

Gravidez, Aleitamento e Fármacos em Dermatologia: Tratamento Tópico

Artur César^{1,2}, Filomena Azevedo¹, Alberto Mota^{1,2}

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia/Dermatology Department, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

²Faculdade de Medicina, Universidade do Porto/Medical School, Oporto University, Porto, Portugal

RESUMO – O crescente número de fármacos empregues na prática dermatológica e venereológica exige do dermatologista um conhecimento atualizado relativo à sua segurança. No caso particular de mulheres grávidas ou que amamentem, a decisão sobre se se deve ou não tratar com um determinado fármaco deve basear-se numa avaliação ponderada dos benefícios para a saúde materna e dos riscos potenciais para o bem-estar fetal ou do lactente. Quando estas doentes necessitam terapêuticas tópicas ou sistémicas, a maioria pode ser adequadamente tratada com opções consideradas seguras e eficazes.

Esta segunda parte deste artigo aborda os dados mais recentes relativos à segurança de alguns dos medicamentos tópicos mais comumente usados em contexto dermatológico, na mulher em idade fértil.

PALAVRAS-CHAVE – Agentes Dermatológicos; Complicações da Gravidez/tratamento; Doenças de Pele /tratamento; Efeitos secundários Relacionados com Medicamentos e Reações Adversas; Gravidez.

Pregnancy, Lactation and Drugs in Dermatology: Topical Therapy

ABSTRACT – The increasing number of drugs used in dermatological a venereological practice demands from the dermatologist an updated knowledge on their safety. In the case of pregnant women or those breastfeeding, the decision on whether or not to prescribe a particular drug must be based on a thoughtful evaluation of the benefits for maternal health and the potential risks to fetus' or infant's well-being. Whenever these patients require topical or systemic therapies, most can be adequately treated with safe and effective options.

This part of this article discusses the most recent data on the safety of some of the most commonly used topical drugs in the dermatological context, in women of childbearing age.

KEYWORDS – Administration, Topical; Dermatologic Agents; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Lactation; Pregnancy; Pregnancy Complications; Skin Diseases/drug therapy.

INTRODUÇÃO

As mulheres podem sofrer de uma grande variedade de doenças do foro dermatológico e venereológico durante as diferentes fases da vida. Algumas dessas doenças são típicas do período gestacional ou do período pós-parto e, além disso, as mulheres com dermatoses pré-existentes podem engravidar no decurso do tratamento da doença. Estas particularidades colocam desafios especiais na prescrição em mulheres em idade fértil.

Antes de prescrever um medicamento a uma mulher em idade fértil é fundamental determinar em que fase deste

período a doente se encontra e atender aos seguintes aspetos:

- Se toma medidas contraceptivas e quais os métodos utilizados;
- Se está a tentar engravidar ou não toma medidas ativas de prevenção da gravidez;
- Se está atualmente grávida (e qual a idade gestacional) ou;
- Se está a amamentar.

Este conhecimento é fundamental, já que irá determinar as opções terapêuticas em cada situação. Importa referir que

Correspondência: Artur Jorge Fernandes César
Serviço de Dermatologia e Venereologia - Centro Hospitalar São João EPE
Alameda Prof. Hernâni Monteiro - 4200-319 Porto, Portugal
Tel.: +351 225512117
E-mail: arturjfc@gmail.com

Recebido/Received
14 Outubro/October 2016
Aceite/Accepted
27 Novembro/November 2016

Artigo de Revisão

uma vez que a maioria das mulheres não identifica que está grávida durante as primeiras cinco semanas após a concepção, estas doentes devem ser tratadas, sempre que possível, com medicamentos comprovadamente seguros durante a gravidez.¹

O potencial teratogénico de um fármaco representa a capacidade de induzir algum tipo de alteração morfológica, bioquímica ou comportamental, em qualquer fase da gestação e que possam ser detetadas em qualquer momento da vida do indivíduo. Este potencial depende da estrutura do fármaco, da sua capacidade em ter acesso a um embrião/feto suscetível e de nele atingir níveis suficientemente elevados. Em relação à suscetibilidade embrionária/fetal, o período entre a 2ª e a 8ª semanas gestacionais (período embrionário), quando ocorre a organogénese, é o mais crítico. No entanto, certas estruturas tais como o cérebro, dentes e ossos permanecem suscetíveis mesmo para além das nove semanas de gestação (período fetal). De facto, alguns medicamentos que não causam danos quando administrados durante a organogénese podem ser prejudiciais se administrados em períodos mais avançados da gestação.¹

Na sequência das malformações congénitas relacionadas com o uso do dietilestilbestrol e da talidomida em grávidas nos meados do século XX, a Food and Drug Administration (FDA) desenvolveu um sistema de nomenclatura que indica o risco associado à administração de um fármaco durante a gravidez. Uma de cinco categorias é atribuída a cada fármaco antes da sua comercialização nos Estados Unidos da América (Tabela 1).² Estas categorias refletem uma ponderação entre os riscos e os benefícios com base em estudos com modelos animais e em mulheres grávidas, sendo largamente utilizado como referência no resto do mundo.

Este artigo de revisão tem por objetivo abordar os dados disponíveis referentes à segurança (ou falta dela) de alguns dos fármacos mais comumente prescritos em contexto dermatológico e venereológico nas mulheres em idade fértil. A

primeira parte deste artigo abordou os fármacos administrados por via sistémica esta segunda parte abordará os fármacos de aplicação local.

1. Corticosteróides tópicos (categoria de risco C pela FDA)

Diferentes estudos populacionais e uma revisão Cochrane não demonstraram qualquer aumento do risco de malformações, parto prematuro ou efeitos adversos graves para as grávidas com a aplicação de corticosteróides tópicos.³⁻⁸ Contudo, casos de restrição do crescimento intrauterino têm sido reportados com corticosteróides tópicos potentes, em particular quando as doses cumulativas ultrapassam os 300 g durante toda a gravidez.^{4,6,9} Além disso, podem ocorrer efeitos laterais na grávida resultantes da aplicação prolongada incluindo hirsutismo, atrofia, fragilidade cutâneas e telangiectasias. As recomendações mais recentes apoiam o uso de corticosteróides tópicos de potência baixa a intermédia durante a gravidez apenas durante curtos períodos de tempo.⁵

Os corticosteróides tópicos podem ser utilizados com segurança em mulheres a amamentar já que a exposição do lactente através do leite é mínima.¹⁰ No entanto, não se recomenda a aplicação de corticosteróides de alta potência diretamente na região areolo-mamilar pelo risco de ingestão durante a amamentação.¹¹

2. Inibidores da calcineurina tópicos (categoria de risco C pela FDA)

Quando utilizados topicamente, estes medicamentos são fracamente absorvidos através da pele.¹² Como não existem estudos publicados em relação à segurança da sua aplicação em grávidas, apenas se recomenda o seu uso quando não existam alternativas e sempre em áreas reduzidas de pele por períodos curtos de tempo.¹³

Mesmo quando administrado por via oral à mulher a amamentar, a transmissão do tacrolimus para o leite materno

Tabela 1 - Categorias de risco definidas pela FDA.

CATEGORIA	Dados clínicos no primeiro trimestre	Estudos em animais	Benefício na grávida
A	Sem risco no primeiro trimestre (ensaios controlados) e sem evidência de risco nos restantes trimestres	Sem risco	Positivo
B	Limitados ou inexistentes, mas sem evidência nos restantes trimestres	Possíveis efeitos adversos	Aceitável
	Limitados ou inexistentes	Sem risco	
C	Inexistentes	Efeitos adversos	Potenciais benefícios podem justificar o risco
	Inexistentes	Inexistentes	
D	Evidência de risco	Inexistentes	Potenciais benefícios podem justificar o risco
X	Contraindicação	Contraindicação	Uso não justificado

é mínimo e os níveis séricos no lactente são baixos ou indetectáveis.^{12,14} Apesar disto, os potenciais efeitos da exposição através do leite são desconhecidos. Contudo, o tacrolimus e o pimecrolimus, quando usados com moderação e não aplicados diretamente sobre a região areolo-mamilar, parecem ser seguros na mulher a amamentar.¹²

3. Retinóides tópicos (categorias de risco C/X pela FDA)

Alguns relatos de casos sugerem que a utilização da tretinoína tópica é teratogénica durante o primeiro trimestre, associando-se a malformações otológicas, cerebrais e cardíacas.¹⁵⁻¹⁷ Contudo, esta associação não foi comprovada num estudo de maior escala.¹⁸ Embora o uso de tretinoína em áreas limitadas da superfície corporal seja provavelmente seguro, a sua aplicação em grávidas, particularmente durante o primeiro trimestre, não é recomendada (categoria de risco C pela FDA).¹⁹

O adapaleno tem uma absorção sistémica reduzida após a aplicação tópica. Apesar da falta de relatos evidenciando teratogenicidade, o seu uso não é recomendado e, tal como a tretinoína, é classificado na categoria de risco C pela FDA.

Por sua vez, o tazaroteno provoca comprovadamente malformações congénitas em modelos animais, sendo por isso contraindicado durante a gravidez (categoria de risco X pela FDA).¹⁹

As formulações tópicas destes agentes são escassamente absorvidas para a circulação sistémica e serão provavelmente seguras durante a amamentação se usadas em áreas reduzidas de pele.^{11,20-22} No entanto, devido à escassez de dados de segurança da utilização durante a amamentação, a utilização dos retinóides tópicos durante a mesma não é recomendada.

4. Análogos da vitamina D (categoria de risco C pela FDA)

Resultados não confirmados de estudos com modelos animais levantam a hipótese de existir um aumento do risco de mortalidade materna e fetal, malformações ósseas fetais e baixo peso ao nascimento com o uso tópico de análogos da vitamina D.^{23,24} Sabe-se que a hipervitaminose D materna não ocorre nas dosagens habitualmente recomendadas (≤ 100 g/ semana de um tópico a 0,005%), mas não existem ainda estudos relativos aos efeitos teratogénicos do calcitriol, calcipotriol ou tacalcitol em seres humanos. As recomendações atuais não apoiam o seu uso durante a gestação a não ser que necessário pela ausência de alternativas mais seguras.¹²

O calcitriol, uma das formas ativas da vitamina D, está presente no leite materno. No entanto, em virtude da falta de dados em mulheres lactantes, a utilização do calcitriol ou dos seus derivados durante este período não é recomendada.^{12,25}

5. Alcatrão mineral (categoria de risco C pela FDA)

Estudos em modelos animais demonstraram que a exposição da fêmea grávida a elevadas doses de alcatrão mineral resulta num risco aumentado de morte no período perinatal e de malformações fetais (incluindo lábio leporino e hipoplasia

pulmonar).²⁶ Apesar de não existirem estudos que relatem efeitos teratogénicos em humanos, o alcatrão mineral não deve ser usado durante a gravidez.²⁷

Alguns estudos identificaram níveis urinários de moléculas presentes no alcatrão mineral em lactentes, semelhantes aos das mulheres que os amamentavam e que aplicavam topicamente o fármaco. Apesar disso, os níveis no leite eram indetectáveis, levando à suposição de que a absorção tivesse ocorrido por contacto direto entre a boca do lactente e a pele da lactante.²⁸ Assim, e uma vez que as áreas de aplicação são muitas vezes extensas, o uso de alcatrão mineral por parte de mulheres a amamentar não é recomendado para evitar a absorção por parte do lactente.¹²

6. Antibióticos tópicos (categorias de risco B/C pela FDA)

Em geral, os antibióticos tópicos tais como a clindamicina, eritromicina e o metronidazol são considerados seguros durante a gravidez (categoria de risco B pela FDA).¹⁹ Além disso, estes antibióticos não atingem níveis séricos maternos significativos se aplicados por via tópica e o risco para o lactente parece por isso reduzido.^{11,29} No entanto, a aplicação de clindamicina na mucosa vaginal durante a gestação não é recomendada devido à absorção sistémica significativa (até 30%), aumento do risco de infeção neonatal e de baixo peso ao nascimento.²⁰

Em virtude da escassez de evidência científica em humanos, o ácido fusídico tópico é classificado na categoria de risco C pela FDA. Contudo, a sua administração por via sistémica em modelos animais não sugere teratogenicidade.³⁰ Não existem dados relativos à sua utilização durante a amamentação.

Os estudos da aplicação tópica de bacitracina em seres humanos são escassos e não relatam efeitos teratogénicos. Contudo, estudos *in vitro* e em modelos animais demonstraram que este antibiótico altera a síntese de proteínas, de fatores de libertação da hormona luteinizante, da insulina e de beta-endorfinas, sendo por isso contraindicada durante a gestação (categoria de risco C pela FDA).^{31,32} No entanto a sua utilização é considerada segura durante a amamentação em virtude da fraca absorção por via tópica.³³

A administração de mupirocina por via subcutânea em modelos animais, em doses até 154 vezes a usada por via tópica em humanos, não revelou danos nos fetos.³⁴ É, assim, classificada na categoria de risco B pela FDA durante a gestação. A sua utilização é considerada segura durante a amamentação e é, aliás, considerado o antibiótico tópico de eleição durante este período.^{33,35}

Existe pouca informação relativa aos efeitos da neomicina tópica durante a gravidez. No entanto, a administração por via sistémica reduz os níveis urinários de estrogénio, podendo significar um risco teórico para o feto, pelo que é desaconselhada durante a gravidez (categoria de risco C pela FDA).³⁶ Contudo, e apesar de os dados serem escassos, a utilização de neomicina tópica parece compatível com a amamentação.¹¹

Artigo de Revisão

7. Antifúngicos tópicos (categorias de risco A/B/C pela FDA)

Os dados de segurança relativos à aplicação tópica de terbinafina durante a gravidez não identificam qualquer efeito tóxico, sendo por isso o antifúngico tópico de primeira linha na grávida (categoria de risco B pela FDA).³⁵ Quando aplicada topicamente, a absorção sistémica da terbinafina é mínima, sendo assim improvável que afete negativamente o lactente.^{11,12,19}

A aplicação vaginal de nistatina é segura na gravidez (categoria de risco A pela FDA). Já a aplicação oral de nistatina é desaconselhada em grávidas por ter sido associada a um potencial risco aumentado de hipospádia (categoria de risco C pela FDA).³⁷ Embora não haja informações sobre a excreção da nistatina no leite materno, a maioria dos autores considera aceitável o seu uso em lactantes, uma vez que é praticamente indetectável no plasma materno após a sua ingestão.^{38,39}

Opções de segunda linha em infeções fúngicas superficiais durante a gestação incluem o clotrimazol e o ciclopirox, que não mostraram potencial embriotóxico em modelos animais, mas dispõem de menor evidência científica da sua utilização em mulheres grávidas (categoria de risco B pela FDA).^{33,40} A absorção transcutânea para a circulação sistémica do clotrimazol e do ciclopirox são mínimas, sendo por isso improvável que afetem o lactente.^{12,19,20,41}

Outros imidazóis tópicos tais como o miconazol, sertocanazol, econazol e cetoconazol são opções de terceira linha na gestação já que a evidência disponível é ainda mais escassa, mas não há relatos de efeitos adversos nos recém-nascidos com a sua utilização tópica pela grávida (categoria de risco C pela FDA).^{19,42} Não existem estudos relativos à segurança durante a amamentação, pelo que não são recomendados por existirem alternativas mais seguras.

Em vista da exposição sistémica ser extremamente baixa após a utilização do verniz de amorolfina, os riscos para os fetos parecem improváveis. Contudo, em função do benefício reduzido para a saúde materna, o seu uso deve ser evitado durante a gravidez (categoria de risco C pela FDA).⁴⁰

A aplicação por períodos curtos durante a gestação de preparações contendo sulfeto de selénio parece ser segura. Contudo, existe evidência de absorção sistémica com a utilização prolongada em pele danificada e de supressão da lactação, o que não apoia a sua utilização quer na gestação quer na amamentação (categoria de risco C pela FDA).^{12,33}

8. Antiparasitários tópicos (categorias de risco B/C pela FDA)

A permetrina é o fármaco de eleição para o tratamento da escabiose e da pediculose durante a gravidez e amamentação (categoria de risco B pela FDA).¹⁹ Quando administrada por via tópica, há uma exposição sistémica mínima e tem sido utilizada de forma segura durante a amamentação e em lactentes com mais de 2 meses de idade.⁴³

Os dados de segurança são mais escassos em relação a preparações contendo precipitado de enxofre e benzoato de benzilo e não são classificadas pela FDA.^{19,35,44}

O malatião pode associar-se a depressão respiratória quando aplicado diretamente em recém-nascidos, pelo que, apesar de ser classificado durante a gestação na classe de risco B pela FDA, o seu uso não é recomendado durante a gestação ou amamentação.^{35,43,45}

O lindano é absorvido para a circulação sistémica e é potencialmente neurotóxico, não devendo por isso ser usado durante a gestação (categoria de risco C pela FDA).³⁵ O lindano está contraindicado na mulher que amamente por ter sido associado a convulsões e alterações hepáticas no lactente exposto por esta via.³⁵

Para a pediculose do couro cabeludo as terapêuticas que não envolvem o uso de inseticidas, nomeadamente o método de oclusão com óleo de coco ou parafina, é considerada uma terapia de primeira linha durante a gestação e amamentação.³⁵

9. Minoxidil tópico (categoria de risco C pela FDA)

As concentrações séricas resultantes da aplicação tópica de minoxidil são francamente inferiores às concentrações obtidas com intenção terapêutica antihipertensiva. No entanto, existem relatos de malformações cardíacas, neurológicas, gastrointestinais, renais e dos membros associadas ao uso tópico durante a gestação.⁴⁶⁻⁴⁸ Desta forma, e apesar de não existirem estudos conclusivos, o minoxidil tópico não é recomendado durante a gravidez. O seu uso durante a lactação não está contraindicado, mas os dados de segurança são escassos pelo que o seu benefício não parece ser justificável neste período.²⁹

10. Hidroquinona (categoria de risco C pela FDA)

Estima-se que dois terços das mulheres na África subsariana usem pelo menos um agente despigmentante durante algum período da gestação. Num pequeno grupo destas mulheres que utilizou hidroquinona não se verificou um aumento do risco de malformações, prematuridade ou de baixo peso ao nascimento.⁴⁹ A exposição de modelos animais a doses muitas vezes superiores às usadas com intuito despigmentante não evidenciou aumentar o risco de malformações.^{50,51} No entanto, devido à sua absorção sistémica substancial (até 35% da dose administrada topicamente), não se recomenda o uso da hidroquinona durante a gravidez. Após a sua absorção para a circulação sistémica, a hidroquinona distribui-se rápida e extensamente no organismo e tem a capacidade de se acumular no leite materno. Embora não aparente ser tóxica, o seu uso durante a lactação não é recomendado.^{11,12}

11. Antissépticos locais

Preparações usadas como antissépticos e desinfetantes locais contendo álcool etílico e clorohexidina parecem passíveis de ser utilizados com segurança durante a gravidez.⁵² Nenhum caso de toxicidade em lactentes amamentados por mães expostas a este tipo de preparações foi publicado.

Em contraste, em grávidas, a absorção sistémica da povidona iodada através das membranas mucosas associa-se a hipotireoidismo fetal.^{52,53} O seu uso durante a

amamentação aumenta os níveis de iodo no leite materno podendo induzir hipotireoidismo transitório em lactentes, sendo por isso contraindicado.⁵⁴

12. Anestésicos locais (categorias de risco B/C pela FDA)

A lidocaína e a prilocaína atravessam a placenta para a circulação fetal, mas estudos em modelos animais e em humanos não revelaram qualquer evidência de danos nos fetos (categoria de risco B pela FDA).³⁵ Em oposição, a mepivacaína e a bupivacaína aumentam o risco de bradicardia fetal sendo por isso contraindicadas durante a gravidez (categoria de risco C pela FDA).^{55,56} Acresce que, em virtude da potencial acumulação no embrião/feto, os anestésicos locais de longa duração de ação devem ser evitados durante a gestação.⁵⁷

Como as propriedades alfa-adrenérgicas da adrenalina podem conduzir a vasoconstrição, taquicardia fetal e diminuição do fluxo sanguíneo uteroplacentário, este composto geralmente não é recomendado em procedimentos cirúrgicos. No entanto, a vasoconstrição local prolonga a duração anestésica e reduz os níveis sanguíneos maternos de lidocaína, bem como a quantidade de lidocaína transferida por via placentária para o feto. Assim sendo, em cirurgia dermatológica, as vantagens de usar pequenas quantidades de adrenalina (até uma dose cumulativa de 0,1 mg) parece benéfica e segura em mulheres grávidas saudáveis (categoria de risco B pela FDA).^{58,59}

13. Toxina botulínica (categoria de risco C pela FDA)

Apesar de existirem dados que sugerem que o risco para o feto é baixo, a injeção de toxina botulínica A com fins estéticos deve ser evitada durante a gravidez.⁶⁰⁻⁶⁴ Doses até 1200 unidades de toxina botulínica A têm sido administradas com diferentes fins médicos em grávidas, sem qualquer registo de efeitos adversos para a mãe ou para o feto. Existem inclusivamente relatos de mães com botulismo adquirido durante o segundo ou terceiro trimestres da gestação em que os fetos não foram afetados, parecendo por isso improvável que a toxina através da barreira placentária.⁶⁵⁻⁶⁹

Apesar de a exposição sistémica à toxina botulínica ser improvável pela injeção intramuscular local, o seu uso durante a amamentação não é recomendado. Apesar desta recomendação, há um caso descrito de botulismo sistémico numa mulher a amamentar, cujos níveis de toxina eram detetáveis no sangue, mas não no leite.⁷⁰

14. Fototerapia ultravioleta B

Quer a fototerapia ultravioleta B de banda estreita quer a de banda larga são consideradas seguras na gravidez. A radiação ultravioleta B não tem classificação segundo a FDA, e não se pensa ser prejudicial para o feto, uma vez que a penetração é limitada à pele da grávida.⁷¹ Apesar disso, os níveis séricos maternos de ácido fólico podem sofrer redução com altas doses cumulativas de fototerapia UVB.⁷²⁻⁷⁴ Por sua vez, a deficiência de ácido fólico no primeiro trimestre pode

predispor ao desenvolvimento de defeitos do tubo neural.^{72,74} Assim, as doentes grávidas que recebam tratamentos de fototerapia UVB devem ser submetidas ao doseamento regular dos níveis de ácido fólico, especialmente durante o primeiro trimestre da gravidez.⁷³

É importante saber que o aumento da temperatura corporal central da grávida durante o primeiro mês da gestação pode aumentar o risco de defeitos do tubo neural fetais. Apesar da fototerapia não parecer aumentar a temperatura corporal central, medidas gerais para evitar hipertermia são por isso aconselhadas.³⁵

Não há estudos que examinem os efeitos da ultravioleta B em mulheres que amamentam, mas este tratamento não se prevê que seja nocivo para o lactente.⁷¹

15. Fotoquimioterapia (categoria de risco C pela FDA)

A administração de psoralenos como fotossensibilizantes associada à exposição a radiação ultravioleta A aumenta comprovadamente o risco de baixo peso ao nascimento, mas não há evidência de um risco aumentado de malformações congénitas ou de mortalidade infantil.^{75,76} Uma vez que os psoralenos são conhecidos agentes mutagénicos, recomenda-se evitar o seu uso durante a gravidez.³⁵

A possibilidade de transferência dos psoralenos para o leite materno é desconhecida. No entanto, por causa dos efeitos fotossensibilizantes destes fármacos, a amamentação deve ser evitada durante pelo menos as 24 horas seguintes à sua administração, até que pelo menos 95% do composto tenha sido eliminado através da urina da mãe.⁷⁵

16. Outros

O peróxido de benzoílo é metabolizado na pele em ácido benzóico, um composto usado como aditivo alimentar. A exposição ao ácido benzóico na dieta é superior à da aplicação tópica do peróxido de benzoílo.³⁵ Este agente parece seguro durante a gravidez mas o seu uso deve ser pelo menor tempo possível (categoria de risco C pela FDA).^{19,33} A sua aplicação não foi estudada durante a amamentação, mas como apenas cerca de 5% é absorvido após a aplicação tópica, considera-se de baixo risco para o lactente.¹⁹

Casos de salicilismo podem ocorrer com a aplicação de altas concentrações de ácido salicílico em áreas extensas de pele.⁷⁷ Apesar de não existirem relatos de efeitos adversos durante a gravidez em seres humanos, existem casos de teratogenia em modelos animais, pelo que o seu uso na grávida não se recomenda (categoria de risco C pela FDA).⁷⁸ No entanto, preparações contendo ácido salicílico são consideradas seguras durante a amamentação.¹²

Após a aplicação tópica de ácido azelaico, cerca de 4% do fármaco é absorvido para a circulação sistémica, mas estudos em modelos animais não mostraram teratogenicidade (categoria de risco B pela FDA).⁷⁹ Não existem estudos relativos à sua utilização durante a amamentação, mas pela fraca absorção sistémica o seu uso parece ser seguro durante a lactação.^{19,80}

Artigo de Revisão

A aplicação local de azoto líquido e de ácido tricloroacético são considerados tratamentos de eleição para verrugas víricas e condilomas acuminados em grávidas.⁸¹ O uso de azoto líquido é seguro durante a amamentação.¹² Não existem dados sobre a utilização do ácido tricloroacético durante a amamentação.

Os dados de segurança em grávidas são limitados em relação ao uso de imiquimod, mas a teratogenicidade não foi demonstrada em animais ou seres humanos (categoria de risco C pela FDA).⁸² Não existem dados de segurança relativos à sua utilização na amamentação.

A difenciperona não é carcinogénica quando administrada por via oral em modelos animais e humanos, mas a sua utilização tópica durante a gestação e amamentação carece de dados de segurança devendo por isso ser evitada.⁸³

CONCLUSÕES

Todos os dermatologistas devem estar cientes das condicionantes inerentes ao tratamento de qualquer mulher em idade fértil. A decisão sobre se se deve ou não tratar uma mulher durante a gravidez com um determinado fármaco deve basear-se numa avaliação ponderada dos benefícios para a saúde materna e dos riscos potenciais para o bem-estar fetal com cada medicamento. A dose dos fármacos administrados à mulher que é veiculada ao lactente por via do leite materno é geralmente pequena e inferior à dose considerada segura em recém-nascidos na maioria dos tópicos prescritos.

Geralmente a opção pela via de aplicação tópica limita a absorção sistémica e por isso é de primeira linha na maioria das situações do foro dermatológico e venereológico. No entanto, o recurso a medicações sistémicas é muitas vezes necessário. Estas medicações irão ser alvo de revisão na segunda parte deste artigo.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

REFERÊNCIAS

1. Corton MM, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Williams Obstetrics: 23rd ed. New York: McGraw Hill Professional; 2009.
2. The Food and Drug Administration. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling [Internet]. 2008 [cited 2016 Nov 7] Available from: <https://federalregister.gov/a/E8-11806>.
3. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:585.e1-7; discussion 683-4, e1-7.
4. Chi C-C, Wang S-H, Wojnarowska F, Kirtschig G, Davies E, Bennett C. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; CD007346.
5. Chi C-C, Kirtschig G, Aberer W, Gabbud J-P, Lipozenčič J, Kárpáti S, et al. Evidence-based (S3) guideline on topical corticosteroids in pregnancy. *Br J Dermatol.* 2011; 165:943-52.
6. Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ.* 2011;183:796-804.
7. Brás S, Mendes-Bastos P, Oliveira A, Amaro C. Alterações fisiológicas e dermatoses específicas da gravidez. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2016; 73: 413-23.
8. Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C, Lammer EJ, Rasmussen SA, Werler MM, et al. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014; 100:499-506.
9. Chi C-C, Wang S-H, Mayon-White R, Wojnarowska F. Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids: a UK population-based cohort study. *JAMA Dermatol.* 2013; 149:1274-80.
10. Kulski JK, Hartmann PE. Changes in the concentration of cortisol in milk during different stages of human lactation. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1981; 59:769-78.
11. Hale TW, Hartmann PE. Hale & Hartmann's Textbook of Human Lactation. London: Hale Publishing; 2007.
12. Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II. Lactation. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:417.e1-10; quiz 427.
13. Schaefer C, Peters PWJ, Miller RK. *Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment.* Oxford: Academic Press; 2014.
14. Gouraud A, Bernard N, Millaret A, Bruel M, Paret N, Descotes J, et al. Follow-up of tacrolimus breastfed babies. *Transplantation.* 2012;94:e38-40.
15. Camera G, Pregliasco P. Ear malformation in baby born to mother using tretinoin cream. *Lancet.* 1992; 339:687.
16. Lipson AH, Collins F, Webster WS. Multiple congenital defects associated with maternal use of topical tretinoin. *Lancet.* 1993; 341:1352-3.
17. Willhite CC, Sharma RP, Allen PV, Berry DL. Percutaneous retinoid absorption and embryotoxicity. *J Invest Dermatol.* 1990; 95:523-9.
18. Jick SS, Terris BZ, Jick H. First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *Lancet.* 1993; 341:1181-2.
19. Leachman SA, Reed BR. The use of dermatologic drugs in pregnancy and lactation. *Dermatol Clin.* 2006; 24:167-97, vi.
20. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
21. Tang-Liu DD, Matsumoto RM, Usansky JI. Clinical pharmacokinetics and drug metabolism of tazarotene: a novel topical treatment for acne and psoriasis. *Clin*

- Pharmacokinet. 1999; 37:273-87.
22. Menter A. Pharmacokinetics and safety of tazarotene. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43:S31-5.
 23. Uchiyama H, Suzuki T, Koike Y, Ono M, Shirakawa K, Nagata M, et al. Reproductive and developmental toxicity studies of calcipotriol (MC903):(4) - A perinatal and postnatal study in rats by subcutaneous administration. *J Toxicol Sci.* 1996; 21 Suppl 2:439-55.
 24. Bangsgaard N, Rørbye C, Skov L. Treating psoriasis during pregnancy: safety and efficacy of treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2015; 16:389-98.
 25. Rothberg AD, Pettifor JM, Cohen DF, Sonnendecker EW, Ross FP. Maternal-infant vitamin D relationships during breast-feeding. *J Pediatr.* 1982; 101:500-3.
 26. Springer DL, Poston KA, Mahlum DD, Sikov MR. Teratogenicity following inhalation exposure of rats to a high-boiling coal liquid. *J Appl Toxicol.* 1982; 2:260-4.
 27. Franssen ME, van der Wilt GJ, de Jong PC, Bos RP, Arnold WP. A retrospective study of the teratogenicity of dermatological coal tar products. *Acta Derm Venereol.* 1999; 79:390-1.
 28. Scheepers PT, van Houtum JL, Anzion RB, Harder R, Bos RP, van der Valk PG. Uptake of pyrene in a breast-fed child of a mother treated with coal tar. *Pediatr Dermatol.* 2009; 26:184-7.
 29. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics.* 2001; 108:776-89.
 30. Al-jedai Ahmed H., Balhareth SS, Algain RA. Assessment of foetal risk associated with 93 non-US-FDA approved medications during pregnancy. *Saudi Pharm J.* 2012; 20:287-99.
 31. McKelvy JF, LeBlanc P, Laudes C, Perrie S, Grimm-Jorgensen Y, Kordon C. The use of bacitracin as an inhibitor of the degradation of thyrotropin releasing factor and luteinizing hormone releasing factor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1976; 73:507-15.
 32. Patthy A, Gráf L, Kenessey A, Székely JI, Bajusz S. Effect of bacitracin on the biodegradation of beta-endorphin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1977; 79:254-9.
 33. Hale EK, Pomeranz MK. Dermatologic agents during pregnancy and lactation: an update and clinical review. *Int J Dermatol.* 2002; 41:197-203.
 34. GlaxoSmithKline. Prescribing information BACTROBAN® Cream [Internet]. [cited 2016 Jul 14]; Available from: https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Bactroban_Cream/pdf/BACTROBAN-CREAM.PDF
 35. Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70:401.e1-14; quiz 415.
 36. Pulkkinen MO, Willman K. Reduction of maternal estrogen excretion by neomycin. *Am J Obstet Gynecol.* 1973; 115:1153.
 37. Mavrogenis S, Urban R, Czeizel AE, Acs N. Maternal risk factors in the origin of isolated hypospadias: a population-based case-control study. *Congenit Anom.* 2014; 54:110-5.
 38. Mactal-Haaf C, Hoffman M, Kuchta A. Use of anti-infective agents during lactation, Part 3: Antivirals, antifungals, and urinary antiseptics. *J Hum Lact.* 2001; 17:160-6.
 39. Brent NB. Thrush in the breastfeeding dyad: results of a survey on diagnosis and treatment. *Clin Pediatr.* 2001; 40:503-6.
 40. Pilmis B, Jullien V, Sobel J, Lecuit M, Lortholary O, Charlier C. Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70:14-22.
 41. Johnstone HA, Marcinak JF. Candidiasis in the breastfeeding mother and infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1990; 19:171-3.
 42. Moudgal VV, Sobel JD. Antifungal drugs in pregnancy: a review. *Expert Opin Drug Saf.* 2003; 2:475-83.
 43. Roos TC, Alam M, Roos S, Merk HF, Bickers DR. Pharmacotherapy of ectoparasitic infections. *Drugs.* 2001; 61:1067-88.
 44. Scott GR, Chosidow O, IUSTI/WHO. European guideline for the management of scabies, 2010. *Int J STD AIDS.* 2011; 22:301-3.
 45. Angel TA, Nigro J, Levy ML. Infestations in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am.* 2000; 47:921-35, viii.
 46. Rojansky N, Fasouliotis SJ, Ariel I, Nadjari M. Extreme caudal agenesis. Possible drug-related etiology? *J Reprod Med.* 2002; 47:241-5.
 47. Smorlesi C, Caldarella A, Caramelli L, Di Lollo S, Moroni F. Topically applied minoxidil may cause fetal malformation: a case report. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003; 67:997-1001.
 48. Shapiro J. Safety of topical minoxidil solution: a one-year, prospective, observational study. *J Cutan Med Surg.* 2003; 7:322-9.
 49. Mahé A, Perret JL, Ly F, Fall F, Rault JP, Dumont A. The cosmetic use of skin-lightening products during pregnancy in Dakar, Senegal: a common and potentially hazardous practice. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007; 101:183-7.
 50. Krasavage WJ, Blacker AM, English JC, Murphy SJ. Hydroquinone: a developmental toxicity study in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1992; 18:370-5.
 51. Wester RC, Melendres J, Hui X, Cox R, Serranzana S, Zhai H, et al. Human in vivo and in vitro hydroquinone topical bioavailability, metabolism, and disposition. *J Toxicol Environ Health A.* 1998; 54:301-17.
 52. Goldberg D, Maloney M. Dermatologic surgery and cosmetic procedures during pregnancy and the post-partum period. *Dermatol Ther.* 2013; 26:321-30.
 53. Bachrach LK, Burrow GN, Gare DJ. Maternal-fetal absorption of povidone-iodine. *J Pediatr.* 1984; 104:158-9.
 54. Casteels K, Pünt S, Brämswig J. Transient neonatal hypothyroidism during breastfeeding after post-natal maternal topical iodine treatment. *Eur J Pediatr.* 2000; 159:716-7.
 55. Moore PA. Selecting drugs for the pregnant dental patient. *J Am Dent Assoc.* 1998; 129:1281-6.

Artigo de Revisão

56. Santos AC, Pedersen H, Harmon TW, Morishima HO, Finster M, Arthur GR, et al. Does pregnancy alter the systemic toxicity of local anesthetics? *Anesthesiology*. 1989; 70:991-5.
57. Suresh L, Radfar L. Pregnancy and lactation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004; 97:672-82.
58. Sweeney SM, Maloney ME. Pregnancy and dermatologic surgery. *Dermatol Clin*. 2006; 24:205-14, vi.
59. Rieken SE, Terezhalmay GT. The pregnant and breast-feeding patient. *Quintessence Int*. 1985 2006; 37:455-68.
60. De Oliveira Monteiro E. Botulinum toxin and pregnancy. *Skinmed*. 2006; 5:308.
61. Tan M, Kim E, Koren G, Bozzo P. Botulinum toxin type A in pregnancy. *Can Fam Physician*. 2013; 59:1183-4.
62. Aranda MA, Herranz A, del Val J, Bellido S, García-Ruiz P. Botulinum toxin A during pregnancy, still a debate. *Eur J Neurol*. 2012; 19:e81-2.
63. Li Yim JFT, Weir CR. Botulinum toxin and pregnancy—a cautionary tale. *Strabismus*. 2010; 18:65-6.
64. Paul M. Controversy: botulinum toxin in pregnancy. *J Cutan Aesthetic Surg*. 2009; 2:4-5.
65. Polo JM, Martin J, Berciano J. Botulism and pregnancy. *Lancet*. 1996; 348:195.
66. Robin L, Herman D, Redett R. Botulism in a pregnant woman. *N Engl J Med*. 1996; 335:823-4.
67. St Clair EH, DiLiberti JH, O'Brien ML. Letter: Observations of an infant born to a mother with botulism. *J Pediatr*. 1975; 87:658.
68. Morrison GA, Lang C, Huda S. Botulism in a pregnant intravenous drug abuser. *Anaesthesia*. 2006; 61:57-60.
69. Magri K, Bresson V, Barbier C. Botulism and pregnancy. *Biol Reprod* 2006; 35:624-6.
70. Middaugh J. Botulism and breast milk. *N Engl J Med*. 1978; 298:343.
71. Babalola O, Strober BE. Management of psoriasis in pregnancy. *Dermatol Ther*. 2013; 26:285-92.
72. El-Saie LT, Rabie AR, Kamel MI, Seddeik AK, Elsaie ML. Effect of narrowband ultraviolet B phototherapy on serum folic acid levels in patients with psoriasis. *Lasers Med Sci*. 2011; 26:481-5.
73. Park KK, Murase JE. Narrowband UV-B phototherapy during pregnancy and folic acid depletion. *Arch Dermatol*. 2012; 148:132-3.
74. Juzeniene A, Stokke KT, Thune P, Moan J. Pilot study of folate status in healthy volunteers and in patients with psoriasis before and after UV exposure. *J Photochem Photobiol B*. 2010; 101:111-6.
75. Gunnarskog JG, Källén AJ, Lindelöf BG, Sigurgeirsson B. Psoralen photochemotherapy (PUVA) and pregnancy. *Arch Dermatol*. 1993; 129:320-3.
76. Stern RS, Lange R. Outcomes of pregnancies among women and partners of men with a history of exposure to methoxsalen photochemotherapy (PUVA) for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol*. 1991; 127:347-50.
77. Madan RK, Levitt J. A review of toxicity from topical salicylic acid preparations. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70:788-92.
78. Larsson KS, Bostroem H. Teratogenic actions of salicylates related to the inhibition of mucopolysaccharide synthesis. *Acta Paediatr Scand*. 1965; 54:43-8.
79. Täuber U, Weiss C, Matthes H. Percutaneous absorption of azelaic acid in humans. *Exp Dermatol*. 1992; 1:176-9.
80. Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol*. 2003; 4:473-92.
81. Lopaschuk CC. New approach to managing genital warts. *Can Fam Physician*. 2013; 59:731-6.
82. Ciavattini A, Tsioglou D, Vichi M, Di Giuseppe J, Cecchi S, Tranquilli AL. Topical Imiquimod 5% cream therapy for external anogenital warts in pregnant women: report of four cases and review of the literature. *J Matern-Fetal Neonatal*. 2012; 25:873-6.
83. Stricker RB, Elswood BF. Dendritic cells and dinitrochlorobenzene (DNCB): a new treatment approach to AIDS. *Immunol Lett*. 1991; 29:191-6.