Impacto para 2013)	Resumo	Especificações para o título	Introdução	Apresentação do caso	Discussão	Conclusão	Não impõe uma estrutura	Consentimento informado	Apenas descrições originais	Limites	Outras especificações
Pharmacotherapy (2,204)	✓	✓	✓ (implícito)	✓ (implícito)	✓ (implícito)	✓ (implícito)			✓	3500 palavras 35 referências	Utilização de um algoritmo de causalidade em relatos de eventos adversos ou interações. Apenas publicados <i>online</i> Revisão da literatura obrigatória
QJM – An International Journal of Medicine (2,461)							✓	✓ (se for disponibilizada informação que possa identificar o doente)		600 palavras 6 referências 1 tabela ou 1 imagem	Inclusão obrigatória de um resumo do relato com um máximo de 50 palavras: <i>Learning Point for Clinicians</i> .
Respiratory Care (1,840)	✓	✓	✓	✓	✓			✓ (se for disponibilizada informação que possa identificar o doente)			Apenas publicados <i>online</i> ; Um profissional de saúde que contactou com o doente deve fazer parte dos autores ou escrever uma carta em que concorde com o descrito no relato.
WMJ – Wisconsin Medical Society (?)	✓						✓	✓ (se for disponibilizada informação que possa identificar o doente)		2000 palavras 15 referências 3 tabelas, figuras ou caixas	

Nome da Revista (Fator de Impacto para 2013)	Resumo	Especificações para o título	Introdução	Apresentação do caso	Discussão	Conclusão	Não impõe uma estrutura	Consentimento informado	Apenas descrições originais	Limites	Outras especificações
Yonsei Medical Journal (1,263)		✓	✓	✓	✓					1000 palavras 20 referências 9 autores 3 tabelas ou figuras	
Annals of Internal Medicine (16,104)			✓	✓ (implícito)	✓			✓ (se for disponibilizada informação que possa identificar o doente)		600 palavras 5 referências 5 autores	
Canadian Journal of Emergency Medicine (1,501)	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	1000-2000 palavras	
Clinical Case Reports (?)	✓		✓	✓ Exames Diagnóstico diferencial Investigações Tratamento Resultados clínicos Follow-up	✓			✓		1000-3000 palavras	
Journal of Obstetric, Gynecologic &	✓							✓ (se for disponibilizada informação que	✓		Remete para as orientações do CARE.

Nome da Revista (Fator de Impacto para 2013)	Resumo	Especificações para o título	Introdução	Apresentação do caso	Discussão	Conclusão	Não impõe uma estrutura	Consentimento informado	Apenas descrições originais	Limites	Outras especificações
Neonatal Nursing (1,195)								possa identificar o doente)			
American Journal of Obstetrics and Gynecology (3,973)	✓	✓	✓	✓	✓			✓		700 palavras	Apenas publicados no website.
Human Reproduction (4,585)	✓	✓	✓	✓	✓			✓ ("quando considerado necessário")	✓		
ANS. Advances in Nursing Science (0,867)	✓	✓	✓ (implícito)	✓ (implícito)	✓ (implícito)	✓ (implícito)					
American Family Physician (1,818)	✓	✓	✓ (implícito)	✓ (implícito)	✓ (implícito)	✓ (implícito)					Remete para as orientações do ICMJE.
Italian Journal of Pediatrics (1,240)	✓	✓	✓	✓ Informação demográfica Historial médico Sinais e sintomas Exames Tratamentos/ intervenções	✓	✓		✓			

Nome da Revista (Fator de Impacto para 2013)	Resumo	Especificações para o título	Introdução	Apresentação do caso	Discussão	Conclusão	Não impõe uma estrutura	Consentimento informado	Apenas descrições originais	Limites	Outras especificações
Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology (2,211)	✓	✓	✓	✓	✓			✓ (quando é publicada uma fotografia)			
Congenital Anomalies (0,783)	✓	✓	✓	✓ (pode incluir materiais e métodos, se necessário)	✓			✓ (principalmente se for disponibilizada informação que possa identificar o doente)	✓		
Journal of Women's Health Physical Therapy (?)	✓	✓	✓	✓ Avaliação do doente/ Diagnóstico Tratamentos/ Intervenções Resultados	✓	✓				1 a 3 doentes.	
International Journal of Gynecology Obstetrics (1,563)		✓					✓	✓ (se publicadas fotografias ou vídeos)		400 palavras 4 referências, 1 tabela ou figura	

1.2.1. Diretrizes para a construção de relatos de casos clínicos na literatura científica

Na literatura científica encontram-se diversas sugestões para a construção de relatos de casos. Desde estruturas propostas por autores, a instruções por parte de revistas para a sua publicação. Existem, ainda, grupos de trabalho que se dedicam à elaboração de recomendações na área da medicina baseada na evidência. No entanto, verifica-se nestas situações que o relato e as séries de casos não são, muitas vezes, incluídos, ou apenas são merecedores de uma pequena referência pouco específica.

Existem, também, inúmeros relatos de casos publicados, como demonstrado na figura 5. Através da pesquisa efetuada para este trabalho, obteve-se um número considerável de exemplos, como ruído da metodologia utilizada na pesquisa do presente trabalho. Estes exemplos são comparados com as diretrizes compiladas no ponto 1.2.1.4. *Relatos de casos na literatura científica*.

1.2.1.1. Recomendações em artigos científicos

No geral, as recomendações encontradas em artigos são bastante semelhantes, e sistematizam-se na tabela 8.

Tabela 8 – Diferentes secções da estrutura dos relatos de casos.^{29, 44, 47-51}

Secção do Relato	Descrição
Título	Poucos autores referem especificações para a escrita do título. No entanto, as indicações são de que deve ser informativo, conciso e indicar o tipo de estudo a que se refere.
Resumo	O resumo disponibiliza ao leitor uma breve apresentação do caso. O resumo deve estruturar-se preferencialmente de forma semelhante ao relato de caso. Diferentes autores referem diferentes estruturas, umas mais extensas e outras mais condensadas, mas sempre de forma a incluir uma breve introdução, um resumo do relato com referência à apresentação clínica, intervenções e resultados, e a conclusão. Muitas vezes é imposto um número máximo de palavras. Deve manter-se presente que tanto o título como o resumo são de extrema importância para as pesquisas, uma vez que os motores de busca procuram muitas vezes por palavras-chave nestes dois campos.
Introdução	Deve ser breve e transmitir uma perspectiva geral do caso a ser descrito, com referências da literatura e explicação do porquê do relato daquele caso e da sua relevância. Pode terminar-se a introdução com uma frase que descreva o doente cujo caso é relatado.

Secção do Relato	Descrição
Relato do Caso	Breve descrição do doente, com dados demográficos e historial clínico, assim como informação acerca da sua condição relacionada com o caso. Exame físico e testes/exames realizados e respetivos resultados. Diagnóstico e abordagem realizada, como por exemplo o tratamento, e resultados obtidos comparados com os resultados desejados.
Discussão	A discussão é provavelmente a parte mais importante do relato de casos. É nesta secção que se transmite e fundamenta a mensagem final (e é por isso mesmo que vários autores e revistas aconselham a inclusão da revisão da literatura na Discussão), assim como se explicam e comentam os resultados obtidos ou o que foi observado, comparando-os com o esperado. O autor deve indicar a validade e a robustez do estudo que realizou. Pode ainda sugerir-se futura investigação, ou indicar algo mais que deveria ser feito ou estudado.
Conclusão	Resume a mensagem que todo o relato se propôs a transmitir. Usualmente não é uma secção muito extensa.

Em adição ao “corpo” do relato vêm outras secções, nomeadamente as Referências e palavras-chaves e, se necessário, as abreviaturas, as tabelas e/ou as figuras. É também possível reservar uma secção para o consentimento informado, ou referi-lo numa outra secção do “corpo” do relato.

Uma versão resumida da estrutura do relato de casos consiste em “Introdução, Caso e Discussão”, em que a Discussão inclui a Revisão da Literatura, a Discussão e a Conclusão.^{47, 48}

A revisão da literatura é muitas vezes recomendada. *Sandra Burge* sugere mesmo a construção de uma parte da estrutura do relato chamada “Revisão da Literatura”.⁴⁷ O mais comum, no entanto, é a inclusão da revisão na secção reservada ao caso propriamente dito, na introdução ou na discussão.⁴⁸⁻⁵¹ Independentemente da localização, a revisão da literatura é feita de forma a permitir a descrição, num breve resumo, daquilo que já foi descrito acerca daquele assunto em que incide o caso.

Observam-se também orientações que condensam a Discussão e a Conclusão numa parte só, mas que no fundo servem o mesmo propósito das duas secções apresentadas separadamente.²⁹

1.2.1.2. Recomendações de revistas científicas

A partir dos resultados obtidos através das pesquisas em bases de dados, foram selecionadas uma série de revistas científicas com o objetivo de se analisarem as suas recomendações aos autores no que se refere à escrita de casos clínicos.

Para a publicação de estudos, as revistas e os seus editores disponibilizam uma série de recomendações/exigências quanto ao tipo de estudos que se dispõem a publicar, assim como a construção dos respetivos artigos. Nem todas as revistas publicam os mesmos tipos de estudos e as suas recomendações para a sua construção e escrita variam.

Para além das revistas selecionadas a partir das pesquisas anteriores, visitaram-se também *websites* de revistas que se dedicam especificamente a áreas como a ginecologia e obstetrícia, pediatria e teratologia, uma vez que são as áreas centrais para o problema levantado no presente trabalho – exposição materna a medicamentos.

Os resultados desta análise das recomendações aos autores por parte de revistas científicas foram compilados na tabela 7. Pode observar-se na tabela a discrepância entre as exigências de diferentes revistas relativamente à publicação do relato de casos: desde revistas que impõem a construção com base em secções semelhantes às descritas no ponto 6.2.1.1. *Recomendações em artigos científicos*, a revistas em que um relato não deve sequer ser construído com base numa estrutura.

Com esta pesquisa constatou-se ainda que muitas revistas não referem o relato de casos ou informam que não publicam este tipo de estudo. A lista de revistas em que se verificaram estas situações encontra-se na tabela 9.

Tabela 9 – Revistas científicas cujas instruções aos autores não referiam ou excluía a publicação de relatos de casos clínicos.

Nome da revista	Fator de Impacto para 2013
Drug Safety	2,620
Journal of Alternative and Complementary Medicine	1,518
Journal of the American Academy of Dermatology	5,004
Journal of Clinical Epidemiology	5,478
Medical Hypotheses Journal	1,152
Social Science and Medicine Journal	2,558
Western Journal of Medicine	(?)
Women's Health Issues	1,638 para 2012
Journal of Women's Health	1,896
Clinical Pharmacology and Therapeutics	7,390
Journal of the American Medical Informatics Association	3,932

Nome da revista	Fator de Impacto para 2013
Journal of Zhejiang University Science B	1,293
Obstetrics & Gynecology Clinics of North America	1,400
Clinical Child and Family Psychology Review	4,750
American Journal of Reproductive Immunology	2,668
Early Human Development	1,931
Infant Behavior and Development	1,485
Reproductive Toxicology	2,771
Placenta	3,285
Birth Defects Research. Part B, Developmental and Reproductive Toxicology	1,168
Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews	4,442
Current Opinion in Obstetrics and Gynecology	2,370

A comparação dos fatores de impacto das revistas que não publicam relatos de casos (tabela 9) com aquelas que contêm instruções para a sua publicação (tabela 7) demonstra não haver uma diferença significativa entre os valores. Apesar do ocorrido por volta da década de 70 (diminuição da publicação de relatos de casos por serem associados a uma diminuição do fator de impacto das revistas), hoje em dia não se verifica uma grande discrepância entre os fatores de impacto das revistas que publicam relato de casos e os de revistas que não publicam, o que indica a ausência de associação deste tipo de estudos com um menor número de citações.

1.2.1.3. Recomendações de grupos de trabalho

Dada a existência de diversos grupos de trabalho na área da MBE que se dedicam à elaboração de recomendações, foram consultados os *websites* do *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*, da ISPE, da ISoP e do *CARE – Case Reports*.

O ICMJE propõe recomendações para a preparação de artigos acerca de vários tipos de estudos. Recomenda uma estrutura bastante completa em que os autores se devem basear. No entanto, a única referência ao relato de casos destina-se a informar que este tipo de estudos não carece de uma estrutura tão rígida, permitindo até a sua construção sem estrutura alguma. Não referem recomendações específicas, nem mesmo limites. Para além do relato de casos, referem as mesmas recomendações para revisões narrativas e editoriais.⁵²

A ISPE e a ISoP elaboraram em conjunto recomendações para o relato de casos apenas para situações de reações adversas. Alguns dos pontos aplicam-se ao tipo de relato

abordado na presente dissertação, e são consistentes com as recomendações obtidas a partir de artigos científicos e instruções para os autores por parte de revistas científicas (pontos 6.2. e 6.3. respetivamente).⁴⁴

O documento *Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP)*, elaborado pela ISPE, apenas refere o relato de casos como método de relato de reações adversas “*The principal aim of expedited reporting of individual ADEs from studies to regulatory authorities is to contribute to recognition of unexpected effects (e.g., "signal detection").*”, ou para utilização em estudos de coorte prospetivos para identificação de eventos adversos “*Individual case reporting may be appropriate in prospective cohort studies aimed at elucidating information about a specific ADE (e.g., a drug safety registry).*”⁵³

O CARE – *Case Reports* é um website (acessível em: <http://www.care-statement.org/>) que se dedica ao suporte da publicação de relatos de casos. O grupo formou-se com um encontro na Universidade de Michigan em 2012 e é liderado por David Riley, Joel Gagnier, Gunver Kienle e David Moher. Este grupo de trabalho desenvolveu uma diretriz entre 2011 e 2013 com o objetivo de orientar a escrita de relatos de casos. Esta diretriz para a construção de relatos de casos vai de encontro àquelas compiladas na tabela 13, mas apresenta um conteúdo mais consistente, orientado e pormenorizado. Estas orientações encontram-se no respetivo website⁵⁴ ou no artigo publicado pelo mesmo grupo – *CARE group*⁵⁵, e estão disponíveis no anexo 3.

1.2.1.4. Relatos de casos na literatura científica

Apesar de escassas, encontram-se na literatura recomendações para a construção de relatos de casos. Umas mais exigentes e outras menos, mas no geral é possível encontrar alguma coerência entre as orientações. No entanto, quando se encontram relatos de casos propriamente ditos na literatura, de que forma são construídos? Que tipo de estrutura seguem? Em que orientações se baseiam?

Os artigos encontrados aquando da pesquisa da **Fase A** demonstraram que, apesar do conteúdo das recomendações publicadas, encontram-se vários tipos de relatos, em conformidade com a discrepância observada entre as orientações das revistas científicas para aceitação de publicação.

Há relatos que não seguem qualquer estrutura. O consentimento informado muitas vezes não é referido nem parece haver uma revisão da literatura, tendo em conta a falta de referências.⁵⁶⁻⁵⁸ Alguns são ainda publicados como cartas ao editor.^{59, 60}

Por outro lado, encontram-se relatos e exemplos de relatos que seguem uma estrutura semelhante às referidas anteriormente, incluindo uma revisão da literatura.⁶¹⁻⁶⁵ Alguns incluem ainda uma referência ao consentimento informado.⁶³⁻⁶⁵

Pode então constatar-se que a construção dos relatos de casos encontrada na literatura científica é muito heterogénea. Encontram-se relatos de casos de qualidade, escritos de forma concisa, mas também relatos cujos autores não levam em consideração orientações disponíveis para a sua construção. Não se pode negligenciar, contudo, o facto de muitas revistas ainda instruírem os seus autores no sentido da construção de relatos em um ou dois parágrafos, sem qualquer estrutura, e com um limite de palavras de 600/700.

As recomendações gerais são necessárias para garantir a qualidade e robustez dos relatos de casos. Todavia, para algumas situações clínicas é relevante que haja recomendações específicas, para promover uma melhor relação causal. Nestas situações incluem-se a exposição de grávidas a medicamentos. Com base nas orientações encontradas na literatura e nas especificidades dos casos de exposição na gravidez, propõe-se de seguida um método para o relato de casos clínicos de exposição materna, tendo em conta os parâmetros cruciais a avaliar tanto na mãe como no bebé.

Parte 2

Casos clínicos de grávidas expostas a medicamentos

2.1. PRINCÍPIOS ÉTICOS E BIOÉTICOS E A SUA INFLUÊNCIA NA INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA

A ética é caracterizada pela análise e reflexão acerca de valores humanos. É independente de religiões e articula-se com a moral, de forma a gerar valores universais. Apresenta uma função crítica e uma utópica, projetando ideais independentes do tempo e do espaço.

O Juramento de Hipócrates marca o nascimento da ética médica, com o princípio de *primum non nocere* – acima de tudo não causar dano – dando origem ao Princípio da Não Maleficência. Surgem conseqüentemente os Princípios da Beneficência e da Autonomia, sendo que o primeiro remete para a obrigação de proporcionar aos doentes a alternativa que garanta maiores benefícios, e o segundo para o direito dos doentes decidirem sobre qualquer aspeto relacionado com a sua saúde, incluindo alternativas terapêuticas. Existe ainda o princípio da justiça, relacionado a distribuição justa dos cuidados de saúde.⁶⁶ A aplicação da ética às ciências da vida originou o termo “Bioética”.

Os primeiros ensaios realizados em seres humanos foram conduzidos sem atribuir qualquer importância à necessidade de obter o consentimento dos participantes, ou mesmo ao seu bem-estar no decorrer do mesmo. As experiências mais chocantes foram talvez aquelas realizadas ao longo da segunda guerra mundial, mas infelizmente este não é o único exemplo de atrocidades cometidas contra seres humanos – há vários relatos de experiências igualmente desumanas ao longo da história.⁶⁷

No rescaldo da segunda grande guerra, em 1947, foi publicado o Código de Nuremberga, cujo propósito seria constituir uma base jurídica na condenação de médicos responsáveis por práticas cruéis ao longo dos anos anteriores. Contudo, este nunca foi reconhecido por nenhum país nem adotado internacionalmente.⁶⁷

Em 1964, a Associação Médica Mundial elaborou a “Declaração de Helsínquia”, considerada a Carta Magna da investigação clínica. Esta serviu de base para todas as linhas orientadoras (códigos, normas legais, etc.) seguidamente elaboradas com o objetivo de regular a prática da experimentação no Homem.⁶⁷ Constituem os princípios gerais da referida Declaração:

- A Declaração de Genebra da AMM compromete o médico com as seguintes palavras: "A saúde do meu doente será a minha primeira preocupação" e o Código Internacional da Ética Médica declara que "Um médico deve agir no melhor interesse do doente quando presta cuidados de saúde".
- É dever do médico promover e proteger a saúde, o bem-estar e os direitos dos doentes, incluindo dos que são alvo de investigação médica. O saber e a consciência do médico são consagrados ao cumprimento deste dever.
- O progresso médico baseia-se em investigações que, naturalmente, incluem estudos em seres humanos.
- O objetivo primário da investigação médica em seres humanos é compreender as causas, a evolução e os efeitos das doenças e melhorar as intervenções preventivas, diagnósticas e terapêuticas (métodos, procedimentos e tratamentos). Mesmo as melhores e mais comprovadas intervenções atuais têm de ser continuamente avaliadas através de investigação sobre a sua segurança, eficácia, eficiência, acessibilidade e qualidade.
- A investigação médica está sujeita a padrões éticos que promovem e garantem o respeito por todos os seres humanos e protegem a sua saúde e direitos.
- Embora o objetivo primário da investigação médica seja gerar novo conhecimento, essa finalidade nunca prevalece sobre os direitos e interesses individuais dos participantes na investigação.
- É dever dos médicos que participam em investigação médica proteger a vida, a saúde, a dignidade, a integridade, o direito à autodeterminação, a privacidade e a confidencialidade da informação pessoal dos participantes. A responsabilidade pela proteção dos participantes sujeitos de investigação cabe sempre ao médico ou outro profissional de saúde e nunca deve ser transferida para o sujeito de investigação, mesmo que este tenha dado consentimento.
- Os médicos têm de ter em consideração as normas éticas, legais e regulamentares e os padrões de investigação em seres humanos em vigor nos seus países, assim como as normas e padrões internacionais aplicáveis. Nenhum requisito ético, legal ou regulamentar, nacional ou internacional deve reduzir ou eliminar qualquer das proteções relativas a participantes sujeitos de investigação indicadas nesta Declaração.
- A investigação médica deve ser realizada de modo a minimizar eventuais danos ambientais.

- A investigação médica em seres humanos só deve ser realizada sob a direção de pessoas com educação, treino e qualificações éticas e científicas apropriadas. Investigar em doentes ou em voluntários saudáveis exige a supervisão de médico ou outro profissional de saúde competente e adequadamente qualificado.
- Às populações insuficientemente representadas na investigação médica deverá ser proporcionado acesso apropriado a essa participação.
- O médico apenas pode associar investigação médica com cuidados médicos quando a investigação se justifique pelo seu potencial valor preventivo, diagnóstico ou terapêutico e se o médico tiver boas razões para acreditar que a participação no projeto de investigação não afeta desfavoravelmente a saúde dos doentes participantes sujeitos da investigação.
- Devem ser assegurados indemnizações e tratamentos adequados aos sujeitos que sofrerem danos por participarem em investigações.⁶⁸

A Declaração refere-se ainda a “grupos e indivíduos vulneráveis”, onde se inserem sujeitos menores ou incapazes (cujo consentimento informado fica a cargo dos seus responsáveis legais), reclusos, minorias éticas, mulheres em idade fértil e grávidas ou lactantes. A exclusão de indivíduos pelo simples facto de serem do sexo feminino não é justificável, mas torna-se necessário assegurar que não ocorre uma gestação, por não ser possível garantir a ausência de propriedades tóxicas ou teratogénicas nos compostos em teste. Isto remete para a convicção de que mulheres grávidas (ou lactantes) só devem participar em experiências quando estas não podem ser realizadas com outros indivíduos e se prevejam vantagens (superiores aos riscos) para este grupo em particular.⁶⁷ Relativamente às populações vulneráveis, a Declaração refere os seguintes princípios:

- Alguns grupos e indivíduos sob investigação são particularmente vulneráveis e têm uma probabilidade aumentada de ser lesados ou de ocorrência de danos adicionais. Todos os grupos e indivíduos vulneráveis necessitam de proteção que lhes seja especificamente dirigida.
- A investigação médica que envolva grupos vulneráveis apenas é justificada se der resposta a prioridades e necessidades de saúde desse grupo e se a investigação não puder ser feita num grupo não-vulnerável. Além disso, este grupo deve beneficiar do conhecimento, práticas ou intervenções que resultem da investigação.⁶⁸

2.2. A EXPOSIÇÃO MATERNA A MEDICAMENTOS

A população de mulheres grávidas está usualmente excluída da participação em ensaios clínicos, a não ser em casos excepcionais, como por exemplo quando o medicamento é destinado ao uso na gravidez. Observa-se assim uma grande lacuna no que toca a dados relativos à eficácia, mas sobretudo à segurança, da utilização da maioria dos medicamentos em grávidas. A informação proveniente de estudos experimentais usualmente disponível relativa a toxicidade materna e possível teratogenicidade resulta da investigação pré-clínica, que nem sempre traduz a realidade da utilização do composto no ser humano.

Apesar da insuficiência de dados que suportem a utilização de medicamentos na gravidez, a sua utilização é mais comum do que o esperado, seja por exposição inadvertida (por exemplo no início da gravidez, quando a mulher ainda não está ciente da sua condição), seja por necessidade de tratamento de uma doença subjacente (da mãe ou do feto). Um fator a salientar hoje em dia é o aumento do número de gravidezes em mulheres de idade mais avançada. É uma situação cada vez mais comum em países desenvolvidos e contribui para a necessidade de recorrer a terapêuticas medicamentosas devido a um aumento na frequência de problemas diretamente associados à gravidez, ou simplesmente a situações clínicas mais comuns a partir de determinada idade.⁶⁹

A Autorização de Introdução no Mercado é concedida a medicamentos que não possuam dados relativos à exposição materna provenientes de ensaios clínicos. Estes estudos não são de carácter obrigatório, sendo os estudos pré-clínicos considerados suficientes para a autorização. Na maioria dos casos, a informação que acompanha os medicamentos e que está presente no Folheto Informativo (FI) e no Resumo das Características do Medicamento (RCM), traduz a lacuna nos dados que sustentariam a sua utilização ao longo a gravidez. Assim, como fonte de informação relativa à exposição nesta população, restam a Farmacovigilância e estudos epidemiológicos.

A farmacovigilância assume um papel essencial na disponibilização de informação que não só identifique agentes potencialmente perigosos para o feto, como também compostos cuja utilização é segura na gravidez. Aliás, recomenda-se aos detentores de AIM que tanto experiências negativas como positivas sejam reportadas.⁷⁰ Isto porque a exposição de grávidas acontecerá não com todos os medicamentos disponíveis no mercado, mas com uma grande parte (de forma mais ou menos consciente), e como fonte de evidência é igualmente importante a disponibilização de dados que apoiem a utilização de determinado produto medicinal, como a de dados que alertem para a possibilidade dos riscos para a saúde da mãe

ou do feto serem superiores aos benefícios. A submissão de Relatórios Periódicos de Segurança (PRS) por parte dos detentores de AIM apresenta uma função fundamental na farmacovigilância, ao permitir a monitorização constante e periódica da segurança dos medicamentos já autorizados.⁷¹

Para uma melhor compreensão do porquê do afastamento de grávidas de estudos experimentais, deve compreender-se em que consiste a gravidez e em que medida representa um estado de maior vulnerabilidade para a mãe/feto aquando da exposição a medicamentos. Por sua vez, a referida exposição a medicamentos remete para a área da teratogenicidade.

2.3. GRAVIDEZ E EMBRIOLOGIA – CONSIDERAÇÕES GERAIS _____

Uma gravidez tem a duração média de 40 semanas após a última menstruação ou 38 semanas após a fecundação, e tem início com a fecundação e formação do zigoto, terminando no parto. Pode dividir-se o período de gestação em 3 fases: período germinativo, período da organogénese ou embrionário e período fetal.⁷²⁻⁷⁴

O período germinativo compreende as duas primeiras semanas e inclui a formação das camadas germinativas primitivas. Começa com a fecundação, clivagem do zigoto e formação do blastocisto, que por sua vez é formado pelo embrioblasto, blastocelo e trofoblasto.⁷⁴

O período da organogénese inicia-se na 3ª semana e termina na 8ª. Ocorrem vários processos, nomeadamente: gastrulação, neurulação, desenvolvimento dos somitos, desenvolvimento do celoma intra-embrionário, desenvolvimento inicial do sistema cardiovascular e desenvolvimento das vilosidades coriônicas. Esta é a fase mais crítica do desenvolvimento embrionário. Ocorre o desenvolvimento das estruturas principais do feto e a sensibilidade a substâncias é maior, sendo por isso a fase que merece mais atenção do ponto de vista da influência dos fármacos e da teratologia.⁷⁴

O período fetal tem início na 9ª semana e prolonga-se até ao nascimento. Neste período ocorre a diferenciação de tecidos e órgãos e um rápido crescimento do organismo.⁷⁴

Ao longo da gravidez, o organismo feminino experiencia alterações fisiológicas. O efeito de substâncias administradas a seres humanos já é, por si só, algo subjetivo, uma vez que é influenciado por diversos fatores como a etnia, idade, genótipo, patologias subjacentes e medicação concomitante, entre outros. No entanto, quando se trata de uma gravidez,

acrescentam-se variadas alterações que vão influenciar a farmacocinética do fármaco. Estas encontram-se resumidas na tabela 10.⁷⁵

Tabela 10 – Alterações fisiológicas resultantes da gravidez. Adaptado de: Frederiksen, 2001.⁷⁵

Sistema cardiovascular	Aumento do volume do plasma em 50%; Aumento do débito cardíaco; Aumento do fluxo sanguíneo para o útero/placenta; Aumento do fluxo sanguíneo hepático.
Sistema respiratório	Alcalose respiratória; Aumento do volume e capacidade pulmonar.
Sistema gastrointestinal	Atraso no esvaziamento gástrico; Aumento do tempo de trânsito intestinal; Diminuição da acidez no estômago.
Alterações da atividade de complexos enzimáticos envolvidos no metabolismo dos fármacos.	
Diminuição da taxa de filtração da albumina – alteração na ligação proteína-fármaco.	
Aumento da taxa de filtração glomerular – alteração da <i>clearance</i> renal.	

A maioria das alterações pode ser observada logo no início da gravidez, mas é no terceiro trimestre que estas são mais notórias, e podem prolongar-se até 12 semanas após o parto.⁷⁵

Um outro fator de grande importância na farmacocinética do fármaco é o desenvolvimento da placenta. Apesar do período de maior suscetibilidade aos teratógenos compreender, no geral, as 3 a 8 semanas, ou seja, quando a placenta está ainda também em desenvolvimento, os teratógenos podem atuar em qualquer momento e há períodos de maior suscetibilidade no desenvolvimento de diversos tecidos, órgãos e sistemas ao longo de toda a gravidez. Assim sendo, é razoável afirmar que este órgão, a placenta, apresenta um papel fundamental na gravidez e uma grande influência nos efeitos que os fármacos poderão eventualmente exercer ao longo da gestação.^{72, 73}

2.3.1. Membranas fetais - a placenta

A placenta assume um papel essencial na gravidez: ela representa uma barreira física e química entre a mãe e o feto, e um conhecimento detalhado da sua função, e mais especificamente da sua influência a nível farmacocinético, é essencial para um melhor entendimento das repercussões que a exposição materna a medicamentos poderá vir a desenvolver no feto.

2.3.1.1. Desenvolvimento

Este órgão materno-fetal inicia o seu desenvolvimento com a implantação do blastocisto no endométrio materno, no 6º ou 7º dia após a fecundação.⁷⁴ No final da terceira semana a sua anatomia já se encontra estabelecida de forma a vir a permitir as trocas fisiológicas entre o feto e a mãe. Pelo final da quarta semana já se desenvolveu uma rede vascular para facilitar essas mesmas trocas.⁷³

Quando totalmente formada, a placenta é constituída por dois componentes distintos: a parte fetal, formada pelo córion frondoso e que tem origem no blastocisto; e a parte materna, formada pela decídua basal que se desenvolve a partir do tecido uterino materno. Quando totalmente desenvolvida e observada do lado materno são reconhecíveis 15 a 20 estruturas ligeiramente salientes e cobertas por uma fina camada de decídua basal – os cotilédones. Estes são formados a partir da projeção de septos para os espaços intervilosos, septos esses constituídos por uma região central de tecido materno, mas cobertos por uma camada de células sinciciais, para que o sangue materno não atinja diretamente o tecido fetal das vilosidades. Cada cotilédone funciona como uma unidade vascular. Por outro lado, a superfície fetal da placenta apresenta algumas artérias e veias - os vasos coriônicos - que convergem para o cordão umbilical.^{73, 76}

A placenta continua em constante desenvolvimento e expansão ao longo da gravidez, exercendo simultânea e gradualmente as suas diversas funções.⁷² Ao passo que vai aumentando de tamanho e conseqüentemente também a sua área de superfície, vai-se tornando uma barreira cada vez mais fina com o desaparecimento do citotrofoblasto, o que a torna mais permeável e facilita ainda mais as trocas entre a mãe e o feto.^{74, 76} Adicionalmente, o fluxo sanguíneo na placenta aumenta na fase final da gravidez, o que também influencia a passagem de fármacos para o feto.⁷⁴

2.3.1.2. Funções

A placenta permite a ligação do feto à *parede uterina materna*. As suas funções consistem no transporte de produtos metabólicos e gases entre a corrente sanguínea materna e fetal, no metabolismo, e na produção de hormonas.⁷²

- O transporte diz respeito tanto ao fornecimento de nutrientes e eletrólitos ao feto, como à eliminação de produtos de excreção fetais através da mãe. Efetuam-se ainda as trocas gasosas, nomeadamente de oxigénio, dióxido de carbono e monóxido de carbono;

- O metabolismo da placenta diz respeito à síntese de glicogénio, colesterol e ácidos gordos, que servem também de fonte de nutrição e energia para o feto. Por outro lado esta função metabólica também garante a manutenção das atividades principais da placenta, como o transporte e a produção de hormonas;
- A placenta (mais concretamente o sinciotrofoblasto) exerce ainda uma função endócrina referente à produção de estrogénios, progesterona, Gonadotrofina Coriónica humana (hCG) e Somatomamotrofina Coriónica humana (hPL), anteriormente denominada *Lactogénio Placentário*.⁷²

É ainda através da placenta que é efetuado o provimento de anticorpos maternos que conferem imunidade ao feto, uma vez que o seu sistema imunitário é ainda imaturo. Adicionalmente a placenta barra a passagem a alguns microrganismos, apesar de ser pouco eficaz relativamente a um grande número de agentes infecciosos, como o vírus da rubéola, da varicela ou do sarampo.⁷⁷ Por fim, exerce também a função de reservatório de sangue para o feto, fornecendo-o em caso de hipotensão e vice-versa, assim como parece capaz de atuar como um “depósito”, acumulando fármacos.^{72, 76, 78}

2.3.1.3. Transporte e metabolismo

Existem três tipos de placenta: hemocorial, endoteliocorial e epiteliocorial. As diferentes características dos três tipos influenciam o seu funcionamento, incluindo a transferência e o metabolismo de substâncias - nomeadamente de fármacos. A placenta humana é do tipo hemocorial, aquele que permite uma maior intimidade entre o feto e a mãe: o sangue materno entra em contacto direto com o tecido (córion) fetal.⁷⁹

Este órgão, apesar de por vezes designado por *barreira placentária*, não é uma barreira efetiva. Aliás, praticamente todos os fármacos utilizados ao longo da gravidez vão atingir o feto, exercendo ou não um determinado efeito.⁷⁶ Apenas não atravessarão a placenta as substâncias que forem metabolizadas ou alteradas durante a sua passagem, ou aquelas cujas características físico-químicas dificultem este processo.⁷⁴ A penetração da placenta pelos fármacos vai depender de diversos fatores. De entre estes fatores destacam-se as suas propriedades físico-químicas (tabela II)⁷⁶, o metabolismo, o gradiente de concentração entre a circulação materna e a fetal, o fluxo sanguíneo, a superfície de contacto, a espessura da membrana e o pH.⁷⁴

Tabela II – Resumo das características físico-químicas dos compostos que incitam à sua travessia da placenta. Adaptado de: Syme, 2004.^{74, 76}

Peso molecular	Baixo peso molecular (<600 dalton (DA))
Solubilidade lipídica	Lipofílico
Polaridade	Não-ionizado
Ligação às proteínas plasmáticas	Baixa

Estas características aplicam-se maioritariamente a compostos transportados por difusão passiva. Quando em relação a outro tipo de transporte, podem-se alterar.

Uma vez que a maioria das moléculas apresenta um baixo peso molecular e é relativamente lipofílica, o fator com maior influência na penetração da placenta acaba por ser o fluxo sanguíneo, que aumenta ao longo da gravidez.⁷⁶ A influência exercida pela ligação a proteínas plasmáticas prende-se com a consequente formação de complexos demasiado grandes para penetrarem a placenta. Por outro lado, a concentração de composto livre será semelhante no feto e na mãe. A diminuição da espessura da placenta ao longo da gravidez também facilita a passagem de substâncias.⁷⁴ Por fim, a presença de transportadores e sistemas enzimáticos responsáveis pelo metabolismo dos possíveis compostos que atinjam a placenta vão também influenciar a penetração das substâncias na placenta.⁷⁶

Os fármacos podem penetrar a placenta por mecanismos diversos. Para além da difusão passiva, a penetração da placenta pode dar-se também através do transporte facilitado ou ativo (que envolvem transportadores), assim como por pinocitose e filtração.⁷⁴

A presença e as características dos transportadores são então um fator crucial quando se fala do transporte através da placenta. Estes podem ser responsáveis tanto pela chegada de substâncias ao feto ao permitirem a sua passagem, como pela obstrução da sua penetração na placenta. O transporte de substâncias pode ocorrer nos dois sentidos e contra o gradiente de concentração, e os transportadores podem situar-se tanto na membrana apical do sinciotrofoblasto como na basolateral.^{80, 81} Os transportadores são seletivos quanto às substâncias que transportam, o que permite que atuem como uma defesa do feto contra a exposição a substâncias indesejadas. Podem atuar tanto como bombas de influxo (aumentando as concentrações da substância dentro da célula) como de efluxo (diminuindo as concentrações). Significa isto que a localização de um transportador de efluxo determina a sua ação: a sua presença na membrana apical ou basolateral do sinciotrofoblasto vai resultar em efeitos contrários, ora protegendo o feto da exposição, ora incitando essa mesma exposição, respetivamente.⁸⁰ A maioria localiza-se na membrana apical, constituindo por isso um meio de defesa do feto.⁷⁴

De entre as várias bombas de efluxo identificadas, realça-se a família *ATP binding-cassette* (ABC), que inclui as glicoproteína-P (Pgp), *Multidrug Resistance-Associated Proteins* (MRP's) e *Breast Cancer Resistant Protein* (BCRP's).^{74, 76}

Na placenta apenas estão presentes duas isoformas do citocromo P450: CYP1A1, 2E1, 3A4, 3A5, 3A7 e 4B1.⁷⁶ A atividade enzimática tanto pode resultar numa proteção do feto, ao metabolizar e inativar a atividade de certos compostos, como originar toxicidade ao metabolizar os compostos para metabolitos ativos ou tóxicos.⁷⁴

2.4. TERATOGENICIDADE

A teratogénese consiste na formação de anomalias congénitas durante o período de gestação através de um teratógeno.⁸² A ciência que estuda as causas, mecanismos e padrões destas anomalias do desenvolvimento designa-se por teratologia.^{72, 73} Uma anomalia congénita diz respeito a um transtorno estrutural, comportamental, metabólico ou funcional no nascimento.⁷⁴

As anomalias podem ter origem em fatores genéticos, ambientais ou numa herança multifatorial (uma combinação dos dois anteriores). Nesta dissertação incide-se sobre os fatores ambientais, responsáveis por 7% a 10% das anomalias congénitas, pois é nesses que se inserem os teratógenos.

Um teratógeno diz, então, respeito a um agente responsável pela produção de malformações no feto. Pode assumir várias formas, como um agente infeccioso ou uma substância química, mas neste trabalho destacam-se os fármacos como potenciais agentes teratógenos.^{72, 73}

Os teratógenos podem atuar através de diversos processos, nomeadamente morte celular ou diminuição da proliferação, ou inibição de processos bioquímicos e/ou celulares.⁷⁴ Para se compreenderem as causas, formação e anatomia das anomalias, deve-se primeiro entender os diferentes processos e fases mais suscetíveis da embriogénese, os vários tipos de anomalias congénitas e os princípios da teratologia.

2.4.1. Desenvolvimento embrionário e períodos de maior suscetibilidade

Relativamente à teratogénese pode constatar-se de que há períodos do desenvolvimento embrionário mais sensíveis do que outros. Estes períodos dizem respeito àqueles em que ocorre uma rápida diferenciação, e tendo em conta que uma diferenciação bioquímica

precede uma diferenciação morfológica, o período em que determinadas estruturas são mais suscetíveis aos teratógenos precede o seu desenvolvimento visível em alguns dias.⁷²

Quando o embrião é exposto a um teratógeno nas duas primeiras semanas após a fertilização, o mais provável é que este interfira com a clivagem do zigoto e/ou a implantação do blastocisto. Para além disso, os processos que ocorrem nesta fase prendem-se principalmente com a formação de estruturas extraembrionárias, nomeadamente o âmnio, o saco vitelino e a cavidade coriônica.^{72, 73} As consequências mais prováveis são a morte do embrião e aborto espontâneo quando a maioria das células é afetada, ou a reversão dos efeitos causados quando apenas um pequeno número de células é alterado, devido a fortes propriedades reguladoras do embrião.⁷²

A fase em que o embrião é mais suscetível a desenvolver anomalias é a fase seguinte, das 3 às 8 semanas, isto é, quando se inicia o processo da gastrulação ou período da organogénese. É ao longo destas semanas que os teratógenos podem induzir mais, e mais graves, anomalias congénitas.^{72, 73}

No entanto, um teratógeno pode exercer um efeito no feto ao longo de toda a gravidez. Aliás, estão descritos períodos de maior suscetibilidade para diferentes estruturas do organismo desde aproximadamente a 3ª semana até ao final dos 9 meses.⁷² A figura 7 permite a observação da relação entre as fases do desenvolvimento com o tipo de estruturas mais suscetíveis, assim como as consequências mais prováveis da exposição a teratógenos.

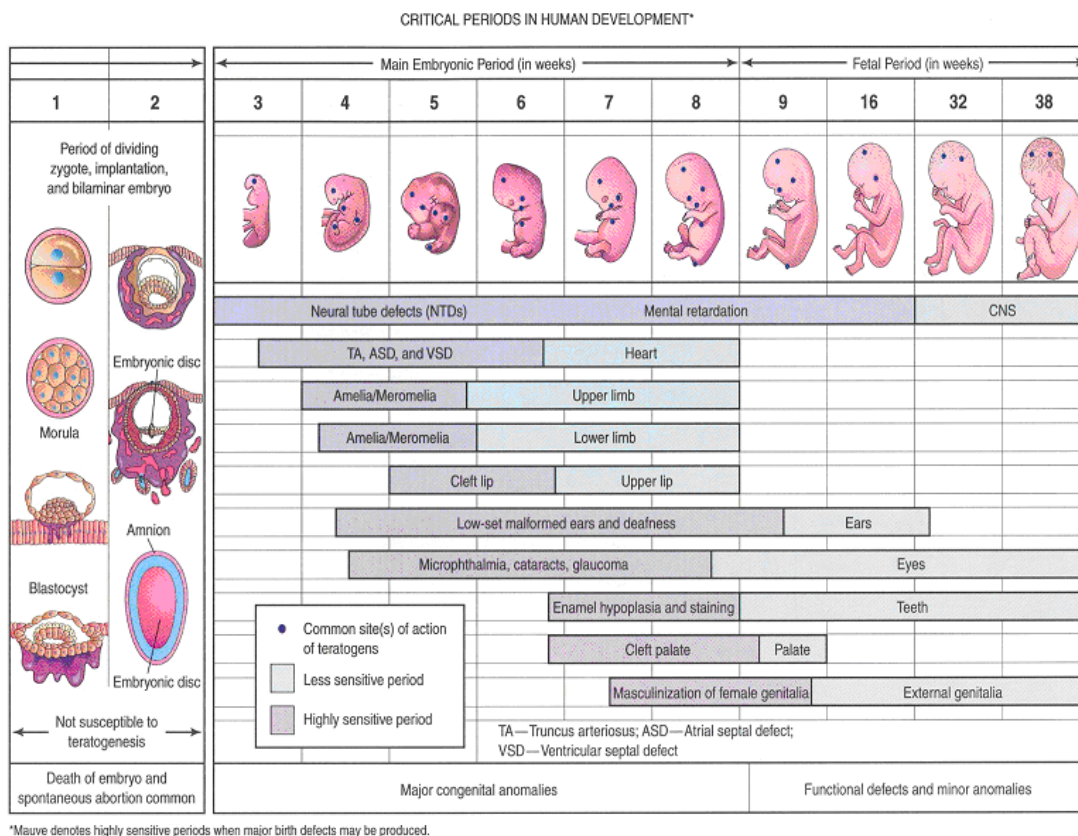


Figura 7 – Relação entre as fases do desenvolvimento embrionário e a exposição a teratogénos. Adaptado de: Rama, 2008.⁵

Por ser um fator tão relevante para o desenvolvimento de anomalias, os períodos de maior suscetibilidade fazem parte dos princípios da teratologia, e são abordados mais adiante.

2.4.2. Anomalias anatómicas congénitas

Uma anomalia congénita consiste numa anomalia estrutural de qualquer tipo. No entanto, é conveniente ter em conta que variações anatómicas são comuns, como variações na forma e tamanho dos ossos, e que aquelas realmente clinicamente relevantes se dividem em quatro tipos: malformações, perturbações, deformações e displasias.⁷²

- **Malformações:** defeito morfológico num órgão, parte de um órgão ou numa região mais alargada do organismo “*that results from an intrinsically abnormal developmental process*”. Significa isto que o potencial para o desenvolvimento da anomalia existe desde o início, como por exemplo um defeito a nível cromossómico.⁷²
- **Perturbações:** defeito morfológico num órgão, parte de um órgão ou numa região mais alargada do organismo “*that results from the extrinsic breakdown of, or an interfe-*

rence with, an originally normal developmental process”. Uma *perturbação* não pode ser herdada, mas fatores genéticos podem influenciar a predisposição para sofrer alguma influência a partir de fatores externos. Alterações que ocorram após a exposição a teratógenos devem ser consideradas *perturbações*.⁷²

Realça-se aqui a tendência para a utilização do termo “malformações” quando se referem “perturbações”. De acordo com esta definição, o termo correto para a designação de anomalias induzidas por teratógenos é “perturbações”. Contudo, tendo em conta ser o comumente utilizado, para efeitos desta dissertação é empregado o termo “malformações”.

- Deformações: forma ou posição anormal de uma parte do organismo “*that results from mechanical forces*”.⁷²
- Displasias: organização celular anormal num tecido e suas consequências morfológicas.⁷²

2.4.3. Princípios da teratologia

Quando se considera a hipótese de ter ocorrido um processo teratogénico, há 3 princípios essenciais a ter em conta.⁷²

- I. O período do desenvolvimento embrionário em que o teratógeno terá atuado, sendo o período mais sensível o da organogénese. É neste período que a divisão celular, diferenciação e morfogénese atingem o seu pico. Consequentemente, é ao longo deste período que o embrião se encontra mais vulnerável e suscetível ao desenvolvimento de anomalias *major*. Por outro lado, a probabilidade de vir a desenvolver anomalias *minor* é maior ao longo de período fetal. Deve ter-se em consideração que cada tecido, órgão e sistema de um embrião tem o(s) seu(s) período(s) crítico(s) de maior suscetibilidade, sendo que estes não se limitam ao período entre a 3^a e 8^a semanas. Por norma, o tipo de anomalias desenvolvidas estão relacionadas com o tecido, órgão ou sistema em desenvolvimento no momento em que o teratógeno se encontra ativo. No entanto, é errado assumir que o desenvolvimento de anomalias se prende apenas com um evento, ou que é sempre possível determinar com certeza o dia, ou dias, em que estas anomalias se desenvolveram. Apenas se pode afirmar que para o teratógeno influenciar determinada parte do organismo, terá que ter atuado antes do final do seu período de desenvolvimento.⁷²

2. O genótipo do embrião. Um teratígeno não é apenas considerado como tal quando 100% das exposições resultaram no desenvolvimento de anomalias. A título de exemplo, a fenitoína, um fármaco utilizado no tratamento da epilepsia, é considerado um teratígeno. No entanto, apenas 5-10% dos embriões expostos desenvolveram o Síndrome Fetal da Hidantoína (síndrome associada a anomalias faciais e cranianas, incluindo fissura labiopalatal, assim como a atrasos no desenvolvimento).⁸³ Um terço desenvolveu outro tipo de anomalias e mais de 50% não foram afetados. Assim sendo, conclui-se que o genótipo do embrião influenciará a sua suscetibilidade ao teratígeno. Adicionalmente, o genótipo materno também poderá exercer alguma influência, como por exemplo no que diz respeito ao metabolismo dos fármacos.^{72, 73}
3. A dose e duração da exposição ao teratígeno. Para um fármaco ser considerado um teratígeno, terá que ser observada uma relação de dose-resposta, isto é, quanto maior a dose a que o embrião é exposto, mais severos os efeitos fenotípicos observados. A duração de exposição relaciona-se com o período de desenvolvimento embrionário, explicado anteriormente.⁷²

Consideram-se ainda relevantes os mecanismos de atuação do teratígeno e as manifestações típicas de um desenvolvimento embrionário anormal: morte, malformações, atrasos no crescimento e distúrbios funcionais.⁷³

2.4.4. Fármacos teratogénicos conhecidos

O potencial teratogénico de um fármaco é, por norma, difícil de avaliar e varia muito na sua intensidade. Alguns, como a polémica talidomida, são já conhecidos pelo seu potencial teratogénico, enquanto outros continuam com uma lacuna no que toca a evidência científica neste campo. Apesar da percentagem de grávidas que utilizam medicamentos ao longo da gravidez ser surpreendentemente alta (40% a 90%) e aproximadamente metade serem usados durante o 3º trimestre da gravidez, menos de 2% das anomalias congénitas são causadas por fármacos.⁷² O número de fármacos classificados como teratógenos continua muito baixo. De seguida mencionam-se fármacos e classes de fármacos cujo potencial teratogénico foi já comprovado, com recurso principalmente a estudos retrospectivos.

2.4.4.1. Sedativos – Talidomida

A talidomida veio revolucionar a ideia de que a placenta protegia o feto de qualquer efeito produzido por um fármaco administrado à grávida. Começou a ser largamente utiliza-

da entre a década de 50 e 60, até se virem a detetar anomalias nos membros e alguns órgãos de bebés cujas mães teriam utilizado a talidomida. McBride e Lenz⁸⁴, apesar de trabalharem separadamente, concluíram que havia uma relação entre estas anomalias observadas e a toma de talidomida durante a gravidez. Aproximadamente 12.000 crianças nasceram com anomalias severas, nomeadamente ectromelia (hipoplasia ou aplasia de um ou mais membros).^{72, 85} Foram ainda observadas anomalias em determinados órgãos, como os rins, o coração, o útero ou a vesícula biliar. Em 1961 a talidomida começou a ser retirada do mercado.^{72, 86}

Curiosamente, os estudos pré-clínicos não tinham revelado o potencial teratogénico do fármaco.⁸⁶ Sabe-se hoje que murgos não são tão sensíveis aos seus efeitos teratogénicos, ao contrário de coelhos e humanos. Sabe-se também que há um período *in utero* de maior sensibilidade à talidomida: entre o 38º e o 50º dia após a última menstruação ou 24 a 36 dias após a fertilização.⁷²

Hoje em dia, a talidomida continua a ser comercializada para outros fins terapêuticos, como para o tratamento de doentes com eritema nodoso leproso ou como antineoplásico.⁸⁶ É, contudo, essencial uma apertada monitorização de mulheres em idade fértil, de forma a prevenir uma possível gravidez.

2.4.4.2. Isotretinoína

A isotretinoína, um fármaco comprovado teratogénico em animais, foi introduzida no mercado para o tratamento da acne na década de 80.⁸⁷ Pouco tempo após a aprovação, começaram a surgir relatos do seu potencial teratogénico quando administrada em humanos.⁸⁸ O que se seguiu comprovou que a rotulagem por si só não era suficiente para evitar o aparecimento de novos casos: a informação que acompanhava o medicamento passou a mencionar o seu potencial teratogénico, que se prolonga por 5 anos após terminar o tratamento, e a aconselhar o uso de métodos contraceptivos eficazes. Ainda assim, registou-se um número significativo de crianças com embriopatia por isotretinoína (também designada por embriopatia do ácido retinóico).⁸⁹

2.4.4.3. Anticonvulsivantes

Aproximadamente 1 em cada 200 grávidas sofrem de epilepsia, requerendo tratamento.⁷²

Observou-se um forte potencial teratogénico com a trimetadiona. Este fármaco pode originar a síndrome da trimetadiona, sendo as principais anomalias: atraso no crescimento

e/ou desenvolvimento, sobrelhas em forma de “V”, orelhas de implantação baixa, fenda labial e/ou palatina e anomalias cardíacas, geniturinárias e dos membros.⁷²

A fenitoína é um teratogéno comprovado. Como referido anteriormente, causa, entre outros, a Síndrome de Hidantoína Fetal.⁷²

O ácido valpróico é outro dos fármacos desaconselhados ao longo da gravidez, uma vez que já foi observada a ocorrência de anomalias fetais, como craniofaciais, cardíacas e dos membros, assim como um aumento na probabilidade de anomalias do tubo neural.⁷²

2.4.4.4. Antipsicóticos e ansiolíticos

Evidência científica sugere que a fenotiazina e o lítio são fármacos teratogénicos. Apesar daquela relativa ao lítio ser mais consistente do que a disponível em relação à fenotiazina, ambos os fármacos apresentam indícios de atuar como teratógenos.⁷²

2.4.4.5. Anticoagulantes

Todos os anticoagulantes, com a exceção da heparina, são capazes de atravessar a placenta, sendo portanto possível que causem hemorragias no feto. Adicionalmente, há estudos que comprovam a teratogenicidade da varfarina – foi observado o aparecimento de anomalias da cartilagem nasal, laringomalácia, *pectus carinatum*, epífises pontilhadas, malformações cardíacas e do Sistema Nervoso Central (SNC), assim como atraso no crescimento: síndrome da varfarina fetal.^{72, 83}

2.4.4.6. Hormonas e contraceptivos orais: estrogénios e androgénios

A incidência e o tipo de anomalias variam com a hormona e a dose. Alguns destes compostos apresentam propriedades masculinizantes que podem afetar os fetos do sexo feminino.⁷²

A etisterona e noretisterona parecem estar associadas a uma considerável atividade androgénica e há a possibilidade de provocarem anomalias cardiovasculares e hipospadias.⁷³

Apesar de se suspeitar da teratogenicidade dos contraceptivos orais contendo estrogénios e progestagénios, ainda não há evidência científica que o comprove. Contudo, estes parecem estar associados ao Síndrome de VACTERL – *Vertebral, Anal, Cardiac, Tracheal, Esophageal, Renal and Limbs anomalies*.⁷²

Já o dietilestilbestrol é um teratogéno conhecido, causador de anomalias macro e microscópicas ao nível da vagina e do útero dos fetos expostos. Relativamente a fetos do

sexo masculino, observou-se uma maior incidência de anomalias no trato genital após exposição a dietilestilbestrol *in utero*. No entanto a sua fertilidade parece não ser afetada.⁷²

2.4.4.7. Corticoesteróides

A cortisona demonstrou ser teratogénica em estudos pré-clínicos. No entanto, doses baixas em humanos não parecem produzir qualquer efeito prejudicial, exceto aqueles também associados aos Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINE's) utilizados no final da gravidez: há o risco de hemorragia e fecho prematuro do ducto arterioso.⁷²

2.4.4.8. Antibióticos

As tetraciclina possuem a capacidade de penetrar a placenta. São um conhecido teratogénico responsável por problemas dentários no feto, incluindo dos dentes definitivos, como uma coloração amarelada ou diminuição do crescimento. Surdez também tem vindo a ser relatada por mães que utilizaram estreptomicina ou dihidroestreptomicina durante a gravidez.⁷²

Por outro lado, a penicilina parece não produzir qualquer efeito prejudicial para feto.⁷²

2.4.4.9. Antineoplásicos

A evidência científica relativa a este grupo de fármacos é escassa. No entanto, o seu potencial teratogénico é notório: geralmente o mecanismo de ação inclui a inibição da mitose – a probabilidade de morte do embrião é muito alta, ou, se tal não acontecer, uma alta percentagem dos embriões que sobrevivam vão apresentar anomalias severas.⁷²

2.4.4.10. Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA's)

Este grupo de fármacos demonstrou ser teratogénico. Pode causar oligohidramnios (baixa produção de líquido amniótico), morte, hipoplasia dos ossos da abóbada craniana, atrasos no crescimento e disfunção renal. Curiosamente, o risco para o feto parece ser menor nos primeiros meses de gravidez.⁷²

2.4.4.11. Hipoglicemiantes

Apesar dos resultados em animais sugerirem o contrário, a insulina não parece ser teratogénica para o Homem. O mesmo se aplica a outros fármacos hipoglicemiantes. O mais importante numa grávida diabética é a manutenção dos níveis de glucose antes da concepção

e ao longo da gravidez, uma vez que o que parece realmente prejudicial para o feto nestes casos são situações de hipo ou hiperglicemia materna, que alteram conseqüentemente os seus níveis.⁷²

2.4.5. Fármacos erradamente considerados teratogénos

Com o desastre da talidomida adquiriu-se uma nova percepção da exposição a fármacos ao longo da gravidez. Após o aparecimento do conceito de teratogenicidade, e com a observação da gravidade dos possíveis efeitos para o feto, começou a ser dada uma maior importância a estas propriedades dos fármacos. Surgiu a necessidade da realização de estudos *in vitro* nesse sentido, e passou a ser dada uma atenção redobrada aquando da exposição de seres humanos. Como referido anteriormente, alguns fármacos provaram ser teratogénos e os seus efeitos mais típicos foram até relatados.

Ainda assim, verificou-se ao longo da história que alguns dos fármacos que a certo ponto foram classificados como teratogénos, provaram mais tarde e após a realização de estudos adicionais, que essa suposição estava, afinal, errada. Um dos exemplos de uma classificação prematura como teratogénico é o Bendectin®. Este medicamento, um antiemético constituído pela associação de 3 princípios ativos (doxilamina, piridoxina e dicloverina), foi retirado do mercado por suspeita de teratogenicidade.⁹⁰ Apesar de estudos prospetivos de coorte não terem demonstrado um potencial teratogénico, outro tipo de estudos menos robustos, como estudos retrospectivos de caso-controlo, indicaram a possibilidade do medicamento estar na origem de malformações fetais.⁹¹ Mais tarde, outros estudos epidemiológicos vieram a demonstrar que a utilização do medicamento ao longo da gravidez não aumentava, afinal, a percentagem de malformações.⁹²

A tabela 12 lista exemplos de medicamentos classificados como teratogénicos, que acabaram por demonstrar ser seguros em estudos subsequentes:

Tabela 12 – Lista de fármacos erradamente considerados teratogénos. Adaptado de: Koren, 1998.⁹³

Medicamento	Supostos efeitos teratogénicos	Conclusões posteriores
Diazepam	Fenda do palato	Estudos de coorte e caso-controlo demonstraram não haver um risco acrescido.
Contraceptivos orais	Anomalias a nível das vértebras, ânus, coração, traqueia, esófago, rins e membros; masculinização de	Duas meta-análises demonstraram não haver associação entre uma exposição no

Medicamento	Supostos efeitos teratogénicos	Conclusões posteriores
	fetos do sexo feminino resultando em pseudo hermafroditismo.	primeiro trimestre de gravidez com o surgimento de malformações.
Espermicidas	Anomalias nos membros; tumores; Síndrome de <i>Down</i> ; hipospadias.	Meta-análise demonstrou não haver um aumento no risco de desenvolvimento destas anomalias.
Salicilatos	Fenda do palato; doença cardíaca congénita.	Estudos de coorte demonstraram não haver aumento no risco de desenvolvimento destas anomalias.
Bendectin® (doxilamina + piridoxina)	Anomalias cardíacas e ao nível dos membros.	Duas meta-análises demonstraram não haver aumento no risco de desenvolvimento destas anomalias.

2.5. A NECESSIDADE DA RECOLHA DE INFORMAÇÃO RELATIVA A EXPOSIÇÃO NA GRAVIDEZ

Após esta breve referência ao fenómeno da gravidez e os seus diversos processos, relacionados com a possível influência teratogénica, é fácil reconhecer que, para estas situações, a geração de informação é necessária, senão mesmo essencial. De acordo com a “*Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data*”,⁷⁰ as situações que se destacam quanto à necessidade de fontes de informação são as seguintes:

- Situações clínicas ou doenças em que uma abordagem terapêutica seja essencial para a mãe e/ou feto e cuja descontinuação resulte num risco acrescido para a mãe e/ou feto.
- Situações clínicas cuja medicação para o seu tratamento é facilmente obtida, com ou sem receita médica. Alguns exemplos incluem obstipação, alergias, constipações, dores, etc..
- Abordagens terapêuticas com fármacos pertencentes a uma classe cuja estrutura química ou mecanismos de ação se assemelhem aos de:

- Compostos suspeitos de possuírem propriedades teratogénicas, embriotóxicas, fetotóxicas ou mutagénicas em humanos, a partir de relatos de casos ou estudos pré-clínicos;
 - Compostos cujas propriedades teratogénicas, embriotóxicas, fetotóxicas ou mutagénicas em humanos foram já comprovadas.
- Quando o fármaco em questão constitui uma entidade química ou mecanismo de ação distinto de qualquer outro existente, e se não se encaixar em nenhuma das três categorias anteriores.

Quando um ou mais dos pontos anteriores se aplica a um composto, o detentor de AIM deve desenvolver um plano de minimização de riscos como medida adicional de segurança e monitorização. Este vai ter por base a frequência com que o produto será utilizado, o tipo de acontecimento adverso esperado e a magnitude do risco.

2.5.1. Recolha de informação pré-AIM

A participação de grávidas em estudos pré-AIM, nomeadamente ensaios clínicos, é uma prática pouco comum mas concretizável. Esta participação pode ocorrer de forma inadvertida ou consciente.⁷⁰

Quando um ensaio inclui mulheres em idade fértil que engravidam pouco tempo antes de se dar início ao ensaio ou nas primeiras semanas após, haverá um período de exposição, por muito curto que seja. Aliás, essa exposição é normalmente limitada ao primeiro trimestre da gravidez, uma vez que neste tipo de situações a participação da mulher é normalmente interrompida.⁷⁰ Ainda assim, devem ser feitos esforços no sentido da recolha de informação quanto aos efeitos que o composto em causa exerceu na mãe e/ou no feto.⁷⁰

Por outro lado, é possível a realização de ensaios clínicos com a participação deliberada de grávidas. Estes ensaios destinam-se maioritariamente ao estudo de medicamentos necessários ao longo da gravidez ou utilizados no tratamento de doenças que possam afetar mulheres em idade fértil.⁸⁶ Naqueles casos em que a utilização do medicamento é necessária (como em situações de doença crónica), e se a mãe assim o consentir, o medicamento pode ser administrado de modo a que posteriormente se recolham dados (provenientes da mãe e do feto) relativos à farmacocinética ao longo dos três trimestres de gravidez.⁷⁰

Contudo, pode-se afirmar que a realidade de hoje em dia se baseia maioritariamente na exclusão de grávidas dos ensaios clínicos. Significa isto que o grupo de mulheres em idade fértil é como que considerado um “grupo de risco” que requer cuidados adicionais: devem ser feitos os possíveis para que não ocorra uma gravidez antes ou durante o ensaio, que

resulte numa exposição da mãe/feto ao composto em estudo. De acordo com a *diretriz* “*Guideline on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals*”: “*It is important to characterize and minimize the risk of unintentional exposure of the embryo or fetus when including WOCBP [women of childbearing potential] in clinical trials.*”

Para isso recorre-se a duas abordagens:⁹⁴

- Realização de estudos de toxicidade reprodutiva que caracterizem o risco inerente ao fármaco em estudo, de modo a tomar os cuidados necessários aquando da exposição de mulheres em idade fértil nos ensaios clínicos (ponto não obrigatório);
- Tomar precauções de modo a evitar o desenvolvimento de uma gravidez ao longo dos estudos. Entendem-se como “precauções” a realização de testes de gravidez, o uso de métodos contraceptivos e a confirmação do surgimento da menstruação previamente à iniciação dos estudos.

Para o desenvolvimento de ensaios em que mulheres em idade fértil sejam incluídas, sem usarem métodos contraceptivos nem serem sujeitas a testes de controlo de uma possível gravidez, todos os testes de toxicidade reprodutiva feminina devem estar concluídos, assim como toda a bateria de testes padrão de genotoxicidade.⁹⁴

2.5.2. Recolha de informação pós-AIM

Derivado da complexidade da recolha de informação previamente à AIM e aos riscos que tal acarreta, a maior parte dos dados relacionados a exposição materna obtêm-se após a comercialização do medicamento.

Estes dados provêm na sua maioria de estudos epidemiológicos, que no fundo se baseiam numa exposição inadvertida aos medicamentos, ou em casos em que surge a necessidade de utilização de medicamentos para, por exemplo, uma situação de doença crónica da mãe. De acordo com a “*Guideline on the exposure to medical products during pregnancy*”⁷⁰, o relato de casos e as séries de casos são a principal fonte de evidência para a utilização de medicamentos ao longo da gravidez.

Uma revisão sistemática de estudos realizados em países da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) relativos à exposição na gravidez a medicamentos prescritos, revelou que a percentagem de utilização de pelo menos um medicamento durante a gravidez (excluindo vitaminas e minerais) varia de 27% (estudo realizado no Canadá) a 93% (estudo realizado em França). Adicionalmente - e tendo agora em consideração as vitaminas e minerais - estudos de *design* semelhante permitiram concluir que os países em que se observa uma percentagem mais baixa de utilização de medicamentos são os nór-

dicos (44% a 47%), enquanto, por outro lado, os países em que se observam as percentagens mais altas são a França (93%) e a Alemanha (85%).⁹⁵

Os medicamentos mais utilizados na gravidez incluem: analgésicos, antidepressores, antihistamínicos, antieméticos, hipoglicemiantes, antiasmáticos, antiepiléticos, antibióticos, antivirais e diuréticos.⁶⁹ No caso de determinadas patologias como diabetes ou a depressão, é necessário manter a mãe medicada ao longo de toda a gravidez. Estes medicamentos são muitas vezes utilizados *off-label*, uma vez que na maioria dos casos não são testados nestas condições e consequentemente não há informação disponível acerca dos efeitos que o feto e/ou a mãe possam vir a experienciar. Outra situação comum é a administração de fármacos para produzir um efeito na gravidez, como por exemplo a indução ou inibição de contrações uterinas.⁷⁶ De uma perspetiva mais arriscada e menos frequente, pode também surgir a necessidade de medicar o feto pela via materna.⁷⁶

2.6. ANÁLISE DE CASOS CLÍNICOS DE EXPOSIÇÃO MATERNA A MEDICAMENTOS

Foram analisados casos de exposição materna a medicamentos, estudados previamente no Serviço de Informação de Medicamentos dos Serviços Farmacêuticos do CHUC, em colaboração com o Serviço de Reprodução Humana do mesmo hospital.

A amostra contém 79 casos, recolhidos entre 2004 e 2010, com idades compreendidas entre os 15 e os 42 anos. De entre dos 79 casos, 3 deles correspondem a exposição paterna a medicamentos e não são, portanto, relevantes para este estudo.

Esta amostra é consideravelmente heterogénea relativamente à variedade de doenças presente, como demonstrado na tabela 13.

Tabela 13 – Doenças presentes na amostra de exposição materna a medicamentos e frequência de cada doença. Ordenada por ordem decrescente de ocorrência.

Doença	Nº de casos
Depressão	25
Contraceção oral	9
Epilepsia	7
Asma	4
Obesidade	3
Hipertensão	3
Doença de Chron	3
Infecção urinária	3
Colite Ulcerosa	2
Úlcera gastroduodenal	2
Artrite reumatoide	2
Rinite/sinusite alérgica	2
Doença bipolar	1
Espinha bífida	1
Enxaqueca	1
Endometriose	1
Tromboflebite	1
Dislipidemia	1
Hipotireoidismo	1
Hipertireoidismo	1
Raquitismo hipofosfatémico	1
Dispepsia	1
Hérnia do hiato	1
Obstipação	1
Fístula perianal	1
Bronquite asmática	1
Enfisema Pulmonar	1
Tuberculose pulmonar	1
Pneumotórax espontâneo	1
Linfoma de Hodgkin	1
Síndrome de Budd-Chiari	1
Imunodeficiência congénita	1
Tiroidite auto-imune	1
Sarcoidose	1
Litíase Renal	1
Hepatite C	1
Hérnia discal	1

Doença	Nº de casos
Alopécia	1
Psoríase	1
Lupus eritematoso sistémico	1
Urticária	1
Candidíase vaginal	1
Uveíte	1
Dependência alcóolica	1
Abuso de drogas	1
Prevenção contágio por Gripe A	1

Verifica-se nesta amostra que 25 são casos de grávidas com depressão, e que de entre estas, 15 estavam a ser tratadas com medicamentos para a depressão.

Como exemplo da aplicação do método para o relato de casos clínicos e séries de casos a ser desenvolvido, serão utilizados casos de grávidas diagnosticadas com depressão. O método para os relatos, que é primeiro apresentado de um modo geral e não especificamente direcionado para casos de uma doença em particular, será depois aplicado especificamente a estes casos, para demonstrar a possibilidade e o processo da aplicação a uma só doença. Tanto a construção dos relatos como os dados demográficos, clínicos e farmacológicos considerados relevantes serão descritos, de acordo com as características desta condição.

2.6.1. Dados a recolher em casos de exposição materna a medicamentos

Em casos de exposição materna a medicamentos há um conjunto de dados demográficos, mas principalmente clínicos e farmacológicos, a recolher, tanto a respeito da mãe como do feto/recém-nascido. Este acompanhamento da mulher grávida e do embrião/feto deve ter início na primeira consulta, com um caráter retrospectivo, e prolongar-se até após o parto, para que seja avaliado o potencial efeito tóxico exercido ao longo da gravidez e no recém-nascido.

A tabela 14 compila os dados clínicos a recolher da mãe e do feto, e organiza a informação a recolher em “essencial”, “bastante desejável” e “se relevante”. Quanto toda a informação é considerada “essencial”, as outras classificações não são referidas na tabela.

Tabela 14 – Dados clínicos a recolher acerca da mãe e do feto. Adaptado de: Rama, 2008.⁵

Categoria	Informação		
	Essencial	Bastante desejável	Se relevante
Doente – Grávida			
Identificação	Número de identificação da consulta; Número do processo clínico codificado.	Iniciais do nome.	Morada, telefone; Médico de família, obstetra e especialista da doença em causa.
Dados demográficos	Idade exata.	Raça/etnia; Profissão.	Peso, altura.
Problema de saúde atual	Doença(s) e sintomas a serem tratados com a intervenção/exposição suspeita ou relacionados com outros fatores de risco; Fase de evolução da doença quando engravidou e durante a gravidez; Desde quando sofre da doença; Gravidade da doença.		

Categoria	Informação		
	Essencial	Bastante desejável	Se relevante
Situação obstétrica atual	<p>Não grávida A fazer tratamento de fertilidade.</p> <p>Grávida Nº de semanas de gestação – data da concepção estimada por ultrassonografia; Idade gestacional aquando da exposição ao fator de risco; Nº de fetos; Tratamento de fertilidade prévio; Resultados de testes serológicos [toxoplasmose, rubéola, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), ...]; Complicações durante a gravidez/data (incluindo reações adversas a medicamentos); Data prevista para o parto.</p>		
Exame físico	Resultados de exames ginecológicos/obstétricos; Anomalias ou resultados laboratoriais fora do intervalo de referência.	Outros resultados negativos pertinentes antes da gravidez.	Dados laboratoriais ou outros normais antes da gravidez.
História obstétrica	<p>Nº de gravidezes; Nº de abortos espontâneos; Resultado de cada gravidez: nado vivo, aborto espontâneo, interrupção seletiva, gravidez ectópica ou molar; História de problemas de fertilidade; Desenvolvimento de gravidezes anteriores: complicações tipo e relato das anomalias do feto ou recém-nascido.</p>		
História médica	Doenças associadas, disfunção orgânica, complicações, cirurgias, exposição radiação, imunizações. Datas de ocorrência e duração; Anomalias congénitas; Álcool, café, tabaco e outras substâncias de abuso; Alergias não medicamentosas ou intolerâncias; Problemas durante o próprio desenvolvimento fetal.	<p>Fatores de risco, circunstâncias sociais, profissionais.</p> <p>Estado nutricional: Dieta especial (ex: vegetariana). Exercício físico.</p>	
História familiar	<p>Companheiro: História médica e medicamentosa; grupo etário; álcool, tabaco; outras substâncias de abuso e fatores de risco; Profissão.</p> <p>Patologias na família: História de anomalias congénitas; atraso psicomotor; consanguinidade entre os pais.</p>		História familiar do Companheiro.
População – Feto			
Exame físico	<p>Testes pré-natais: Tipo de teste, data, resultados, e anomalias fetais detetadas - ecografia, ecocardiografia, amniocentese, marcadores séricos, (...); Sexo; Idade gestacional quando da exposição ao fator de risco.</p>		

A tabela 15 compila os dados farmacológicos, de diagnóstico e de outros fatores de risco a recolher da mãe e do feto, e organiza a informação a recolher em “essencial”, “bastante desejável” e “se relevante”. Quando toda a informação é considerada “essencial”, as outras classificações não são referidas na tabela.

Tabela 15 – Dados farmacológicos, de diagnóstico ou de outros fatores de risco a recolher acerca da exposição materna. Adaptado de: Rama, 2008.⁵

Categoria	Informação	
	Essencial	Bastante desejável
Intervenção farmacológica de terapêutica ou de diagnóstico		
Perfil farmacológico atual	<p>Intervenção antes da concepção Identificação: nome genérico; nome comercial; dose, frequência, via de administração, forma farmacêutica, data de início e duração do tratamento; Possibilidade de suspensão; Para que situação clínica foi prescrito.</p>	<p>Composição em excipientes da forma farmacêutica.</p> <p>Terapias complementares; Plantas medicinais e extratos; Produtos manufacturados; Vitaminas e suplementos dietéticos; Produtos de higiene.</p> <p>Adesão ao tratamento.</p>
	<p>Intervenção durante ou após a concepção Identificação: nome genérico; nome comercial; dose, frequência, via de administração, forma farmacêutica, data de início e duração do tratamento antes da gravidez; Duração de tratamento durante a gravidez: data de início, fim ou manutenção; Possibilidade de suspensão; Para que situação clínica foi prescrito.</p>	
Intervenções de diagnóstico recentes	<p>Diagnóstico imagiológico – identificação e data de exposição:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antes da concepção; • Durante e após a concepção. 	
História farmacológica	<p>Intervenções terapêuticas utilizadas em problemas de saúde anteriores - Identificação: nome genérico; nome comercial; dose, frequência, via de administração, forma farmacêutica, data de início e duração do tratamento.</p> <p>Exposição prévia a radiações ionizantes ou isótopos radioativos – identificação e data de ocorrência.</p>	

Categoria	Informação	
	Essencial	Bastante desejável
	Imunizações. Alergias e reações adversas identificadas.	
História farmacológica familiar	Companheiro: medicação usada antes e depois da companheira engravidar – Identificação: nome genérico; nome comercial; dose, frequência, via de administração, forma farmacêutica, data de início e duração do tratamento. Companheiro ou familiares diretos: exposição a radiações ionizantes ou isótopos radioativos – identificação e data de ocorrência.	
Exposição a outros fatores de risco		
Exposição ambiental ou ocupacional	Materna ou Paterna: identificação, quantificação, datas, duração e intensidade da exposição a: químicos, pesticidas, radiações ionizantes ou isótopos radioativos, citotoxinas, produtos citotóxicos, agentes infecciosos. Profissão atual ou prévia; condição social. Hábitos de consumo de tabaco, álcool ou outras substâncias de abuso e fatores de risco.	Família: Exposição ambiental.

2.6.2. Depressão

2.6.2.1. Considerações gerais

A depressão é uma das mais comuns doenças psiquiátricas. Pode causar incapacidade considerável, tanto a nível psicológico como físico, e ocorre tanto em indivíduos do sexo masculino como feminino, em qualquer idade. É, no entanto, mais comum em mulheres durante a idade fértil.⁷⁴

Um quarto das pessoas no mundo já experimentou, experimenta ou experimentará pelo menos um episódio de depressão e deve ter-se em atenção que uma depressão não tratada pode levar ao suicídio. Por isso mesmo, calcula-se que a depressão seja responsável por aproximadamente 850.000 mortes por ano em todo o mundo.⁷⁴

A sua frequência divide-se em episódica, recorrente ou crónica, e pode durar desde meses a anos. Usualmente há um fator de *stress* que despoleta o primeiro episódio *major*, sendo que a importância da ocorrência de um destes fatores vai diminuindo de episódio para

episódio. Simultaneamente, a probabilidade de ocorrência de um novo episódio aumenta com o aumento do número de episódios. Significa isto que quem sofreu um episódio, tem uma probabilidade de 60% de desenvolver um segundo, e quem desenvolve o segundo, tem uma probabilidade de 70% de desenvolver um terceiro, e assim sucessivamente.⁷⁴

Para o desenvolvimento de depressão destacam-se como fatores causais os genéticos, biológicos e psicossociais, interagindo estes fatores entre si e podendo influenciar ou serem influenciados uns pelos outros.

2.6.2.2. Fisiopatologia

A depressão está relacionada com a ação de neurotransmissores, mais especificamente a serotonina (5-HT) e as catecolaminas: dopamina (DA), noradrenalina (NA) e adrenalina.⁹⁶ A diminuição destes neurotransmissores na fenda sináptica, principalmente da 5-HT e NA, parece estar relacionada com o desenvolvimento desta doença. Adicionalmente, observaram-se também níveis alterados de cortisol no plasma, um aumento do fluxo sanguíneo na zona límbica e paralímbica e uma diminuição do fluxo sanguíneo no córtex, ambas as zonas relacionadas com as emoções.

2.6.2.3. Sintomatologia e diagnóstico

A depressão apresenta, por vezes, sintomas um tanto ou quanto subjetivos. Variações de humor e sentimentos negativos derivados de um acontecimento indesejado são comuns. Mesmo a ansiedade, que se encontra muitas vezes relacionada com a depressão, pode ocorrer num indivíduo não deprimido. A depressão caracteriza-se pela ocorrência dos estados referidos anteriormente, mas de forma agravada e persistente.⁷⁴

Um doente com depressão descreve normalmente sentimentos negativos durante a maior parte do dia, como tristeza, sentimentos de culpa, preocupação constante, diminuição do interesse e prazer, assim como da concentração e memória. Apresentam normalmente choro fácil, alterações no apetite e consequentemente no peso, alterações do sono, irritabilidade, lentificação ou agitação motora, fadiga e falta de energia e motivação, diminuição da libido e tendência para o isolamento.⁷⁴ Podem mesmo apresentar queixas somáticas, sendo que é possível que sintam dores físicas. Um doente deprimido pode mesmo apresentar ideias suicidas, que postas em prática podem passar de tentativas e levar mesmo à morte.⁷⁴

O diagnóstico de um episódio de depressão *major* baseia-se na presença de pelo menos um dos sintomas nucleares, a duração (superior a 2 semanas) e o mal-estar clinicamente significativo. Adicionalmente, tem que apresentar pelo menos 5 de uma outra lista de

sintomas, sendo que pelo menos um desses tem que ser um sintoma nuclear.⁷⁴ A lista de sintomas encontra-se descrita na tabela 16.

Tabela 16 – Lista de sintomas necessária para o diagnóstico de depressão. Adaptado de: Rama, 2014.⁷⁴

Sintomas nucleares	Outros sintomas
Humor depressivo	Alterações do apetite e peso
Perda de interesse ou prazer nas atividades diárias	Alterações do sono
	Agitação ou lentificação psicomotora
	Fadiga ou perda de energia
	Sentimentos de desvalorização ou culpa
	Diminuição da capacidade de concentração, pensamento ou decisão
	Pensamentos sobre morte ou ideação suicida

2.6.2.4. Depressão na gravidez

Como referido anteriormente, o risco de depressão é maior na idade fértil. Não é, por isso, pouco comum que ocorra uma gravidez numa mulher deprimida, ou que a mulher sofra uma recidiva ao longo da gravidez. Aliás, durante a gravidez observam-se variações hormonais que podem mesmo contribuir para o aparecimento ou agravamento da doença.⁹⁷ A interrupção do tratamento leva a um aumento da probabilidade da ocorrência de uma recaída, sendo que uma mulher que continue o tratamento tem uma probabilidade de recaída de 26%, enquanto se o interromper essa probabilidade é de 68%.⁹⁸ O intervalo de tempo até uma recaída também diminui com a interrupção da terapêutica.⁹⁹

Para além da saúde da grávida, a saúde do feto também fica comprometida com a depressão. A mulher tem tendência para descurar os cuidados pré-natais e para o consumo de drogas de abuso, álcool e tabaco. A depressão na gravidez é também um fator de risco para a depressão pós-parto.¹⁰⁰

2.6.2.5. Efeitos da depressão no feto

Como referido anteriormente, a placenta não é impermeável. O feto é exposto a substâncias provenientes da mãe, sejam estas benéficas ou prejudiciais. Com a depressão, os níveis de *stress* da mãe aumentam, o que leva a uma produção aumentada de citocinas e hormonas, que por sua vez atingirão o feto.⁷⁴

A ativação do sistema de regulação do *stress* leva à produção e libertação para a corrente sanguínea de várias hormonas, nomeadamente o cortisol, NA, hormona libertadora da corticotropina (CRH) e hormona adrenocorticotrófica (ACTH).^{99, 101} A produção de CRH está envolvida na indução do parto, o que significa que elevados níveis desta hormona podem conduzir a um parto prematuro.¹⁰² A NA, apesar de não penetrar a placenta, altera o tónus muscular e vascular da mãe, o que pode causar *stress* no feto e aumentar os níveis de cortisol, assim como a probabilidade de pré-eclâmpsia.¹⁰¹ O cortisol está relacionado com atrasos no crescimento fetal, parto prematuro, baixo peso à nascença e atraso no crescimento cerebral, assim como uma aparente redução na formação de sinapses no feto de 30%.^{100, 103, 104}

A produção de CRH, ACTH e cortisol ativa ainda o sistema imunitário da mãe e consequente produção de citocinas. Esta resposta inflamatória predispõe a grávida a infeções, que aumentam a probabilidade de parto prematuro e baixo peso à nascença.¹⁰⁵ As citocinas, atingindo o feto, exercem uma influência negativa no desenvolvimento do SNC, o que pode retardar o crescimento do hipocampo no cérebro fetal.¹⁰⁵ Adicionalmente, influenciam o desenvolvimento do sistema imunitário ao conduzir a uma diferenciação deficiente das células T.¹⁰⁵

2.6.2.6. Efeitos da depressão no recém-nascido e vida adulta

No recém-nascido podem observar-se alterações tanto a nível físico como psicológico. A nível físico destaca-se a possibilidade de baixo peso à nascença, baixo índice de Apgar, menor perímetro cefálico e atraso no crescimento.¹⁰⁶ A nível psicológico estão descritas alterações como irritabilidade, diminuição da atividade e défice de atenção e menor número de expressões faciais. O perfil bioquímico/fisiológico dos recém-nascidos tende a ser semelhante ao das mães, com elevados níveis de cortisol, baixos níveis de DA e 5-HT, maior ativação frontal direita no EEG e menor tónus vagal.^{103, 107}

A exposição aos efeitos da depressão materna ao longo da vida fetal acarreta também possíveis implicações na sua vida futura. Há um aumento do risco de depressão e transtornos de ansiedade na criança e adulto, assim como outras psicopatologias como hiperatividade e esquizofrenia.^{101, 108}

2.6.2.7. O tratamento da depressão

O tratamento farmacológico da depressão está relacionado com a gravidade da sintomatologia do doente. Para o tratamento de uma depressão ligeira pode apenas ser neces-

sário o recurso a psicoterapia, ou a fármacos mas por um curto intervalo de tempo.^{74, 109} Quando o tratamento requer antidepressores há várias classes a ter em conta, mas o mecanismo consiste normalmente na atuação sobre o metabolismo dos neurotransmissores e nos seus recetores, de forma a aumentar a quantidade de 5-HT e NA na fenda sináptica. São fármacos normalmente bastante eficazes.

- Compostos tricíclicos: Foram os primeiros antidepressores sintetizados, que inicialmente consistiam numa estrutura com três anéis benzénicos. Posteriormente foram sintetizados fármacos com mecanismos de ação semelhantes, mas com estruturas diferentes. Estes compostos inibem a recaptção de 5-HT e NA de forma não seletiva na fenda sináptica do sistema límbico, o que resulta num aumento destes mesmos neurotransmissores naquele local. O uso prolongado destes fármacos resulta eventualmente numa diminuição dos recetores adrenérgicos α_2 , responsáveis pela recaptção dos neurotransmissores. Incluem-se neste grupo a amitriptilina, clomipramina, dosulepina, maprotilina, mirtazapina, nortriptilina, imipramina, mianserina, reboxetina, trazodona e trimipramina.^{74, 110}

As recomendações contidas no ponto destinado à gravidez dos seus RCM's são unânimes: a utilização não é recomendada na gravidez, a não ser que os benefícios sejam superiores aos riscos. Muitos dos RCM's referem a possibilidade de ocorrência de síndrome de abstinência no recém-nascido.

Apesar de não totalmente comprovados, estão descritos efeitos nefastos no feto e recém-nascido, nomeadamente malformações cardiovasculares e nos membros e espinha bífida.^{111, 112} Os compostos tricíclicos parecem ainda relacionados com um aumento do número de abortos espontâneos e partos prematuros.¹¹³ Após o parto, podem verificar-se no recém-nascido efeitos como agitação e irritabilidade, dificuldades respiratórias, hipoglicémia, taquicardia e um baixo índice de Apgar.^{107, 111, 112} Pode ainda observar-se icterícia e efeitos anticolinérgicos.^{74, 112, 114} (RCM Tryptizol®. 2010) (RCM Anafranil®. 2011) (RCM Protiadene®. 2011) (RCM Ludiomil®. 2008) (RCM Mirtazapina®. 2014) (RCM Norterol®. 2010) (RCM Tofranil®. 2010) (RCM Tolvon®. 2011) (RCM Edronax®. 2010) (RCM Trazone®. 2008) (RCM Surmontil®. 2010)

- Inibidores seletivos da recaptção de 5-HT (ISRS): São os mais utilizados, sendo também os mais seguros e melhor tolerados. A sua suspensão deve, no entanto, ser feita

de forma gradual, caso contrário pode originar uma síndrome de privação. A utilização por adolescentes também merece uma atenção especial, uma vez que esta classe de antidepressores parece associada a comportamentos suicidas nesta faixa etária. Incluem-se nesta classe o citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina.^{74, 110}

Apesar de não haver evidência suficiente que permita classificar os ISRS como teratogênicos, há evidência científica que descreve efeitos observados no feto e recém-nascido, assim como influência na ocorrência de abortos espontâneos e partos prematuros.⁷⁴

De entre as malformações destacam-se as cardiovasculares.¹¹⁵ O risco de ocorrência de abortos espontâneos também parece aumentado quando se utiliza este tipo de fármacos ao longo da gravidez, estando a duração de exposição relacionada com a probabilidade de ocorrência de abortos: quanto maior a duração de exposição, maior a probabilidade de aborto espontâneo.^{74, 107} A probabilidade de parto prematuro também aumenta com a utilização de ISRS.¹¹⁶ No período neonatal não estão comprovadas complicações significativas, mas parece haver uma maior probabilidade de atrasos no desenvolvimento psicomotor e baixo índice de Apgar. Está também descrito o aparecimento de Hipertensão Pulmonar Persistente (HPP) em alguns dos RCM's dos fármacos deste grupo de antidepressores. Existe ainda a possibilidade de ocorrência de síndrome de abstinência no recém-nascido.⁷⁴ (RCM Citalopram Actavis®. 2011) (RCM Cipralax®. 2012) (RCM Prozac®. 2012) (RCM Dumyrox®. 2012) (RCM Paroxetina Sandoz®. 2010) (RCM Sertralina Vir®. 2010)

- Inibidores da recaptação neuronal da 5-HT e da NA (ISRSN): Nesta classe estão incluídos os fármacos: duloxetina, milnaciprano e venlafaxina, sendo o último o mais prescrito de entre os três. A venlafaxina apresenta um início de ação mais rápido e efeitos adversos com menor intensidade.^{74, 110}

Está contra-indicada na gravidez, a não ser que os benefícios sejam claramente superiores aos riscos, uma vez que os possíveis efeitos teratogênicos não estão bem estudados.¹¹⁰ Ainda assim, adverte-se para a possibilidade de ocorrência de síndrome de privação e, no caso da duloxetina, para um aumento do risco de HPP no recém-nascido.⁷⁴ (RCM Cymbalta®. 2009) (RCM Ixel®. 2008) (RCM Efique®. 2004)

- Inibidores da MAO (iMAO): Este grupo de fármacos aumenta os níveis de 5-HT e NA através da inibição do metabolismo desses mesmos neurotransmissores. O seu mecanismo atua inibindo a enzima responsável pelo metabolismo das monoaminas: a monoaminooxidase (MAO). Os fármacos deste grupo, que inclui a moclobemida e o pirlindol, não são, no entanto, muito bem tolerados.^{74, 110}

Apesar dos estudos *in vivo* não demonstrarem a presença de propriedades teratogénicas, não há evidência científica disponível em humanos que demonstre a ausência de riscos para o feto. A utilização na gravidez não é recomendada, a menos que os benefícios se comprovem ser superiores aos riscos.⁷⁴ (RCM Aurorix®. 2008) (RCM Implementor®. 2008)

- Agonista dos recetores da melatonina: Há apenas um fármaco nesta classe, a agomelatina. Atua por um mecanismo de ação diferente das demais classes de antidepressores: é um agonista melatoninérgico dos recetores MT₁ e MT₂ e um antagonista do recetor 5-HT_{2C}, responsável pela inibição da libertação de dopamina e noradrenalina em algumas áreas do cérebro. Assim sendo, vai conduzir a um aumento da libertação de dopamina e noradrenalina no córtex pré-frontal, sem influência nos níveis extracelulares da serotonina. Parece resultar numa ressincronização do ritmo circadiano e regulação dos padrões do sono alterados através da melatonina.^{74, 110, 117} Recomenda-se que a sua utilização na gravidez seja feita com precaução, tendo em conta que não há, ainda, evidência científica disponível quanto aos potenciais efeitos teratogénicos.⁷⁴ (RCM Valdoxan®. 2009)

É um facto que o embrião/feto será sempre de alguma forma exposto ao tratamento administrado à mãe. No entanto, está também exposto à doença, que pode exercer consequências graves no seu desenvolvimento, com possíveis repercussões na vida futura. Quando se opta pelo tratamento, é crucial a escolha do fármaco mais adequado e eficaz, e que se faça uma monitorização adequada, tanto da mãe como do feto. É também necessário ter em conta que, após a escolha do fármaco, terá que ser dada atenção às doses para que não se sujeite o embrião/feto a doses tóxicas. Também não se deve administrar à mãe doses subterapêuticas, que ao não controlarem os sintomas da depressão, continuam a exercer efeitos no embrião/feto, nesse caso desnecessários.⁷⁴

2.6.3. Casos clínicos de grávidas com depressão expostas a medicamentos

De entre os 25 casos clínicos de grávidas com doenças do SNC, 15 estavam a ser tratadas para a depressão. Na tabela 17 estão compilados dados clínicos relativos a estes casos. Está ainda disponível, no anexo 4, mais informação relacionada com os primeiros 12 casos da tabela.

Tabela 17 – Compilação de casos clínicos de grávidas com depressão.

Iniciais	Id.	Estado Obst	Doenças	N.º Med	Parto	Peso (g)	Apgar	M F	S Abst	FCS	Outras Alter.
AMLS	28	Não G	Dp	3							
CAPA	33	G14 S	Dp; AnN	3	38 S	3475	9:10				
ASM	36	G16 S	Dp; Ans; PTGI: IU	2;12;3; 1	39 S	3300	9:10				
SMADM	29	G6 S	Dp; Ans	3;1(co)	a)						
MMFF	29	G17-18S	Dp	2	41 S	3730	9:10				S b)
CCFSB	38	G17 S	Dp; Ans; NObs	2	40 S	2970	9:10				
CGVAF	35	G18 S	Dp; Ans; S; RA	4;2	35,5 S	2380	8:10		S	S	
IJC	38	G19 S	Dp; Ep; NBM	3	40 S	3366	9:10				
MAMP	35	G13 S	Dp; Ans	4	39 S	3400	9:10				
PMSC	38	G12 S	Dp; At	3	41 S	3700	8:09				S b)
DPMP	34	G15 S	Dp	4	39 S	3270	9:10				
ACDT	32	G6 S	Dp	2	IMGI 9 S			S d)			
EMPG	34	G16 S	Dp; HTA	4	40 S	3460	9:10		S c)		
EJS	27	G6 S	Dp	3;2	FPU						
MMBPF	36	G13 S	DCrohn; Dp	2;1	34 S	2100 2240	9:10 5:8:9		S; S	S; S	

Legenda:

a) Sem dados do nascimento no processo. Não foi possível contactar; b) Icterícia; c) ligeiro; d) Delecção no Gene SMN1 - atrofia muscular espinhal familiar; e) N.º Med do SNC + N.º Med tratamento de outras doenças + N.º Med derivados de plantas + N.º Med Contraste Imagiologia; FCS – Floppy Child Syndrome; (co) medicamento de contraste para imagiologia; FPU – Falta do Processo Único Dp: Depressão; AnN: Anorexia nervosa; Ans: Ansiedade; PTGI: Perturbações do trato gastrointestinal; IU: Infecção urinária; NObs: Neurose obsessiva; S: Sinusite; RA: Rinite alérgica; NBM: Neoplasia benigna da mama; At: Atopia; HTA: Hipertensão Arterial; DCrohn: Doença de Crohn.

Pode observar-se que todas as doentes estiveram polimedicadas ao longo da gravidez, e pela análise do anexo 4 constata-se que a maior parte dos casos dizia respeito a uma associação de antidepressores com outros psicofármacos.. Apesar de não estar disponível nesta tabela a descrição dos medicamentos utilizados em cada caso, essa informação pode ser consultada no anexo 4. O medicamento mais utilizado foi a paroxetina, o que justifica a utilização de casos clínicos com esta terapêutica para a aplicação do modelo otimizado desenvolvido com este trabalho.

Apenas uma doente não estava grávida na primeira consulta. O tempo de gestação foi tido em consideração, dado o risco de parto prematuro em casos de depressão ou exposição a antidepressores.

Quanto ao feto, os parâmetros avaliados foram o peso, o índice de Apgar, a ocorrência de síndrome de abstinência ou de *Floppy Child Syndrome*, assim como de quaisquer malformações ou alterações relevantes. De acordo com os possíveis efeitos dos antidepressores descritos, o índice de Apgar traduz a presença ou ausência de vários, daí que um dos efeitos adversos relatados seja um baixo índice de Apgar.

Parte 3

Método otimizado para o relato de casos e séries de casos de grávidas expostas a medicamentos

3.1. MÉTODO OTIMIZADO PARA O RELATO DE CASOS DE EXPOSIÇÃO MATERNA A MEDICAMENTOS

Após o estudo dos dados demográficos, clínicos e farmacológicos aconselhados a recolher em casos de exposição materna a medicamentos, e da seleção da estrutura de relatos de casos mais robusta, construiu-se um método para o relato de casos de exposição materna a medicamentos, que se sistematiza na tabela 18.

Tabela 18 – Método para o relato de casos clínicos de exposição materna a medicamentos

Secções do relato de casos	Características / Deve incluir
Título	<p>Direto e conciso.</p> <p>Menciona o tipo de estudo a que se refere o artigo – relato de caso ou série de casos.</p> <p>Menciona o medicamento envolvido.</p> <p>Menciona a exposição na gravidez.</p> <p>Menciona o resultado, se tal for negativo.</p>
Resumo	<p>Conciso – não mais do que 200 palavras.</p> <p>Disponibiliza apenas a informação mais relevante do relato – diagnóstico, terapêutica e resultados obtidos, tanto para a mãe como para o bebé.</p> <p>Pode ser estruturado em Introdução, Apresentação do Caso e Conclusão.</p>
Introdução	<p>Não muito extensa.</p> <p>Resumo do que se vai abordar e justificação para o porquê do relato daquele caso.</p> <p>Informações gerais acerca do assunto e referência à literatura científica relevante – mencionar informação de segurança da terapêutica utilizada encontrada na literatura.</p>

Secções do relato de casos	Características / Deve incluir
Apresentação do caso	<p>Dados da doente grávida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificação e dados demográficos (iniciais do nome, idade e raça/etnia). • Problema de saúde atual a ser tratado com a intervenção suspeita; desde quando sofre da doença e a sua gravidade. • Situação obstétrica <ul style="list-style-type: none"> ○ Estado da primeira consulta – grávida ou não grávida? Se grávida, de quantas semanas? ○ Gestações anteriores (número de partos a termo, número de partos prematuros, número de abortos [espontâneos e induzidos]);¹¹⁸ ○ Idade gestacional aquando da exposição ao fator de risco. • Historial médico e familiar (companheiro e familiares diretos). • Exames realizados e respetivos resultados. <p>Dados farmacológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicação administrada pré-gravidez: <ul style="list-style-type: none"> ○ Situação clínica para que foi prescrita – possibilidade de suspensão? ○ Nome genérico ○ Nome comercial ○ Dose ○ Frequência ○ Via de administração ○ Forma farmacêutica ○ Início e duração do tratamento • Medicação administrada durante a gravidez: <ul style="list-style-type: none"> ○ Situação clínica para que foi prescrita – possibilidade de suspensão? ○ Nome genérico ○ Nome comercial ○ Dose ○ Frequência ○ Via de administração

Secções do relato de casos	Características / Deve incluir
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Forma farmacêutica ○ Duração do tratamento antes da gravidez ○ Duração do tratamento durante a gravidez: data de início, fim ou manutenção. <ul style="list-style-type: none"> ● História farmacológica – identificação, datas, duração e intensidade de exposição: <ul style="list-style-type: none"> ○ Intervenções terapêuticas utilizadas em problemas de saúde anteriores, ou exposição a agentes potencialmente tóxicos, consideradas relevantes. ● História farmacológica familiar do pai ou familiares diretos – identificação, datas, duração e intensidade de exposição: <ul style="list-style-type: none"> ○ Medicamentos, radiação ionizante e/ou isótopos radioativos. ● Exposição materna e/ou paterna a outros fatores de risco – identificação, datas, duração e intensidade de exposição: <ul style="list-style-type: none"> ○ Químicos, radiações, citotoxinas, agentes infecciosos, tabaco, álcool. <p>Dados relacionados com a gravidez – Mãe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Evolução da sintomatologia. ● Evolução da gravidez: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hemorragias ○ Líquido Amniótico ○ Ruptura das membranas ○ Parto – tempo de gestação e tipo de parto. <p>Dados relacionados com a gravidez – Feto:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Exames realizados e resultados: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ecografia

Secções do relato de casos	Características / Deve incluir
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Amniocentese ○ Ecocardiograma • Complicações? <ul style="list-style-type: none"> ○ Lesões nos membros ○ Fenda palatina ○ Espinha bífida ○ Anomalias cardíacas ○ Anomalias no tubo neural ○ Anomalias craniofaciais ○ Afundamento da ponte nasal ○ Hipoplasia ungueal ○ Atraso no crescimento <p>Dados relacionados com a gravidez – Recém-Nascido:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Características: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sexo ○ Peso e comprimento à nascença ○ Índice de Apgar ○ Complicações? ○ Malformações aparentes ○ Hemorragias ○ Outros • Exames realizados e resultados.
Discussão	<p>Mensagem a transmitir ao leitor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comentários e reflexão acerca do caso exposto – segurança e eficácia da terapêutica utilizada na gravidez, da perspectiva da mãe e do feto. • Referência à literatura, se necessário. • Hipótese gerada. • Comentários ao formato do estudo apresentado e às suas falhas. • Sugestões para estudos futuros.
Conclusão	<p>Pouco extensa.</p> <p>Resumo da mensagem a transmitir ao leitor.</p>

Na apresentação do caso deve ser tida em consideração relativamente aos dados clínicos e farmacológicos se são “essenciais”, “bastante desejáveis” e “se relevantes”, de acordo com o anteriormente exposto nas Tabelas 14 e 15.

3.2. APLICAÇÃO DO MÉTODO OTIMIZADO A CASOS CLÍNICOS DE GRÁVIDAS COM DEPRESSÃO EXPOSTAS A MEDICAMENTOS

Uma vez que ambos os relatos de casos e a série de casos seguidamente apresentados incluem casos clínicos de grávidas expostas a antidepressores, as suas introduções são semelhantes.

Relato de caso nº 1

Este relato diz respeito ao caso com as iniciais CAPA da tabela 17. Foi escolhido este exemplo devido a uma maior quantidade de informação clínica disponível em comparação a outros casos.

Título Tratamento da depressão na gravidez: associação de paroxetina, diazepam e levomepromazina – um relato de caso

Resumo

Introdução A depressão é uma doença psiquiátrica comum, e pode ocorrer ao longo de uma gravidez. O tratamento com antidepressores exige uma monitorização da eficácia na manutenção dos sintomas da grávida, assim como da segurança ao longo da gravidez e para o feto/recém-nascido.

Caso clínico É relatado o caso de uma grávida diagnosticada com depressão e anorexia nervosa, medicada com paroxetina, diazepam e levomepromazina. Os sintomas da depressão foram controlados e não se observou nenhuma complicação ao longo da gravidez, assim como nenhuma anomalia no feto ou recém-nascido.

Conclusão Para este caso clínico, esta associação terapêutica revelou-se eficaz e segura.

Introdução A depressão é uma das doenças psiquiátricas mais comuns, e é mais frequente em indivíduos do sexo feminino em idade fértil. A depressão não é, portanto, uma condição rara na gravidez. Esta pode ocorrer previamente à gravidez, ou pode dar-se uma recaída no decorrer da mesma, que pode mesmo ser exacerbada pelas alterações fisiológicas decorrentes da gravidez.^{[1];[2]}

A depressão pode prejudicar a manutenção da gravidez, a relação mãe-bebê ou mesmo a saúde do feto ou recém-nascido. A mulher tem tendência para descuidar os cuidados pré-natais e para o consumo de drogas de abuso, álcool e tabaco. A depressão na gravidez é também um fator de risco para a depressão pós-parto.^[3] Estão associados à depressão na gravidez efeitos como uma maior probabilidade de ocorrência de parto prematuro e de pré-eclâmpsia.^{[4];[5]} No feto/recém-nascido estão descritos efeitos como menor perímetro cefálico, deficiente desenvolvimento do sistema imunitário, atrasos no crescimento, baixo peso à nascença e baixo índice de Apgar.^{[6];[7]} A nível psicológico estão descritas alterações como irritabilidade, diminuição da atividade e déficit de atenção e menor número de expressões faciais.^[8]

A opção é usualmente a manutenção da terapêutica, com recurso a antidepressores associados a um menor número de efeitos adversos no feto/recém-nascido.

A paroxetina pertence ao grupo dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS). Este grupo está associado à ocorrência de abortos espontâneos e partos prematuros, malformações cardiovasculares no feto, atrasos no desenvolvimento psicomotor e baixo índice de Apgar. Está também descrita a possibilidade de ocorrência de Hipertensão Pulmonar Persistente (HPP) em alguns dos Resumos das Características dos Medicamentos (RCM's) dos fármacos deste grupo. Existe ainda a possibilidade de ocorrência de síndrome de abstinência no recém-nascido. Efeitos relacionados com a síndrome de abstinência ou efeitos serotoninérgicos são: dificuldade respiratória, cianose, apneia, convulsões, temperatura instável, dificuldades de alimentação, vômitos, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, tremor, agitação, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldade em adormecer.^[2] (RCM Paroxetina Sandoz®. 2010)

A utilização do diazepam no último trimestre da gravidez não é aconselhada, devido à possibilidade de efeitos no recém-nascido como hipotermia, hipotonia e depressão respiratória moderada. Pode ainda ocorrer a síndrome de privação. (RCM Diazepam Labesfal®. 2006).

Tal como o diazepam, a utilização de levomepromazina também não está aconselhada no terceiro trimestre da gravidez. Está descrito o risco de ocorrer a síndrome de abstinência, assim como outros efeitos adversos no recém-nascido: agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou perturbações da alimentação. (RCM Nozinan®. 2014)

Caso clínico Este caso aconteceu em 2007 e diz respeito a uma doente, C.A., com 33 anos de idade. Tinha sido diagnosticada com depressão e anorexia nervosa. Esta era a sua primei-

ra gravidez, tendo tido a primeira consulta às 14 semanas. Os antecedentes familiares apenas mencionavam a mãe com bócio.

A terapêutica instituída previamente à gravidez era a associação de paroxetina, diazepam e levomepromazina. A decisão foi de manter esta medicação ao longo da gravidez. Não estão descritos históricos farmacológicos paternos ou familiares nem exposição a outros fatores de risco.

A sintomatologia da depressão manteve-se controlada ao longo da gravidez e não foram observadas complicações como hemorragias, líquido amniótico anormal ou rutura das membranas. O parto ocorreu às 38 semanas, por cesariana por Incompatibilidade Feto-Pélvica (IFP).

Não há registo de exames realizados no feto, nem de anomalias observadas.

O recém-nascido era do sexo masculino, com 3475g e índice de Apgar 09:10. Não ocorreram complicações nem foram observadas malformações. Não apresentou síndrome de abstinência.

Discussão Este caso não evidenciou um potencial teratogénico por parte do antidepressor administrado, nem da terapêutica associada: uma benzodiazepina e um antipsicótico. Paralelamente observou-se o controlo dos sintomas da grávida. Infelizmente denota-se uma lacuna nos dados clínicos e farmacológicos disponíveis, principalmente relativos ao pai e a exames realizados na grávida e no feto. Contudo, foi possível extrair informação acerca do perfil da terapêutica, que, de acordo com os dados, se mostrou eficaz e segura para o caso clínico relatado, tanto para a grávida como para o bebé.

Conclusão Este caso demonstrou a utilização eficaz e segura de um antidepressor da classe dos ISRS na gravidez, a paroxetina, em associação com a benzodiazepina diazepam e o antipsicótico levomepromazina.

Referências

- [1] Sohr-Preston, S. L.; Scaramella, L. V. – **Implications of timing of maternal depressive symptoms for early cognitive and language development.** Clin Child Fam Psychol Rev. Vol. 9 (2006), 65-83.
- [2] Rama, Ana Cristina Ribeiro, [et al.] – **Tratamento Farmacológico da Depressão na Mulher Grávida.** 1ª Ed. Coimbra: Farmacêuticos, Imprensa da Universidade de Coimbra e Ordem dos, 2014. ISBN: 978-989-26-0827-3 (IUC).

- [3] Bonari, L., et al. – **Perinatal risks of untreated depression during pregnancy.** Can J Psychiatry. Vol. 49 (2004), 726-35.
- [4] Van den Bergh, B. R., et al. – **Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review.** Neurosci Biobehav Rev. Vol. 29 (2005), 237-58.
- [5] Mulder, E. J., et al. – **Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child.** Early Hum Dev. Vol. 70 (2002), 3-14.
- [6] Ruiz, R. J.; Avant, K. C. – **Effects of maternal prenatal stress on infant outcomes: a synthesis of the literature.** ANS Adv Nurs Sci. Vol. 28 (2005), 345-55.
- [7] Marcus, S. M. – **Depression during pregnancy: rates, risks and consequences--Motherisk Update 2008.** Can J Clin Pharmacol. Vol. 16 (2009), e15-22.
- [8] Yonkers, K. A., et al. – **The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists.** Gen Hosp Psychiatry. Vol. 31 (2009), 403-13.

Relato de caso nº2

Este relato diz respeito ao caso com as iniciais PMCS da tabela 17. Foi escolhido este exemplo devido a uma maior quantidade de informação clínica disponível em comparação a outros casos.

Título Tratamento da depressão na gravidez: associação de mirtazapina e sertralina – um relato de caso

Resumo

Introdução A depressão é uma doença psiquiátrica comum, e pode ocorrer ao longo de uma gravidez. O tratamento com antidepressores exige uma monitorização da eficácia na manutenção dos sintomas da grávida, assim como da segurança ao longo da gravidez e para o feto/recém-nascido.

Caso clínico É relatado o caso de uma grávida diagnosticada com depressão e atopia, medicada com mirtazapina e sertralina ao longo da gravidez. Os sintomas da depressão foram controlados e não se observou nenhuma complicação ao longo da gravidez, assim como nenhuma malformação no feto ou recém-nascido, exceto a presença de icterícia muito acentuada ao segundo dia.

Conclusão Aparte da icterícia no recém-nascido (efeito adverso descrito para alguns antidepressores), a terapêutica demonstrou-se segura, uma vez que não foram observadas mais anomalias nem malformações.

Introdução A depressão é uma das doenças psiquiátricas mais comuns, e é mais frequente em indivíduos do sexo feminino em idade fértil. A depressão não é, portanto, uma condição rara na gravidez.^{[1];[2]}

A depressão pode prejudicar a manutenção da gravidez, a relação mãe-bebé ou mesmo a saúde do feto ou recém-nascido. A mulher tem tendência para descuidar os cuidados pré-natais e para o consumo de drogas de abuso, álcool e tabaco. A depressão na gravidez é também um fator de risco para a depressão pós-parto.^[3] Estão associados à depressão na gravidez efeitos como uma maior probabilidade de ocorrência de parto prematuro e de pré-eclâmpsia.^{[4];[5]} No feto/recém-nascido estão descritos efeitos como menor perímetro cefálico, deficiente desenvolvimento do sistema imunitário, atrasos no crescimento, baixo peso à nascença e baixo índice de Apgar.^{[6];[7]} A nível psicológico estão descritas alterações como

irritabilidade, diminuição da atividade e déficit de atenção e menor número de expressões faciais.^[8]

A opção é usualmente a manutenção da terapêutica, com recurso a antidepressores associados a um menor número de efeitos adversos no feto/recém-nascido.

A mirtazapina pertence ao grupo dos compostos tricíclicos dos antidepressores. A utilização deste grupo de medicamentos não está aconselhada na gravidez. Apesar de não totalmente comprovados, estão descritos efeitos nefastos no feto e recém-nascido, nomeadamente malformações cardiovasculares e nos membros e espinha bífida.^{[9];[10]} Os compostos tricíclicos parecem ainda relacionados com um aumento do número de abortos espontâneos e partos prematuros.^[11] Após o parto, podem verificar-se no recém-nascido efeitos como agitação e irritabilidade, dificuldades respiratórias, hipoglicémia, taquicardia e um baixo índice de Apgar.^{[8];[9];[10]} Pode ainda observar-se icterícia e efeitos anticolinérgicos.^[10] Para a mirtazapina especificamente está ainda descrito o aumento do risco de Hipertensão Pulmonar Persistente (HPP). (RCM Mirtazapina®. 2014)

A sertralina pertence ao grupo dos Inibidores da Recaptação da Serotonina (ISRS) dos antidepressores. Este grupo está associado à ocorrência de abortos espontâneos e partos prematuros, malformações cardiovasculares no feto, atrasos no desenvolvimento psicomotor e baixo índice de Apgar. Está também descrita a possibilidade de ocorrência de HPP em alguns dos Resumos das Características dos Medicamentos (RCM's) dos fármacos deste grupo. Existe ainda a possibilidade de ocorrência de síndrome de abstinência no recém-nascido. Efeitos relacionados com a síndrome de abstinência ou efeitos serotoninérgicos são: dificuldade respiratória, cianose, apneia, convulsões, temperatura instável, dificuldades de alimentação, vômitos, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, tremor, agitação, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldade em adormecer.^[2]

Caso clínico Este caso, ocorrido em 2007, diz respeito a uma doente (P.C.) com 38 anos de idade. Tinha sido diagnosticada com depressão e atopia. Teve a primeira consulta às 12 semanas de gravidez. Esta era a sua segunda gestação, tendo tido a primeira em 2004 com um filho saudável e um parto normal. Os antecedentes familiares mencionam dois tios paternos com diabetes *mellitus* tipo 2. Não há registo de exames realizados previamente.

A terapêutica instituída previamente à gravidez consistia na associação de mirtazapina, sertralina e diazepam (uma benzodiazepina). Durante a gravidez apenas foi mantida a associação de mirtazapina e sertralina. Não estão descritos históricos farmacológicos paternos ou familiares nem exposição a outros fatores de risco.

Não há registo da evolução da sintomatologia da depressão ao longo da gravidez, pelo que se assume que os sintomas se mantiveram controlados. Não ocorreram complicações ao longo da gravidez e o parto foi realizado às 41 semanas, com recurso a ventosa.

Foram realizadas 4 ecografias fetais, às 12, 20, 31 e 35 semanas, todas elas normais. Não se observaram quaisquer malformações. Às 36 semanas foi registado o percentil 25, o que pode traduzir um atraso no crescimento.

O recém-nascido era do sexo masculino, com 3700g. O seu índice de Apgar era de 08:09:10. Não foram observadas malformações, assim como não apresentou síndrome de abstinência. No entanto, ao segundo dia foi observada icterícia muito acentuada.

Discussão O único efeito adverso observado neste caso foi a icterícia, estando esse efeito descrito para os compostos tricíclicos. Para além desse efeito, não foi observada mais nenhuma complicação nem malformação. Apesar da associação de dois antidepressores de classes distintas, a terapêutica instituída demonstrou-se no geral segura e eficaz, uma vez que também não foram relatadas dificuldades na manutenção dos sintomas da depressão na doente.

Não se teve acesso a alguns dados clínicos e farmacológicos possivelmente relevantes, como a frequência de administração e as doses da medicação.

Conclusão Este caso relatou a associação de dois antidepressores de classes distintas: um composto tricíclico e um ISRS. O único efeito adverso observado no feto foi icterícia no segundo dia. Apesar deste efeito, a terapêutica revelou-se no geral segura e eficaz, uma vez que não foram registadas dificuldades na manutenção dos sintomas da depressão.

Referências

- [1] Sohr-Preston, S. L.; Scaramella, L. V. – **Implications of timing of maternal depressive symptoms for early cognitive and language development.** Clin Child Fam Psychol Rev. Vol. 9 (2006), 65-83.
- [2] Rama, Ana Cristina Ribeiro, [et al.] – **Tratamento Farmacológico da Depressão na Mulher Grávida.** 1ª Ed. Coimbra: Farmacêuticos, Imprensa da Universidade de Coimbra e Ordem dos, 2014. ISBN: 978-989-26-0827-3 (IUC).
- [3] Bonari, L., et al. – **Perinatal risks of untreated depression during pregnancy.** Can J Psychiatry. Vol. 49 (2004), 726-35.

- [4] Van den Bergh, B. R., et al. – **Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review.** *Neurosci Biobehav Rev.* Vol. 29 (2005), 237-58.
- [5] Mulder, E. J., et al. – **Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child.** *Early Hum Dev.* Vol. 70 (2002), 3-14.
- [6] Ruiz, R. J.; Avant, K. C. – **Effects of maternal prenatal stress on infant outcomes: a synthesis of the literature.** *ANS Adv Nurs Sci.* Vol. 28 (2005), 345-55.
- [7] Marcus, S. M. – **Depression during pregnancy: rates, risks and consequences--Motherisk Update 2008.** *Can J Clin Pharmacol.* Vol. 16 (2009), e15-22.
- [8] Yonkers, K. A., et al. – **The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists.** *Gen Hosp Psychiatry.* Vol. 31 (2009), 403-13.
- [9] Pariante, C. M.; Seneviratne, G.; Howard, L. – Should we stop using tricyclic antidepressants in pregnancy? **Psychol Med.** Vol. 41, (2011), 15-7.
- [10] Davis, R. L., [et al.] – Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. **Pharmacoepidemiol Drug Saf.** Vol. 16, (2007), 1086-94.
- [11] Nakhai-Pour, H. R.; Broy, P.; Berard, A. – Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. **CMAJ.** Vol. 182, (2010), 1031-7.
- [12] Dalmizrak, O.; Kulaksiz-Erkmen, G.; Ozer, N. – The inhibition characteristics of human placental glutathione S-transferase-pi by tricyclic antidepressants: amitriptyline and clomipramine. **Mol Cell Biochem.** Vol. 355, (2011), 223-31.

Série de Casos

Esta série de casos inclui três casos da tabela 17, com as iniciais MMFF, CGVAF e DPMP. Foram selecionados estes exemplos para se conseguir a associação de casos diferentes com um medicamento em comum.

Título Tratamento da depressão na gravidez: exposição materna a paroxetina – uma série de casos

Resumo

Introdução A depressão é uma doença psiquiátrica comum, e pode ocorrer ao longo de uma gravidez. O tratamento com antidepressores exige uma monitorização da eficácia na manutenção dos sintomas da grávida, assim como da segurança ao longo da gravidez e para o feto/recém-nascido.

Casos clínicos São relatados três casos clínicos de exposição de grávidas a um antidepressor, a paroxetina, em politerapia. Em dois dos casos os sintomas da depressão parecem ter sido controlados e não foram observadas complicações muito graves na gravidez ou anomalias no feto/recém-nascido. Já no terceiro caso, os sintomas da depressão não foram bem controlados ao longo da gravidez. Observaram-se efeitos da depressão na gravidez e no recém-nascido, assim como da exposição a antidepressores.

Conclusão Realça-se a importância da garantia da eficácia da terapêutica, assim como da segurança.

Introdução A depressão é uma das doenças psiquiátricas mais comuns, e é mais frequente em indivíduos do sexo feminino em idade fértil. A depressão não é, portanto, uma condição rara na gravidez. Esta pode ocorrer previamente à gravidez, ou pode dar-se uma recaída no decorrer da mesma, que pode mesmo ser exacerbada pelas alterações fisiológicas decorrentes da gravidez.^{[1];[2]}

A depressão pode prejudicar a manutenção da gravidez, a relação mãe-bebé ou mesmo a saúde do feto ou recém-nascido. A mulher tem tendência para descuidar os cuidados pré-natais e para o consumo de drogas de abuso, álcool e tabaco. A depressão na gravidez é também um fator de risco para a depressão pós-parto.^[3] Estão associados à depressão na gravidez efeitos como uma maior probabilidade de ocorrência de parto prematuro e de pré-eclâmpsia.^{[4];[5]} No feto/recém-nascido estão descritos efeitos como menor perímetro cefálico, deficiente desenvolvimento do sistema imunitário, atrasos no crescimento, baixo peso à

nascença e baixo índice de Apgar.^{[6];[7]} A nível psicológico estão descritas alterações como irritabilidade, diminuição da atividade e défice de atenção e menor número de expressões faciais.^[8]

A opção é usualmente a manutenção da terapêutica, com recurso a antidepressores associados a um menor número de efeitos adversos no feto/recém-nascido.

A paroxetina pertence ao grupo dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS). Este grupo está associado à ocorrência de abortos espontâneos e partos prematuros, malformações cardiovasculares no feto, atrasos no desenvolvimento psicomotor e baixo índice de Apgar. Está também descrita a possibilidade de ocorrência de Hipertensão Pulmonar Persistente (HPP) em alguns dos Resumos das Características dos Medicamentos (RCM's) dos fármacos deste grupo. Existe ainda a possibilidade de ocorrência de síndrome de abstinência no recém-nascido. Efeitos relacionados com a síndrome de abstinência ou efeitos serotoninérgicos são: dificuldade respiratória, cianose, apneia, convulsões, temperatura instável, dificuldades de alimentação, vômitos, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, tremor, agitação, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldade em adormecer.^[2] (RCM Paroxetina Sandoz®. 2010)

Casos clínicos

Caso clínico I – O primeiro caso ocorreu em 2008, e diz respeito a uma doente com as iniciais M.F., com 29 anos de idade. Tinha sido diagnosticada com depressão, e no momento da primeira consulta estava grávida de 17-18 semanas. Esta era a sua 4ª gravidez. Na primeira gravidez, no ano 2000, o feto foi diagnosticado com síndrome de *Down* e espinha bífida, ocorrendo a morte fetal *in útero* às 21 semanas. Na segunda gravidez, em 2001, sofreu um aborto espontâneo e às 11 semanas fez curetagem. Em 2003, a terceira gravidez resultou num filho saudável. Os antecedentes familiares apenas mencionam uma tia paterna diabética. O tratamento previamente instituído para a depressão foi uma associação de paroxetina e risperidona, um antipsicótico. Esta terapêutica foi mantida até ao terceiro trimestre da gravidez. Não estão descritos históricos farmacológicos paternos ou familiares nem exposição a outros fatores de risco.

Não há registo da evolução dos sintomas da depressão. Não foram observadas complicações na gravidez como hemorragias, líquido amniótico anormal ou rutura das membranas. O parto foi normal e ocorreu às 41 semanas.

Foram realizadas duas ecografias, às 12 e entre as 16 e 17 semanas, sendo as duas normais, apesar da última não estar completa. Não foram observadas anomalias no feto.

O recém-nascido, do sexo feminino, nasceu com 3730g. O seu índice de Apgar foi de 09:10, apesar de se apresentar icterício no segundo dia. Não ocorreram quaisquer outras complicações nem foram observadas malformações. Não apresentou síndrome de abstinência.

Caso clínico 2 – O segundo caso ocorreu em 2007 e diz respeito a uma doente com as iniciais D.P., e com 34 anos de idade. A doente estava diagnosticada com depressão e grávida de 15 semanas na primeira consulta. Esta era a sua segunda gravidez. A primeira ocorreu em 2003, tendo tido um filho saudável, mas cujo parto foi auxiliado por fórceps a termo. Não há registo de um historial familiar nem de exames realizados.

A terapêutica da doente baseou-se numa associação de paroxetina, lorazepam, amitriptilina e bromazepam até às 4 semanas e clomipramina a partir das 8 semanas.

Não há registo da evolução dos sintomas da depressão. As complicações registadas na gravidez foram duas metrorragias e um possível descolamento às 7 semanas. Também às 7 semanas a doente foi internada por vômitos intensos. O parto foi normal e ocorreu às 39 semanas.

Foram realizadas duas ecografias, às 12 e 21 semanas, que se revelaram normais. Não foram observadas quaisquer anomalias no feto.

Relativamente ao recém-nascido, era do sexo feminino, com 3270g à nascença e com um índice de Apgar de 09:10. Não foram registadas complicações nem observadas malformações, assim como não apresentou síndrome de abstinência.

Caso clínico 3 – O terceiro caso ocorreu em 2008. A doente, C.F., tinha 35 anos. Estava diagnosticada com depressão e ansiedade, assim como sinusite e rinite alérgica. Já tinha tido uma gravidez, em 2003, com um resultado normal e parto às 39 semanas. Os seus antecedentes familiares incluem a mãe com hipertensão, um irmão com fobia social e um primo com esquizofrenia. O avô teria falecido com insuficiência renal.

A terapêutica instituída previamente à gravidez incluía paroxetina, trazodona, aplrazolam e zolpidem, assim como montelucaste e desloratadina para a sinusite e rinite alérgica. Decidiu substituir-se a terapêutica por diazepam e paroxetina, mas uma vez que a doente não tolerou esta nova medicação, voltou a introduzir-se a anterior.

Ao longo da gravidez apresentou elevados níveis de ansiedade e queixas depressivas. Observaram-se complicações na gravidez, nomeadamente o índice de líquido amniótico aumentado às 35 semanas. Desenvolveu diabetes gestacional, controlado por insulino-terapia; hipertensão arterial gestacional às 35 semanas, controlada por nifedipina e alfa-metildopa, e apresentou a pele e mucosas encovadas às 36 semanas. O parto foi prematuro, às 35-36 semanas.

Foram realizadas quatro ecografias, às 14, 20, 33 e 35 semanas, todas elas normais, apesar de na das 33 semanas se ter observado que o feto estava no percentil 25.

O recém-nascido, do sexo feminino, apresentava 2380g à nascença (um peso relativamente baixo) e um índice de Apgar de 08:10. Não se observaram malformações, mas apresentava-se deprimido, com máscara equimótica e subictérico no 3º dia. Apresentou características da síndrome de abstinência, nomeadamente tremores do queixo e "espasmos" generalizados (no 1º e 2º dias), extremidades frias no 1º dia e choro forte e intenso por períodos ao longo do 1º e 2º dia. Apresentou, ainda, características do *Floppy Child Syndrome* devido às extremidades frias no 1º dia, sonolência também no 1º dia, e cianose no 1º e 2º dia.

Discussão Apesar de serem descritos três casos com uma exposição em comum – a paroxetina – as circunstâncias e resultados clínicos não são comuns aos três.

No primeiro caso, o feto foi exposto à terapêutica materna até ao terceiro trimestre, provavelmente como estratégia para evitar a síndrome de abstinência no feto, que efetivamente não se observou, assim como não se observaram outras complicações ou malformações. A icterícia é um efeito descrito para os ISRS.

No segundo caso, e apesar da exposição a um grande número de fármacos, não houve complicações com o feto, assim como não foram detetadas anomalias ou malformações no recém-nascido. Já na gravidez ocorreram metrorragias associadas a um possível descolamento das membranas, mas estes efeitos não parecem estar associados ao tratamento com antidepressores.

No terceiro caso, ocorreram complicações ao longo da gravidez, que começaram com a ineficácia da terapêutica. É provável que o feto tenha estado exposto tanto aos efeitos da depressão, como da terapêutica. A hipertensão arterial gestacional e o parto prematuro estão ambos associados à depressão, assim como se associa o parto prematuro à exposição a antidepressores. Os efeitos observados no recém-nascido podem relacionar-se tanto com a depressão como com a exposição aos antidepressores. O atraso no crescimento e baixo peso estão descritos para a exposição à depressão, assim como o seu estado aparentemente deprimido. A máscara equimótica e a subicterícia são efeitos descritos para os antidepressores, assim como a síndrome de abstinência. As características da *Floppy Child Syndrome* (extremidades frias, sonolência e cianose) são efeitos descritos diretamente relacionados com a paroxetina.

A observação destes três casos realça, em primeiro lugar, a importância da eficácia da terapêutica utilizada na gravidez. Em dois deles não foram observados efeitos no feto, nem da

depressão nem da terapêutica, assim como não ocorreram complicações de maior na gravidez. O último caso revelou-se mais complexo. Para além da ineficácia do tratamento, este revelou-se também pouco seguro. A associação de um composto tricíclico com um ISRS parece ter exacerbado os efeitos adversos no feto.

A disponibilização de mais dados farmacológicos (doses e frequência, principalmente) talvez levasse a mais conclusões acerca dos efeitos adversos observados no terceiro caso.

Conclusão Esta série de casos demonstrou resultados clínicos diferentes com um antidepressor comum, a paroxetina. Contudo, este medicamento não foi utilizado em monoterapia: pelo contrário, foi prescrito em associação com outros medicamentos. No terceiro caso observaram-se complicações revelantes na gravidez, assim como efeitos adversos no feto. É possível que estes resultados clínicos negativos se devam não só à ineficácia da terapêutica ao longo da gravidez, como da associação de duas classes de antidepressores: um composto tricíclico e um ISRS.

Referências

- [1] Sohr-Preston, S. L.; Scaramella, L. V. – **Implications of timing of maternal depressive symptoms for early cognitive and language development.** Clin Child Fam Psychol Rev. Vol. 9 (2006), 65-83.
- [2] Rama, Ana Cristina Ribeiro, [et al.] – **Tratamento Farmacológico da Depressão na Mulher Grávida.** 1ª Ed. Coimbra: Farmacêuticos, Imprensa da Universidade de Coimbra e Ordem dos, 2014. ISBN: 978-989-26-0827-3 (IUC).
- [3] Bonari, L., et al. – **Perinatal risks of untreated depression during pregnancy.** Can J Psychiatry. Vol. 49 (2004), 726-35.
- [4] Van den Bergh, B. R., et al. – **Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review.** Neurosci Biobehav Rev. Vol. 29 (2005), 237-58.
- [5] Mulder, E. J., et al. – **Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child.** Early Hum Dev. Vol. 70 (2002), 3-14.
- [6] Ruiz, R. J.; Avant, K. C. – **Effects of maternal prenatal stress on infant outcomes: a synthesis of the literature.** ANS Adv Nurs Sci. Vol. 28 (2005), 345-55.
- [7] Marcus, S. M. – **Depression during pregnancy: rates, risks and consequences--Motherisk Update 2008.** Can J Clin Pharmacol. Vol. 16 (2009), e15-22.

[8] Yonkers, K. A., et al. – **The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists.** Gen Hosp Psychiatry. Vol. 31 (2009), 403-13.

3.3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE RELATOS DE CASOS

De acordo com *David J. Pierson*¹¹⁹, a avaliação de um relato de casos pode dividir-se em 5 pontos essenciais: documentação, singularidade, valor educativo, objetividade e interpretação. Estes pontos podem ser representados numa estela de 5 pontas, para traduzir a igual importância de cada um como representado na figura 8. Cada ponto é avaliado de 0 a 2. A soma de todos os pontos resultará em:

- 9-10: relatos válidos, com contribuições relevantes para a literatura;
- 6-8: a validade do relato não é clara;
- 0-5: relato de má qualidade, que não deve ser publicado.

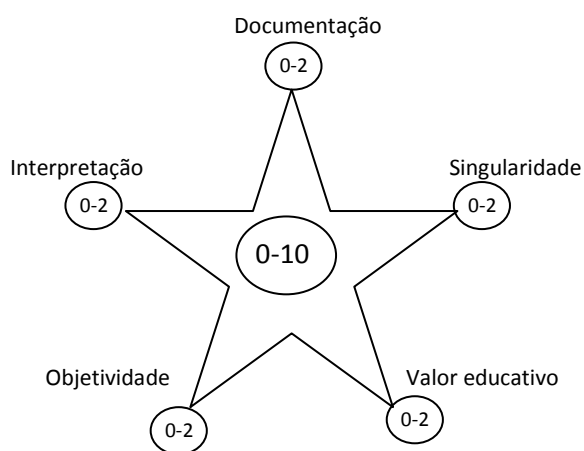


Figura 8 – Esquema para avaliação da qualidade de um relato de caso. Adaptado de: *Pierson, 2009.*¹¹⁹

Associada à figura 8 encontra-se a tabela 19, que representa a ferramenta de apoio à avaliação da qualidade.

Tabela 19 – Critérios para a avaliação de relatos de casos, de acordo com as características mencionadas na figura 8. Traduzido de: Pierson, 2009.¹¹⁹

Componentes	Pontos	Critérios
Documentação	2	<p>Completo, preciso e apropriado: são apresentados todos os dados que comprovam o que o autor afirma, incluindo testes de diagnóstico apropriados, dados fisiológicos e imagens. Não estão presentes outras condições ou manifestações que causem dúvidas quanto ao diagnóstico, descobertas ou causas para os eventos observados. Referências apropriadas para a documentação do caso.</p> <p><i>Complete, accurate, appropriate: everything needed to demonstrate that case is what the author contends it is, including appropriate diagnostic tests, physiologic data, and images; no coexisting conditions or manifestations casting doubt on diagnosis, attribution of findings, or reasons for observed events; appropriate citation of references for case documentation.</i></p>
	1	<p>A maior parte dos critérios para o diagnóstico, manifestações ou resultados clínicos foram cumpridos, apesar de não estar incluída informação adicional ou imagens que o confirmem. O caso corresponde, aparentemente, ao que o autor afirma, apesar de que a apresentação de informação adicional o poderia confirmar. Referências apropriadas, mas não ótimas.</p> <p><i>Most usual criteria for diagnosis, manifestations, or outcome are fulfilled, although confirmatory or additionally instructive data/images not included; case is apparently as the author claims, although additional documentation would strengthen it; references appropriate but suboptimal.</i></p>
	0	<p>Informação insuficiente para confirmar que as descobertas, fenómenos ou eventos descritos se devem ao que foi afirmado e não a outro fator. Outras explicações não excluídas apropriadamente. Referências incompletas para a documentação.</p> <p><i>Insufficient data provided to be certain that the reported findings, phenomena, or events were due to claimed mechanism and not something else; other explanations not adequately excluded; incomplete references for documentation.</i></p>
Singularidade	2	<p>Demonstração satisfatória de que a doença, as manifestações, as descobertas, as complicações, o curso ou a intervenção descritos não foram previamente relatados. Referências apropriadas que demonstrem a singularidade – originalidade.</p> <p><i>Satisfactory demonstration that the illness, manifestation, finding, complication, course, or intervention described has not previously been reported; appropriate citation of references to support uniqueness.</i></p>
	1	<p>Apesar de previamente relatado na literatura, é o primeiro relato naquele campo ou naquela revista. Referências demonstram este facto.</p>

Componentes	Pontos	Critérios
		<i>Although previously reported in the literature, this is the first report in this field or in this journal; references cited to substantiate this.</i>
	0	Assunto do relato já foi documentado naquele campo ou naquela revista. A singularidade não pode ser determinada a partir do relato. <i>Subject of report has previously been documented in this field or in this journal; potential uniqueness cannot be determined from report.</i>
Valor Educativo	2	O caso descrito não apresenta características em falta ou atípicas. É suficientemente “clássico” para que o leitor o possa utilizar como modelo no futuro relativamente ao que é discutido. O caso e a discussão facilitam a compreensão e apreciação do tópico. Referências completas, atuais e acessíveis, constituindo uma oportunidade para aprendizagem acerca do tópico abordado. <i>Case described exactly fulfills accepted definition and/or description, without missing or atypical features; case is sufficiently “classic” or typical that reader could use it as a template for the future with respect to the condition or point under discussion; case and discussion facilitate comprehension and appreciation of topic; references complete, appropriately recent, and accessible, providing opportunity for further learning on topic.</i>
	1	O caso apresenta atributos gerais da entidade ou ocorrência referida, mas com características contraditórias, atípicas ou em falta, o que o torna menos “clássico”. Discussão incompleta do tópico para ser retirado o maior valor educativo possível. Referências não ótimas. <i>Case has general attributes of claimed entity or occurrence, but with missing, atypical, or contradictory features rendering it less than a “classic” example; incomplete discussion of topic for optimal instructional benefit in allotted space; references less than ideal.</i>
	0	Caso incompleto ou atípico a ponto de tornar a generalização para outros casos confusa ou enganosa. O caso não apresenta características de uma descrição “clássica”. Conteúdo educativo fraco ou muito incompleto. Referências incompletas, irrelevantes, desatualizadas ou inacessíveis. <i>Case is sufficiently incomplete or atypical that generalization to other cases could be confusing or misleading; case lacks important aspects of “classic” description of entity under discussion; instructional content weak or very incomplete; references incomplete, irrelevant, outdated, or inaccessible.</i>
		Dados completos, atuais e apresentados num formato apropriado. Não há evidência de ter sido feita uma seleção dos dados ou ênfase. Características ausentes ou atípicas identificadas e explicadas. Diagnósticos alternativos ou explicações listados e discutidos. Referências de fontes contraditórias fornecidas, se necessário. Sem evidência de parcialidade

Componentes	Pontos	Critérios
		<p>por parte do autor ou viés devido a conflitos de interesse.</p> <p><i>Data complete, contemporaneous, and presented in format appropriate for setting; no evidence of selective data presentation or emphasis; absent or atypical features identified and explained; possible alternative diagnoses or explanations listed and discussed; citation of alternative or contradictory sources provided if warranted; no evidence of author advocacy or bias related to conflict of interest.</i></p>
	1	<p>Dados apresentados num formato apropriado, mas um pouco incompletos ou selecionados de forma não totalmente explicada. Evidência de subjetividade ou seleção na apresentação do caso. Discussão elaborada de modo que características incompletas ou atípicas ou explicações alternativas são omitidas ou subvalorizadas. Ênfase em referências que apoiam a posição do autor.</p> <p><i>Data presented in appropriate format but with uncertain completeness, timing or selection; evidence of subjectivity or selectivity in presentation of case; discussion presented such that incomplete or atypical features or alternative explanations are omitted or deemphasized; undue emphasis on references supporting author's position.</i></p>
	0	<p>Apresentação de dados seletiva. Evidência de viés inculcido pelo autor a favor do diagnóstico, evento, intervenção ou produto apresentado, com apresentação insuficiente de informação inconsistente ou contraditória. Apresentação inadequada e consideração de explicações alternativas. Apenas referências que apoiam a posição do autor.</p> <p><i>Selective presentation of data; evidence of author bias in favor of claimed diagnosis, event, intervention, or commercial product, with insufficient presentation of inconsistent, or contradictory material; inadequate presentation and consideration of alternative explanations or approaches; only references supporting author's position are cited.</i></p>
Interpretação	2	<p>Conclusões e recomendações conservativas, limitadas àquelas consistentes e apoiadas pela evidência apresentada, e apropriadamente relacionadas com referências à literatura. No caso de se tratar de um relato de algo novo, reconhecimento por parte do autor das limitações de casos individuais e da necessidade de evidência adicional. Quaisquer conjeturas acerca do mecanismo ou influência da terapia claramente identificadas. Evitam-se recomendações clínicas gerais para além do contexto do caso descrito.</p> <p><i>Conclusions and recommendations conservative, restricted to those consistent with and supported by evidence presented, and appropriately linked to cited literature; if reporting something new, acknowledgement by author of limitations of individual case and need for additional evidence; any conjectures</i></p>

Componentes	Pontos	Critérios
		<i>about mechanisms or implications for therapy clearly identified as such; avoidance of general clinical recommendations extending beyond context of case.</i>
	1	Algumas conclusões não totalmente justificadas pelos dados apresentados, apesar das recomendações clínicas gerais baseadas no caso serem evitadas. Justificação dos dados apresentados com dados da literatura incompletos. <i>Some conclusions overstep the data presented, although general clinical recommendations based on this case are avoided; incomplete linkage of presented data to literature.</i>
	0	Extrapolação de conclusões acerca dos mecanismos ou intervenções não justificada pelos dados apresentados. Referências à literatura para suporte das conclusões enviesadas e/ou incompletas. Recomendações clínicas gerais para o cuidado ou tratamento de doentes ou utilização do produto abordado apenas com base no caso descrito. <i>Extrapolation of conclusions about mechanisms or interventions well beyond the data presented; literature citation in support of conclusions biased and/or incomplete; statement of general recommendations for patient management or use of therapy, clinical approach, or commercial product based solely on this case.</i>

3.3.1. Avaliação dos relatos de casos escritos com recurso ao método desenvolvido

A avaliação é feita de acordo com os critérios descritos na tabela 19, e resumida na tabela 20.

Tabela 20 – Avaliação da qualidade dos relatos de casos e da série de casos

Component	Relato de caso 1	Relato de caso 2	Série de casos	Criteria
Documentation	2	2	2	Completo, preciso e apropriado: são apresentados todos os dados que comprovam o que o autor afirma, incluindo testes de diagnóstico apropriados, dados fisiológicos e imagens. Não estão presentes outras condições ou manifestações que causem dúvidas quanto ao diagnóstico, descobertas ou causas para os eventos observados. Referências apropriadas para a documentação do caso.
	1	1	1	A maior parte dos critérios para o diagnóstico, manifestações ou resultados clínicos foram cumpridos, apesar

<i>Component</i>	Relato de caso 1	Relato de caso 2	Série de casos	<i>Criteria</i>
				de não estar incluída informação adicional ou imagens que o confirmem. O caso corresponde, aparentemente, ao que o autor afirma, apesar de que a apresentação de informação adicional o poderia confirmar. Referências apropriadas, mas não ótimas.
	0	0	0	Informação insuficiente para confirmar que as descobertas, fenómenos ou eventos descritos se devem ao que foi afirmado e não a outro fator. Outras explicações não excluídas apropriadamente. Referências incompletas para a documentação.
<i>Uniqueness</i>	2	2	2	Demonstração satisfatória de que a doença, as manifestações, as descobertas, as complicações, o curso ou a intervenção descritos não foram previamente relatados. Referências apropriadas que demonstrem a singularidade – originalidade.
	1	1	1	Apesar de previamente relatado na literatura, é o primeiro relato naquele campo ou naquela revista. Referências demonstram este facto.
	0	0	0	Assunto do relato já foi documentado naquele campo ou naquela revista. A singularidade não pode ser determinada a partir do relato.
<i>Educational Value</i>	2	2	2	O caso descrito não apresenta características em falta ou atípicas. É suficientemente “clássico” para que o leitor o possa utilizar como modelo no futuro relativamente ao que é discutido. O caso e a discussão facilitam a compreensão e apreciação do tópico. Referências completas, atuais e acessíveis, constituindo uma oportunidade para aprendizagem acerca do tópico abordado.
	1	1	1	O caso apresenta atributos gerais da entidade ou ocorrência referida, mas com características contraditórias, atípicas ou em falta, o que o torna menos “clássico”. Discussão incompleta do tópico para ser retirado o maior valor educativo possível. Referências não ótimas.
	0	0	0	Caso incompleto ou atípico a ponto de tornar a generalização para outros casos confusa ou enganosa. O caso não apresenta características de uma descrição “clássica”. Conteúdo educativo fraco ou muito incompleto. Referências incompletas, irrelevantes, desatualizadas ou inacessíveis.
<i>Objectivity</i>	2	2	2	Dados completos, atuais e apresentados num formato apropriado. Não há evidência de ter sido feita uma seleção dos dados ou ênfase. Características ausentes ou

Component	Relato de caso 1	Relato de caso 2	Série de casos	Criteria
				atípicas identificadas e explicadas. Diagnósticos alternativos ou explicações listados e discutidos. Referências de fontes contraditórias fornecidas, se necessário. Sem evidência de parcialidade por parte do autor ou viés devido a conflitos de interesse.
	1	1	1	Dados apresentados num formato apropriado, mas um pouco incompletos ou selecionados de forma não totalmente explicada. Evidência de subjetividade ou seleção na apresentação do caso. Discussão elaborada de modo que características incompletas ou atípicas ou explicações alternativas são omitidas ou subvalorizadas. Ênfase em referências que apoiam a posição do autor.
	0	0	0	Apresentação de dados seletiva. Evidência de viés inculcido pelo autor a favor do diagnóstico, evento, intervenção ou produto apresentado, com apresentação insuficiente de informação inconsistente ou contraditória. Apresentação inadequada e consideração de explicações alternativas. Apenas referências que apoiam a posição do autor.
Interpretation	2	2	2	Conclusões e recomendações conservativas, limitadas àquelas consistentes e apoiadas pela evidência apresentada, e apropriadamente relacionadas com referências à literatura. No caso de se tratar de um relato de algo novo, reconhecimento por parte do autor das limitações de casos individuais e da necessidade de evidência adicional. Quaisquer conjeturas acerca do mecanismo ou influência da terapia claramente identificadas. Evitam-se recomendações clínicas gerais para além do contexto do caso descrito.
	1	1	1	Algumas conclusões não totalmente justificadas pelos dados apresentados, apesar das recomendações clínicas gerais baseadas no caso serem evitadas. Justificação dos dados apresentados com dados da literatura incompletos.
	0	0	0	Algumas conclusões não totalmente justificadas pelos dados apresentados, apesar das recomendações clínicas gerais baseadas no caso serem evitadas. Justificação dos dados apresentados com dados da literatura incompletos.
Total	7	7	7	

Estes valores devem-se principalmente à ausência de dados nos processos clínicos. Também o critério de singularidade contribuiu para a diminuição de dois pontos. O tipo de relatos de casos abordados neste trabalho não tem como objetivo relatar um caso nunca antes descrito, mas sim aumentar a evidência científica com qualidade relativa a exposição materna

DISCUSSÃO



Parte I

Diretrizes para a escrita e publicação de relatos de casos e séries de casos

Pesquisa na PubMed

A pesquisa inicial na PubMed, com a equação ("*Case Reports*" [*Publication Type*]) AND "*Evidence-Based Medicine*" [*Mesh*]", revelou-se muito sensível e pouco específica, isto é, o número de resultados obtidos foi demasiado alto (o que impossibilitava a análise de todos eles) e falhou na disponibilização de informação que correspondesse às necessidades – metodologias para a escrita de relatos de casos e de séries de casos.

Surgiu, então, a necessidade de otimizar a pesquisa no sentido de obter mais resultados direcionados para a questão colocada. A utilização das ferramentas "*Titles with your search items*" e conseqüentemente "*Related citations in PubMed*" proporcionou um maior número de resultados úteis.

A partir destes resultados, foi feita a análise da lista de termos MeSH de cada artigo selecionado. Na tabela 5 pode observar-se que as fases B e C da pesquisa proporcionaram resultados úteis, uma vez que após a ordenação por frequência dos termos se revelou que os mais comuns eram "*Evidence Based Medicine*", "*Humans*", "*Medical Records*", "*Publishing*", "*Research Design*" e "*Decision Making*". Concluiu-se a pesquisa com a conjugação dos termos MeSH considerados mais indicados com "*Case Reports*" [*Publication Type*"]. Esta última fase forneceu um número razoável de resultados que correspondiam às expectativas da pesquisa e respondiam às questões colocadas.

Pesquisa na b-on

A pesquisa na *b-on* revelou-se infrutífera. Os resultados da pesquisa assemelhavam-se àqueles obtidos inicialmente com a pesquisa na *PubMed*, isto é, a pesquisa era sensível e pouco específica. Conseqüentemente optou-se por otimizar a estratégia de pesquisa descrita na *PubMed*.

Consulta das orientações aos autores de revistas científicas

Uma vez que as revistas científicas disponibilizam instruções aos autores para que a construção dos artigos seja homogênea e consistente com o âmbito da revista, visitou-se o *website* de várias revistas científicas. A seleção das revistas a visitar foi feita com base nos artigos obtidos a partir da pesquisa realizada previamente na *PubMed*. Não foram consultadas todas as revistas cujos artigos foram obtidos, mas sim aquelas cujo âmbito se considerou relacionado com o tema em estudo (gravidez e teratologia) ou que tinham artigos publicados acerca da construção de relatos de casos.

Tendo em conta o *design* de cada *website* e as diferentes disposições dos atalhos, assim como as atitudes distintas das várias revistas em relação aos diversos estudos que se dispunham a publicar, esta a consulta das instruções aos autores revelou-se dificultada por estes fatores.

Os relatos de casos na literatura científica

Os resultados da pesquisa acerca do papel do relato de casos na literatura, assim como os seus prós e contras e aplicabilidade, demonstraram a divergência de opiniões acerca deste tipo de estudo. Em adição à heterogeneidade de opiniões hoje em dia, o conceito de relatos de casos e séries de casos também sofreu alterações ao longo dos anos.

O seu aparecimento está relacionado com a necessidade de transmissão de informação clínica, mas, ao longo dos anos, o seu papel começou a ser desacreditado em prol da publicação de outros tipos de estudos com maior força científica.

Entre a década de 70 e 80 a publicação de relatos de casos diminuiu devido às atitudes das revistas e dos autores. Tendo em conta a baixa força de evidência científica, é normal que os autores se sintam mais relutantes quanto à citação de relatos de casos. Provavelmente iniciou-se um processo cíclico em que, ao não ser um tipo de estudos muito citado, a publicação de relatos de casos começou a diminuir o fator de impacto das revistas, o que levou a que a sua publicação diminuísse, ou acabasse mesmo em algumas revistas. Esta reação dos editores pode ter levado a que os autores não depositassem confiança neste tipo de estudos, e portanto não os citassem, e assim sucessivamente.

A partir da década de 80, contudo, a utilidade do relato de casos e das séries de casos foi novamente realçada. De entre as várias situações a que se aplicam, destaca-se o potencial para geração de evidência em populações cujo risco de exposição a medicamentos é maior, e que são excluídas de outros estudos epidemiológicos por questões práticas e éticas.

Diretrizes para o relato de casos clínicos na literatura científica

- **Recomendações em artigos científicos**

Apesar de apresentarem algumas diferenças, as recomendações encontradas em artigos científicos são, no geral, homogêneas. O número de seções para a construção do relato era provavelmente o ponto em que as recomendações mais divergiam, uma vez que alguns autores recomendavam uma estrutura mais condensada (e conseqüentemente com menos seções), enquanto outros mencionavam uma estruturação com um maior número de seções.

- **Recomendações de revistas científicas**

As recomendações encontradas nos *websites* das revistas científicas revelaram-se bastante mais heterogêneas do que as recomendações encontradas em artigos publicados. As recomendações variavam de tal forma, que algumas revistas não mencionavam sequer instruções para o relato de casos. A maior parte das revistas com instruções para a escrita de relatos de casos recomendava uma estruturação por seções, mas algumas não impunham qualquer estrutura.

Consultaram-se ainda instruções para os autores que continham simplesmente a informação de que aquela revista não publicava relatos de casos. É de realçar que algumas destas revistas se focam na área da ginecologia e obstetrícia, como se pode observar na tabela 9. Dada a importância deste tipo de estudos numa área tão limitada a nível de estudos epidemiológicos, principalmente estudos experimentais, estranha-se esta posição.

- **Recomendações de grupos de trabalho**

As recomendações de grupos de trabalho também se revelaram relativamente heterogêneas. Do IMCJE esperavam-se recomendações específicas para a escrita de relato de casos, mas apenas é feita uma breve referência no sentido de não ser um tipo de estudo que requer uma estruturação muito rigorosa. As recomendações da ISPE e ISoP são bastante completas, mas apenas se aplicam quando os relatos de casos se destinam à disseminação de informação acerca de reações adversas⁵³ – o relato de casos de exposição materna destina-se não só à publicação de casos em que se observa um potencial teratogénico, mas também de casos em que a terapêutica não se revelou prejudicial. Uma descoberta interessante foram as recomendações de um grupo recente, o CARE, que se dedicou à elaboração de recomendações para a estruturação de relatos, assim como de uma *checklist* que se pode

utilizar como guia na sua escrita.^{54, 55} Estas recomendações aplicam-se a relatos de qualquer natureza e conferem-lhes um estatuto relevante na epidemiologia e como fonte de evidência.

A rigidez das recomendações parece transmitir a importância atribuída ao relato de casos. Isto é, quando as recomendações se baseiam num número máximo de palavras, sem qualquer estruturação nem exigências, o relato de casos parece assumir um papel de fonte de evidência secundária, mais utilizado para a publicação de curiosidades do que propriamente evidência científica. Por outro lado, quando as recomendações são feitas de forma mais completa, a força do relato de casos aumenta, assim como a sua credibilidade.

É de realçar que não foram encontradas metodologias para a escrita e publicação de séries de casos, especificamente. Apesar de por vezes mencionadas, as instruções eram sempre direcionadas para os relatos de casos.

Apesar da quantidade de recomendações para o relato de casos, estes continuam a ser escritos, na sua maioria, de acordo com as instruções da revista na qual poderão ser publicados. Denota-se aqui uma falha na geração da evidência, uma vez que relatos de casos escritos com qualidade se traduzem numa boa fonte, principalmente em populações com tamanha lacuna em termos de evidência científica como é o caso de grávidas. Assim sendo, um método sistemático e otimizado, como aquele aqui proposto, demonstra-se não só útil, mas mesmo necessário para uma prestação de cuidados de saúde com qualidade, ao disponibilizar fontes de informação fidedignas aos prestadores desses mesmos cuidados.

Parte 2

Casos clínicos de grávidas expostas a medicamentos

Princípios éticos e bioéticos e a geração de evidência científica acerca da exposição materna a medicamentos

De entre os grupos e indivíduos vulneráveis mencionados na Declaração de Helsínquia, destaca-se o grupo de mulheres grávidas. Como demonstrado, a realização de estudos epidemiológicos neste grupo é muito limitado, principalmente estudos experimentais devido à complexidade das questões éticas envolvidas, e por isso mesmo se realça a utilidade dos relatos de casos para a geração de evidência científica de exposição materna a medicamentos.⁶⁸ Não só devem ser reportadas experiências negativas com os medicamentos, como também casos de exposição que se demonstraram seguros – isto porque o grupo em questão é de extrema vulnerabilidade, e é imperativo garantir a ausência de riscos para o feto e para a mãe.⁷⁰ Para isso, deve haver uma fonte de evidência que sustente as decisões clínicas a tomar, nomeadamente a manutenção da gravidez e da terapêutica.

Gravidez e teratógenos

Foram feitas umas breves referências à gravidez e às alterações que esta acarreta no organismo da mulher, assim como os seus diversos mecanismos, processos e fases. Assim, torna-se mais fácil compreender a complexidade dos processos de toxicidade para o embrião/feto. A placenta é o órgão diretamente envolvido na troca de substâncias entre a mãe e o feto, nomeadamente os fármacos, e por isso as suas características, constituição e funções não devem ser ignoradas. A sua compreensão leva a um melhor entendimento do potencial tóxico de um fármaco e facilita a procura de alternativas.

A par com a gravidez, é também importante compreender a teratogénese e os mecanismos que levam à toxicidade e anomalias congénitas. Apesar dos teratógenos estarem normalmente associados a um período de maior suscetibilidade⁷², podem atuar em qualquer altura da gravidez, e as suas consequências variam na gravidade e no momento de deteção: algumas anomalias são detetadas durante a gravidez, enquanto outras apenas após o nascimento ou mesmo anos mais tarde. Não há um grande número de fármacos com efeitos teratogénicos comprovados, mas a incerteza derivada da lacuna existente na evidência científica leva a que a exposição a medicamentos durante a gravidez só seja aconselhada se realmente necessária. A condução de estudos pré-clínicos é necessária, mas os resultados não são tão credíveis quanto aqueles realizados em humanos, o que significa que mesmo que comprovem

que o composto em estudo não é tóxico, este continuará a ser utilizado com precaução na gravidez quando realmente necessário.

Tratamento de dados de exposição materna a medicamentos

O tratamento dos dados do CHUC permitiu a constatação de que a exposição a medicamentos ao longo da gravidez acontece, e numa amostra de apenas 79 casos observou-se a presença de doenças de etiologia variada, o que significa uma exposição a diversas classes de medicamentos. A frequência com que ocorreram doenças do SNC na amostra, nomeadamente depressão, levou a que fossem utilizados casos de depressão como exemplo da utilização do método desenvolvido.

A recolha de dados na gravidez como forma de avaliação da teratogénese revela-se extensa e pormenorizada. Dificilmente os processos clínicos contêm toda a informação requerida, mas deve ser feito um esforço no sentido de se recolher o máximo de informação possível, principalmente aquela classificada como “essencial”.

Na tabela 14 relativa aos dados clínicos a recolher acerca da mãe e do feto, destaca-se a importância da recolha de dados demográficos, principalmente a idade. Estes dados devem ser fornecidos sem que possibilitem a identificação da doente por parte de terceiros. A raça/etnia pode ser relevante, por exemplo, no sentido de caracterizar a doente quanto aos seus processos farmacocinéticos, assim como a referência à sua profissão pode permitir a identificação de outros fatores de risco a que a doente pode ser, ou ter sido, exposta. A identificação do seu problema de saúde é crucial, assim como do seu estado obstétrico no momento da consulta. Os exames e respetivos resultados considerados mais relevantes devem ser reportados, nomeadamente aqueles diretamente relacionados com a gravidez. Os históricos médico e obstétrico são também relevantes, assim como o familiar: apesar de não ser abordado neste trabalho, a exposição paterna a medicamentos e fatores de risco é de extrema importância, e pode exercer sérios efeitos na gravidez. O histórico de patologias na família também deve ser abordado. Toda a informação disponível relativamente ao feto deve também constar do processo, nomeadamente as suas características (sexo, idade gestacional, etc.) e os exames a que foi submetido e respetivos resultados. No caso de ter ocorrido alguma exposição a fatores de risco, é importante identificar a data ou período de exposição, uma vez que, como demonstrado nos princípios da teratologia, os efeitos teratogénicos estão relacionados com o seu período de exposição, a dose e a duração.⁷²

A tabela 15 relativa aos dados farmacológicos, de diagnóstico ou de outros fatores de risco traduz a importância do relato e caracterização de fatores de risco a que a mãe pode

ter sido exposta. Estes fatores de risco não se limitam apenas a fármacos: podem ser exposições relacionadas com a profissão, intervenções de diagnóstico, hábitos como tabaco ou álcool, etc. É importante a identificação de cada exposição que ocorreu no período da gravidez, assim como previamente. Mais uma vez, a exposição paterna é igualmente relevante, mas não é abordada nesta dissertação. Para além da exposição paterna, a exposição de familiares diretos também deve ser referida, nomeadamente relativa a radiação ou isótopos radioativos.

Depressão

Dado a depressão ser a doença mais comum na amostra, este tema foi mais aprofundado para posteriormente ser aplicado o método para o relato de casos a alguns destes exemplos.

Após um breve estudo da doença, não parece surpreendente o facto de ser tão comum nos 79 casos analisados: é mais comum nas mulheres e em idade fértil. Ao englobar fatores genéticos, biológicos e psicossociais, é uma doença com uma etiologia complexa e cujas consequências podem ser extremamente graves.⁷⁴

Apesar da sua complexidade, a fisiopatologia da depressão é conhecida e há já várias classes de antidepressores no mercado. Contudo, a utilização destes antidepressores na gravidez é incerta, uma vez que, como na maioria dos casos, não se realizam estudos em grávidas previamente à introdução destes medicamentos no mercado. No entanto, apesar da possibilidade da ocorrência de toxicidade para o embrião/feto inerente aos medicamentos, a depressão também pode exercer efeitos negativos na manutenção da gravidez, na saúde da mãe e na saúde do feto ou recém-nascido, com possíveis repercussões até à vida adulta.⁷⁴ Recomenda-se então a utilização de antidepressores, de acordo com a informação de segurança disponível e com atenção à dosagem, para que o tratamento seja eficaz para a mãe e minimamente tóxico para o embrião/feto. A monitorização da eficácia e segurança ao longo da gravidez é não só muito importante para a doente e o seu bebé, como contribui para a geração de evidência científica.

Tratamento de dados relativos a grávidas com depressão

Tendo em atenção os efeitos descritos da depressão, assim como do seu tratamento, a monitorização ao longo da gravidez e após o parto deve centrar-se nesses efeitos.

Como observado na tabela 18, os parâmetros avaliados no feto e recém-nascido estão de acordo com os possíveis efeitos conhecidos que tanto os antidepressores como a depressão podem exercer.

Parte 3

Método otimizado para o relato de casos e séries de casos de grávidas expostas a medicamentos

Método otimizado para o relato de casos de exposição materna a medicamentos

O método aqui proposto não se destina a substituir as orientações já existentes para o relato de casos clínicos. Como demonstrado, a maioria das revistas tem as suas próprias orientações, e as que não têm, provavelmente não publicam relatos de casos. O objetivo com o desenvolvimento do método é orientar o relato de casos de mulheres grávidas expostas a medicamentos, descrevendo os eventos relevantes observados ao longo da gravidez e os efeitos no feto e recém-nascido. Por isso mesmo, a tabela 18 apenas sugere a organização do relato de casos em secções, para que o relato seja mais facilmente organizado e a sua mensagem perceptível.

A informação a destacar está contida na secção “*Apresentação do Caso*”. Para casos de exposição da gravidez, são estes os dados considerados relevantes abordar, para que se possa inferir a partir deles. Ainda que, para publicação, a estrutura do relato seja diferente, este método para narrar a exposição a medicamentos durante a gravidez pode, e deve, ser utilizado, para que toda a informação relevante seja incluída no relato. Contudo, continua a recomendar-se a estruturação do relato nas secções referidas ou de forma semelhante, sempre que possível.

Não são referidas as referências, índices de tabelas ou figuras, abreviaturas ou palavras-chave, uma vez que estes componentes variam entre relatos e não estão diretamente relacionados com a avaliação da teratogenicidade. Contudo, deve-se salientar que a escolha das palavras-chave é muito importante, pois estão relacionadas com a disponibilização do artigo em pesquisas futuramente realizadas.

Aplicação do método otimizado a casos clínicos de grávidas com depressão expostas a antidepressores

Foi demonstrada a aplicabilidade de um método otimizado para o relato de casos clínicos a uma doença específica – a depressão. Os dados clínicos e farmacológicos referidos na tabela 18, relacionados com os dados das tabelas 14 e 15, aplicam-se a casos gerais de exposição materna, e podem ser aplicados a condições particulares.

Deve ter-se em consideração o que está descrito para o medicamento, ou classe de medicamentos em estudo, para que seja dada maior importância aos fatores e dados mais

diretamente relacionados com ele, como por exemplo a ocorrência da síndrome de abstinência decorrente da utilização de antidepressores.

A lacuna presente nos processos clínicos relativa aos dados recolhidos nas consultas é uma dificuldade constante. Um esforço deve ser feito no sentido de, aquando da recolha de dados, seja dada especial atenção ao arquivo de dados clínicos e farmacológicos relevantes para avaliação da teratogenicidade, com o objetivo de auxiliar a decisão de prescrição ou não em situações futuras semelhantes, ao gerar evidência científica naquele contexto específico.

Avaliação da qualidade do relato de casos

Foi utilizado um método para avaliação da qualidade dos relatos baseado em cinco conceitos de igual importância, ao invés de uma avaliação dividida por secções do relato. Como demonstrado nos Resultados, na tabela 7, a maior parte das revistas têm as suas orientações para a construção dos relatos, apesar de ter sido aqui disponibilizada uma sugestão para a organização em secções.

A tabela 20 apresenta a pontuação atribuída aos exemplos aqui elaborados para a aplicação do método. Os resultados são iguais para todos os exemplos: 7 em 10. Esta pontuação deve-se principalmente à ausência de dados nos processos clínicos e ao critério de singularidade. A principal falha na informação disponível prende-se com exames realizados e respetivos resultados, e informação detalhada quanto à medicação administrada, nomeadamente o nome comercial, as doses, a frequência e via de administração e a forma farmacêutica – dados relevantes para a inferência da causalidade de possíveis efeitos observados. O critério de singularidade, como já referido, não se aplica aos objetivos deste trabalho, que se propôs a desenvolver um método para o relato de casos de exposição materna a medicamentos, fosse esta exposição inédita ou não, e independentemente da ocorrência de reações adversas.

CONCLUSÃO



Os objetivos para este trabalho – que se prendiam com a pesquisa de diretrizes na literatura científica para o relato de casos clínicos, em conjunto com um estudo da exposição a medicamentos na gravidez, e consequentes efeitos na sua manutenção, na saúde da mãe e na saúde do feto/recém-nascido – foram cumpridos. Como exemplo, optou-se por estudar a depressão em grávidas, uma vez que era esta a condição mais comum na amostra de casos disponível do CHUC. A partir do estudo destes dois pilares – diretrizes para o relato de casos e exposição materna a medicamentos – desenvolveu-se um método com o objetivo de auxiliar o relato deste tipo de casos clínicos.

A pesquisa de diretrizes na literatura foi dificultada principalmente pela pouca especificidade de resultados. Por isso mesmo, otimizou-se a pesquisa na base de dados *PubMed* e utilizaram-se outros recursos, como pesquisa de diretrizes elaboradas por grupos de trabalho e instruções por parte de revistas científicas para a publicação de relatos de casos.

O breve estudo da gravidez permitiu um melhor entendimento da sua complexidade e principais fatores associados aos efeitos dos fármacos administrados ao longo do período gestacional. Do mesmo modo, a breve explicação daquilo em que consiste a teratogênese e a referência histórica permitiu compreender não só a gravidade associada a estes casos, mas também a ignorância relativa a este tema. Não há um grande número de fármacos com demonstração evidente de teratogenicidade, assim como não há estudos suficientes para todos os fármacos comercializados hoje em dia. As causas para a lacuna na evidência científica associada à ausência desses estudos prendem-se com a complexidade da gravidez e os riscos associados à exposição materna aqui demonstrados.

Com o método aqui desenvolvido tenciona-se facilitar o relato de casos de exposição materna. Para isso, fez-se uma descrição dos dados a abordar quando se faz um relato, para que esse relato apresente qualidade e validade. Sugeriu-se também uma estrutura, com a descrição de cada parte, para facilitar a escrita dos relatos e aumentar a confiança no que nele pode ser descrito. Alerta-se sobretudo para a necessidade de recolha de informação clínica de forma sistematizada, para que toda a informação relevante esteja disponível nos processos clínicos e facilite o posterior relato de casos.

No geral considera-se que foram cumpridos os objetivos. Espera-se, acima de tudo, que levando em consideração o que aqui foi demonstrado acerca do relato de casos e da sua especial aplicabilidade a situações de exposição materna a medicamentos, este método otimizado seja tido em conta e utilizado, com vista à geração de evidência científica com qualidade e que seja útil quando surgir a necessidade de tomar decisões clínicas no futuro.

BIBLIOGRAFIA

1. Hess, D. R. – What is evidence-based medicine and why should I care? **Respir Care**. Vol. 49, (2004), 730-41.
2. Sackett, D. L., [et al.] – Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996. **Clin Orthop Relat Res**. Vol. 455, (2007), 3-5.
3. Potter, B.; Rotert, E. – Making Evidence-Based Practice a Reality. **Wisconsin Medical Journal**. Vol. 104, (2005), 3.
4. Jenicek, M. – The hard art of soft science: Evidence-Based Medicine, Reasoned Medicine or both? **J Eval Clin Pract**. Vol. 12, (2006), 410-9.
5. Rama, Ana Cristina – **Procedimentos Operativos Normalizados para a Resposta a Questões Clínicas - Aplicabilidade da Área da Segurança em Teratologia**. 2008. Coimbra.
6. Parrot, Jim; Stapleton, Jackie – **Flow of Scientific Information**. Waterloo: University of Waterloo Library, 2007. [Acedido a 22 de Agosto de 2014]. Disponível na Internet: http://www.lib.uwaterloo.ca/usered/grad/researchskills/flow_of_info.html.
7. McNaughton, Rhian; Huet, Gwenaël; Shakir, Saad – An investigation into drug products withdrawn from the EU market between 2002 and 2011 for safety reasons and the evidence used to support the decision-making. **BMJ Open**. Vol. 4, (2014).
8. Strom, Brian L. – **What is Pharmacoepidemiology?** In: Strom, Brian L. *Pharmacoepidemiology*. Philadelphia: John Wiley & Sons, Ltd, 2005. ISBN: 978-047-0866-81-8. p. 3-15.
9. International Society for Pharmacoepidemiology – **About Pharmacoepidemiology**. [Acedido a 1 de Abril de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.pharmacoepi.org/about/about.cfm>.
10. Carey, T. S.; Boden, S. D. – A critical guide to case series reports. **Spine (Phila Pa 1976)**. Vol. 28, (2003), 1631-4.

11. Strom, Brian L. – **Study Designs Available for Pharmacoepidemiology Studies**. In: Strom, Brian L. Pharmacoepidemiology. Philadelphia: John Wiley & Sons, Ltd, 2005. ISBN: 978-047-0866-81-8. p. 17-28.
12. **Observational Study**. 2014. [Acedido a 1 de Abril de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68064888>.
13. **Experimental Study Design**. [Acedido a 1 de Abril de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.nationaltechcenter.org/index.php/products/at-research-matters/experimental-study-design/>.
14. Phillips, Bob, [et al.] – **Levels of Evidence**. 2013. [Acedido a 8 de Abril de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
15. Cook, D. J.; Mulrow, C. D.; Haynes, R. B. – Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Ann Intern Med**. Vol. 126, (1997), 376-80.
16. Rother, Edna Terezinha – Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**. Vol. 20, (2007), v-vi.
17. **Systematic Reviews vs. Narrative Reviews**. Nova Iorque: Icahn School of Medicine at Mount Sinai, 2014. [Acedido a 16 de Agosto de 2014]. Disponível na Internet: <http://libguides.mssm.edu/content.php?pid=417116&sid=3882519>.
18. Crombie, Ian K.; Davies, Huw TO – **What is meta-analysis?** 2009. [Acedido a 11 de Abril de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/Meta-An.pdf>.
19. **Editorial**. 1991, 2008. [Acedido a 16 de Abril de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68016421>.
20. Garrison, F.H. – **An Introduction to the History of Medicine**. 1ª Ed. Charleston: BiblioBazaar, 2010. ISBN: 978-117-4042-93-5.
21. Vandenbroucke, J. P. – Case reports in an evidence-based world. **J R Soc Med**. Vol. 92, (1999), 159-63.
22. Doherty, Michael – What value case reports? **Annals of the rheumatic diseases**. Vol. 53, (1994), 1.
23. Osler, W., [et al.] – **The Quotable Osler**. Philadelphia: Physicians, American College of, 2008. ISBN: 978-193-4465-00-4.

24. Mahajan, RP; Hunter, JM – Volume 100: Case reports: should they be confined to the dustbin? **British journal of anaesthesia**. Vol. 100, (2008), 744-746.
25. Caban-Martinez, A. J.; Beltran, W. F. – Advancing medicine one research note at a time: the educational value in clinical case reports. **BMC Res Notes**. Vol. 5, (2012), 293.
26. Thornton, H. – Case reports: "Explaining the phenomena of clinical experience" "A cornerstone of medical progress". **Int J Surg**. Vol. 8, (2010), 333-5.
27. Martyn, C. – Case reports, case series and systematic reviews. **QJM**. Vol. 95, (2002), 197-8.
28. Abu Kasim, N.; Abdullah, B.; Manikam, J. – The current status of the case report: Terminal or viable? **Biomed Imaging Interv J**. Vol. 5, (2009), 4.
29. Albrecht, J.; Meves, A.; Bigby, M. – Case reports and case series from Lancet had significant impact on medical literature. **J Clin Epidemiol**. Vol. 58, (2005), 1227-32.
30. Arnaiz, J. A., [et al.] – The use of evidence in pharmacovigilance. Case reports as the reference source for drug withdrawals. **Eur J Clin Pharmacol**. Vol. 57, (2001), 89-91.
31. Aronson, J. K.; Derry, S.; Loke, Y. K. – Adverse drug reactions: keeping up to date. **Fundam Clin Pharmacol**. Vol. 16, (2002), 49-56.
32. McKoy, J. M., [et al.] – Results from the first decade of research conducted by the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. **Drug Saf**. Vol. 36, (2013), 335-47.
33. Nissen, T.; Wynn, R. – The recent history of the clinical case report: a narrative review. **JRSM Short Rep**. Vol. 3, (2012), 87.
34. **Journal Impact Factor**. Rockville Pike: National Center for Biotechnology Information, 2009. [Acedido a 17 de Agosto de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=impact+factor%2C+journal>.
35. Patsopoulos, N. A.; Analatos, A. A.; Ioannidis, J. P. – Relative citation impact of various study designs in the health sciences. **JAMA**. Vol. 293, (2005), 2362-6.
36. Pincus, H. A., [et al.] – Trends in research in two general psychiatric journals in 1969-1990: research on research. **Am J Psychiatry**. Vol. 150, (1993), 135-42.
37. Hilliard, R. B. – Single-case methodology in psychotherapy process and outcome research. **J Consult Clin Psychol**. Vol. 61, (1993), 373-80.

38. Godlee, F. – Applying research evidence to individual patients. Evidence based case reports will help. **BMJ**. Vol. 316, (1998), 1621-2.
39. De Vries, R.; Lemmens, T. – The social and cultural shaping of medical evidence: case studies from pharmaceutical research and obstetric science. **Soc Sci Med**. Vol. 62, (2006), 2694-706.
40. Lexchin, J., [et al.] – Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. **BMJ**. Vol. 326, (2003), 1167-70.
41. Bekelman, J. E.; Li, Y.; Gross, C. P. – Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. **JAMA**. Vol. 289, (2003), 454-65.
42. Albrecht, J.; Werth, V. P.; Bigby, M. – The role of case reports in evidence-based practice, with suggestions for improving their reporting. **J Am Acad Dermatol**. Vol. 60, (2009), 412-8.
43. **Publication Bias**. Rockville Pike: National Center for Biotechnology Information, 1994. [Acedido a 17 de Agosto de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=publication+bias>.
44. Kelly, W. N., [et al.] – Guidelines for submitting adverse event reports for publication. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**. Vol. 16, (2007), 581-7.
45. Impicciatore, P.; Mucci, M. – Completeness of published case reports on suspected adverse drug reactions: evaluation of 100 reports from a company safety database. **Drug Saf**. Vol. 33, (2010), 765-73.
46. Grimes, D. A.; Schulz, K. F. – Bias and causal associations in observational research. **Lancet**. Vol. 359, (2002), 248-52.
47. Burge, Sandra – **Writing a Clinical Case Report**. San Antonio: University of Texas Science Center, 2004. [Acedido a 5 de Agosto de 2014]. Disponível na Internet: <http://familymed.uthscsa.edu/facultydevelopment/elearning/anatomy.html>.
48. Iles, Robert L. – **Guidebook to better medical writing**. 2ª Ed. Nova Iorque: Publications, Iles, 2003. ISBN: 978-096-6183-11-5.
49. Green, B. N.; Johnson, C. D.; Adams, A. – Writing narrative literature reviews for peer-reviewed journals: secrets of the trade. **J Chiropr Med**. Vol. 5, (2006), 101-17.
50. Ansaloni, L.; Catena, F.; Moore, E. E. – WJES and case reports/case series. **World J Emerg Surg**. Vol. 2, (2007), 11.

-
51. Anwar, Rahij, [et al.] – How to Write a Case Report. **BMJ Career Focus**. Vol. 327, (2003).
52. **Manuscript Preparation - Preparing for Submission**. International Committee of Medical Journal Editors, 2014. [Acedido a 17 de Julho de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html>.
53. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). – **Pharmacoepidemiol Drug Saf**. Vol. 17, (2008), 200-8.
54. Gagnier, Joel J., [et al.] – **Website for Case Reports**. 2013. [Acedido a 17 de Julho de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.care-statement.org/index.html>.
55. Gagnier, Joel J., [et al.] – The CARE guidelines: consensus-based clinical case report guideline development. **Journal of clinical epidemiology**. Vol. 67, (2014), 46-51.
56. Cutaneous drug reaction case reports: from the world literature. – **Am J Clin Dermatol**. Vol. 4, (2003), 289-96.
57. Avorn, J. – The promise of pharmacoepidemiology in helping clinicians assess drug risk. **Circulation**. Vol. 128, (2013), 745-8.
58. Lucas, L. M.; Colley, C. A. – Recognizing and reporting adverse drug reactions. **West J Med**. Vol. 156, (1992), 172-5.
59. Ramsey, K. M. – Narratives in clinical decision-making. **Can J Ophthalmol**. Vol. 43, (2008), 600-1.
60. Hector, R. I. – A flawed study design? **Psychiatr Serv**. Vol. 50, (1999), 1639-40.
61. Kondo, R. N., [et al.] – Pustular psoriasis of pregnancy (impetigo herpetiformis)--case report. **An Bras Dermatol**. Vol. 88, (2013), 186-9.
62. Adhikari, L. J.; Shen, R. – Florid diffuse peritoneal decidualis mimicking carcinomatosis in a primigravida patient: a case report and review of the literature. **Int J Clin Exp Pathol**. Vol. 6, (2013), 2615-9.
63. Masukume, G., [et al.] – Massive hemoptysis and complete unilateral lung collapse in pregnancy due to pulmonary tuberculosis with good maternal and fetal outcome: a case report. **BMC Res Notes**. Vol. 6, (2013), 335.

64. Conceicao-Silva, F., [et al.] – Two women presenting worsening cutaneous ulcers during pregnancy: diagnosis, immune response, and follow-up. **PLoS Negl Trop Dis**. Vol. 7, (2013), e2472.
65. Binkiewicz-Glinska, A., [et al.] – Arthrogryposis in infancy, multidisciplinary approach: case report. **BMC Pediatr**. Vol. 13, (2013), 184.
66. Digiovanni, L. M. – Ethical issues in obstetrics. **Obstet Gynecol Clin North Am**. Vol. 37, (2010), 345-57.
67. Serrão, D.; Nunes, R. – **Ética em cuidados de saúde**. 1ª Ed. Porto: Editora, Porto, 1998. ISBN: 978-972-0060-33-4.
68. Association, World Medical – **WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects**. 2013. [Acedido a 11 de Fevereiro de 2014]. Disponível na Internet: [http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=\[page\]/\[toPage\]](http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=[page]/[toPage]).
69. **Pharmacotherapy during pregnancy**. Hradec Králové: Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, 2014. [Acedido a 26 de Janeiro de 2014]. Disponível na Internet: <http://portal.faf.cuni.cz/Groups/Experimental-Pharmacology-and-Drug-Interactions/Research-Projects/Pharmacotherapy-during-pregnancy/>.
70. EMA – **Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy - need for post authorisation data**. Londres: European Medicines Agency, 2005. [Acedido a 7 de Fevereiro de 2014]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011303.pdf.
71. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério da Saúde - **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**. Lisboa: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério da Saúde. [Acedido a 21 de Agosto de 2014]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AUTORIZACAO_DE_INTRODUCAO_NO_MERCADO/RELATORIOS_PERIODICOS_D_E_SEGURANCA.
72. Moore, K.L.; Persaud, T.V.N.; Torchia, M.G. – **Embriologia Básica**. 6ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 462 p. ISBN: 85-352-1369-1.

73. Sadler, T.W. – **Langman, Embriologia Médica**. 9ª Ed. Rio de Janeiro: Koogan, Guanabara, 2005. 347 p. ISBN: 85-277-0972-4.
74. Rama, Ana Cristina Ribeiro, [et al.] – **Tratamento Farmacológico da Depressão na Mulher Grávida**. 1ª Ed. Coimbra: Farmacêuticos, Imprensa da Universidade de Coimbra e Ordem dos, 2014. ISBN: 978-989-26-0827-3 (IUC).
75. Frederiksen, M. C. – Physiologic changes in pregnancy and their effect on drug disposition. **Semin Perinatol**. Vol. 25, (2001), 120-3.
76. Syme, M. R.; Paxton, J. W.; Keelan, J. A. – Drug transfer and metabolism by the human placenta. **Clin Pharmacokinet**. Vol. 43, (2004), 487-514.
77. **Placenta - Functions**. Wikimedia Foundation, Inc, 2014. [Acedido a 23 de Fevereiro de 2014]. Disponível na Internet: <http://en.wikipedia.org/wiki/Placenta#Functions>.
78. Assad, R. S.; Lee, F. Y.; Hanley, F. L. – Placental compliance during fetal extracorporeal circulation. **J Appl Physiol (1985)**. Vol. 90, (2001), 1882-6.
79. Company, Houghton Mifflin – **Placenta**. Houghton Mifflin Company, 2007. [Acedido a 22 de Fevereiro de 2014]. Disponível na Internet: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/hemochorial+placenta>.
80. Vähäkangas, Kirsji; Myllynen, Päivi – Drug transporters in the human blood-placental barrier. **British Journal of Pharmacology**. Vol. 158, (2009), 665-678.
81. Ni, Z.; Mao, Q. – ATP-binding cassette efflux transporters in human placenta. **Curr Pharm Biotechnol**. Vol. 12, (2011), 674-85.
82. **Teratogenesis**. Rockville Pike: National Center for Biotechnology Information, 2014. [Acedido a 23 de Fevereiro de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68064793>.
83. Hou, J. W. – Fetal warfarin syndrome. **Chang Gung Med J**. Vol. 27, (2004), 691-5.
84. Miller, M. T.; Stromland, K. – Teratogen update: thalidomide: a review, with a focus on ocular findings and new potential uses. **Teratology**. Vol. 60, (1999), 306-21.
85. **Definition: 'Ectromelia'**. Bexhill-on-Sea: MediLexicon, 2006. [Acedido a 08 de Março de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.medilexicon.com/medicaldictionary.php?t=27865>.
86. Jörg, Anita – **Medicinal products during pregnancy and lactation—an issue of risk management**. 2007. Munique.

87. Fantel, A. G., [et al.] – Teratogenic effects of retinoic acid in pigtail monkeys (*Macaca nemestrina*). I. General features. **Teratology**. Vol. 15, (1977), 65-71.
88. Shalita, A. R., [et al.] – Isotretinoin treatment of acne and related disorders: an update. **J Am Acad Dermatol**. Vol. 9, (1983), 629-38.
89. Lammer, E. J., [et al.] – Retinoic acid embryopathy. **N Engl J Med**. Vol. 313, (1985), 837-41.
90. Macedo, Ana – **Desenvolvimento e validação de um instrumento de avaliação da imputabilidade de medicamentos a reações adversas**. 2000. Coimbra.
91. Holmes, L. B. – Teratogen update: bendectin. **Teratology**. Vol. 27, (1983), 277-81.
92. Shapiro, Samuel – Problems in the Detection and Quantification of Adverse Drug Reactions. **Drug Information Journal**. Vol. 18, (1984), 251-254.
93. Koren, Gideon; Pastuszak, Anne; Ito, Shinya – Drugs in Pregnancy. **New England Journal of Medicine**. Vol. 338, (1998), 1128-1137.
94. **Guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals**. Geneva: ICH, 2009. [Acedido a 12 de Fevereiro de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.ich.org/products/guidelines/safety/safety-single/article/guidance-on-nonclinical-safety-studies-for-the-conduct-of-human-clinical-trials-and-marketing-author.html>.
95. Daw, J. R., [et al.] – Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**. Vol. 20, (2011), 895-902.
96. Blier, P.; El Mansari, M. – Serotonin and beyond: therapeutics for major depression. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**. Vol. 368, (2013), 20120536.
97. Sohr-Preston, S. L.; Scaramella, L. V. – Implications of timing of maternal depressive symptoms for early cognitive and language development. **Clin Child Fam Psychol Rev**. Vol. 9, (2006), 65-83.
98. Bennett, I. M., [et al.] – Pregnancy-related discontinuation of antidepressants and depression care visits among Medicaid recipients. **Psychiatr Serv**. Vol. 61, (2010), 386-91.
99. Cohen, L. S., [et al.] – Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. **JAMA**. Vol. 295, (2006), 499-507.
100. Bonari, L., [et al.] – Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. **Can J Psychiatry**. Vol. 49, (2004), 726-35.

101. Van den Bergh, B. R., [et al.] – Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. **Neurosci Biobehav Rev.** Vol. 29, (2005), 237-58.
102. Mulder, E. J., [et al.] – Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. **Early Hum Dev.** Vol. 70, (2002), 3-14.
103. Field, T.; Diego, M.; Hernandez-Reif, M. – Prenatal depression effects and interventions: a review. **Infant Behav Dev.** Vol. 33, (2010), 409-18.
104. Bale, T. L. – Is mom too sensitive? Impact of maternal stress during gestation. **Front Neuroendocrinol.** Vol. 26, (2005), 41-9.
105. Ruiz, R. J.; Avant, K. C. – Effects of maternal prenatal stress on infant outcomes: a synthesis of the literature. **ANS Adv Nurs Sci.** Vol. 28, (2005), 345-55.
106. Marcus, S. M. – Depression during pregnancy: rates, risks and consequences--Motherisk Update 2008. **Can J Clin Pharmacol.** Vol. 16, (2009), e15-22.
107. Yonkers, K. A., [et al.] – The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. **Gen Hosp Psychiatry.** Vol. 31, (2009), 403-13.
108. Markham, J. A.; Koenig, J. I. – Prenatal stress: role in psychotic and depressive diseases. **Psychopharmacology (Berl).** Vol. 214, (2011), 89-106.
109. Guimarães, S.; Moura, D.; Silva, P.S. – **Terapêutica medicamentosa e suas bases terapêuticas.** 5ª Ed. Porto: Editora, Porto, 2006. 1022 p. ISBN: 972-0-06029-8.
110. Caramona, Margarida, [et al.] – **Prontuário Terapêutico II.** 1ª Ed. Lisboa: INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério da Saúde, 2013. 129-146 p. ISBN: 978-989-8369-11-6.
111. Pariante, C. M.; Seneviratne, G.; Howard, L. – Should we stop using tricyclic antidepressants in pregnancy? **Psychol Med.** Vol. 41, (2011), 15-7.
112. Davis, R. L., [et al.] – Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. **Pharmacoepidemiol Drug Saf.** Vol. 16, (2007), 1086-94.
113. Nakhai-Pour, H. R.; Broy, P.; Berard, A. – Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. **CMAJ.** Vol. 182, (2010), 1031-7.

114. Dalmizrak, O.; Kulaksiz-Erkmen, G.; Ozer, N. – The inhibition characteristics of human placental glutathione S-transferase-pi by tricyclic antidepressants: amitriptyline and clomipramine. **Mol Cell Biochem.** Vol. 355, (2011), 223-31.

115. Diav-Citrin, O., [et al.] – Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. **Br J Clin Pharmacol.** Vol. 66, (2008), 695-705.

116. Domar, A. D., [et al.] – The risks of selective serotonin reuptake inhibitor use in infertile women: a review of the impact on fertility, pregnancy, neonatal health and beyond. **Hum Reprod.** Vol. 28, (2013), 160-71.

117. EMA – **Resumo das Características do Medicamento Valdoxan 25mg.** [Acedido a 3 de Agosto de 2014]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf.

118. Applegate, M. S.; Blog, D. – Maternal mortality. **Am J Prev Med.** Vol. 24, (2003), 157-60.

119. Pierson, D. J. – How to read a case report (or teaching case of the month). **Respir Care.** Vol. 54, (2009), 1372-8.