

Reprodução & Climatério

A revista REPRODUÇÃO & CLIMATÉRIO, anteriormente denominada REPRODUÇÃO, é órgão oficial de divulgação da SBRH, SOBRAGE e SOBRAC. Está registrada sob nº ISSN 1413-2087, e indexada no Index Medicus Latino Americano. Sua distribuição se faz a todos os sócios das sociedades participantes e aos principais serviços universitários da América Latina.

Editor

Mario Cavagna

Editores Associados

Eduardo Pandolfi Passos

João Sabino Pinho Neto

Paulo Spinola

Editores Anteriores

Araken Irerê Pinto

Dirceu Mendes Pereira

Edmund Chada Baracat

Nelson Vitielo

Nilson Donadio

Nilson Roberto de Melo

Newton Eduardo Busso

Marcos Felipe Silva de Sá

Rui Alberto Ferriani

Conselho Editorial

Aarão Mendes Pinto Neto, Campinas, SP

Agnaldo Pereira Cedenho, São Paulo, SP

Alberto Soares Pereira Filho, Rio de Janeiro, RJ

Alkindar Soares, Rio de Janeiro, RJ

Almir Antonio Urbanetz, Curitiba, PR

Álvaro Petracco, Porto Alegre, RS

Anaglória Pontes, Botucatu, SP

Angela Maggio da Fonseca, São Paulo, SP

Aroldo Fernando Camargos, Belo Horizonte, MG

Artur Dzik, São Paulo, SP

César Eduardo Fernandes, São Paulo, SP

Edmund Chada Baracat, São Paulo, SP

Eduardo Leme Alves da Motta, São Paulo, SP

Elsimar Metzger Coutinho, Salvador, BA

Fernando Freitas, Porto Alegre, RS

Gilberto Costa Freitas, São Paulo, SP

Hans Wolfgang Halbe, São Paulo, SP

Hugo Maia Filho, Salvador, BA

João Carlos Mantese, São Paulo, SP

José Carlos de Lima, Recife, PE

José Mendes Aldrighi, São Paulo, SP

Juliano Augusto Brum Scheffer, Belo Horizonte, MG

Lucas Vianna Machado, Belo Horizonte, MG

Marco Aurélio Albernaz, Goiânia, GO

Marcos Felipe Silva de Sá, Ribeirão Preto, SP

Maria Celeste Osório Wender, Porto Alegre, RS

Maria Yolanda Makuch - Campinas - SP

Marta Finotti, Goiânia, GO

Maurício Simões Abrão, São Paulo, SP

Newton Eduardo Busso, São Paulo, SP

Nilson Roberto de Melo, São Paulo, SP

Polimara Spritzer, Porto Alegre, RS

Ricardo Baruffi, Ribeirão Preto, SP

Ricardo Melo Marinho, Belo Horizonte, MG

Rogério Bonassi Machado, São Paulo, SP

Ronald Bossemeyer, Santa Maria, RS

Rosaly Rulli Costa, Brasília, DF

Rui Alberto Ferriani, Ribeirão Preto, SP

Sebastião Freitas de Medeiros, Cuiabá, MT

Selmo Geber, Belo Horizonte, MG

Sonia Maria Rolim Rosa Lima, São Paulo, SP

Wagner José Gonçalves, São Paulo, SP

Conselho Editorial Internacional

Cesare Aragona, Roma, Italia

Gian Benedetto Melis, Cagliari, Italia

Paolo E. Levi Setti, Milão, Italia

Diagramação, revisão e projeto gráfico

Zeppelini Editorial Ltda.

Rua Dr. César, 530 - Sala 1308 - Santana - São Paulo/SP

Tel.(11)2978-6686

www.zeppelini.com.br



SOCIEDADE BRASILEIRA DE REPRODUÇÃO HUMANA
SBRH

Sociedade Brasileira de Reprodução Humana
Av. Jandira, 257 conj. 146 — CEP: 04080-001 — São Paulo - SP
Tel.: (11) 5055-6494 / 5055-2438
E-mail: sbrh@terra.com.br Site: www.sbrh.org.br

Diretoria Biênio 2007-2008

Presidente	Tesoureira - Geral
Dirceu Henrique Mendes Pereira	Nilka Fernandes Donadio
1º Vice-Presidente	Tesoureiro - Adjunto
Sebastião de Freitas Medeiros	Marcelino Hofmeister Poli
2º Vice-Presidente	Diretora Científica
Ricardo Mello Marinho	Claudete Reggiani
Secretário Executivo	Presidente do Conselho de Delegados
Artur Dzik	Waldemar Naves do Amaral
Secretário Adjunto	
Claudio Barros Leal	

Delegados da SBRH — Biênio 2007-2008

AC - Julio Eduardo Gomes Pereira	PB - Ricardo Lucena Ramos
AL - Fabio Castanheira	PE - Vilma Guimarães de Mendonça
AM - Lourivaldo Rodrigues De Sousa	PI - Joaquim Castelo Branco Barros
AP - Aljerry Dias do Rego	PR - Jaime Kulak
BA - Karina de Sá Adami Gonçalves	RJ - Carlos André Henriques
CE - Marcelo Borges Cavalcante	RN - George Dantas de Azevedo
DF - Hitomi Miura Nakagava	RO - Marines Rodrigues Santos Cesar
ES - Jules Whyte Soares Sousa	RR - José Antonio Nascimento Filho
GO - Mario Aprobato	RS - Maria Celeste Osorio Wender
MA - Luciane Maria Oliveira Brito	SC - Ubiratan Cunha Barbosa
MG - Tulio Tadeu Marcolini	SE - George Hamilton Caldas Silveira
MS - Alex Bortotto Garcia	SP - Vilmon de Freitas
MT - Marcia Marly Winck Yamamoto	TO - Fábio Roberto Ruiz de Moraes
PA - Nelson Luiz de Oliveira Santos	

Editorial

- 93 Avanços na criopreservação de oócitos: o congelamento de embriões teria seus dias contados?
Mario Cavagna

Atualização

- 95 Toxicidade gonadal induzida pelo tratamento oncológico
Gonadal toxicity induced by oncological treatment
Fábio Leite Couto Fernandez¹, Reinaldo Azoubel², Alexandre Sérgio de Oliveira Azoubel³
- 99 O uso de complexos emagrecedores por mulheres em idade reprodutiva e suas implicações na gravidez
The use of complexes to treat the obesity by women in reproductive age and its implications on gestation
Carla Cristina Barcella, Tatiana Montanari
- 105 Células-tronco endometriais: o atual e o futuro
Endometrial stem cells: today and future
Lívia Regina Theilacker¹, Robertson Rodrigues P Junior¹, Ivan Araujo Penna²
- 111 Ultra-sonografia na avaliação da reserva ovariana
Ultrasonographic evaluation of ovarian reserve
Raquel Meirelles Gaspar Coelho¹, Wellington de Paula Martins², Francisco Mauad Filho³

Artigo Original

- 115 Efeito vascular do acetato de medroxiprogesterona nas artérias oftálmica e central da retina avaliados pela ultra-sonografia Doppler: ensaio clínico controlado aleatorizado, duplo-cego e controlado com placebo
Medroxyprogesterone acetate vascular effect in retinal and ophthalmic artery evaluated by ultrasound Doppler: randomized clinical trial, triple blinding and placebo controlled
Marco Aurélio Martins de Souza¹, Gustavo Veloso de Souza², Selmo Geber³
- 122 Ação toxicológica da lidocaína na motilidade espermática e na fecundação do ouriço-do-mar
Toxicological action of lidocaine in the sperm motility and fertilization of sea urchin
Zenaldo Porfírio¹, Valter Alvino²

Opinião

- 126 Consentimento livre e informado na criopreservação de gametas: visão bioética
Informed consent for gametes cryopreservation: a bioethical view
Affonso Renato Meira

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

The use of complexes to treat the obesity by women in reproductive age and its implications on gestation

Carla Cristina Barcella¹, Tatiana Montanari²



Carla Cristina Barcella é farmacêutica graduada pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (2006) e atualmente faz pós-graduação em Farmácia Hospitalar no Instituto de Administração Hospitalar e Ciências da Saúde. Este trabalho foi desenvolvido como Trabalho de Conclusão de curso de graduação, orientada pela Profa. Dra. Tatiana Montanari, coordenadora do Laboratório de Biologia da Reprodução.

Resumo

Os padrões atuais de beleza têm estimulado o uso de complexos emagrecedores, principalmente por mulheres em idade reprodutiva. Como uma grande parte das gestações não é planejada, esta conduta pode resultar em dano para o embrião/feto. Este trabalho analisa os efeitos dos componentes dessas formulações na gravidez. Foi feita uma revisão da literatura, consultando a bibliografia da área e os bancos de dados PubMed, MedLine, ScienceDirect e Micromedex. Os complexos emagrecedores contêm estimulantes do sistema nervoso central – os anorexígenos (derivados da anfetamina, como femproporex) e os antidepressivos (fluoxetina); depressores do sistema nervoso central (benzodiazepínicos); diuréticos, e produtos de origem vegetal. Os fármacos derivados da anfetamina não devem ser teratogênicos, mas o femproporex demonstrou efeitos adversos na implantação. Já fluoxetina promove a síndrome de abstinência neonatal, enquanto o diazepam pode causar fendas orais, baixo peso ao nascer e mudanças neurocomportamentais. Diuréticos, como furosemida, provocaram anomalias esqueléticas em ratos pela depleção de potássio, e o hidroclorotiazida causa complicações na mãe e no feto. Atualmente, há poucos estudos sobre a segurança no uso das plantas medicinais. Por causa dos diversos efeitos sobre o embrião/feto, as mulheres que fazem uso de complexos emagrecedores devem ser alertadas para os riscos em caso de concepção.

Unitermos: Complexos emagrecedores; Fármacos; Plantas medicinais; Toxicidade reprodutiva; Gravidez; Teratogênese.

Abstract

The current standards of beauty have stimulated the use of multiple drugs complexes to treat the obesity, mainly by women in reproductive age. As the majority of the pregnancy is not planned, this use might result in damage for the embryo/fetus. This study aims to analyze the effect of these components in the pregnancy. In order to perform the literature review, pertinent bibliography and data base PubMed, MedLine, ScienceDirect e Micromedex were consulted. The complexes have stimulants of the central nervous system – the anorectic medications (derived from the amphetamine, as femproporex) and the antidepressants (fluoxetine); depressants of the central nervous system (benzodiazepines); diuretics, and natural products. The amphetamine derivatives might not be teratogenic, however, femproporex had adverse effects on implantation. The fluoxetine promotes the neonatal abstinence syndrome. Diazepam might cause oral cleft, low weight at birth and neurobehavioral changes. Diuretics, as furosemida, provoked skeletal anomalies in rats due to potassium depletion, and hydrochlorothiazide causes complications in both mother and fetus. There are few studies about secure use of medicinal plants. Because the various effects on embryo/fetus, women who use complex to treat of obesity must be alerted for the risks in conception case.

Uniterms: Complex for treatment of obesity; Drugs; Plants, medicinal; Reproductive toxicity; Pregnancy; Teratogenicity.

Departamento de Ciências Morfológicas do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre (RS), Brasil.

¹ Formada em Farmácia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); pós-graduanda em Farmácia Hospitalar no Instituto de Administração Hospitalar e Ciências da Saúde (IAHCS).

² Coordenadora do Laboratório de Biologia da Reprodução da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Endereço para correspondência: Tatiana Montanari – Laboratório de Biologia da Reprodução – Departamento de Ciências Morfológicas, Instituto de Ciências Básicas da Saúde – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Rua Sarmento Leite, 500 – CEP 90050-170 – Porto Alegre/RS – E-mail: t.montanari@bol.com.br

Introdução

Os atuais padrões de beleza estimulam o uso (e abuso) de drogas para emagrecimento, especialmente por mulheres em idade reprodutiva. As diversas apresentações dessas fórmulas contêm moderadores de apetite, antidepressivos, ansiolíticos, diuréticos e laxantes. A inclusão de plantas medicinais com esses fins ou outros, geralmente, é comum. O objetivo deste trabalho foi reunir dados da literatura sobre o efeito dos componentes dos complexos emagrecedores sobre a gestação e o desenvolvimento embrionário e fetal, a fim de contribuir para o esclarecimento dos riscos do uso desses medicamentos em caso de concepção.

Metodologia

Para avaliar os efeitos dos constituintes dos complexos emagrecedores sobre a gravidez, foram consultados os seguintes bancos de dados: PubMed, MedLine, ScienceDirect e Micromedex (pelo Micromedex foram acessados o AltMedDex Summary, Drugdex Evaluations, Martindale: The Complete drug reference, PoisnDex Managements e USP DI: Drug Information for the Health Care Professional)¹⁻⁵. Foram cruzados os termos obesity, pregnancy, teratogenicity, malformations, medicinal plants, phytotherapy, o nome genérico dos medicamentos diethylpropione (anfepromona), mazindol, fenproporex, fluoxetine, diazepam, furosemide, hydrochlorothiazide e o nome científico das plantas e das algas *Hypericum perforatum*, *Paullinia cupana*, *Melissa officinalis*, *Passiflora*, *Piper methysticum*, *Valeriana officinalis*, *Equisetum arvense*, *Echinodorus grandiflorus*, *Rhamnus purshianus*, *Senna alexandrina*, *Agar agar*, *Baccharis trimera*, *Cynara scolymus*, *Peumus boldus*, *Coleus barbatus*, *Fucus vesiculosus* e *Spirulina*. Livros clássicos da área bem como publicações de órgãos de regulamentação como Comissão E e ESCOP⁶ também foram utilizados.

Resultados

Os complexos emagrecedores são constituídos por fármacos e por plantas medicinais com diversas propriedades. Há estimulantes do sistema nervoso central (SNC), como os derivados de anfetamina, que são anorexígenos, e a fluoxetina e o hipérico, que são antidepressivos. Há também depressores do SNC atuando como ansiolíticos; diuréticos, laxantes, plantas que tratam de problemas digestivos e hepáticos; e algas para suplementação alimentar e para outros fins.

Estimulantes do sistema nervoso central

A anfetamina foi o primeiro anorexígeno utilizado no manejo da obesidade; sua ação noradrenérgica inibe o centro da fome no hipotálamo. Suas propriedades excitatórias no SNC levaram à procura de derivados que possuíssem o mesmo efeito anorético, mas sem o mesmo potencial de dependência. A dietilpropiona (anfepromona), o mazindol e o femproporex são amplamente utilizados no tratamento da obesidade⁷.

Estudos em animais com dietilpropiona (anfepromona) não resultaram em teratogenicidade. Em humanos, um estudo com 1.232 gestações não evidenciou um aumento nas taxas de malformações congênitas⁸. No entanto, o uso de medicamentos para perda de peso durante a gravidez e a lactação é desaconselhável, porque pode interferir na nutrição da mãe e, conseqüentemente, na do feto².

Estudos em animais demonstraram fetotoxicidade com altas doses de mazindol, mas pesquisas em humanos não identificaram aumento na ocorrência de malformações^{9,10}.

A toxicidade materna e a teratogenicidade do femproporex foram avaliadas em camundongas. O número de sítios de implantação obtido no Grupo Tratado foi menor do que no Grupo Controle, sugerindo que afete o processo de implantação. Perda pós-implantação não foi promovida, e o crescimento intra-uterino não foi afetado¹¹. Os filhotes machos de camundongas expostas à droga durante toda a gestação foram avaliados quando adolescentes e adultos em vários testes de toxicidade. Os adolescentes expostos tenderam a um comportamento mais ativo que o Grupo Controle, indicando uma toxicidade comportamental de longa duração, característica da transmissão dopaminérgica alterada¹².

Antidepressivos da classe dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina, como a fluoxetina, também são estimulantes do SNC presentes nos complexos emagrecedores. Além da ação antidepressiva, causam perda de apetite como efeito contralateral^{2,13}.

Revisando quatro estudos sobre a toxicidade reprodutiva de antidepressivos usados durante a gravidez, foi identificada, em um destes levantamentos, uma taxa maior de parto prematuro e baixo peso ao nascer. Além disso, uma maior freqüência de anomalias menores (sem importância funcional ou estética) foi registrada em crianças expostas à fluoxetina. Contudo, esse fármaco não aumentou o risco de morte intra-uterina nem causou defeitos congênitos mais graves. O desenvolvimento das crianças, em termos de funções cognitivas e de comportamento, não foi alterado. Porém, a síndrome de abstinência ocorreu em alguns neonatos cujas mães eram tratadas com o antidepressivo perto do nascimento¹⁴.

Em investigações experimentais com ovelhas no final da gestação, a fluoxetina causou um aumento do nível plasmático de serotonina, provocando diminuição no fluxo de sangue para o útero e, portanto, na oferta de oxigênio e de nutrientes para o feto. Este pode ser o mecanismo responsável pela redução do crescimento dos fetos e pela indução do parto prematuro¹⁵.

A concentração de fluoxetina e de seu metabólito ativo – norfluoxetina – foi avaliada no recém-nascido de mães expostas à droga, no último trimestre de gestação. O acúmulo dessas substâncias se deve à pronta transferência placentária, à meia-vida longa da fluoxetina – de um a quatro dias (determinada no adulto) – e à capacidade metabólica limitada do feto para eliminar a droga¹⁶.

A exposição *in utero* a inibidores seletivos da recaptação de serotonina pode provocar toxicidade serotoninérgica em 30% dos neonatos, resultando na síndrome de abstinência neonatal. Os sintomas são: choro persistente, irritação, tremores, hipertonia, taquipnéia, taquicardia, febre, distúrbios gastrintestinais, do sono e do sistema nervoso autônomo (bocejar, espirrar e fungar), eventos cianóticos e petéquias na face e ao longo do tronco¹⁷⁻¹⁹. Em relação ao desenvolvimento neurológico, avaliando crianças em fase pré-escolar expostas à fluoxetina *in utero*, não foram encontradas alterações no QI global, na linguagem e no comportamento. Entretanto efeitos sutis no desenvolvimento motor foram observados¹⁸.

O *Hypericum perforatum* L. (hipérico ou erva-de-são-joão), adicionado nas formulações, apresenta propriedades de inibidores seletivos da recaptação de serotonina por meio da hipericina e pseudohipericina. A longa meia-vida de ambas as substâncias (cerca de 30 dias) indica um acúmulo no feto em uma exposição prolongada. Os trabalhos experimentais não identificaram efeitos adversos nos parâmetros reprodutivos, no crescimento e na maturação física da prole, nem no comportamento e nas funções cognitivas¹⁹⁻²². Entretanto, a análise histológica revelou danos no fígado e nos rins (justamente nos órgãos de excreção) dos filhotes de ratas expostas na gestação e/ou na lactação²³. Não há estudos durante a gravidez humana e, até que seus efeitos sejam melhor compreendidos, recomenda-se que seja utilizado com cuidado por mulheres grávidas²⁴.

Paullinia cupana Kunth (guaraná) possui entre os seus principais constituintes a cafeína, que foi investigada em altas doses em animais, verificando-se abortos espontâneos, problemas de crescimento e arritmias fetais. Contudo, é preciso mais estudos sobre a cafeína em doses mais baixas, mais próximas às usuais para avaliar a sua segurança na gravidez²⁵.

Depressores do sistema nervoso central

O diazepam é freqüentemente incluído nos complexos com o objetivo de diminuir os efeitos excitatórios provocados pelos estimulantes. Embora haja vários trabalhos a respeito do uso de benzodiazepínicos na gestação, os dados a respeito da teratogenicidade e da sua ação no desenvolvimento e no comportamento pós-natal ainda não estão bem claros²⁶.

Briggs, Freeman e Yafee⁸ citaram alguns estudos sobre o diazepam como responsável por fendas labiais e palatinas, os quais consideravam o risco baixo: 0,4% para fenda labial e 0,2% para fenda palatina. No entanto, se comparados com a taxa de incidência das fendas orais, na população em geral, que são 0,1% para fenda labial e 0,04% para fenda palatina²⁷, esse risco não pode ser menosprezado.

Além disso, na metanálise realizada por Dolovich et al.²⁸, revisando a literatura científica publicada entre 1966 e 1997 sobre a exposição a benzodiazepínicos no primeiro trimestre, foi identificado um risco significativo da ocorrência destas malformações nos estudos de caso-controle, embora não tenham encontrado associação na análise estatística dos estudos de coorte.

Em outro estudo de caso-controle, realizado na Hungria, em-tre 1985 e 1990, foi encontrado baixo peso ao nascimento²⁹.

Investigações experimentais demonstraram que a exposição pré-natal a esta substância altera os mecanismos embriológicos responsáveis pelo desenvolvimento correto do SNC, causando mudanças neurocomportamentais^{26,30}.

Devido aos relatos de risco de teratogenicidade, este fármaco deve ser evitado no primeiro trimestre de gestação e, por causa da toxicidade neonatal, seu uso no terceiro trimestre também deve ser cauteloso^{26,30,31}.

Duas síndromes neonatais podem ocorrer após o uso prolongado e em altas doses pela gestante. A *floppy infant syndrome* está associada ao acúmulo do fármaco na circulação fetal e é caracterizada por hipotonia, letargia e dificuldades de sucção, além de hipotermia e depressão respiratória. A síndrome de abstinência está relacionada à abrupta diminuição dos níveis séricos do diazepam no recém-nascido em consequência do parto e caracteriza-se em tremores, irritabilidade, hipertonicidade, diarreia, vômito e sucção vigorosa^{8,32,33}.

Piper methysticum G. Forst (kava-kava) e *Valeriana officinalis* L. (valeriana) são algumas das plantas ansiolíticas que podem estar presentes nos complexos emagrecedores. Não há estudos disponíveis sobre possíveis riscos de kava-kava na gravidez. Entretanto, várias espécies do gênero *Piper* sp. são usadas como abortivas^{34,35}. Já a valeriana, administrada a ratas, não promoveu fetotoxicidade, porém houve retardo na ossificação com altas doses administradas³⁶.

Diuréticos

O emprego de diuréticos na gravidez não é aconselhado porque provoca a depleção do volume sanguíneo, diminuindo a perfusão útero-placentária e, conseqüentemente, prejudica o crescimento e o desenvolvimento fetal. A furosemida, por causar hipocalcemia e alcalose metabólica, resultou em anomalias esqueléticas em ratos. Já a hidroclorotiazida causa várias complicações na mãe e no feto, como desequilíbrio eletrolítico, hiperglicemia e hiperuricemia^{2,37,38}.

Laxantes

Existe a crença de que plantas laxativas, como *Rhamnus purshianus* D.C. (cáscara-sagrada) e *Senna alexandrina* Mill. (sene) contribuem para a perda de peso. Esta perda é conseqüência da diarreia induzida pelo laxante e pode provocar uma grande perda de água e eletrólitos. A cessação do tratamento é seguida pela restauração do peso³⁹. Laxantes estimulantes são contra-indicados na gravidez por possuírem antraquinonas, que estimulam a contratilidade muscular e são citotóxicas^{6,40-42}.

Medicamentos para problemas digestivos e hepáticos

As formulações podem conter plantas que auxiliam na emulsificação dos lipídios, como *Baccharis trimera* (Less) D.C. (carqueja), *Cynara scolymus* L. (alcachofra), *Peumus boldus* Mol. (boldo ou boldo-do-chile) e *Coleus barbatus* B. (falso-boldo).

Não há dados disponíveis sobre o efeito na gravidez da carqueja e da alcachofra. No entanto, o boldo já causou abortos e efeitos teratogênicos em fetos de ratas previamente tratadas⁴³, e o falso-boldo mostrou um efeito anti-implantação em ratas e provocou um atraso no desenvolvimento fetal⁴⁴.

Medicamentos para outros fins

As algas auxiliam no emagrecimento porque suprimem o apetite ao dar uma sensação de plenitude gástrica e ao retardar o esvaziamento gástrico. Além disso, diminuem a absorção de glicídios e lipídios⁴⁵.

O *Fucus vesiculosus* L. é um polissacarídeo de algas rico em iodo. Por isso, interfere na síntese dos hormônios da tireóide do feto, causando hipotireoidismo. O bócio congênito resultante pode obstruir as vias aéreas no período neonatal⁴⁶.

As investigações experimentais sobre a toxicidade reprodutiva da *Spirulina* não indicam efeitos adversos na gestação, inclusive para o feto^{47,48}. Por ter uma composição rica em ferro, pode ser uma boa suplementação nesse período para combater a anemia⁴⁹.

Discussão

O uso de complexos emagrecedores é feito geralmente por mulheres em idade reprodutiva. Como uma grande parte das gestações não é planejada, a mulher, antes de ter conhecimento da sua gravidez, pode expor o embrião a essas substâncias, justamente no período mais crítico do desenvolvimento: até a oitava semana, quando termina a organogênese. As conseqüências podem ser um efeito embriotóxico, a inibição da implantação, o surgimento de malformações e/ou de anomalias. Os efeitos sobre o feto dependem do fármaco, da época de exposição durante a gestação, da frequência e da dose total. Os medicamentos administrados depois da fase de organogênese, ou seja, durante o segundo e terceiro trimestres, portanto, no período fetal, pouco provavelmente produzirão malformações, ainda que alguns possam alterar o crescimento normal dos órgãos e interferir no crescimento e no ganho do peso do feto^{27,50}.

Além disso, para muitos medicamentos incluídos nos complexos não há informações em relação à segurança do seu uso durante a gestação e, para outros, os dados disponíveis são contraditórios. O ideal é evitar qualquer tipo de medicamento, principalmente durante o primeiro trimestre e, em especial, as associações, porque podem potencializar os efeitos adversos sobre o embrião/feto.

As mulheres que fazem uso de complexos emagrecedores, especialmente aquelas em idade reprodutiva, sujeitas a uma gestação não-planejada, devem ser alertadas para os riscos em caso de concepção e devem ser constantemente monitoradas para o ocorrência de uma possível gravidez.

Referências bibliográficas

1. Altmeddex Summary. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com>
2. Drugdex evaluations. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com>
3. Martindale. The Complete Drug Reference. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com>
4. PoisinDex Managements. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com>
5. USP DI Drug Information for the health care professional. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com>
6. E/S/C/O/P Monographs: The scientific foundation for herbal medicinal products. 2nd ed. Exeter: Escop; 2003.
7. Nadvorny S, Wannmacher L. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 886-94.
8. Briggs GG, Freeman RK, Yafee SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
9. Peres RM. Drogas psicoativas. In: Sanseverino MTV, Spritzer DT, Schüler-Faccini L. (Org.). Manual de Teratogênese. Porto Alegre: Editora da Universidade/UFRGS; 2001. p. 127-48.
10. Procianoy F. Fórmulas para emagrecimento. In: Sanseverino MTV, Spritzer DT, Schüler-Faccini L. (Org.). Manual de Teratogênese. Porto Alegre: Editora da Universidade/UFRGS; 2001. p. 291-5.
11. Moreira CQ, Faria MJ, Baroneza JE, Oliveira RJ, Moreira EG. Developmental exposure to fenproporex: reproductive and morphological evaluation. Hum Experim Toxicol. 2005; 24(8): 397-402.
12. Moreira CQ, Faria MJ, Moreira EG. Behavioral neurotoxicity in adolescent and adult mice exposed to fenproporex during pregnancy. Hum Experim Toxicol. 2005;24(8):403-8.
13. Halpern A, Mancini MC. Treatment of obesity: an update on anti-obesity medications. Obes Rev. 2003;4(1):25-42.
14. Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H, Zarin D, Frank E. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. JAMA. 1999;282(13): 1264-69.
15. Morrison J, Riggs KW, Rurak DW. Fluoxetine during pregnancy: impact on fetal development. Reprod Fertil Dev. 2005;17(6):641-50.
16. Kim J, Riggs KW, Misri S, Kent N, Oberlander TF, Grunau RE, et al. Stereoselective disposition of fluoxetine and norfluoxetine during pregnancy and breast-feeding. Br J Clin Pharmacol. 2005;61(2):155-63.
17. Anbu AT, Theodore A. Fluoxetine withdrawal syndrome in the newborn. Indian Pediatr. 2006;43(1):66-9.
18. Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160(2):173-6.
19. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, Bregar A, Uhl K, Levin B, et al. Neonatal signs after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications. JAMA. 2005;293(19):2372-83.
20. Rayburn WF, Christensen HD, Gonzales CL. Effect of antenatal exposure to Saint John's wort (*Hypericum*) on the neurobehavior of developing mice. Am J Obst Gynecol. 2000;183(5):1225-31.
21. Rayburn, WF, Gonzales CL, Christensen HD, Harkins TL, Kupiec TC. Impact of *Hypericum perforatum* (St.-John's-wort) given prenatally on cognition of mice offspring. Neurotoxicol Teratol. 2001;23(6): 629-37.
22. Rayburn WF, Gonzales CL, Christensen HD, Steward JD. Effect of prenatally administered hypericum (St John's wort) on growth and physical maturation of mouse offspring. Am J Obst Gynecol. 2001;184(2):191-5.
23. Gregoretti B, Stebel M, Candussio L, Crivellato E, Bartoli F, Decorti G. Toxicity of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) administered during pregnancy and lactation in rats. Toxicol Applied Pharmacol. 2004;200(3):201-5.
24. Conover EA. Over-the-counter products: nonprescription medications, nutraceuticals, and herbal agents. Clin Obst Gynecol. 2002;45(1):89-98.
25. Christian MS, Brent RL. Teratogen update: evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. Teratology. 2001;64(1):51-78.
26. Cannizzaro E, Martire M, Gagliano M, Plescia F, La Barbera M, Mantia G, et al. Reversal of prenatal diazepam-induced deficit in a spatial-object learning task by brief, periodic maternal separation in adult rats. Behav Brain Res. 2005;161(2):320-30.
27. Moore KL, Persaud TVN. Embriologia clínica. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
28. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarsen TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. BMJ. 1998;317(7162):839-43.
29. Czeizel AE, Szegal BA, Joffe JM, Rácz J. The effect of diazepam and promethazine treatment during pregnancy on the somatic development of human offspring. Neurotoxicol Teratol. 1999;21(2):157-67.
30. Nicosia A, Giardina L, Di Leo F, Medico M, Mazzola C, Genazzani AA, et al. Long-lasting behavioral changes induced by pre- or neonatal exposure to diazepam in rats. Eur J Pharmacol. 2003;469(1-3):103-9.

31. Igbal MM, Sobhan T, Aftab SR, Mahmud SZ. Diazepam use during pregnancy: a review of the literature. *Del Med J.* 2002;74(3):127-35.
32. Mcelhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol.* 1994;8(6):461-75.
33. Gonzáles de Dios J, Moya-Benavent M, Carratalá-Marco F. ["Floppy Infant" syndrome in twins secondary to the use of benzodiazepines during pregnancy]. *Rev Neurol.* 1999;29(2):121-3.
34. Farnsworth NR, Bingel AS, Cordell GA, Crane FA, Fong HH. Potential value of plants as sources of new antifertility agents I. *J Pharm Sci.* 1975;64(4):535-98.
35. Piyachaturawat P, Glinsukon T, Peugvicha P. Postcoital antifertility of piperine. *Contraception.* 1982;26(6):625-33.
36. Tufik S, Fujita K, Seabra Mde L, Lobo LL. Effects of a prolonged administration of valepotriates in rats on the mothers and their offspring. *J Ethnopharmacol.* 1994;41(1-2):39-44.
37. Robertson RT, Minsker DH, Bokelman DL, Durand G, Conquet P. Potassium loss as a causative factor for skeletal malformations in rats produced by indacrinone: a new investigational loop diuretic. *Toxicol Applied Pharmacol.* 1981;60(1):142-50.
38. Moser CM, Procianoy F. Agentes anti-hipertensivos e antiarrítmicos. In: Sanseverino MTV, Spritzer DT, Schüler-Faccini L. (Org.). *Manual de Teratogênese.* Porto Alegre: Editora da Universidade/UFRGS; 2001. p. 171-88.
39. Müller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(1):232-42.
40. Blumenthal M. The complet german Comission E monographs: therapeutic guide to herbal medicines. Austin: American Botanical Council; 1998.
41. Belew C. Herbs and the childbearing woman. Guidelines for midwives. *J Nurse Midwifery.* 1999;44(3):231-52.
42. Falkenberg MB. Quinonas. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. *Farmacognosia: da planta ao medicamento.* 5.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/ UFSC; 2003. p. 657-84.
43. Almeida ER, Melo AM, Xavier H. Toxicological evaluation of the hydro-alcohol extract of the dry leaves of *Peumus boldus* and boldine in rats. *Phytother Res.* 2000;14(2):99-102.
44. Almeida FC, Lemonica IP. The toxic effects of *Coleus barbatus* B. on the different periods of pregnancy in rats. *J Ethnopharmacol.* 2000;73(1-2):53-60.
45. Von Poser GL. Polissacarídeos. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. *Farmacognosia: da planta ao medicamento.* 5.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/UFSC; 2003. p. 497-518.
46. Niebyl JR. *O Uso de drogas na gravidez.* 2.ed. São Paulo: Roca, 1989.
47. Salazar M, Chamorro GA, Salazar S, Steele CE. Effect of spirulina máxima consumption on reproduction on peri- and postnatal development in rats. *Food Chem Toxicol.* 1996;34:353-9.
48. Foster S, Tyler VE. *Tyler's honest herbal: a sensible guide to the use of herbs and related remedies.* 4th ed. New York: The Haworth Herbal Press; 1999.
49. Kapoor R, Mehta U. Supplementary effect of spirulina on hematological status of rats during pregnancy and lactation. *Plant Foods Hum Nutr.* 1998;52(4):315-24.
50. Schüler-Faccini L, Schvartzman L, Cecchin CR. Teratogênese humana e o SIAT. In: Sanseverino MTV, Spritzer DT, Schüler-Faccini L. (Org.). *Manual de Teratogênese.* Porto Alegre: Editora da Universidade/ UFRGS; 2001. p.11-7.

Recebido em: 13/02/2008

Aprovado para publicação em: 16/06/2008