

MEDICAȚIA DERMATOLOGICĂ ȘI SARCINA

D. Forsea*, Carmen Maria Sălăvăstru*, S. Țiplica*

REZUMAT

Femeia gravidă sau care alăptează poate prezenta o categorie distinctă de dermatoze. În aceste situații, administrarea de medicamente necesită o atenție suplimentară, ele devenind utile când beneficiul tratamentului depășește clar riscul reacțiilor adverse medicamentoase ce pot surveni la mamă și făt. De asemenea, trebuie ținut cont și de riscul malformațiilor congenitale în rândul populației generale și de faptul că este extrem de greu de testat capacitatea teratogenă a unui produs. Printre cele mai teratogene droguri se află retinoizi și metotrexatul. Precauții suplimentare necesită și aplicarea preparatelor topice.

Cuvinte cheie: teratogen, retinoizi, metotrexat, preparate topice.

Sarcina sau alăptatul nu constituie o barieră în fața afecțiunilor dermatologice. Din contră, există o categorie distinctă de dermatoze ale gravidei sau femeii ce alăptează. Tratamentul acestor afecțiuni impune precauții, multe din remediile utilizate în practica uzuală având risc teratogen. Dacă în mod obișnuit este considerat avantajos un medicament al cărui principiu activ are o moleculă mică, compatibilă cu lipidele, cu sarcină electrică minimă, ce nu necesită transportator proteic, în situația particulară a sarcinii sau perioadei de alăptare toate aceste calități constituie de fapt impedimente. Posibilitatea unui principiu activ de a fi transmis de la mamă la făt prin simplă difuziune la nivelul placentei constituie de multe ori o proprietate negativă. Este bine cunoscut cazul Talidomidei care a avut drept consecință înăsprirea legislației privind înregistrarea de medicamente. Au existat desigur și exagerări la polul opus cum este de exemplu cazul antiemecului bencedin care a fost începărtat de pe piața americană imediat după apariția unui caz de malformație congenitală. Sancțiunea s-a menținut deși studiile ulterioare au demonstrat neimplicarea drogului în afecțiune.

Determinarea gradului de teratogenitate a unui medicament este dificil de stabilit, placenta umană neavând un model animal apropiat. Multe din medicamentele ce s-au dovedit teratogene la animal nu au determinat malformații congenitale în administrările accidentale la om. Neputându-se exclude un risc potențial se preferă neutilizarea acestor droguri la femeile însărcinate. Din această cauză mulți producători preferă să nu insereze în materialele publicitare „lipsa efectului teratogen”. Mai frecvente sunt cazurile de menționare a „lipsei de date referitoare la efectele teratogene” sau de înșiruire a tuturor efectelor adverse raportate la clasa de medicamente căreia

ABSTRACT

Dermatologic medication and pregnancy

Apart of common dermatoses in pregnant woman or breast feeding woman several particular skin conditions can occur. Supplementary attention must be paid to these disorders, drug administration being necessary only when the clinical benefit is clearly overpassed the adverse event risk. It is also important to take account of the „natural” incidence of congenital malformations in general population before evaluate the teratogenicity of a certain drug. Even it is hard to demonstrate the adverse effect of a medication to mother or to the child, it is no doubt that retinoids and methotrexate are some of the important teratogens. Similar precautions should be taken with the drugs for topical use forms.

Key words: teratogen, retinoids, methotrexate, topical medication.

ii aparține produsul prezentat.

Teratogenitatea unui produs este strâns corelată de etapele dezvoltării fetale. Astfel, în primele trei săptămâni de gestație efectul teratogenic constă în distrugerea embrionului. În primele două luni, în etapa organogenezei, embrionul este extrem de susceptibil la efectele teratogene, același medicament putând afecta mai multe organe odată. După săptămâna a opta mai pot fi afectate organele genitale externe și dezvoltarea S.N.C.

Medicamente cu acțiune sistemică

Medicamentele cu administrare sistemică sunt de obicei ocolite atât de gravide cât și de medici. Uneori survin afecțiuni care pun în pericol viața, situație în care unele medicamente pot fi administrate de necesitate (câteva dintre acestea sunt listate în **tabelul I**).

Câteva din principalele efecte teratogene produse de unii agenți terapeutici de uz dermatologic pot fi urmărite în **tabelul II**.

Tabelul I

- Amoxicilin
- Azitromicin
- Cefalosporine
- Eritromicina propionat
- Penicilina (poate induce sensibilizare)
- Acyclovir
- Valacyclovir
- Cyproheptadin
- Clorfeniramin
- Nistatin

* Prof. Dr. Dan Forsea, Dr. Carmen Maria Sălăvăstru, Dr. Sorin Țiplica - UMF „Carol Davila”, Clinica I Dermatologie, Sp. Cl. „N. Gh. Lușu”

Tabelul II

● Clorochin	- surditate congenitală, afectare a SNC fetal (nervul VIII, hemoragii retiniene, pigmentări anormale ale retinei).
● Clofazimin	- teratogenic la animale. La om nu au fost raportate cazuri de teratogenicitate. Provoacă pigmentare intensă a pielii nou-născutului.
● Dapsona	- poate determina anemie hemolitică în cazul existenței unui deficit de G6PD. Nu este recomandat la femeile ce alăptează.
● Griseofulvina	- embriotoxic și teratogenic la șobolan. Nu se recomandă la gravide.
● Isoniazida	- embriotoxic la animale. În caz de administrare concomitentă cu alte medicamente determină retard psihomotor, convulsii, mioclonii, mielomeningocel. Nu au fost raportate anomalii fetale în cazul monoterapiei.
● Ketoconazol	- la șobolan: sindactilie, oligodactilie (apărute la doza umană x 10). La om nu au fost raportate anomalii fetale.
● Metronidazol	- la bacterii: mutagenic. La șobolan: carcinogenetic. La om nu au fost raportate efecte teratogenice.
● Rifampicina	- la rozătoare: palat despicat, spina bifida. La om nu au fost raportate efecte teratogenice.
● Sulfonamidele	- pot provoca icter sau kemicter la făt.
● Tetraciclina	- formează complexe cu calciul și este incorporată în oase și dinți. Administrată din T2 produce colorarea dentiției deciduale. Au fost raportate cazuri de nefrotoxicitate și lupus eritematos sistemic al nou-născutului după administrarea la gravidă de Tetraciclină cu termen de garanție expirat. Raportate cazuri de sarcină la administrarea concomitentă de anticoncepționale orale și Tetraciclină. Nerecomandată la femeile ce alăptează.
● Cimetidin	- hipoandrogenizare la pubertate.
● Hidroxizin	- la șobolani: malformații congenitale la administrarea de doze mari. La om nu au fost raportate efecte teratogenice.
● Acetamimofen	- la om nu au fost raportate efecte teratogenice în cazul utilizării ocazionale.
● Aspirina	- la animale: palat despicat, defecte SNC și oculare, malformații osoase și viscerale. La om nu s-a dovedit a fi teratogenă. Administrarea de doze mari în T3 determină gestație prelungită, hemoragii neonatale. Utilizarea regulată în T3 poate determina închiderea prematură a ductului arterial.
● Azatioprina	- la rozătoare: efecte teratogenice. La om teoretic poate afecta sistemul imun (ficatul fetal nu poate produce conversia la forma activă a medicamentului).
● Ciclofosfamida	- variate malformații fetale, mai ales defecte osoase. Potențial mutagenic și carcinogenic la făt.
● Ciclosporina	- la om nu au fost raportate efecte teratogenice. Adminisitrată la femei ce alăptează determină la nou-născut hipertensiune, nefrotoxicitate, tumori maligne.
● Fluorouracil	- administrarea sistemică în T1 produce modificări osoase, hipoplazie de aortă, plămâni, timus și tub digestiv; modificări structurale ale tractului urinar. Administrarea sistemică în T3 determină cianoză și clonus. Nu au fost semnalate reacții adverse la administrarea locală. Nerecomandată la femeile ce alăptează.
● Metotrexat	- efect teratogen la administrare în T1. Determină modificări de schelet osos, defecte neurologice și palat despicat. Nerecomandată la femeile ce alăptează.
● Vitamina D	- teratogenă la animale în doze de 4 - 15 x doza umană. La om hipercalcemia în sarcină poate duce la creșterea sensibilității fetale la efectele vitaminei D, supresia paratiroidiană, sindrom elfin, retard mental, stenoză congenitală aortică supravalvulară.
● Mineralocorticoizi	- la animale: palat despicat, avorturi spontane. La om efectele teratogene nu au fost confirmate (există posibilitatea apariției palatului despicat și a supresiei medulosuprenalei).
● Danazol	- hipertrofie clitoridiană, fuziune a labiilor externe, atrezie vaginală.
● Estrogeni	- studii retrospective ar sugera asocierea administrării anticoncepționalelor orale cu malformații vertebrale, anale, cardiace, traheale, esofagiene, renale și ale extremităților, toate studiile prospective nu au evidențiat anomalii congenitale.
● Progesteroni	- administrați în primele 8 săptămâni de sarcină: masculinizarea feților feminini.
● Penicilamina	- cutis laxa, retard al creșterii, contracturi congenitale.
● Psoraleni, PUVA	- nu sunt efectuate studii pe animale. Administrarea la om doar în condiții de strictă necesitate.

Legendă

T1 - trimestrul unu de sarcină

T2 - trimestrul doi de sarcină

T3 - trimestrul trei de sarcină

Teratogenicitatea retinoizilor

Vitamina A și derivații săi s-au dovedit teratogeni atât în studiile pe animale cât și pe administrări accidentale la om. Cele mai frecvente malformații au fost: exencefalia, microcefalia, hidrocefalia, neînchiderea tubului neural, cecitate corticală, hipoplazie bilaterală a urechii externe, palat despicat, malformații osoase, malformații ale tractului uro-genital, alterare toxică hepatică, hipoplazie timică, malformații cardiace.

Izotretinoinul determină în 20% din cazuri avorturi spontane. Severitatea anomaliilor fetale nu s-a dovedit a fi mărită de creșterea dozei. Metabolizarea este rapidă și nu are loc depozitare în țesuturi. Se recomandă totuși evitarea sarcinii pe o perioadă de 30 de zile de la oprirea tratamentului. Izotretinoinul nu este mutagenic și nu afectează spermatogeneza, motilitatea și morfologia spermalei.

Etretinatul este asociat mai frecvent cu malformații ale scheletului și ale SNC. Timpul de înjumătățire de 120 de zile și depozitarea în țesuturi măresc riscul de teratogenicitate după oprirea tratamentului, necesitând un interval minim de până un an până la concepție.

Acetretinul posedă efectele teratogene ale retinoizilor dar are un timp de înjumătățire de 2 - 4 zile, ceea ce permite concepția la o lună după oprirea tratamentului.

Teratogenicitatea metotrexatului

Metotrexatul administrat în primul trimestru de sarcină are un puternic efect teratogen, putând determina avort. În cazul nou-născuților viabili apar multiple malformații: diostoză a oaselor craniului, sinostoze ale suturilor coronare și lambdoidă, absența degetelor de la picioare, hidrocefalie, hipertelorism, micrognație, palat despicat.

Administrarea de metotrexat la femeile ce sunt la vârsta procreerii se face, ca și în cazul utilizării derivaților de vitamină A, numai după excluderea diagnosticului de sarcină și în condițiile utilizării de contraceptive orale, a căror utilizare trebuie continuată 3 - 4 luni după terminarea curei de metotrexat. Unele studii preconizează măsuri similare ce trebuie aplicate și la bărbat întrucât s-a dovedit inducerea de anomalii la nivelul cromozomilor spermatici în cazul administrării de metotrexat.

Teratogenicitatea corticosteroizilor

Reacțiile adverse la corticosteroizii sistemici au fost puțin studiate. Sunt citate câteva cazuri în care administrarea de prednison la gravide a dus la apariția de anomalii ale nou-născutului: supresie a suprarenalelor, palat despicat, cataractă congenitală. Corticoterapia administrată cu prudență în ultimul trimestru de sarcină la gravidă ce asociază sindrom Cushing nu a afectat dezvoltarea normală a nou-născutului.

Utilizarea tetraciclinelor

Cel mai cunoscut efect produs de folosirea tetraciclinei în timpul sarcinii este colorarea dentiției deciduale. Intensitatea leziunilor este direct proporțională cu afinitatea moleculei pentru calciu. Astfel tetraciclina produce colorarea cea mai puternică iar minociclina determină cea mai mică reacție. Au mai fost semnalate cazuri de retard în creștere la prematuri (explicat prin fixarea tetraciclinei la nivel osos), cataractă congenitală, buză despicată, palat despicat etc. A

fost semnalat și un caz în care tetraciclina a scăzut eficacitatea contraceptivelor orale.

Utilizarea preparatelor topice

Este binecunoscută importanța absorbției în circulația sistemică a preparatelor topice aplicate pe suprafețe corporale mari sau sub pansament ocluziv. Mucoasele reprezintă de asemenea zone cu o absorbție mult mai mare decât a tegumentului keratinizat. Din această cauză sunt necesare precauții la aplicațiile pe mucoasa vaginală a gravidelor, fiind contraindicată folosirea podofilinei (poate determina moartea fătului), lidanului (sunt citate cazuri de inducere a neurotoxicității sau anemiei aplastice fetale). Hexaclorofenul aplicat local a dus la obținerea unor nivele ridicate în serul matern, fără a exista dovada afectării fetale. Se preferă totuși utilizarea de produse sigure cu risc minim (unele dintre acestea sunt listate în tabelul III).

Tabelul III

- Amfotericina B
- Acid azelaic
- Bacitracina
- Benzoil peroxid
- Clindamicina
- Hidrochinona
- Mupirocin
- Metronidazol cremă
- Naftifina
- Nistatina
- Permetrine
- Terbinafina

Administrarea de medicamente la gravide necesită o atenție suplimentară, devenind utile numai când beneficiul tratamentului depășește clar riscul reacțiilor adverse medicamentoase ce pot surveni la mamă și făt. Trebuie ținut cont și de riscul malformațiilor congenitale în rândul populației generale (2 - 3%) și de faptul că este extrem de dificil de testat capacitatea teratogenă a unui produs. Pe de o parte există considerente etice care fac imposibilă testarea pe embrionul uman și pe de altă parte evitarea administrării de medicamente la gravide determină o acută lipsă de date privind eventuale efecte teratogene. Fără îndoială printre cele mai teratogen droguri sunt retinoizii și de metotrexat-ul. Celelalte preparate au statistic un risc scăzut în inducerea malformațiilor. Se impune astfel îmbunătățirea programelor de monitorizare a teratogenicității prin folosirea unor eşantioane populaționale mai mari sau prin analiza scrupuloasă a grupurilor populaționale ce au risc maxim de expunere la drog.

BIBLIOGRAFIE

1. Reed R. Barbara: Dermatologic Drugs, *Pregnancy and Lactation*, Arch. Dermatol. 1997; 133: 894 - 898.
2. Forsea D., R. Popescu, C.M. Popescu: Compendiu de dermatologie și venerologie, Ed. Tehnică, 1996
3. TB Fitzpatrick, AZ Eisen, K. Wolff, I.M. Freedberg, KF Austen: Dermatology in General Medicine, IV-th Edition, McGraw-Hill Inc.
4. A. Rook, J. Ebling, D.S. Wilkinson: Textbook of Dermatology, IV-th Edition, Saunders
5. D.L. Crosby, L.A. Diaz: Dermatologic Clinics, *Bullous diseases* vol. 11, nr. 3, 1993
6. E. Mansat, Krzyzanowska și colab.: Ann. Dermatol Venerol. 1993, 120: 391 - 4.