

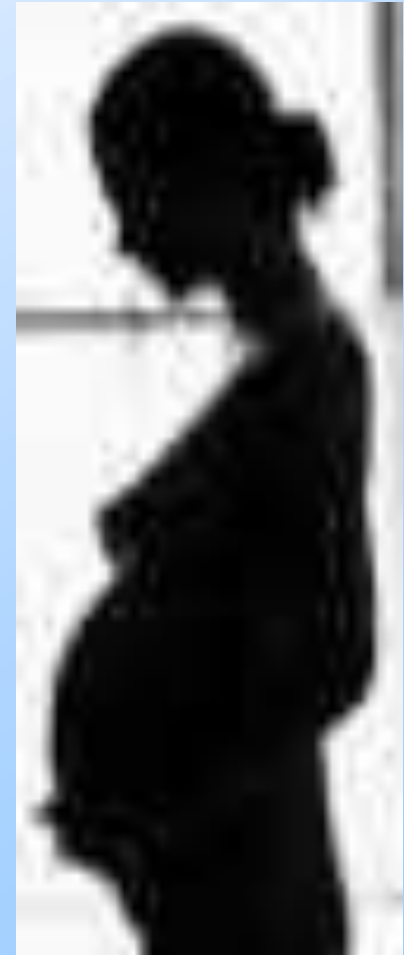
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA**

**O uso de complexos emagrecedores
por mulheres em idade reprodutiva e
suas implicações na gravidez**

Carla Cristina Barcella

**Prof^a Dra Tatiana Montanari
Orientadora**

Porto Alegre, julho de 2006.



INTRODUÇÃO

“Ditadura da beleza”

↓
uso de complexos emagrecedores,
principalmente por mulheres em idade
reprodutiva

↓
gravidez inesperada

↓
dano para o embrião/feto
(implantação e organogênese)



- Controle do peso → índice de massa corporal acima de 30 kg/m^2 .
- **Objetivo:** reunir dados da literatura sobre o efeito dos componentes dos complexos emagrecedores na gravidez, esclarecer os riscos e avaliar a segurança de uso destes medicamentos em caso de concepção.

METODOLOGIA

- Pubmed, Medline, Science Direct e Micromedex.

Termos utilizados: obesidade, gravidez, teratogênese, malformações, plantas medicinais, fitoterápicos, nome genérico dos medicamentos e nome científico de plantas.

- Livros clássicos da área e publicações de órgãos de regulamentação como ESCOP e COMISSÃO E.

RESULTADOS

Componentes dos complexos emagrecedores:

- Estimulantes do SNC
- Depressores do SNC
- Diuréticos
- Laxantes
- Para problemas digestivos e hepáticos
- Para outros fins



ESTIMULANTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL:



{
anorexígenos
antidepressivos
guaraná

Anorexígenos

- Anfetamina: primeiro anorexígeno utilizado no manejo da obesidade.
- Psicoses, alucinações e delírios.
- Propriedades excitatórias levaram à procura de derivados como dietilpropiona (anfepriamo), mazindol e femproporex.

Dietilpropiona (anfepramona):

- Indicado em terapia inicial de perda de peso → menos efeitos cardiovasculares;
- Estudos em animais e em humanos: não evidenciaram teratogenicidade.

Mazindol:

- Estimula intensamente o SNC → não é droga de primeira escolha;
- Estudo em animais: fetotoxicidade com altas doses;
- Estudo em humanos: não houve aumento da ocorrência de malformações.

Femproporex:

- Investigação experimental em camundongas: 15mg/kg/dia, v.o., antes do acasalamento e/ou durante a gestação;
- Baixa toxicidade materna → aumento da atividade locomotora no teste de campo aberto;
- Efeito adverso na implantação → menor número de sítios de implantação;
- Toxicidade comportamental de longa duração → filhotes machos, com 30 dias mais ativos que os controles.

Antidepressivos

Fluoxetina:

- Reações adversas → anorexia, estabilização ou perda de peso;
- Estudos em animais e em humanos identificaram parto prematuro, baixo peso ao nascer, sem risco de morte intra-uterina, sem defeitos congênitos severos, funções cognitivas e comportamento normais;
- Toxicidade serotoninérgica em 30% neonatos → Síndrome de Abstinência Neonatal.

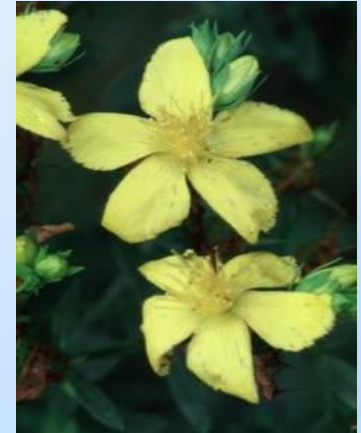
***Hipericum perforatum* (erva-de-são-jão ou hipérico):**

- Efeitos adversos: perda de apetite, diminuição do peso.
- Investigações experimentais:

-camundongas, 180mg/kg/dia (0,3% hipericina), misturado ao alimento, duas semanas antes da concepção até o parto → não alterou o número de filhotes, o surgimento dos sinais de maturação física, o ganho de peso, o crescimento e o comportamento pós-natal;

-ratas, 36mg/kg/dia (0,4% hipericina), v.o., 9 - 5dg → sem toxicidade materna, não afetou a implantação nem promoveu reabsorções, número de fetos por rata semelhante ao controle;

-ratas, extrato metanólico (0,3% hipericina), 100 e 1000mg/kg/dia, v.o., antes do acasalamento até o desmame → não alterou o número de filhotes por cria e o peso ao nascer ou pós-natal; lesões no fígado e nos rins.



Paullinia cupana H.B.K. (guaraná)

- Utilizado para perda de peso em combinação com outras ervas;
- Principal constituinte: cafeína.



- Pesquisas com animais (↑doses) → risco de aborto espontâneo, prejudica o crescimento intra-uterino e promove arritmias fetais;
- Estudos epidemiológicos → detectaram ainda problemas na fertilidade e malformações.

DEPRESSORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL:

Ansiolíticos

Benzodiazepínicos (Diazepam):

- Primeiros estudos de caso-controle → aborto, prejudicial ao crescimento fetal, fendas orais e alterações neurocomportamentais. Estudos posteriores → sem teratogenicidade (risco baixo: 0,2% fenda palatina e 0,4% fenda labial).
- Meta-análise (exposição no primeiro trimestre gestação):
 - estudos de coorte → malformações severas (OR = 0,90; CI = 0,61 a 1,35); fendas orais (OR = 1,19; CI = 0,34 a 4,15);
 - estudos de caso-controle → malformações severas (OR = 3,01; CI = 1,32 a 6,84); fendas orais (OR = 1,79; CI = 1,13 a 2,82).
- Estudo de caso-controle de 1985-1990 na Hungria → baixo peso ao nascer em ambos os sexos (principalmente com a exposição no 3º trimestre); no 8º mês, baixo peso nas meninas.

Diazepam:

➤ Síndromes neonatais:

- "floppy infant syndrome" (acúmulo do fármaco na circulação fetal): hipotonia, letargia, dificuldades de sucção, hipotermia, depressão respiratória;
- síndrome de abstinência (abrupta diminuição dos níveis séricos do fármaco): tremores, irritabilidade, hipertonicidade, diarreia, vômito, sucção vigorosa.

➤ Investigações experimentais:

- ratas, 2,5mg/kg/dia, i.p., 14-21dg → atraso nos reflexos dos neonatos; suscetibilidade aumentada a convulsionantes nos adultos machos → longas mudanças comportamentais dependentes do sexo;
- ratas, 1,5mg/kg/dia, s.c., 14-21dg → prole com grande déficit no desempenho da aprendizagem, diminuição da atividade locomotora, modificação da emotividade e ansiedade. O aumento do cuidado materno, provocado pela separação por 15min diários, atenuou estas alterações.

***Melissa officinalis* L. (melissa):**

- Sem estudos sobre exposição na gravidez;
- Na Itália, as folhas e as flores são utilizadas como emenagogas.



***Passiflora* sp. (maracujá):**

Investigações experimentais com *P. incarnata* L.:

- ratas, 400 mg/kg/dia, 7-17dg: sem teratogenicidade;
- 400-1600 µg/ml: contrações uterinas *in vitro*.

***Piper methysticum* G. Forst (kava-kava):**

Efeitos gastrointestinais: perda de peso.

- Sem estudos sobre exposição na gravidez;
- Várias espécies de *Piper* sp. são utilizadas como contraceptivas, emenagogas e/ou abortivas.



***Valeriana officinalis* L. (valeriana):**

- Mistura de valepotriatos, ratas, 30 dias: não alterou a duração do ciclo estral e o índice de fertilidade, sem fetotoxicidade e teratogenicidade; nas doses maiores (12 e 24mg/kg) → retardo na ossificação dos fetos.

DIURÉTICOS

Furosemida:

- seu uso na gravidez não é associado a efeitos teratogênicos, mas complicações metabólicas, como hiponatremia e hiperuricemia neonatal, são decorrentes;
- ratas, 37, 50, 75, 150 ou 350mg/kg, 6-17dg: anomalias esqueléticas (hipocalcemia e alcalose metabólica).

Hidroclorotiazida:

- camundongas, 0, 300, 1000 e 3000 mg/kg/dia; ratas, 0, 100, 300 e 1000 mg/kg/dia; v.o., 6-15dg → sinais de toxicidade materna; não promoveu embriofetotoxicidade ou mortalidade pré-natal nem afetou o crescimento fetal e o desenvolvimento morfológico;
- complicações maternas e fetais (cruza livremente a placenta);
- seu uso no primeiro trimestre sugere que não seja teratogênico.

***Equisetum arvense* L. (cavalinha):**

- Evidências de sua segurança na gravidez não são disponíveis.



***Equinodorus grandiflorus* Mich (chapéu-de-couro ou chá mineiro):**

- A sua utilização na gravidez não foi reportada.

LAXANTES

***Rhamnus purhianus* D.C. (cáscara-sagrada) e *Senna alexandrina* Mill (sene):**



- Principal constituinte: antraquinonas → aumentam o peristaltismo e possuem risco genotóxico;
- Na gravidez → laxantes estimulantes possuem efeitos irritantes, podendo promover contrações uterinas.

Agar-agar:

- Polissacarídeo de algas → laxativo mecânico;
- Não há estudos sobre o seu efeito na gravidez.

PARA PROBLEMAS DIGESTIVOS E HEPÁTICOS

***Baccharis trimera* (Less) D.C. (carqueja):**

- Não há estudos da segurança de seu uso na gravidez;
- No Paraguai, o chá ou mate com suas folhas e ramos é utilizado como contraceptivo.



***Cynara scolymus* L. (alcachofra):**

- Não há estudos disponíveis sobre seu efeito na gravidez.

***Peumus boldus* Mol. (boldo ou boldo-do-chile):**

➤ extrato hidroalcoólico das folhas, ratas, 800mg/kg/dia
→ alterações bioquímicas maternas; efeito abortivo e teratogênico; não causou modificações histológicas.



***Coleus barbatus* B. (falso-boldo):**

➤ Usado também como emenagogo e abortivo;

➤ extrato hidroalcoólico, ratas, 220, 440 e 880 mg/kg/dia, 0-5dg ou 6-15dg → ↓ número de sítios de implantação e de fetos (maior dose, no período de pré-implantação); ↑ variações esqueléticas e ↓ número de centros de ossificação dos fetos.

PARA OUTROS FINS

***Fucus vesiculosus* L.**

➤ contra-indicado na gravidez → alto teor de iodo → iodo cruza a placenta e pode interferir na síntese fetal dos hormônios da tireóide → hipotireoidismo no feto.

Spirulina platensis

➤ Investigações experimentais:

- ratas, *spirulina* incorporada na dieta, durante a gestação e a lactação → maior armazenamento de ferro e concentração de hemoglobina → boa suplementação para anemia;

- camundongas, incorporada na dieta 10, 20 e 30% de *S. maxima*, por duas semanas e durante o acasalamento e a gestação ou do 15^o dg ao 21^o pós-parto → sem alteração na performance reprodutiva, na taxa de prenhez e no número de corpos lúteos, de reabsorções e de fetos vivos e mortos; sem teratogenicidade.

DISCUSSÃO

Complexos emagrecedores



- Prescrição de diversos medicamentos associados → interações;
- Associação de derivados de anfetamina com outros fármacos não é permitida por lei (Portaria 344/98)

Fármacos

➤ **Femproporex:**

- efeito adverso na implantação.

➤ **Fluoxetina:**

- não causa teratogenicidade;
- retardo do crescimento intra-uterino e parto prematuro (\uparrow serotonina plasmática, \downarrow fluxo sanguíneo para o útero);
- Síndrome de Abstinência Neonatal (rápida transferência placentária e meia-vida longa: 1-4 dias).

➤ **Diazepam:**

- risco de fendas labiais e palatinas: 0,4% e 0,2% (incidência na população: 0,1% e 0,04%). Estudos de coorte não identificaram riscos, estudos caso-controle detectaram risco pequeno, mas significativo;
- baixo peso ao nascer e mudanças neurocomportamentais.

➤ **Diuréticos:**

- não são indicados na gravidez: depleção do volume sanguíneo, \downarrow perfusão útero-placentária; complicações maternas e fetais; não está associado a efeitos teratogênicos, mas pode causar anomalias esqueléticas.

Fitoterápicos

Uso crescente → natural é “seguro”
Estudos em animais e com altas doses

- **Hipérico:** acúmulo no feto (meia-vida longa: até 3 dias) e dano nos órgãos de excreção dos filhotes expostos.
- **Guaraná:** contém cafeína → atravessa barreira placentária e alcança concentrações no sangue e tecidos do feto similares à da mãe → arritmias, abortos, malformações, retardo do crescimento fetal e alterações comportamentais.
- **Melissa:** utilizada popularmente para induzir menstruação.
- **Maracujá:** *P. incarnata* é usada no Irã e em outros países como emenagoga e abortiva; atividade espasmódica.
- **Valeriana:** mistura de valepotriatos, em altas doses, causou retardo na ossificação da prole de ratas.

- **Kava-kava:** várias espécies de *Piper* sp. são utilizadas como abortivas.
- **Cáscara sagrada e sene:** efeito irritante pode promover contrações uterinas; devem ser evitadas principalmente durante o 1º trimestre.
- **Boldo:** aborto e teratogenicidade em ratas.
- **Falso-boldo:** efeito antiimplantação e atraso no desenvolvimento fetal.
- **Carqueja, alcachofra, cavalinha e chapéu-de-couro:** não há estudos que verifiquem a segurança de uso na gravidez.
- ***Fucus vesiculosus*:** iodo pode produzir hipotireoidismo e bócio no neonato.
- ***Spirulina platensis*:** não é tóxica para a reprodução; boa suplementação de ferro na gravidez.

Orientações para mulheres que desejam emagrecer:

- tratamento com acompanhamento médico;
- esclarecimento dos riscos em caso de concepção;
- monitorização quanto à uma possível gravidez.