

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Juliane Rocha Castro

**Diarreia Bacteriana Aguda na
Gestação**

UFCSPA

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

**Porto Alegre
2017**

Juliane Rocha Castro

Diarreia Bacteriana Aguda na Gestação

Dissertação submetida ao Programa
de Pós-Graduação em Patologia da
Fundação Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre
como requisito para a obtenção do
grau de Mestre

Orientador: Dra Mirela Foresti Jimenez
Co-orientador: Dr. Vicente Sperb Antonello

**Porto Alegre
2017**

Catálogo na Publicação

Castro, Juliane Rocha-
Diarreia bacteriana aguda na gestação / Juliane Rocha-
Castro. -- 2017.
69 f. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Patologia, 2017.

Orientador(a): Dra. Mirela Foresti Jimenez ;
coorientador(a): Dr. Vicente Sperb Antonello.

1. diarreia aguda. 2. diarreia bacteriana aguda. 3.
gestação. 4. tratamento. 5. mulheres. I. Título.

Agradecimentos

A realização desta pesquisa contou com a ajuda e dedicação de diversas pessoas que contribuíram para os resultados aqui apresentados. Gostaria de agradecer no nome do Dr. Vicente Sperb Antonello, co-orientador deste trabalho.

Agradeço à Professora Doutora Mirela Foresti Jimenez por todo apoio.

Aos funcionários do Programa de Pós-Graduação da UFCSPA, em especial a Maristela Pasin, pela atenção e auxílio.

Aos familiares e todos os amigos pelo apoio, compreensão e carinho durante a realização da pesquisa.

Agradecimento especial ao meu noivo Luis Fernando por ser tão importante na minha vida. Sempre a meu lado, me fazendo acreditar que posso mais que imagino. Devido ao seu companheirismo, amizade, paciência e amor, este trabalho pôde ser concretizado.

Sumário

1. Introdução	8
1.1. Modificações fisiológicas na gestação	9
1.1.1. Importância das modificações fisiológicas maternas	9
1.1.2. Sistema Cardiovascular	10
1.1.3. Sistema Respiratório	12
1.1.4. Sistema Urológico e Renal	14
1.1.5. Sistema Gastrointestinal	16
1.1.6. Sistema Hematológico	18
1.1.7. Sistema Endócrino	19
1.2. Farmacocinética e Farmacodinâmica	22
1.2.1. Aspectos Conceituais	22
1.2.2. Principais mecanismos alterados na gestação	23
1.3. Toxicidade dos fármacos na gestação	29
1.4. Infecções na gestação	34
1.5. Antibióticos mais utilizados na prática obstétrica	41
1.6. Referências Bibliográficas	56
2. Objetivos	64
3. Artigo científico redigido em inglês	65
4. Considerações finais	74
5. Anexos	75

Lista de abreviaturas utilizadas

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

ACTH: hormônio adenocorticotrófico

ALT: alanina aminotransferase

AST: aspartato aminotransferase

cm: centímetros

CO₂: gás carbônico

CRH: hormônio liberador de corticotropina

CYP450: citocromo P 450

ESBL: bactéria produtora de beta-lactamase de espectro estendido

FDA: Food and Drug Administration

GBS: Estreptococo do Grupo B

g/dL: gramas por decilitro

HCG: gonadotrofina coriônica humana

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

mEq: milimol equivalentes

mEq/L: milimol equivalentes por litro

mg/kg: miligrama por kilograma

ml: mililitro

mm³: milímetros cúbicos

mmHg: milímetros de mercúrio

MRSA: staphylococcus aureus resistente à metilina

mUI/L: miliunidades por litro

PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico

PaO₂: pressão parcial de oxigênio

PLRR: Pregnancy and Lactation Labeling Rule

SIAT: Sistema Nacional de Informações sobre Agentes Teratogênicos

T₃: triiodotironina

T₄: tiroxina

TBG : globulina de ligação de tiroxina sérica

TSH: hormônio tireoestimulante

Resumo da Dissertação

Introdução: A diarreia bacteriana aguda é responsável por altas taxas de morbidade em todo o mundo, especialmente em países em desenvolvimento, onde *Salmonella sp* e *Shigella sp* estão entre os dois patógenos bacterianos entéricos mais prevalentes.

Objetivos: O objetivo do presente estudo é descrever as características clínicas e microbiológicas de mulheres com gastroenterite aguda e isolados em espécimes clínicos de *Salmonella sp* ou *Shigella sp*, atendidas em dois hospitais de referência na saúde da mulher na cidade de Porto Alegre.

Material e Métodos: De 2003 até 2014, a partir de um total de 114 espécimes clínicos positivos para *Shigella sp* e *Salmonella sp* de pacientes atendidos no Hospital Fêmina e Hospital Nossa Senhora da Conceição (Grupo Hospitalar Conceição), foram identificados 45 isolados dos germes descritos acima em coproculturas ou hemoculturas de mulheres com quadro clínico compatível com diarreia bacteriana aguda, nestes foram avaliados susceptibilidades antimicrobiana e perfil das pacientes.

Resultados: *Salmonella sp* foi a mais prevalente (n=32, 71.1%), seguido de *Shigella sp* (n=13, 28.9%). As maiores taxas de sensibilidade foram encontradas em ciprofloxacino (44, 97.8%, IC 93-100%) e ceftriaxone (44, 97.8%, IC 93-100%), seguidas de sulfametoxazol/trimethoprim (37, 82.2%, IC 71-94%), a maior taxa de resistência ocorreu para ampicilina (20, 44.4%, IC 29-60%). As gestantes representaram sete (15.6%) das 45 mulheres avaliadas no presente estudo.

Conclusão: O diagnóstico precoce e a escolha terapêutica específica nos casos de diarreia bacteriana aguda são fundamentais na diminuição de complicações inerentes ao quadro infeccioso. Neste sentido, SMT, CIP ou CFT são escolhas adequadas. Por outro lado, no contexto gestacional, deve-se atentar para a segurança materno-fetal dos medicamentos prescritos. O uso de fluoroquinolonas deve ser evitado neste período, salvo em situações de multirresistência ou intolerância a medicamentos de primeira linha. Dessa forma, emergem como opções terapêuticas cefalosporinas (ceftriaxone) e sulfametoxazol/trimethoprim.

1. Introdução

Diarreia é uma alteração no movimento normal do intestino caracterizada por aumento no teor de água, volume ou frequência das fezes. A diminuição da consistência e aumento na frequência de evacuações maior que 3 vezes ao dia têm sido muitas vezes utilizada como definição para investigações epidemiológicas. Adicionalmente, o quadro que ocorre com duração menor que 14 dias é considerado agudo. A terminologia diarreia infecciosa é designada quando secundária a uma etiologia infecciosa, frequentemente acompanhada por náuseas, vômitos, e ou cólicas abdominais (Guerrant e cols., 2001). A diarreia bacteriana aguda é uma das condições infecciosas mais comumente diagnosticadas na prática clínica, responsável por altas taxas de morbidade em todo o mundo, especialmente em países em desenvolvimento, onde *Salmonella sp* e *Shigella sp* estão entre os dois patógenos bacterianos entéricos mais prevalentes (Guerrant e cols., 2011; Zhang e cols., 2014). Embora esteja descrito amplamente na literatura o seu diagnóstico, taxas de resistência e tratamento em crianças, existe escassez de dados sobre esta condição em adultos e especialmente em grupos de risco como gestantes (Ludvigsson, 2001). Dessa forma não há definição na terapêutica específica e aspectos como segurança e tolerabilidade são negligenciados.

O uso de medicamentos durante a gestação sempre representou um desafio para a classe médica, uma vez que implica ação potencialmente danosa não apenas para a mulher, mas também para o conceito. A maioria dos fármacos administrados a mulheres grávidas atravessa a barreira placentária e expõe o embrião em desenvolvimento a seus efeitos

farmacológicos. Por outro lado, não podemos evitar completamente o uso de medicamentos, por serem potencialmente danosos, para mulheres portadoras de doenças crônicas ou que sofram intercorrências médicas durante a gestação (Guerra e cols., 2008).

Infecções são frequentes durante a gestação e os antimicrobianos são medicamentos utilizados comumente no tratamento destas patologias em mulheres grávidas. A gestação é uma situação especial em que ocorrem alterações fisiológicas na mulher. As modificações farmacocinéticas que ocorrem na mulher grávida, como por exemplo, alteração no volume de distribuição, metabolismo hepático e *clearance* renal, podem alterar os efeitos farmacológicos das medicações (Vallano e cols., 2009).

Deve-se, portanto, observar se os benefícios superam os possíveis riscos causados à mãe e ao feto quando há necessidade de prescrição de drogas durante a gravidez (Guerra e cols., 2008).

1.1. Modificações fisiológicas na gestação

1.1.1. Importância das modificações fisiológicas maternas

O organismo da mulher sofre mudanças anatômicas e funcionais durante a gravidez, nas mais variadas esferas - molecular, bioquímica, hormonal, celular e tecidual - para, enfim, reorganizar a função de todos os órgãos e sistemas de forma harmônica, tornando-se capaz de redefinir um novo equilíbrio adaptativo para a presença do feto em desenvolvimento (Zugaib e cols., 2016).

As adaptações fisiológicas durante a gravidez são essenciais para atender às demandas da mãe e do feto em desenvolvimento (Pavek e cols., 2009), porém elas induzem profundas alterações nas propriedades farmacocinéticas de muitas medicações (Costantine, 2014), como por exemplo, os processos farmacocinéticos básicos: absorção, distribuição, metabolismo e excreção das drogas (Pavek e cols., 2009).

Conhecer estas alterações e seus impactos no metabolismo das drogas é essencial para otimizar a saúde materna e fetal (Costantine, 2014).

Isto denota a importância de conhecer estes mecanismos nesta população, visto que para aproximadamente 64% das mulheres nos Estados Unidos são prescritos um ou mais medicamentos durante a gravidez para condições agudas ou crônicas, como infecções do trato urinário, náuseas, depressão, hipertensão, diabetes, pré-eclâmpsia, trabalho de parto prematuro ou asma (Zhao e cols., 2014)._Trabalhos conduzidos no Brasil apontaram que 83,8% a 97,6% das gestantes são expostas a medicamentos com ou sem prescrição médica e uma média de 4,2 medicamentos diferentes são utilizados por cada gestante (Melo e cols., 2009).

1.1.2. Sistema Cardiovascular

As principais adaptações do sistema cardiovascular materno, que progridem ao longo da gestação, podem descompensar uma doença cardíaca não reconhecida anteriormente e resultar em significativa morbidade e mortalidade. A maioria destas mudanças são quase totalmente revertidas nas semanas e meses seguintes ao parto (Ouzounian e Elkayam, 2012).

Um das primeiras mudanças hemodinâmicas durante a gravidez é o aumento da frequência cardíaca. Esta modificação começa entre duas e cinco semanas após o início da gestação e se continua até o terceiro trimestre. O volume sistólico aumenta logo depois do aumento da frequência cardíaca e continua aumentando ao longo do segundo trimestre, devido a um aumento do retorno venoso e uma queda da resistência vascular sistêmica e da pós-carga (Hunter e Robson, 1992).

Há um aumento do débito cardíaco no início da gravidez, inicialmente como resultado de um aumento da frequência cardíaca seguido do aumento do volume sistólico. O débito cardíaco continua a aumentar até metade da gestação e depois permanece estável com um possível pequeno declínio nas últimas semanas de gravidez (Dukekot e Peeters, 1994).

O volume sanguíneo aumenta significativamente nas primeiras semanas de gestação e progressivamente durante toda a gravidez. O aumento total do volume sanguíneo varia em torno de 45% acima dos níveis pré-gestacionais (Sanghavi e Rutherford, 2014).

A contratilidade do miocárdio está aumentada durante todos os trimestres da gravidez, provocando assim gradualmente o desenvolvimento de uma ligeira hipertrofia ventricular (Dukekot e Peeters, 1994).

A pressão arterial diminui no início da gravidez secundariamente aos efeitos vasodilatadores de progesterona, óxido nítrico e prostaglandinas na resistência vascular sistêmica, atingindo seu ponto mais baixo em 20-24

semanas. Após esta redução, retorna aos níveis basais no termo (Costantine, 2014; Duvekot e Peeters, 1994).

1.1.3. Sistema Respiratório

Devido ao aumento das concentrações de estrogênio durante a gravidez, o sistema respiratório sofre alterações anatômicas que conduzem a aumento da vascularização e edema da mucosa do trato respiratório superior (Costantine, 2014). Conseqüentemente, sangramento nasal, rinite e congestão nasal são sintomas comuns durante a gestação (Tan e Tan, 2013).

O tórax também sofre alterações estruturais significativas na gravidez: o ângulo subcostal da caixa torácica e a circunferência da parede torácica inferior aumentam e o diafragma move-se em direção cranial. Estas modificações são necessárias para acomodar o aumento de peso materno e o aumento do volume uterino. Alterações hormonais causam relaxamento dos ligamentos dos arcos costais inferiores. O ângulo subcostal progressivamente alarga passando de 68,5° para 103,5° durante gravidez. Os diâmetros ântero-posterior e transversal da parede torácica ganham incremento de 2 cm, resultando em um aumento de 5 a 7 cm de circunferência da caixa torácica inferior. As alterações anatômicas da parede torácica têm um pico em torno da 37ª semana de gestação. A configuração da parede torácica normaliza até 24 semanas após o parto. O aumento do útero resulta em elevação cranial do diafragma em 4 cm no final da gestação, mas o aumento da parede torácica atenua as alterações no volume pulmonar causado pelo deslocamento do diafragma (Hegewald e Crapo, 2011).

Estas mudanças na configuração torácica possuem um efeito moderado sobre a função respiratória (Clerici, 1999). A capacidade vital, que é a soma das reservas pulmonares expiratória, inspiratória e do volume corrente, não apresenta modificação, mas ocorre readaptação dos volumes distribuídos nos seus diversos compartimentos (Zugaib e cols., 2016).

O deslocamento cefálico do diafragma reduz o volume de reserva expiratório e o volume residual (Clerici, 1999). A capacidade residual funcional também reduz em torno de 10 a 25% durante a gravidez. A capacidade inspiratória aumenta em 5 a 10%. A capacidade pulmonar total, que é a soma da capacidade residual funcional e a capacidade inspiratória, também aumenta em 5 a 10% (Tan e Tan, 2013).

Aumento do volume corrente é observado durante a gravidez e é a causa da hiperventilação e um grande aumento da ventilação alveolar, que pode chegar a 70% do valor pós-parto. Esta hiperventilação é provavelmente devido ao aumento da quimio-sensibilidade dos centros respiratórios de CO₂ induzidos pelo hiperprogesteronismo observado durante a gravidez (Clerici, 1999).

Ao avaliar os gases sanguíneos na gravidez, é importante notar que a pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂) é normalmente aumentada para 101-105 mmHg e a pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) diminuiu para 28-31 mmHg. Estas alterações são principalmente causadas pelo aumento da ventilação por minuto. A queda de PaCO₂ na circulação materna cria um gradiente entre a PaCO₂ do feto para a mãe, o que permite ao CO₂ se difundir livremente, através da placenta, do feto para o organismo materno,

onde ele pode ser eliminado. Além disso, o pH do sangue arterial materno é ligeiramente aumentado para 7,4-7,45 e consistente com alcalose respiratória leve. Esta alcalose é parcialmente corrigida pelo aumento da excreção renal de bicarbonato, levando à redução do nível de bicarbonato sérico para em torno de 18 a 21 mEq/L, e reduzindo a capacidade tampão. Esta alcalose respiratória compensada parcialmente desloca ligeiramente a curva de dissociação oxihemoglobina, favorecendo assim a dissociação do oxigênio e facilitando a sua transferência através da placenta, porém também pode afetar as proteínas de ligação de algumas drogas (Costantine, 2014).

1.1.4. Sistema Urológico e Renal

Uma acentuada vasodilatação na circulação materna ocorre no primeiro trimestre da gestação. Conseqüentemente há um precipitado e profundo declínio na resistência vascular sistêmica e reciprocamente há aumento no débito cardíaco (Conrad e Davison, 2014).

As modificações nas arteríolas renais são frutos destas adaptações circulatórias maternas, provocando elevação do fluxo plasmático glomerular, com conseqüente aceleração do ritmo de filtração glomerular. O fluxo glomerular aumenta cerca de 50 a 80% dos níveis pré-gravídicos e há aumento do ritmo de filtração glomerular em 40 a 50 % (Zugaib e cols., 2016). Este aumento da taxa de filtração glomerular faz com que ocorra uma diminuição dos valores da creatinina, ureia e ácido úrico séricos (Cheung e Lafayette, 2013).

O aumento no *clearance* renal pode ter significativo aumento nas taxas de eliminação das medicações que apresentam excreção renal, levando à meia-vida mais curta destas drogas (Costantine, 2014).

A retenção de sódio e expansão do volume plasmático são, em parte, mediadas pelo aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Alguns dos estímulos para este aumento de atividade é devido principalmente a vasodilatação sistêmica, que leva a um estado de pressão e de volume relativamente menores. Isto leva à retenção de cerca de 900 a 1000 mEq de sódio e cerca de 6 a 8 litros de aumento da água corporal total, dos quais cerca de 4 a 6 litros situa-se no compartimento extracelular (Hussein e Lafayette, 2014). Um aumento paralelo da progesterona protege a gestante de hipocalemia (Cheung e Lafayette, 2013).

Em uma gestação normal os rins se alongam em torno de 1 centímetro devido ao aumento do volume vascular e do espaço intersticial (Chaliha e Stanton, 2002).

Ureterohidronefrose é a mais significativa alteração renal da gestação, ocorre devido a fatores hormonais e mecânicos. O aumento da circulação de estrogênio, progesterona e prostaglandinas são conhecidos por causar estase ureteral na ausência de obstrução durante a gestação (Weiss, 2004). No sistema coletor a progesterona provoca hipotonia da musculatura dos ureteres e da bexiga (Zugaib e cols., 2016). A estase causada pela dextrorotação da expansão uterina é o principal fator mecânico que leva a ureterohidronefrose e explica a tendência desta ocorrer à direita (Weiss, 2004).

Esta compressão ureteral e a estase urinária aumentam a incidência de infecções do trato urinário e nefrolitíase (Tan e Tan, 2013). A bexiga encontra-se mais elevada ao longo da gestação, com retificação do trígono vesical, provocando refluxo vesico ureteral (Zugaib e cols., 2016). Ao mesmo tempo há diminuição do tônus do músculo detrusor da bexiga o que aumenta as queixas de urgência urinária, e incontinência. Estes sintomas são mais evidentes no terceiro trimestre quando a cabeça fetal insinua na pelve materna (Tan e Tan, 2013).

1.1.5. Sistema Gastrointestinal

Junto com os efeitos mecânicos causados pelo crescimento do útero, os níveis elevados de progesterona contribuem para o atraso do esvaziamento gástrico e maior tempo de trânsito gastrointestinal. A acidez gástrica é aumentada devido ao aumento da produção placentária de gastrina. Juntamente com o tônus do esfíncter esofágico reduzido, provocado por um aumento da progesterona, a incidência da esofagite de refluxo e sintomas de azia é aumentada, afetando entre 50 % a 80 % das gestantes (Tan e Tan, 2013).

Estas mudanças alteram os parâmetros de biodisponibilidade como o pico de concentração sérica e o tempo para concentração máxima dos medicamentos administrados por via oral. As alterações destes parâmetros são especialmente preocupantes para medicamentos que são utilizados em regime de única dose, porque um rápido início de ação é geralmente desejado para estes medicamentos (Costantine, 2014).

Vômitos são sintomas frequentes na gestação e possuem um efeito profundo sobre a absorção dos fármacos (Pavek e cols., 2009).

As motilidades gástricas e intestinais também são afetadas, causando trânsito mais lento e contribuindo para a sensação de inchaço e constipação, que são sintomas comuns na gravidez (Carlin e Alfirevic, 2008).

Esta passagem prolongada pode aumentar a absorção de drogas lentamente absorvidas durante a gravidez, enquanto as drogas normalmente absorvidas podem mostrar atraso na sua absorção (Pavek e cols., 2009).

A concentração sérica de fosfatase alcalina (derivada da placenta) aumentam acima do normal durante o quinto mês de gestação e continua a aumentar até duas a quatro vezes o valor normal (Chesnutt, 2004). Testes de função hepática têm valores mais baixos na gestação por causa da hemodiluição; albumina, transaminases, gama-glutamil transferase e bilirrubinas tem queda de aproximadamente 20% no seu valor (Girling, 2004).

As alterações hepáticas e pancreáticas desencadeadas pela gravidez são eminentemente funcionais e relacionadas ao metabolismo energético e às modificações na excreção de substâncias, secundárias ao hiperestrogenismo gestacional (Zugaib e cols., 2016).

Alterações na atividade de biotransformação hepática materna, que são principalmente dependentes de hormônios, também contribuem para alterações na farmacocinética em mulheres grávidas (Pavek e cols., 2009).

O citocromo P 450 (CYP450) representa uma família de enzimas hepáticas, e é uma das principais vias do metabolismo de muitas drogas. Devido ao aumento dessas enzimas na gestação, a degradação de seus

substratos, que podem ser medicamentos, é também aumentada, exigindo um ajuste da dose (Costantine, 2014).

1.1.6. Sistema Hematológico

O volume plasmático aumenta em 30-50%, em torno de 1200-1300 ml na gravidez. Em gestações gemelares o aumento do volume plasmático é ainda maior e pode ser tão elevado como 70%. O conteúdo de água corporal total aumenta em torno de 6,5 a 8 litros. O aumento dos níveis de estradiol resulta na ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Isto resulta no aumento da reabsorção de sódio a partir dos rins e retenção de água (Tan e Tan, 2013).

Além da expansão do volume plasmático, há um aumento na produção de células vermelhas do sangue de até 40%, através da eritropoiese. O volume plasmático aumenta proporcionalmente mais do que a massa de glóbulos vermelhos, resultando em uma "anemia fisiológica" de hemodiluição, níveis de hemoglobina de 11 g/dL são considerados fisiológicos (Sanghavi e Rutherford, 2014).

Há aumento na contagem de glóbulos brancos no primeiro trimestre da gestação atingindo um platô aproximadamente na 30ª semana, como resultado de uma eritropoiese medular seletiva. Isto provoca uma leucocitose com desvio para a esquerda devido a glóbulos brancos mais imaturos na circulação. A escala normal para a gravidez é 5.000-12.000/mm³, embora valores como de 15.000 / mm³ não são incomuns. A contagem de plaquetas geralmente cai na gestação possivelmente devido a um efeito de diluição e/ou um aumento no consumo secundário a ativação mediada pelo endotélio. Trombocitopenia

moderada (100.000-150.000/mm³), não possui nenhum significado clínico, e está presente em cerca de 8% das gestações e tem sido denominada “trombocitopenia gestacional” (Carlin e Alfirevic, 2008).

Durante a gravidez há um aumento fisiológico dos fatores de coagulação: I (fibrinogênio), V, VII, VIII, IX e XII; e uma queda em alguns anticoagulantes endógenos: antitrombina, proteína S, proteína C ativada. Combinado com a vasodilatação fisiológica da gravidez, estas modificações aumentam o risco de tromboembolismo (Girling, 2004).

1.1.7. Sistema Endócrino

A endocrinologia da gravidez envolve alterações endócrinas e metabólicas, como consequência de alterações fisiológicas feto-placentárias entre mãe e feto. As grandes mudanças nos hormônios maternos e suas proteínas de ligação complicam a avaliação do nível normal da maioria dos hormônios durante a gestação (Rasmussen e Mathiesen, 2011). As adaptações endócrinas e metabólicas do organismo materno visam garantir o aporte nutricional para o desenvolvimento de um feto saudável, de termo e com peso adequado. Para que isto ocorra, uma variedade de transformações funcionais das glândulas maternas irá coexistir com um novo órgão que apresenta importante função endócrina: a placenta (Zugaib e cols., 2016).

A produção placentária de substâncias similar aos hormônios maternos gera um novo equilíbrio dos eixos hipotálamo hipófise adrenal, ovário e tireoide (Zugaib e cols., 2016).

A gravidez está associada com um aumento da exigência de secreção hormonal pela tireoide, durante as primeiras semanas após a concepção. Para

esta maior demanda ocorrer, a gravidez induz uma série de alterações fisiológicas que afetam a função da tireoide e, conseqüentemente, os testes de função glandular (Maciel e Magalhães, 2008). A gravidez é, portanto, um estado de estimulação excessiva da tiroide, levando a um aumento no tamanho da glândula em 10% em áreas suficientes iodo na dieta e em 20-40% em regiões deficientes em iodo. Além disso, seguindo as mudanças fisiológicas e hormonais causadas pela gravidez e pela gonadotrofina coriônica humana (HCG) a produção de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) aumentam até 50% levando a aumento de 50% na necessidade de ingestão diária de iodo, enquanto os níveis de hormônio tireoestimulante (TSH) são reduzidos, especialmente no primeiro trimestre (Nazarpour e cols.,2015).

Os principais eventos relacionados a tireóide que ocorrem durante a gravidez são: (I) aumento marcado dos níveis de globulina de ligação de tiroxina sérica (TBG); (II) a estimulação direta da tireoide materna glândula por níveis elevados de HCG; (III) modificações no metabolismo periférico dos hormônios da tireoide; (IV) mudanças no pool de iodo materno (Giacobbe e cols., 2015).

Ao avaliar os testes de função da tireoide em mulheres grávidas, é importante ter em mente que os intervalos de referência laboratoriais fora do período gestacional não se aplicam. No primeiro trimestre, o HCG atua como um estimulador de receptores de TSH da tireoide. Portanto, os níveis hormonais de TSH são geralmente baixos quando os níveis de HCG são altos. Após as 10-12 semanas de gestação, quando os níveis de HCG caem os de TSH voltam a se elevar. Por outro lado, os níveis de T4 livre no soro são mais elevados quando os níveis de HCG também são elevados e tendem a cair mais

tarde na gravidez. Os níveis de estrogênio séricos elevados em mulheres grávidas fazem aumentar os níveis de TBG e, assim, aumentar a T3 total (não livre) e os níveis de T4 em circulação, começando no início da gestação. O uso de intervalos específicos por trimestre para os valores da função da tireoide é recomendado. Em geral, TSH é o indicador mais sensível do estado da função tireoidiana na gestação (Pearce, 2015).

Na hipófise ocorre aumento de volume da glândula às custas de hipertrofia e hiperplasia da sua porção anterior, em especial os lactotrófos, geradas pela ação estimulante do estrógeno (Zugaib e cols., 2016).

Os níveis de ACTH aumentam progressivamente, devido à produção tanto pela hipófise como pela placenta. Por outro lado, a produção placentária de esteroides sexuais leva ao decréscimo da secreção de gonadotrofinas hipofisiárias (Zugaib e cols., 2016). A placenta secreta grandes quantidades de hormônio liberador de corticotropina (CRH), tanto na circulação materna quanto na fetal durante a gravidez (Goland e cols., 1992). Levando a aumento da secreção materna, pela pituitária, de ACTH. As glândulas adrenais maternas durante a gravidez tornam-se gradualmente hipertróficas (Mastorakos e Ilias, 2003).

Apesar do aumento dos níveis plasmáticos de CRH e ACTH, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é protegido por um concomitante aumento fisiológico na proteína de ligação ao CRH. O aumento fisiológico da CRH/ACTH durante a gravidez provoca uma ligeira elevação dos níveis de cortisol (soro, saliva e urina). No entanto, a secreção de cortisol mantém-se pulsátil e no ritmo circadiano habitual, mesmo durante o terceiro trimestre quando o cortisol atinge

os níveis máximos (Bronstein e cols., 2015). A gravidez é um estado transitório, mas fisiológico, de hipercortisolismo (Mastorakos e Ilias, 2003).

O aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona faz da gestação um período de hiperaldosteronismo. O hiperaldosteronismo relativo, por sua vez, mantém o balanço eletrolítico de sódio, de acordo com as alterações do volume plasmático (Zugaib e cols., 2016).

A função endócrina ovariana está relacionada com a produção de progesterona pelo corpo lúteo. Sua importância se limita até a sétima semana de gravidez, pois está associada com a manutenção da gestação até o período em que o trofoblasto cresce suficientemente para sua autonomia hormonal (Zugaib e cols., 2016).

1.2 Farmacocinética e Farmacodinâmica

1.2.1 Aspectos Conceituais

Farmacocinética é a ciência que explora os fatores determinantes da relação entre as doses dos fármacos e as concentrações, de acordo com o tempo em seus locais de ação (Hardman e Limberd, 2012).

As alterações fisiológicas durante a gravidez podem afetar os parâmetros farmacocinéticos para os fármacos administrados durante este período. Os quatro principais processos em que consiste a farmacocinética são a absorção, distribuição, metabolismo e excreção, e todos podem ser influenciados (McCormack e Best, 2014).

Assim, compreender as propriedades farmacocinéticas específicas das drogas e variações específicas na gestação permite melhorias nas estratégias

de tratamento e nas dosagens, o que pode melhorar a eficácia e limitar os riscos maternos e fetais (Feghali e cols., 2015).

A farmacodinâmica, por sua vez, se preocupa com as relações entre a concentração de fármacos em seus locais de ação e a amplitude do efeito obtido. É o estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos e seus mecanismos de ação (Hardman e Limberd, 2012).

A gravidez induz mudanças fisiológicas bem conhecidas que podem alterar a farmacocinética das drogas. Além disso, alterações hormonais e a fisiologia da placenta podem afetar a farmacodinâmica das drogas (Ansari e cols., 2016).

1.2.2. Principais mecanismos alterados na gestação

Absorção

A absorção do fármaco é o movimento do medicamento a partir do local de administração para a circulação sistêmica. Absorção é geralmente caracterizado como a biodisponibilidade, a fração ou porcentagem de fármaco ativo que atinge a circulação sistêmica intacta, por qualquer via (Feghali e cols., 2015).

A absorção de drogas, administradas por via oral, pode estar diminuída devido às náuseas e vômitos que ocorrem no início da gravidez. Isto resulta em menores concentrações de droga no plasma (Costantine, 2014).

Durante a gravidez, a absorção gastrointestinal de drogas também pode ser alterada devido a alterações na secreção gástrica e motilidade. Alterações no pH gástrico influenciam o grau de ionização e solubilidade de diversos

fármacos; assim, a sua taxa de absorção, tempo até ao pico de concentração e a magnitude do pico de concentração podem ser modificados. Uma redução da motilidade gástrica também pode diminuir a taxa e limitar a extensão da absorção da droga, atrasando a entrada no intestino delgado. Além disso, a biodisponibilidade da droga pode ser reduzida devido à inativação como resultado de uma exposição prolongada ao meio ácido gástrico, ou do metabolismo do medicamento pela parede do intestino. Por outro lado, também é possível que uma maior absorção da droga possa resultar da diminuição da motilidade intestinal e um aumento no tempo de trânsito intestinal (Mitani e cols., 1987).

. A vasodilatação e o maior débito cardíaco elevam a perfusão sanguínea periférica. Portanto, uma absorção mais rápida ocorre após administração transdérmica, intranasal, intravaginal, subcutânea e epidural. Porém concentrações plasmáticas mais baixas relatadas após administração subcutânea de heparina, por exemplo, durante a gravidez podem ser devido o maior volume de distribuição. As concentrações plasmáticas após administração epidural podem ser comparáveis aos observados após injeção intravenosa, como por exemplo, no caso de meperidina. Ao final da gestação, a perfusão de sanguínea nos membros inferiores diminui o que podem causar declínio na absorção da droga após administração intramuscular (Pavek e cols., 2009).

Distribuição

Após absorção ou administração na circulação sistêmica, o fármaco distribui-se nos líquidos intersticial e intracelular, processo que reflete diversos fatores fisiológicos e propriedades físico-químicas específicas de cada fármaco.

O débito cardíaco, o fluxo sanguíneo regional e o volume tecidual determinam a taxa de liberação e quantidade potencial de fármaco distribuída para os tecidos (Hardman e Limberd, 2012).

Em geral, devido ao aumento do volume plasmático e diminuição das proteínas de ligação pode haver alteração no volume de distribuição da droga (Anderson e Carr, 2009).

O aumento no volume plasmático produz aumento do volume de distribuição para drogas hidrossolúveis, portanto a gestação pode estar associada a um menor pico plasmático e uma menor concentração da droga, se a dose administrada não for alterada (Ansari e cols., 2016).

A concentração de albumina sérica diminui cerca de 30%, conseqüentemente a fração livre, não ligada a proteínas, das drogas aumentam consideravelmente (Ke e cols, 2014; Ansari e cols., 2016).

Metabolismo

Metabolismo das drogas envolve modificações químicas através de sistemas enzimáticos específicos. Para algumas medicações administradas como pró-drogas inativas, o metabolismo é necessário para converter em um componente ativo. Para a maioria das drogas o metabolismo atua diminuindo a atividade do fármaco. O fígado é responsável pelo metabolismo da maioria das drogas. Outros órgãos envolvidos são intestino e placenta que também podem contribuir para o *clearance* de certas drogas (Feghali e cols., 2015).

A taxa e a extensão da biotransformação química das drogas dependem de fatores como fluxo sanguíneo hepático, presença de sistemas de enzimas metabolizadoras, regulação hormonal e temperatura. O metabolismo das

drogas durante a gravidez pode estar alterado devido a elevação de hormônios endógenos os quais podem estimular os sistemas microssomais das enzimas hepáticas (Mitani e cols., 1987).

O metabolismo hepático das drogas, através da fase I (oxidativa) e da fase II (conjugação), é alterado durante a gravidez. A enzima CYP3A4 do citocromo P 450 representa uma importante via de metabolização para muitos medicamentos usados em mulheres grávidas, incluindo nifedipina, carbamazepina, midazolam e antirretrovirais. A atividade e a quantidade de CYP3A4 são aumentadas durante a gravidez e aumentos correspondentes foram demonstrados na depuração dos seus substratos. Os níveis de CYP2D6 também aumentam durante a gravidez com os correspondentes aumentos no metabolismo dos substratos, incluindo o dextrometorfano, a fluoxetina, e nortriptilina. Em relação a fase II, a atividade de enzimas de conjugação importantes, tais como UGT1A4 é alterada durante a gravidez. A depuração oral da lamotrigina, que é substrato da UGT1A4, durante a gestação, particularmente quando tomado como monoterapia, é significativamente mais elevada do que antes da gravidez. A capacidade metabólica de fase I e II enzimas na gravidez é ainda melhorada por um aumento significativo no fluxo sanguíneo hepático, que serve para aumentar a quantidade de droga disponível para o fígado para metabolismo. É importante observar que nem todas as alterações ao metabolismo da droga em resultado da gravidez, por exemplo, os níveis de cafeína no plasma aumentam em todo o período gestacional (Anger e Piquette-Miller, 2008).

Excreção

As alterações no fluxo sanguíneo renal e nas taxas de filtração glomerular podem alterar a eliminação renal dos xenobióticos (Mattison e cols., 1991).

Certas drogas e seus metabolitos que são preferencialmente excretados pelos rins são eliminados mais rapidamente durante a gestação, resultando em concentrações subterapêuticas se utilizadas na mesma dosagem que mulheres não-grávidas (Frishman e cols., 2012).

Durante a gestação há um aumento em 50-80% no fluxo sanguíneo renal, o que pode corresponder a um aumento de 40-65% na filtração glomerular. Este aumento no *clearance* renal pode ter notável efeito nas drogas que são eliminadas pelos rins. Aumento nas taxas de eliminação em torno de 20-60% tem sido reportado para ampicilina, cefuroxime, cefazolina, atenolol, digoxina, lítio e muitas outras drogas (Anger e Piquette-Miller, 2008).

Mecanismos Placentários

A Placenta é um órgão chave no crescimento e desenvolvimento fetal porque controla a exposição mãe-feto de nutrientes e hormônios. Ela também interfere na exposição fetal às drogas pela expressão de transportadores ativo de membrana e enzimas metabolizadoras de xenobióticos (Prouillac e Lecoecur, 2010).

A maioria das drogas que entram na circulação materna podem atravessar a placenta. A placenta é permeável a moléculas hidrofóbicas, não ionizadas de menos de 600 daltons que a atravessam através de difusão simples. A passagem através da barreira placentária depende do gradiente de concentração materno-fetal, da área de superfície, espessura das membranas

placentárias e das características físicas e químicas das moléculas de difusão. Outros parâmetros que podem influenciar a difusão simples da placenta incluem o pH sangue materno e fetal e a quantidade de proteínas de ligação do plasma no sangue materno e fetal (Unadkat e cols., 2004). Para outros substratos, a placenta facilita o transporte materno-fetal através da expressão de diversos transportadores, os quais são específicos para substratos endógenos, porém componentes exógenos também podem interagir com eles (Feghali e cols., 2015).

A placenta humana contém uma maquinaria enzimática responsável por reações de fase I e de fase II. Vários citocromos da família dos CYP450, incluindo CYP1, CYP2, e CYP3, foram isolados a partir da placenta. Estas proteínas são, em grande parte, responsáveis pela detoxificação de drogas e toxinas. No entanto, os membros e a quantidade de CYP450 podem variar em função do desenvolvimento da placenta, duração da gestação, e o estado de saúde materno. Expressão e atividade de enzimas do CYP450 declinam ao longo da gestação (Prouillac e Lecoœur, 2010).

A presença de enzimas metabólicas na placenta pode contribuir para a barreira de proteção, metabolizando compostos tóxicos antes que eles atinjam o feto, ou pode exacerbar a toxicidade fetal através da geração de metabolitos reativos. O metabolismo placentário é pensado para regular o fornecimento de nutrientes para o feto. Transportadores de drogas são partes integrantes deste mecanismo de defesa através do transporte seletivo da remoção de substratos tóxicos, controlando, assim, o ambiente químico do feto. Esta função de proteção do transportador, enquanto benéfica para o feto, também apresenta uma barreira na entrega do fármaco ao feto. Transportadores tais como

glicoproteína-P ativa o efluxo de drogas do compartimento fetal, diminuindo as concentrações da droga no feto. Em contraste, os transportadores de influxo de drogas irão aumentar a exposição do feto às substâncias (Unadkat e cols., 2004).

1.3 Toxicidade dos fármacos na gestação

Teratogenicidade

Um agente teratogênico é definido como qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que, estando presente durante a vida embrionária ou fetal produz uma alteração na estrutura ou função da descendência (Freitas e cols., 2011).

Os defeitos congênitos podem ter origem através de vários mecanismos e podem ser causados por uma variedade de exposições, incluindo medicamentos (van Gelder e cols., 2014). Os defeitos congênitos são uma importante causa de mortalidade infantil e a etiologia destes são muitas vezes desconhecidos. Podem haver muitos fatores envolvidos, por exemplo, genética, agentes ambientais, medicamentos, doenças. Um processo patogênico pode resultar da exposições a diferentes fármacos, mas também depende de fatores como idade gestacional, duração da exposição, dose da exposição e susceptibilidade genética (van Gelder e cols., 2010).

A prescrição de medicamentos na gestação é uma situação de risco-benefício incomum. Medicamentos que podem beneficiar ou salvar a vida da mãe podem causar danos fetais, inclusive a morte. Atualmente existem aproximadamente 20 medicamentos ou classes de medicamentos que são

conhecidas por causar defeitos congênitos em humanos. Apesar de poucas drogas serem reconhecidas como causadoras de defeitos congênitos nos seres humanos, a incerteza sobre a segurança de muitas classes de medicações pode levar a uma dificuldade na prescrição de medicamentos para mulheres em idade fértil e gestantes (Webster e Freeman, 2003).

Estudos epidemiológicos sobre a exposição a fármacos na gestação são muito limitados na sua capacidade de detectar efeitos adversos, e a segurança de estudos com animais também devem ser vistos com cautela devido as diferenças entre as espécies (Webster e Freeman, 2003).

A ação de um agente teratogênico sobre o embrião e o feto em desenvolvimento depende de diversos fatores, destacando-se: estágio de desenvolvimento do conceito, relação entre dose e efeito, genótipo materno-fetal, mecanismo patogênico específico de cada agente (Freitas e cols., 2011).

Teratógenos provavelmente agem alterando processos patogênicos específicos, levando a morte celular, alterando o crescimento dos tecidos, causando diferenciação celular anormal ou alterando o desenvolvimento normal. O mecanismo pelo qual a maior parte dos teratógenos alteram estes processos é desconhecido. Mecanismos presumidos de vários agentes foram inferidos de observações clínicas e pesquisas com animais. Alguns teratógenos podem alterar um ou mais destes processos e combinações de drogas podem ser aditivos. Dois mecanismos já estabelecidos de teratogênese são, por exemplo, as alterações do metabolismo do ácido fólico e a produção de substâncias oxidativas intermediárias (Cunningham e cols., 2016).

i. Classificação FDA

Até hoje, a identificação dos teratógenos para humanos é realizada principalmente pela observação inicial de clínicos atentos, na prática médica diária, por meio de relatos de caso (Schuler-Faccini e cols., 2011).

Considerando-se que a bibliografia sobre teratogenicidade é muito ampla, encontra-se disseminada em diversos tipos de revistas científicas e precisa ser constantemente atualizada, surgiram em diversos países da Europa e América do Norte serviços especializados em dar este tipo de informação a médicos e pacientes em geral. Estes serviços difundiram-se especialmente durante a década de 1980 e apresentam-se também como importantes fontes de dados para investigação sobre potencial teratogênico de diversos agentes, por meio de exame dos recém-nascidos de mães expostas. No Brasil, existe uma rede nacional, o Sistema Nacional de Informações sobre Agentes Teratogênicos (SIAT), operando desde 1990 com serviços em várias cidades do país (Schuler-Faccini e cols., 2011).

A fim de auxiliar os médicos, muitas autoridades internacionais de autorização do uso de medicamentos fornecem um sistema de classificação de risco, tais como as categorias de segurança na gravidez do *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos. Suas principais limitações estão na sua brevidade categórica e no fato de que eles deixam para o prescritor avaliar o benefício potencial da droga. No entanto, eles servem para destacar algumas drogas que podem estar em uso comum na prática geral, mas que devem ser evitadas durante a gravidez. Prescritores precisam estar cientes de que as classificações de risco são subjetivas, por exemplo, apenas um quarto, de 236 drogas comuns, foram colocadas na mesma categoria de risco nos Estados Unidos e na Suécia. Além disso, as classificações são amplas, por exemplo, o

benefício da segurança da carbamazepina sobre o valproato de sódio é amplamente aceito, mas ambos são classificados como D - evidência positiva de risco fetal. Classificações servem como uma referência útil, mas fornecem dados insuficientes para basear as escolhas de uma prescrição segura (Freyer, 2008).

De acordo com o FDA, as bulas das medicações deveriam conter uma seção sobre gravidez que categoriza a medicação com base no risco fetal derivado a partir de dados humanos e animais. Esta instituição utiliza na gravidez o sistema de classificação por letras: A, B, C, D ou X.

A- Ausência de efeitos adversos em humanos. Ex: levotiroxina

B- Ausência de efeitos em humanos, porém com efeitos adversos em animais OU Sem efeitos em animais e sem dados em humanos Ex: metformina

C- Efeitos adversos em animais sem dados em humanos OU sem dados avaliados em animais ou humanos Ex: sertralina

D- Efeitos adversos demonstrados em humanos OU efeitos adversos em animais com forte suspeição de efeitos em humanos Ex: fenitoína

X- efeitos adversos em humanos ou animais sem indicação do uso durante a gestação. Ex: isotretinoína (Sharma e cols., 2008).

A maioria das drogas não é estudada em mulheres grávidas antes de obter a aprovação do FDA. A falta de dados disponíveis na gravidez está relacionada com preocupações de ética em pesquisa, o medo de lesões relacionadas com a droga para a mãe e o feto, bem como o processo associado, provavelmente também tem desencorajado laboratórios de realizar pesquisas clínicas. Como resultado, a classificação dos riscos da gravidez,

muitas vezes é avaliada exclusivamente a partir de estudos de reprodução em animais e dados de vigilância pós-comercialização. Esta abordagem atrasa o progresso no desenvolvimento de medicamentos para as mulheres grávidas, e também podem ocorrer erros. Por exemplo, estudos toxicológicos desenvolvidos em animais com a talidomida apresentaram resultados variáveis dependendo das espécies estudadas, e assim a predição de toxicidade em humanos foi erroneamente avaliada (Gonzalez e cols., 2015).

Esta atual classificação para drogas na gestação é, provavelmente, uma melhoria em relação ao que existia anteriormente. O tradicional aviso de que ". . . a segurança na gravidez não foi estabelecida, portanto, os riscos devem ser pesados contra os benefícios. . ." não fornece uma orientação clara para tudo. Porém, a noção que o sistema A, B, C, D, X de alguma forma fornece uma gradação de risco reprodutivo nas categorias, está equivocada. Juntamente com a má qualidade dos dados publicados sobre drogas e embriotoxicidade, o prescritor é forçado a tomar a decisão sobre qual droga prescrever sem uma ideia clara do que poderia acontecer para o feto. O FDA reconheceu estes problemas que são enfrentados pelos médicos e está trabalhando para alterar ou substituir os atuais regulamentos de classificação na gravidez (Doering e cols., 2002).

Recentemente o FDA lançou Pregnancy and Lactation Labeling Rule – PLLR - regra de rotulagem para gravidez e lactação, que entrou em vigor em 30 de junho de 2015. O PLLR visa ajudar os médicos a comunicar melhor os riscos e benefícios do tratamento farmacológico aos pacientes durante a gravidez e lactação. A mais notável mudança do PLLR é que ele visa abolir a gravidez categorias A, B, C, D e X, que têm sido aplicadas desde 1979. No

lugar dessas categorias serão individualizados resumos narrativos para cada medicamento que incluem riscos do uso de uma droga durante a gravidez e lactação, uma discussão dos dados de suporte desse resumo, e as informações relevantes para ajudar os provedores de cuidados de saúde a fazerem a decisão para a prescrição e aconselhar as mulheres sobre o uso de drogas durante a gravidez e lactação. As informações detalhadas nas novas sínteses narrativas também podem tornar o processo de tomada de decisão entre pacientes e médicos mais complexos e morosos. Os novos rótulos vão exigir que os médicos leiam e compreendam os riscos potenciais de um medicamento, mas também interpretar um resumo da literatura que suportam esses riscos. Os médicos devem, então, formular uma maneira concisa de explicar riscos para os pacientes antes da tomada de uma decisão de iniciar uma medicação. O desafio de explicar probabilidades de risco aos pacientes é bem conhecido, e não existe um formato universalmente aceito para fazê-lo (por exemplo, frequências, porcentagens, redução de riscos, gráficos, etc). Estes obstáculos provavelmente vão empurrar os médicos a desenvolver novas formas de se engajar de forma coerente e eficiente os pacientes nas tomadas de difíceis decisões (Danesh e Murase, 2015).

1.4. Infecções na gestação

A mulher grávida está particularmente suscetível a um grande número de doenças infecciosas. O manejo destas infecções que incluem infecção do trato urinário, vírus da imunodeficiência humana e doenças sexualmente transmissíveis, pode ser mais complexo durante a gestação; enquanto algumas

infecções não trazem um grande risco à saúde materna, elas podem impactar no desenvolvimento fetal e neonatal (Adler e Lambert, 1995).

Existem evidências que a resposta imune adaptativa está diminuída, o que explica a potencial redução do clearance viral. Evidências também sugerem uma resposta inata exacerbada, o que pode representar um mecanismo imune compensatório para proteger a gestante e o feto e poderia diminuir a suscetibilidade a infecções iniciais (Sappenfield e cols., 2013).

Um dos enigmas mais intrigantes em imunologia moderna envolve o "paradoxo da gravidez", na qual a tolerância imunológica aos antígenos fetais derivados do pai é alcançada, apesar de uma defesa materna aparentemente adequada contra a infecção. Com 50% do seu material genético derivado de seu pai, a susceptibilidade do feto a rejeição pelo sistema imune materno é semelhante à susceptibilidade de um órgão transplantado. As evidências indicam que o sistema imune materno pode tolerar antígenos fetais por suprimir a imunidade mediada por células, mantendo a imunidade humoral normal. Estas alterações são conhecidas por ocorrer localmente na interface materno-fetal, mas podem também afetar as respostas imunes sistêmicas à infecção. Embora as mulheres grávidas não sejam imunossuprimidas, no sentido clássico, alterações imunológicas da gravidez podem induzir um estado de maior susceptibilidade a certos patógenos intracelulares, incluindo vírus, bactérias intracelulares e parasitas (Jamieson e cols., 2006).

Uma ampla variedade de doenças infecciosas de origem viral, fúngica, bacteriana ou parasitária podem ocorrer durante a gravidez. Os altos níveis de estrógeno durante a gravidez estão associados a uma deficiência da imunidade

celular materna. Conseqüentemente, a aquisição, a apresentação clínica e curso de doenças infecciosas podem estar alterados em mulheres grávidas. Algumas doenças infecciosas podem ter conseqüências graves para a gestante ou fetos, incluindo malformações congênitas. Considerações específicas são necessárias para o manejo, porque a terapia farmacológica pode ser prejudicial para a mãe ou o feto. Na ausência de estudos controlados na gravidez, as recomendações de tratamento dependem de estudos com animais, experiência clínica publicada, relatos de casos e opiniões de especialistas (Müllegger e cols., 2016).

As infecções mais comuns durante a gravidez são as que acometem o trato urinário, incluindo pielonefrite (Bookstaver e cols., 2015); Outras infecções frequentes na gestação incluem pneumonia adquirida na comunidade, corioamnionite e doenças sexualmente transmissíveis (Dashe e Gilstrap, 1997).

Infecção do trato urinário é uma complicação comum da gestação. Quando se apresenta na forma sintomática ocorre em torno de 1 a 2 % das gestantes, enquanto que a bacteriúria assintomática tem sido reportada em 2 a 13% das mulheres grávidas (Lee e cols., 2008). Destas pacientes aproximadamente 30% desenvolverão pielonefrite, se não tratadas adequadamente (Duarte e cols., 2008).

Doenças sexualmente transmissíveis durante a gestação podem trazer graves sequelas incluindo aumento das taxas de abortamento e mortalidade neonatal, corioamnionite, baixo peso ao nascimento, parto prematuro e ruptura prematura das membranas e infecções congênitas. Doenças sexualmente transmissíveis e corioamnionite têm sido associadas a um aumento das taxas

de transmissão vertical de HIV. Portanto o controle destas patologias é uma prioridade de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento, onde as taxas destas infecções são altas (Gray e cols., 2001).

Pneumonia na gestação é frequentemente mais virulenta e possui uma mortalidade mais alta que na população de não gestantes. O espectro de patógenos é similar ao das pacientes não gestantes e o manejo também não difere. Comorbidades maternas incluindo asma, anemia e terapia imunossupressora aumenta o risco de adquirir pneumonia. Pneumonia grave pode levar a parto pré-termo e a baixo peso ao nascimento. Existe um aumento no risco de complicações maternas graves, incluindo falência respiratória. Pneumonia adquirida na comunidade é mais comumente causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Mycoplasma pneumoniae* (Stone e Nelson-Piercy, 2007).

As doenças diarreicas são um importante problema de saúde pública. Diarreia é uma alteração no movimento normal do intestino caracterizada por aumento no teor de água, volume ou frequência das fezes. A diminuição da consistência e aumento na frequência de evacuações maior que 3 vezes ao dia têm sido muitas vezes utilizada como definição para investigações epidemiológicas. Adicionalmente, o quadro que ocorre com duração menor que 14 dias é considerado agudo (Guerrant e cols., 2001).

Conforme dados da OMS e da UNICEF, existem cerca de 2 bilhões de casos de doenças diarreicas no mundo por ano (Farthing e cols., 2013). As infecções intestinais associadas a quadros diarreicos são a segunda causa de morte de origem infecciosa em todo o mundo. Nos países em desenvolvimento estima-se a ocorrência de quatro a 10 episódios por habitante/ano. As

gastroenterites bacterianas são a segunda causa de morte em menores de cinco anos (Morais e Castro, 2014).

Embora a mortalidade associada a doenças diarreicas tenha diminuído progressivamente em todo o mundo, a morbidade da doença tem aumentado ligeiramente nos últimos anos. Existem dois tipos principais de diarreia: infecciosa e não infecciosa. Diarreia infecciosa é geralmente um sintoma de infecção gastrointestinal causada por uma variedade de bactérias, vírus ou parasitas. A diarreia não infecciosa é causada por muitos fatores, incluindo doenças imunes e transplante renal. É muito importante classificar corretamente os casos de diarreia porque o diagnóstico pode alterar tanto o tratamento, quanto as medidas de prevenção e controle (Jia e cols., 2016).

A maioria dos casos de diarreia aguda é causada pela infecção por um enteropatógeno viral, bacteriano ou parasitário, geralmente transmitido pela via fecal-oral (Wald, 2003). As doenças infecciosas gastrointestinais, principalmente as síndromes diarreicas não são, em geral, amplamente discutidas nos livros-texto de medicina materno-fetal, embora um grande número de mulheres grávidas sejam afetadas por esta patologia (Acs e cols., 2010).

Poucos estudos têm investigado a prevalência de diarreia na gravidez. Não há evidência convincente de que a patogênese da diarreia em mulheres grávidas seja diferente da população não grávida. Nesses casos, o diagnóstico diferencial é semelhante ao das mulheres não grávidas (Wald, 2003).

Dentre as causas de diarreia *Salmonella sp* e *Shigella sp* estão entre os dois patógenos bacterianos entéricos mais prevalentes (Guerrant e cols., 2011; Zhang e cols., 2014).

Salmonella sp é um bacilo gram-negativo anaeróbio facultativo. Existem muitos tipos de *Salmonella*, que podem ser divididos em duas categorias: *salmonella* tifóide (como a *salmonella thyphi* ou *salmonella paratyphi*, que são transmitidos pelo consumo de água ou comida contaminada, e causam uma doença sistêmica geralmente com pouca ou nenhuma diarreia) e a *salmonella* não-tifóide (maior grupo, geralmente transmitido por contaminação de alimentos com material fecal humano ou animal, ou através da via fecal-oral) (Kotton e Hohmann, 2016).

A infecção por *salmonella* pode causar aborto espontâneo, sepse pós-parto, corioamnionite, bacteremia com infecção transplacentária, abortos sépticos, sepse neonatal e meningite em humanos (Kantso e cols., 2014) Nos seres humanos, as populações de alto risco para infecções por *Salmonella* incluem jovens, idosos, grávidas, pacientes transplantados e indivíduos infectados pelo HIV. Apesar da evidência de aumento da susceptibilidade do hospedeiro imunocomprometido à muitas espécies de *Salmonella*, os mecanismos subjacentes permanecem largamente desconhecidos (Pejic-Karapetrovic e cols., 2007).

Shigella é um gênero de bacilos gram-negativos que causam infecções gastrointestinais em humanos, às vezes com manifestações extra-intestinais. (Ashkenazi, 2004). A infecção por *Shigella* pode ocorrer pela transmissão direta de pessoa a pessoa ou pela contaminação de comida ou água (Goldberg, 2016)

Quatro espécies (sorogrupos) são definidas com base em reações sorológicas ou bioquímicas, a saber, *Shigella dysenteriae*, sorogrupo A; *Shigella flexneri*, sorogrupo B; *Shigella boydii*, sorogrupo C; e *Shigella sonnei*,

sorogrupo D. A classificação de espécies tem implicações terapêuticas importantes porque as espécies diferem tanto na distribuição geográfica quanto na susceptibilidade antimicrobiana. Nos países desenvolvidos, *S. sonnei* é a espécie mais comum; nos países em desenvolvimento, o *S. flexneri* é mais comum, porém com surtos que muitas vezes são causados por *S. dysenteriae* (Ashkenazi, 2004).

O diagnóstico laboratorial, confirmatório é feito através de coprocultura (Morais e Castro, 2014). Este estudo de diagnóstico nas fezes pode ser utilizados, se disponível, em casos de disenteria, doença moderada-grave e sintomas com duração maior que 7 dias para esclarecer a etiologia da doença e possibilitar a terapia específica e direcionada (Riddle e cols., 2016). Porém os custos da coprocultura podem ser reduzidos, melhorando a seleção e testando os espécimes com base na interpretação das informações do caso - como história do paciente, aspectos clínicos, inspeção visual das fezes e período estimado de incubação (Farthing e cols., 2013).

Para diarreia aguda, a manutenção de um volume intravascular adequado e a correção de distúrbios hidroeletrólíticos têm prioridade sobre a identificação do agente causal. A presença de sangue visível nas fezes, em pacientes febris geralmente indica infecção por patógenos invasivos, como *Shigella sp*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella sp* ou *Entamoeba histolytica* e requer tratamento antibiótico adequado (Farthing e cols., 2013).

Os antibióticos tipicamente utilizados para tratar a diarreia infecciosa de forma geral incluem metronidazol, preparações de sulfa, tetraciclina e quinolonas. A maioria destes antibióticos são contra-indicados durante a gravidez. No entanto, casos graves de diarreia infecciosa podem necessitar de

tratamento. Infecções causadas por *Salmonella* SP e por *Shigella* sp podem ter ampicilina como uma opção terapêutica (Bonapace e Fisher, 1998).

1.5. Antibióticos mais utilizados na prática obstétrica

Antibióticos estão entre as drogas mais comumente prescritas para gestante. O uso de antibióticos durante a gravidez varia entre 19,7% na Alemanha e 40,8% nos Estados Unidos. No entanto, o uso de antibióticos durante a gravidez tem desvantagens, por exemplo, ao causar um desbalanço da flora e um aumento do risco de determinados defeitos congênitos. A escolha de um antibiótico na gravidez deve, portanto, ser bem avaliada (de Jonge e cols., 2014).

Além da segurança materna e fetal, existem as mudanças fisiológicas durante a gravidez que podem levar a alterações farmacocinéticas dos medicamentos e isto ocasionar um impacto na antibioticoterapia (Bookstaver e cols., 2015).

AMINOGLICOSÍDEOS:

Amicacina, gentamicina e estreptomicina são os aminoglicosídeos mais comumente prescritos (Bookstaver e cols, 2015). Possuem atividade bactericida contra bactérias gram-negativas, atuando na subunidade ribossomal 30S inibindo a síntese proteica bacteriana (Ward e Theiler, 2008).

Em gestantes e puérperas, a taxa de filtração glomerular pode estar aumentada em 50% ou mais, o que explica o fato da meia-vida da gentamicina

ser de 2,5 a 4 horas em mulheres não grávidas e nas gestantes ou puérperas ser de 1,4 a 1,8 horas (Ward e Theiler, 2008).

Aminoglicosídeos atravessam a placenta e podem resultar em toxicidade, principalmente se administrados no primeiro trimestre da gestação. Relatos de casos de surdez bilateral congênita irreversível, relacionadas ao uso de estreptomicina no primeiro trimestre têm sido descritos, porém outros aminoglicosídeos não foram associados com perda de audição semelhante; No entanto, quando ocorreram alterações auditivas, os sintomas eram leves, sem significância clínica. Estudos em animais, ratos e coelhos, com gentamicina não resultaram em toxicidade fetal. Apesar de alguns relatos de toxicidade, cursos de curta duração de aminoglicosídeos podem ser usados em mulheres grávidas com monitorização cuidadosa se o provável benefício ultrapasse o risco potencial. Possíveis riscos devem ser explicados ao paciente, especialmente no primeiro trimestre. Devido aos riscos especificamente associados com utilização de estreptomicina, este agente deve ser evitado (Bookstaver e cols., 2015).

Gentamicina é o aminoglicosídeo mais utilizado na gestação. Ele é classificado como categoria C pelo FDA e suas principais indicações em obstetrícia é combinado com clindamicina para o tratamento de infecções pélvicas causadas por bactérias aeróbias e anaeróbias ou em monoterapia para tratamento de pielonefrite (Dashe e Gilstrap, 1997).

PENICILINAS

Penicilinas e seus derivados são a classe de antibiótico mais prescrita durante a gestação. Devido ao aumento do volume plasmático e do clearance de creatinina durante a gestação, as concentrações séricas de penicilinas

podem diminuir em torno de 50%, o que requer aumento dose ou da frequência de administração (Bookstaver e cols., 2015).

Não há provas de que as penicilinas sejam teratogênicas em animais ou humanos, portanto são considerados seguros durante a gestação. A informação sobre a combinação de amoxicilina e ácido clavulânico é menor (Vallano e Arnau, 2009). No estudo randomizado ORACLE a amoxicilina associada a ácido clavulânico foi associada com significativo aumento da ocorrência de enterocolite necrotizante (Kenyon e cols., 2001).

CEFALOSPORINAS

Cefalosporinas pertencem à classe dos antibióticos beta-lactâmicos e agem inibindo a síntese da membrana bacteriana. São utilizadas para tratamento de doenças maternas agudas como, por exemplo, infecções do trato urinário ou respiratório de mulheres grávidas (Czeizel e cols., 2001).

Cefalosporinas apresentam diminuição das concentrações plasmáticas em pacientes gestantes devido ao aumento da eliminação renal e, portanto, a dose e as frequências de administração devem ser aumentadas (Bookstaver e cols., 2015).

A transferência transplacentária é alta, atingindo níveis terapêuticos no fluido amniótico e no feto (González e Castro-Diaz, 2014). Como recomendação geral, todas as gerações de cefalosporinas são consideradas seguras, podendo ser usadas em qualquer período gestacional (Cabral e cols., 2011). Na literatura a maioria das cefalosporinas não está associada com defeitos congênitos. Em um estudo da National Birth Defects Prevention Study, retrospectivo de caso-controle com mais de 13000 casos e aproximadamente 5000 controles incluídas na análise mostrou um pequeno aumento do risco de

defeitos do septo atrial (OR=1.9;95%CI, 1.1-3.2) (Crider e cols., 2009). A quarta geração de cefalosporinas, particularmente cefotetan, tem sido associada a anemia imuno-hemolítica severa. Uma boa alternativa, quando pertinente, é optar pelas cefalosporinas de primeira geração como a cefalexina (González e Castro-Diaz, 2014).

CARBAPENÊMICOS

Apresentam um amplo espectro de atividade, incluindo bactérias anaeróbicas e muitos bacilos gram-negativos, exceto *Pseudomonas aeruginosa* e *Actinetobacter sp.* (Sà Del Fiol e cols., 2005).

Há uma escassez de dados sobre o uso de Carbapenêmicos durante a gravidez. Ertapenem e Meropenem são categoria B na gravidez, enquanto imipenem-cilastatina é Categoria C (Bookstaver e cols., 2015).

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e devido ao fato de estudos em animais não serem sempre preditivos da resposta em humanos, estas drogas devem ser utilizadas durante a gravidez apenas se realmente necessárias (Sà Del Fiol e cols., 2005). Devem ser reservadas para mulheres grávidas portadoras de infecções que são resistentes à Penicilina e às Cefalosporinas e utilizados como alternativas limitadas (Bookstaver e cols., 2015).

MONOBACTÂMICOS

Aztreonam é um antibiótico beta-lactâmico monocíclico com ampla atividade contra bacilos aeróbios gram-negativos. O espectro de atividade é semelhante ao dos agentes aminoglicosídeos, mas sem efeitos secundários, tais como, ototoxicidade e nefrotoxicidade. A droga atravessa a placenta, mas

é encontrada em baixas concentrações tanto no soro fetal como no leite materno (Sà Del Fiol e cols., 2005).

Existem dados inconclusivos sobre a segurança durante a gravidez. Dados de maior segurança são de uso no período perinatal, o que o classifica como categoria B na gravidez. Aztreonam deve ser utilizados com precaução durante o primeiro trimestre devido aos dados limitados neste momento (Bookstaver e cols., 2015).

QUINOLONAS

Quinolonas são um grupo de agentes antimicrobianos que atuam pela inibição da síntese de DNA bacteriano. Elas atravessam a barreira placentária e podem potencialmente apresentar efeitos adversos no desenvolvimento fetal (Bar-Oz e cols, 2009).

Normalmente são contra-indicadas durante a gestação a menos que existam razões importantes para o seu uso (Crider e cols., 2009).

Esta classe oferece vantagens significativas em algumas infecções, principalmente em infecções de trato urinário que não são sensíveis a outros agentes (Bar-Oz e cols., 2009).

As quinolonas possuem uma alta afinidade pelo tecido ósseo e cartilaginoso; nos estudos de teratogênese em animais tem se observado artropatia em praticamente todas as espécies estudadas, e em alguns casos com doses e concentrações tissulares dentro da margem terapêutica potencial. Tem-se sugerido que as diferenças farmacocinéticas entre as diferentes quinolonas poderiam se relacionar com diferenças no risco de produzir artropatias. Porém os dados disponíveis não foram conclusivos. Por este motivo desaconselha-se o uso de quinolonas em mulheres grávidas e crianças

(Vallano e Arnau, 2009). No entanto, um estudo prospectivo que avaliou uma coorte de 949 gestantes após a exposição no primeiro trimestre à fluoroquinolonas, não encontrou aumento do risco de defeitos congênitos ou aborto espontâneo. Estes resultados apoiam a recomendação para permitir o uso de fluoroquinolona durante a gravidez em casos de resistência bacteriana ou intolerância aos antibióticos de primeira linha (Padberg e cols., 2014).

O uso destas drogas na gravidez ainda é muito controversa. (Sà Del Fiol e cols., 2005). Os dados de estudos em humanos publicados até o momento, são baseados em estudos mal delineados, tamanho amostral reduzido e sujeitos a vieses de confusão, portanto, os dados ainda não são adequados para suportar seu uso rotineiro na gravidez. Em função do exposto, o uso de fluoroquinolona na gravidez só é recomendado se não houver alternativa (Bookstaver e cols., 2015).

Assim, a utilização desta classe na gravidez deve ser evitada e deve ser utilizada apenas em caso de resistência a primeira e segunda linha de antibióticos (González e Castro-Diaz, 2005). O FDA classifica todas as quinolonas como agentes de categoria C (Sà Del Fiol e cols., 2005).

GLICOPEPTIDEOS

A vancomicina é um glicopolipeptídeo bactericida pois inibe a síntese e a montagem de polímeros de parede celular bacteriana (Dashe e Gilstrap, 1997). A vancomicina é comumente utilizada no tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e é atualmente o antibiótico de escolha para infecções graves causados por organismos gram-positivos multirresistentes, como MRSA, estafilococos coagulase-negativos resistentes à meticilina, e *Enterococcus faecium* (Elyasi e cols., 2013).

Mulheres colonizadas por *Estreptococo* do Grupo B (GBS) resistente à clindamicina e história de anafilaxia, urticária ou angioedema associado à administração de penicilinas ou com alergia à penicilina e uma história de asma, atualmente é recomendado que nestes casos receba 1 grama de vancomicina intravenosa a cada 12 horas durante o trabalho de parto. No entanto, há poucas publicações a respeito da farmacocinética da vancomicina através da placenta para dentro do compartimento fetal (Laiprasert e cols., 2007).

Quando administrado intravenosamente, a droga é metabolizada quase exclusivamente através de filtração renal que encontra-se aumentada na gravidez. A vancomicina cruza a placenta com níveis fetais iguais ao materno, mas o transporte transplacentário é um pouco mais lento em ambas as direções. Em um estudo clínico com 55 pacientes observou-se que níveis terapêuticos séricos de vancomicina podem ser alcançado em mais de 80% das mães e neonatos usando um regime de 20 mg/kg intravenosa a cada 8 horas (com uma dose individual máxima que não exceda 2 gramas) em vez do protocolo padrão de 1 grama por via intravenosa a cada 12 horas (Cheryl e cols., 2014).

Poder ser utilizada na gravidez apesar de haver pouca experiência sobre esta questão. Embora as doses habituais de Vancomicina não representem uma ameaça para o feto, ela ainda é classificada pela FDA como categoria C (Sà Del Fiol e cols., 2005).

MACROLÍDEOS

Os macrolídeos são utilizados para uma grande variedade de infecções, incluindo trato respiratório superior e inferior, gastrointestinal, infecções

cutâneas. Eles são também utilizados para o tratamento de uretrite não gonocócica (Jain e Danziger, 2004).

Eles são a principal alternativa de tratamento em pacientes alérgicos a Penicilina. Infecções urogenitais causadas por micoplasma ou clamídia são comuns em mulheres em idade reprodutiva e são frequentemente tratadas com macrolídeos (Bar-Oz e cols., 2012).

Os antibióticos macrolídeos são subdivididos em eritromicina, o primeiro macrolídeos, e medicamentos não-eritromicina, incluindo claritromicina e azitromicina, que têm menos efeitos sobre o trato gastrointestinal que a eritromicina (Bookstaver e cols, 2015).

Eritromicina é o mais antigo macrolídeos conhecido e apresenta-se nas formulação estearato ou estolato. A concentração plasmática em mulheres grávidas varia de acordo com o estágio de gravidez levando a concentrações sub-inibitórias ou sobre-exposição, o que pode provocar toxicidade para o bebê. A eritromicina passa livremente através da barreira da placenta, resultando em baixa concentração plasmática fetal (5% a 20% da concentração plasmática da mãe). As mulheres grávidas devem evitar a formulação estolato porque provoca hepatotoxicidade em 2% até 10% dos utilizadores, aumento de 2 a 10 vezes a AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) e concentrações de até três vezes o nível de fosfatase alcalina (Sà Del Fiol e cols., 2005).

Os macrolídeos atravessam a placenta, e sua taxa de depuração é mais rápida no final da gravidez (Dinur e cols., 2013).

Dados sobre a segurança dos macrolídeos na gravidez são variáveis. As primeiras associações da exposição à eritromicina, classificada como categoria

B na gravidez, com estenose pilórica e defeitos cardiovasculares na prole ocorreu em 2003, embora mais tarde estudos não corroboraram estes resultados (Bookstaver e cols., 2015).

Um estudo de coorte retrospectivo de base populacional, incluindo mulheres grávidas de 15 a 49 anos, por 10 anos de observação concluiu que o uso de macrolídeos no primeiro trimestre de gravidez não é associado a um aumento do risco de malformações maiores e que a exposição no terceiro trimestre não aumenta os riscos para estenose pilórica ou intussuscepção de uma forma clinicamente significativa (Dinur e cols., 2013).

Em um estudo multicêntrico, caso-controle, em que se analisou a ocorrência de defeitos congênitos, não foi encontrado nenhuma associação entre exposição no terceiro trimestre aos macrolídeos não-eritromicina ou eritromicina e o risco de estenose pilórica ou de outros defeitos congênitos (Lin e cols., 2013).

A azitromicina tem sido considerada segura para uso na gravidez e é Categoria B. Em ratos e camundongos, a azitromicina em doses duas a quatro vezes a dose humana, não foi associada com evidência de lesão fetal. Em uma comparação das mulheres expostas a azitromicina e das expostas a outros antibióticos não-teratogênicos, não foram encontradas diferenças nas taxas de malformações entre os grupos (Bookstaver e cols., 2015).

Em um estudo prospectivo multicêntrico e observacional de 608 mulheres expostas aos macrolídeos não eritromicina (entre eles azitromicina e claritromicina) durante a gestação não encontraram maior risco de malformações, entretanto a azitromicina apresentou resultados borderline de significância (Bar-Oz e cols., 2012).

TETRACICLINAS

As tetraciclina constituem uma família de medicamentos naturais (tetraciclina, oxitetraciclina) e semi-sintéticos (doxiciclina e tigeciclina) derivados de diferentes espécies de *Streptomyces spp.* Atuam inibindo a síntese das proteínas bacterianas pela ligação a subunidade 30S das bactérias (Vicente e Pérez-Trallero, 2010).

Elas são antibióticos de amplo espectro com atividade contra aeróbios e anaeróbios gram-positivos e gram-negativos, rickettsias, micoplasma e clamídia. (Sà Del Fiol e cols., 2005).

As tetraciclina formam um complexo estável com o cálcio no tecido ósseo em formação. Quando utilizada durante o desenvolvimento dentário, como por exemplo, na segunda metade da gestação, pode ocorrer a descoloração dos dentes (Hellgren e Rombo, 2010).

Na gestação são potencialmente prejudiciais devido aos efeitos adversos graves, incluindo teratogenicidade, descoloração permanente dos dentes após a exposição no útero e em crianças com menos de 8 anos de idade e mais raramente hepatotoxicidade fatal nas mulheres grávidas (Cross e cols., 2016).

São consideradas categoria D pelo FDA devido a alteração na coloração dentária e na potencial diminuição do crescimento dos ossos longos (Zugaib e cols., 2016).

Doxiciclina poder oferecer o mesmo risco, mas de acordo com uma revisão nenhuma alteração na coloração dos dentes tem-se documentado em humanos. Não há conhecimento sobre o potencial impacto no feto em crescimento ou sobre a inibição das metaloproteinases, que em teoria pode ser

prejudicial como uma droga quelante de cálcio., porém mais estudos são necessários (Hellgren e Rombo, 2010).

Tetraciclina deve ser usada com extrema cautela (Bookstaver e cols., 2015).

METRONIDAZOL

O espectro de atividade do metronidazol inclui protozoários, bactérias anaeróbias e algumas microaerofilas como actinomyces. É ativo contra praticamente todos os bacilos gram-negativos anaeróbios, *Gardnerella vaginalis* e *H. pylori*. No seu espectro anti-protozoário inclui-se *E. histolytica*, *Giardia lamblia* e *T. vaginalis*. Exerce sua ação antibacteriana e antiprotozoária por desestruturação do DNA (Vicente e Pérez-Trallero, 2010).

O metronidazol é um medicamento classificado como Categoria B pelo FDA, ou seja, estudos em animais não revelaram danos para o feto, porém estudos adequados e bem-controlados com mulheres grávidas não foram realizados. É mutagênico em bactérias e foi cancerígeno em ratos que consumiram doses dietéticas diárias do medicamento. No entanto, estudos em seres humanos tratados com metronidazol oral ou intravaginal não demonstraram evidência de carcinogenicidade ou teratogenicidade. No entanto, preocupações podem persistir sobre o tratamento de mulheres grávidas (Koss e cols., 2012).

Em uma revisão de literatura de 2015 concluiu-se que durante a gravidez o tratamento de vaginose bacteriana e tricomoníase com metronidazol é efetivo e não oferece risco teratogênico (Sheehy e cols., 2015).

NITROFURANTONINA

A nitrofurantoína é um antimicrobiano sintético que tem sido usado há mais de 50 anos. Ele ainda é muito prescrito, principalmente para infecções do trato urinário não complicadas. O mecanismo de ação da nitrofurantoína não é bem compreendido, mas a atividade parece exercer uma redução enzimática dentro da célula bacteriana (Garau, 2008).

As maiores concentrações desta droga ocorrem no trato urinário, com baixas concentrações séricas maternas e fetais. Sua baixa difusão nos tecido faz com que este antibiótico não seja ideal para o tratamento pielonefrite (González e Castro-Díaz, 2014).

Um grande número de mulheres em todo o mundo recebem nitrofurantoína durante a gravidez. Ao longo das últimas três décadas, existem estudos que sugerem que nitrofurantoína não está associada com o aumento do risco teratogênico. Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo de base populacional para avaliar essa possível associação com malformações congênitas, e mostrou que durante o primeiro trimestre de gravidez a exposição a nitrofurantoína não foi associada com maior risco de malformações em geral ou específicas (Goldberg e cols., 2013).

Este fármaco pode induzir a anemia hemolítica, teoricamente, em feto ou recém-nascido, e particularmente naqueles com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase; No entanto, casos deste tipo de toxicidade são raros (Lee e cols., 2008).

Devido a isto, este antibiótico é contra-indicado nas últimas semanas de gestação pois estas reações hemolíticas podem ocorrer porque os sistemas de enzimas dos eritrócitos do neonato não são completamente desenvolvidos (González e Castro-Díaz, 2014).

FOSFOMICINA

A fosfomicina é um antibiótico bactericida que atua como um inibidor da síntese de parede celular bacteriana (Garau, 2008). Possui um amplo espectro de atividade antibacteriana, em particular contra organismos gram-negativos, tais como *Enterobacteriaceae*. Ele surgiu como um agente com taxas de susceptibilidade elevadas (86-100%) para *Escherichia coli* ESBL (Eppes e Clark, 2015).

É excretado quase completamente pelos rins, mantendo altas concentrações de urina mesmo após 2 dias da administração. Isto torna-o adequado para o tratamento de infecções urinárias inferiores (González e Castro-Díaz, 2014).

Tem-se sugerido que a fosfomicina é um antibiótico seguro no tratamento das infecções urinárias nas mulheres grávidas porque não se observou efeitos teratogênicos nos estudos em animais nem em casos de gestantes expostas ao fármaco (Vallano e Arnau, 2009).

Os dados atuais indicam que a fosfomicina é um antibiótico seguro na gestação, sendo classificado como categoria B (González e Castro-Díaz, 2014).

SULFONAMIDAS

As sulfonamidas inibem a enzima responsável pelo metabolismo do folato dos microrganismos, que não ocorre nos seres, pois estes não produzem folato. As sulfonamidas são frequentemente combinadas com o trimetoprim porque atuam sinergicamente: o trimetoprim atua sequencialmente com as sulfonamidas no bloqueio da síntese de folato nas bactérias. As combinações

de sulfonamida-trimetoprim atravessam a placenta, produzindo níveis semelhantes no soro materno e fetal (Czeizel e cols., 2001).

As combinações de sulfonamidas e trimetoprim são utilizadas para tratar uma variedade de infecções causadas por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Esta associação tem sido amplamente indicada para infecções do trato urinário não complicadas em mulheres. Em teoria, as sulfonamidas devem ser evitadas após 32 semanas de gestação devido à sua toxicidade associada em recém-nascidos. As sulfonamidas podem deslocar a bilirrubina dos sítios de ligação à albumina e podem causar icterícia grave levando ao kernicterus (Sivojelezova e cols., 2003).

Em um estudo retrospectivo de coorte de 2001 a 2008 comparando bebês nascidos vivos após a exposição antibacteriana in útero à sulfonamida, no primeiro trimestre com (i) lactentes nascidos vivos expostos a penicilinas e / ou cefalosporinas (grupo de comparação primário) e (ii) crianças nascidas vivas sem exposição antibacteriana (grupo de comparação secundário), e não foram encontradas diferenças no risco de anomalias congênitas (Hansen e cols., 2016).

Vários estudos avaliando a associação de sulfonamidas e defeitos congênitos foram publicados, porém muitos com vieses metodológicos. O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG) se posicionou em 2011 publicando no *Committee Opinion* que as sulfonamidas podem ser prescritas no primeiro trimestre da gravidez se outras terapias antimicrobianas forem consideradas inapropriadas, e que a prescrição de sulfonamidas no primeiro trimestre ainda é considerada adequada, quando não há outros

antibióticos alternativos adequados disponíveis. Gestantes devem realizar o tratamento apropriado para infecções, porque se não tratadas podem levar a complicações maternas e fetais graves. (ACOG, 2011).

Considerando os riscos associados ao uso de fármacos, incluindo antimicrobianos, durante a gestação e a escassez de estudos bem delineados associando o uso de antibióticos com desfechos gestacionais/fetais; considerando também que as doenças diarreicas agudas estão em sétimo lugar nas causas de mortalidade em países de baixa e média renda, mas poucas diretrizes clínicas existem para o diagnóstico e o tratamento de pacientes com suspeita de diarreia infecciosa, denota-se a relevância deste assunto e faz-se necessários mais estudos que abordem esta temática.

1.6. Referências Bibliográficas

Acs N, Bánhidly F, Puhó EH, Czeizel AE. A possible association between acute infectious diarrhoea in pregnant women and congenital abnormalities in their offspring--a population-based case-control study. *Scand J Infect Dis*. 2010 May;42(5):359-67.

Adler H, Lambert JS. Clinical focus: infections in pregnancy. *Hosp Pract* (1995). 2014 Apr;42(2):108-24.

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 494: Sulfonamides, nitrofurantoin, and risk of birth defects. *Obstet Gynecol*. 2011 Jun;117(6):1484-5.

Anderson GD, Carr DB. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of antihypertensive drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(3):159-68.

Anger GJ, Piquette-Miller M. Pharmacokinetic studies in pregnant women. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Jan;83(1):184-7.

Ansari J, Carvalho B, Schafer SL, Flood P. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Drugs Commonly Used in Pregnancy and Parturition. *Anesth Analg*. 2016 Mar;122(3):786-804.

Ashkenazi S. Shigella infections in children: new insights. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2004 Oct;15(4):246-52.

Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O'Brien L, Koren G. The safety of quinolones—A meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Apr;143(2):75-8.

Bar-Oz B, Weber-Schoendorfer C, Berlin M, Clementi M, Di Gianantonio E, de Vries L, *et al*. The outcomes of pregnancy in women exposed to the new macrolides in the first trimester: a prospective, multicentre, observational study. *Drug Saf*. 2012 Jul;35(7):589-98.

Bronstein MD, Machado MC, Fragoso MCBV. Management of pregnant patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015 Aug;173(2):R85-91.

Bonapace ES Jr, Fisher RS. Constipation and diarrhea in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 1998 Mar;27(1):197-211.

Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2015 Nov;35(11):1052-62.

Cabral RD, Kruehl JRP, Sanseverino MTV. Antimicrobianos. In: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Manual de Teratogênese em Humanos. Manuais da FEBRASGO. São Paulo, 2011. v.18. p.45-56.

Carlin A, Alfirevic Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(5):801–823.

Chaliha C, Stanton SL. Urological problems in pregnancy. *BJU Int*. 2002 Mar;89(5):469-76.

Onwuchuruba CN, Towers CV, Howard BC, Hennessy MD, Wolfe L, Brown MS. Transplacental passage of vancomycin from mother to neonate. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:352.

Chesnutt NA. Physiology of normal pregnancy. *Crit Care Clin*. 2004 Oct;20(4):609-15.

Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013 May;20(3):209-14.

Clerici C. Modifications of respiratory function during pregnancy. *Rev Pneumol Clin*. 1999 Oct;55(5):307-11.

Conrad KP and Davison JM. The renal circulation in normal pregnancy and preeclampsia: is there a place for relaxin? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 May;306(10): F1121–F1135.

Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol*. 2014 Apr 3;5:65.

Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects. National birth defects prevention study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(11):978–85.

Cross R, Ling C, Day NP, McGready R, Paris DH. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood – time to rebuild its reputation? *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(3):367-82

Cunningham, F. G. e cols. *Obstetrícia de Williams*. 24. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol*. 2001 Nov-Dec;15(6):637-46.

Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: A population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1289-96.

Danesh M J, Murase JE. The new US Food and Drug Administration pregnancy and lactation labeling rules: Their impact on clinical practice. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug;73(2):310-1.

Dashe J, Gilstrap LC. Antibiotic Use In Pregnancy . *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997 Sep;24(3):617-29.

de Jonge L, Bos HJ, van Langen IM, de Jong-van den Berg LT, Bakker MK. Antibiotics prescribed before, during and after pregnancy in the Netherlands: a drug utilization study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Jan;23(1):60-8.

Dinur AB, Koren G, Matok, Wiznitzer A, Uziel E, Gorodischer R, Levya A. Fetal Safety of Macrolides. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jul;57(7):3307-11.

Doering PL, Boothby LA, Cheek M. Review of pregnancy labeling of prescription drugs: Is the current system adequate to inform of risks? *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Aug;187(2):333-9.

Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM, Cavalli RC. Urinary tract infection in pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008 Feb;30(2):93-100.

Duvekot JJ, Peeters LL. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 1994 Dec;49(12 Suppl):S1-14.

Elyasi S, Khalili H, Hatamkhani S e Dashti-Khavidaki S. Prevention of vancomycin induced nephrotoxicity: a review of preclinical data. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Apr;69(4):747-54.

Eppes CS, Clark SL. Extended-spectrum β -lactamase infections during pregnancy: a growing threat. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Nov;213(5):650-2.

Farthing M, Salam MA, Lindberg G, Dite P, Khalif I, Salazar-Lindo E, *et al*. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Jan;47(1):12-20.

Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2015 Nov;39(7):512-9.

Freitas, F. e cols. *Rotinas em Obstetricia*, 6. Ed, Porto Alegre: Artmed, 2011.

Freyer AM. Drug-prescribing challenges during pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2008 July;18(7):180-6.

Frishman WH, Elkayam U, Aronow WS. Cardiovascular drugs in pregnancy. *Cardiol Clin*. 2012 Aug;30(3):463-91.

Garau J. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum β -lactamases: fosfomicin, nitrofurantoin and tigecycline. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Jan;14 Suppl 1:198–202.

Giacobbe AM, Grasso R, Triolo O, Tonni G, Granese R. Thyroid diseases in pregnancy: a current and controversial topic on diagnosis and treatment over the past 20 years. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Nov;292(5):995–1002.

Girling JC. Physiology of pregnancy. *Anaesth Intensive Care*. 2004 Jul; 5(7):215-8.

Goland RS, Conwell IM, Warren WB, Wardlaw SL. Placental corticotropin-releasing hormone and pituitary-adrenal function during pregnancy. *Neuroendocrinology*. 1992 Nov;56(5):742-9.

Goldberg O, Koren G, Landau D, Lunenfeld E, Matok I, Levy AJ. Exposure to nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy and the risk for major malformations. *Clin Pharmacol*. 2013 Sep;53(9):991-5.

Goldberg MB. Shigella infection: Epidemiology, microbiology, and pathogenesis. Up to Date. 2016. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 28/12/2016.

Gonzalez D, Boggess KA and Cohen-Wolkowicz M. Lessons Learned in Pediatric Clinical Research to Evaluate Safe and Effective Use of Drugs in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015 Apr;125(4):953–958.

González YO, Castro-Diaz D. Antibiotic Considerations for Urinary Tract Infections in Pregnancy. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2014:167–174.

Gray RH, Wabwire-Mangen , Kigozi G, Sewankambo NK, Serwadda D, Moulton LH, *et al*. Randomized Trial of presumptive sexually transmitted disease therapy during pregnancy in Rakai, Uganda. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Nov;185(5):1209-17.

Guerra GC, da Silva AQ, França LB, Assunção PM, Cabral RX, Ferreira AA. Drug use during pregnancy in Natal, Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008 Jan;30(1):12-8.

Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV *et al*. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2001;32(3):331-51.

Hansen C, Andrade SE, Freiman H, Dublin S, Haffenreffer K, Cooper WO, Cheetham TC, Toh S, Li DK, Raebel MA, Kuntz JL, Perrin N, Rosales AG, Carter S, Pawloski PA, Maloney EM, Graham DJ, Sahin L, Scott PE, Yap J, Davis R. Trimethoprim-sulfonamide use during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital anomalies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 Feb;25(2):170-8.

Hardman JG e Limberd LE, editores. Goodman & Gilman, As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª edição, Rio de Janeiro:Mc Graw Hill, 2012.

Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory Physiology in Pregnancy. Clin Chest Med. 2011 Mar;32(1):1-13.

Hellgren U, Rombo L. Alternatives for Malaria Prophylaxis During the First Trimester of Pregnancy: Our Personal View. J Travel Med. 2010 Mar-Apr;17(2):130-2.

Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. Br Heart J. 1992 Dec;68(6):540-3.

Hussein W, Lafayette RA. Renal function in normal and disordered pregnancy. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2014 Jan;23(1):46–53.

Jain R, Danziger LH. The Macrolide Antibiotics: A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Overview. Curr Pharm Des. 2004;10(25):3045-53.

Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. Emerg Infect Dis. 2006;12:1638–43.

Jia L, Lin C, Gao Z, Qu M, Yang J, Sun J, Chen H, Wang Q. Prevalence and factors associated with different pathogens of acute diarrhea in adults in Beijing, China J Infect Dev Ctries. 2016 Nov 24;10(11):1200-1207.

Kantso B, Andersen AM, Molbak K, Krogfelt KA, Henriksen TB, Nielsen SY. Campylobacter, Salmonella, and Yersinia antibodies and pregnancy outcome in Danish women with occupational exposure to animals. Int J Infect Dis. 2014 Nov;28:74-9.

Ke AB, Rostami-Hodjegan A, Zhao P, Unadkat JD. Pharmacometrics in pregnancy: An unmet need. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2014;54:53-69.

Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group. Broad-Spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: The ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. Lancet. 2001 Mar 31;357(9261):979-88.

Koss CA, Baras DC, Lane SD, Aubry R, Marcus M, Markowitz LE, Koumans EH. Investigation of metronidazole useduring pregnancy and adverse birth outcomes. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Sep;56(9):4800-5.

Kotton CM, Hohmann EL. Pathogenesis of Salmonella gastroenteritis. Up to Date. 2016. Disponível em: < <http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 28/12/2016.

Laiprasert J, Klein K, Mueller BA, Pearlman MD. Transplacental Passage of Vancomycin in Noninfected Term Pregnant Women. (Obstet Gynecol 2007;109:1105–10.

Lee M, Bozzo P, Einarson A, Koren G. Urinary tract infections in pregnancy. *Can Fam Physician*. 2008 Jun;54(6):853-4.

Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernández-Díaz S. Safety of macrolides during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Mar;208(3):221.

Ludvigsson JF. Effect of Gastroenteritis During Pregnancy on Neonatal Outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001; 20:843–849.

Maciel LM, Magalhães PK. Thyroid and pregnancy *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008 Oct;52(7):1084-95.

Mastorakos G, Ilias I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Nov;997:136-49.

Matiinson DR, Blann E, Malek A. Physiological alterations during pregnancy: impact on toxicokinetics. *Fundam Appl Toxicol*. 1991 Feb;16(2):215-8.

McCormack SA, Best BM. Obstetric pharmacokinetic dosing studies are urgently needed. *Front Pediatr*. 2014 Feb 11;2:9.

Melo SCCS, Pelloso SM, Carvalho MDB; Oliveira NLB. Uso de medicamentos por gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde. *Acta Paul Enferm* 2009;22(1):66-70.

Mitani GM, Steinberg I, Lien EJ, Harrison EC and Elkayam U. The Pharmacokinetics of Antiarrhythmic Agents in Pregnancy and Lactation. *Clin Pharmacokinet*. 1987 Apr;12(4):253-91.

Morais AC, Castro FMM. Diarreia Aguda. *JBM*. 2014 Março-Abril;102(2).

Müllegger RR, Häring NS, Glatz M. Skin infections in pregnancy. *Clin Dermatol*. 2016 May-Jun;34(3):368-77.

Nazarpour S, Tehrani FR, Simbar M, Azizi F. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med*. 2015 Jul;13(7):387-96.

Ouzounian JG, Elkayam U. Physiologic changes during normal pregnancy and delivery. *Cardiol Clin*. 2012 Aug;30(3):317-29.

Padberg S, Wacker E, Meister R, Panse M, Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, et al. Observational cohort study of pregnancy outcome after first-trimester exposure to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(8):4392–8.

Pavek P, Ceckova M, Staud F. Variation of Drug Kinetics in Pregnancy. *Curr Drug Metab*. 2009 Jun;10(5):520-529.

Pearce EN. Thyroid disorders during pregnancy and postpartum. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015 Jul;29(5):700-6.

Pejcic-Karapetrovic B, Gurnani K, Russell MS, Finlay BB, Sad S, Krishnan L. Pregnancy impairs the innate immune resistance to *Salmonella typhimurium* leading to rapid fatal infection. *J Immunol.* 2007 Nov 1;179(9):6088-96.

Prouillac C, Lecoœur S. The Role of the Placenta in Fetal Exposure to Xenobiotics: Importance of Membrane Transporters and Human Models for Transfer Studies. *Drug Metab Dispos.* 2010 Oct;38(10):1623-35.

Rasmussen UF, Mathiesen ER. Endocrine disorders in pregnancy: Physiological and hormonal aspects of pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Dec;25(6):875-84.

Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:602–622.

Sà Del Fiol SF, Gerenuttil M, Groppo FC. Antibiotics and pregnancy. *Pharmazie.* 2005 Jul;60(7):483-93.

Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation.* 2014 Sep 16;130(12):1003-8.

Sappefiel E, Jamieson DJ, Kourtis AP. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013;2013:752852.

Schuler-Faccini L, Abeche AM, Vianna FSL, Sanseverino MTV. Teratogênese em Humanos. In: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. *Manual de Teratogênese em Humanos. Manuais da FEBRASGO.* São Paulo, 2011. v.18.p.17-22.

Sharma P, Parekh A, Uhl K. An innovative approach to determine fetal risk: the FDA Office of Women's Health pregnancy exposure registry web listing. *Womens Health Issues.* 2008 Jul-Aug;18(4):226-8.

Sheehy O, Santos F, Ferreira E, Berard A. The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence. *Curr Drug Saf.* 2015;10(2):170-9.

Sivojelezova A, Einarson A, Shuhaiber S, Koren G; Motherisk Team. Trimethoprim-sulfonamide combination therapy in early pregnancy. *Can Fam Physician.* 2003 Sep;49:1085-6.

Stone S, Nelson-Piercy C. Respiratory disease in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine.* 2007 May;17(5):140–6.

Tan EK, Tan EL. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013 Dec;27(6):791-802.

Unadkat JD, Dahlin A, Vijay S. Placental Drug Transporters. *Curr Drug Metab.* 2004 Feb;5(1):125-31.

Vallano A, Arnau JM. Antimicrobianos y embarazo. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(9):536–542.

van Gelder MM, van Rooij IA, Miller RK, Zielhuis GA, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum Reprod Update.* 2010 Jul-Aug;16(4):378-94.

van Gelder MM, van Rooij IA, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms associated with prenatal medication exposure. *Therapie.* 2014 Jan-Feb;69(1):13-24.

Vicente D, Pérez-Trallero E. Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(2):122–130.

Wald A. Constipation, diarrhea, and symptomatic hemorrhoids during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003 Mar;32(1):309-22.

Ward K, Theiler RN. Once-daily dosing of gentamicin in obstetrics and gynecology. *Clin Obstet Gynecol.* 2008 Sep;51(3):498-506.

Webster WS, Freeman JA. Prescription drugs and pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2003 Jun;4(6):949-61.

Weiss JP, "Urologic Issues During Pregnancy," *ScientificWorldJournal.* 2004 Jun 7;4 Suppl 1:364-76.

Zhao Y, Hebert MF, Venkataramanan R. Basic obstetric pharmacology. *Semin Perinatol.* 2014 Dec;38(8):475-86.

Zhang J, Wang F, Jin H, Hu J, Yuan Z, Shi W. Laboratory monitoring of bacterial gastroenteric pathogens *Salmonella* and *Shigella* in Shanghai, China 2006-2012. *Epidemiol Infect.* 2014;15:1-8.

Zugaib M, editor. *Zugaib Obstétrica*, 3^a ed, São Paulo: Manole, 2016.

2. Objetivos

Objetivo geral

Contribuir para uma melhor compreensão de opções antimicrobianas para diarreia aguda bacteriana em mulheres, especialmente durante a gravidez.

Objetivos específicos

- a) Determinar, em nosso meio, o perfil de sensibilidade antimicrobiano de *Shigella sp* e *Salmonella sp* em fezes de pacientes com diarreia bacteriana aguda.

- b) Descrever as características clínicas e microbiológicas de mulheres com diagnóstico de gastroenterites devido a infecção por *Salmonella sp* ou *Shigella sp*.

3. Artigo científico redigido em inglês

“Characteristics of bacterial acute diarrhea among women”

Juliane Rocha Castro, Karoline Kronbauer, Jessica Dallé, Mirela Foresti
Jimenez, Cezar W. Riche, Jorge A. Santiago, Vicente Sperb Antonello.

Publicado na Revista “International Journal of Gynecology and Obstetrics”

2016 Mar;132(3):302-4.

Characteristics of bacterial acute diarrhea among women

Abstracte

Objective: To describe the clinical and microbiological characteristics of women presenting with acute gastroenteritis due to infection with *Salmonella spp.* or *Shigella spp.* **Methods:** A cross-sectional retrospective study was conducted using data for patients with specimens positive for *Shigella spp.* and *Salmonella spp.* attending two major women's hospitals in Porto Alegre, Brazil, between January 2003 and July 2014. Women were included if they had symptoms compatible with bacterial acute diarrhea. Isolates were evaluated to determine antimicrobial susceptibility and patient clinical profile. **Results:** Among 45 eligible patients, *Salmonella spp.* was identified in 32 (71%) and *Shigella spp.* in 13 (29%). The highest antimicrobial sensitivity rates were observed for ciprofloxacin and ceftriaxone (n = 44, 98% for both) whereas the greatest resistance rate was seen for ampicillin (n = 20, 44%). Seven (16%) of the women were pregnant. **Conclusion:** Ciprofloxacin, ceftriaxone, and sulfamethoxazole/trimethoprim are suitable choices for the treatment of bacterial acute diarrhea. However, the maternal and fetal safety profile of prescribed medications should be considered when treating pregnant patients.

Keywords: Acute diarrhea; Bacterial acute diarrhea; Pregnancy; Treatment; Women

1. Introduction

Diarrhea is defined as a change in normal bowel movement characterized by increased fecal water content, volume, and/or frequency. Decreased consistency and more than three daily bowel movements have often

been used as the basis for epidemiologic investigations. Furthermore, when this occurs over a period of more than 14 days, the condition is considered acute. Infectious diarrhea is diagnosed when secondary to infectious etiology, frequently accompanied by nausea, vomiting, and/or stomach cramps [1–3].

Bacterial acute diarrhea is one of the most commonly diagnosed infectious conditions in clinical practice, responsible for high morbidity rates worldwide, particularly in low-income countries, where *Salmonella spp.* and *Shigella spp.* are two of the most prevalent enteric bacterial pathogens [1,4]. Despite its diagnosis, resistance rates, and treatment in children being widely reported in the literature [1,2], there is a shortage of information about the condition in adults, especially in high-risk groups such as pregnant women [5]. Therefore, no specific treatment has been established for these cases and the aspects of safety and tolerability have been neglected.

The aim of the present study was to describe the clinical and microbiological characteristics of women treated for acute gastroenteritis from whom clinical specimens of *Salmonella spp.* or *Shigella spp.* were isolated.

2. Materials and methods

A cross-sectional, retrospective, and descriptive study was conducted with data collected from the records of patients treated at two major hospitals within the Unified Health System (Hospital Fêmeina and Hospital Nossa Senhora da Conceição, Grupo Hospitalar Conceição) in southern Brazil between January 1, 2003, and July 31, 2014, with stool or blood specimens positive for *Shigella spp.* or *Salmonella spp.* Women were included if they had symptoms compatible with bacterial acute diarrhea. Given the retrospective nature of the

study, informed consent was not required. The study was approved by the Research Ethics Committee of Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, Brazil, on September 26, 2014 (registration number 35446014.9.0000.5530).

Individual isolates are identified through biochemical methods and microbiological standards using the automated Vitek 2 system (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France). All isolates were serotyped using a commercial serum (Probac do Brasil, São Paulo, Brazil). Minimal inhibitory concentrations of ampicillin, ceftriaxone, ciprofloxacin, and sulfamethoxazole/trimethoprim were determined by Agar dilution in accordance with the recommendations of the Clinical and Laboratory Standards Institute; similarly, susceptible and non-susceptible isolates were defined according to the respective enterobacteria criteria [6].

Statistical analyses were performed through description evaluation with mean and standard deviation for continuous variables and percentages for categorical variables. Prevalences were presented with their respective 95% confidence intervals (CIs). Microsoft Excel for Windows 2011 was used as a database and SPSS version 18 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) for analysis.

3. Results

Among 144 patients with positive specimens, 45 had symptoms compatible with bacterial acute diarrhea. *Salmonella spp.* was isolated in 32 (71%) samples and *Shigella spp.* in 13 (29%). Seven (16%) contained *Shigella sonnei* and 6 (13%) *Shigella flexneri*.

Shigella spp. and *Salmonella spp.* strains were isolated from specimens

obtained from symptomatic women in all age groups (mean age 44 years; range 14–86). Of the 45 patients, 41 (91%) were hospitalized for specific and symptomatic treatment; the mean length of hospital stay was 7 days (range 0–115). Overall, 7 (16%) patients had no comorbidities; 14 (31%) patients had HIV/AIDS, 7 (16%) had malignant tumors, 3 (7%) had diabetes, 5 (11%) were hypertensive, 2 (4%) had liver cirrhosis, and 7 (16%) had other comorbidities. Four (9%) of the patients died, three of whom had HIV and one had a malignant tumor.

Antimicrobial treatment varied among patients, with sulfamethoxazole/trimethoprim being the most predominantly administered antimicrobial (n = 11, 24%), followed by ciprofloxacin (n = 8, 18%), amoxicillin/clavulanic acid (n = 6, 13%), piperacillin/tazobactam (n = 4, 9%), and ceftriaxone (n = 5, 11%). Four (9%) patients were given other antibiotics and 7 (16%) were not treated with antimicrobials.

Antimicrobial sensitivity analysis was performed for all the clinical isolates. The highest sensitivity rates were observed for ciprofloxacin and ceftriaxone (n= 44; 98%, 95% CI 93%–100% for each), followed by sulfamethoxazole/ trimethoprim (n=37; 82%, 95% CI 71%–94%). The greatest resistance was observed for ampicillin (n = 20; 44%, 95% CI 29%–60%). When evaluated according to etiology, the sensitivity rates of *Salmonella spp.* isolates for ampicillin, sulfamethoxazole/trimethoprim, ciprofloxacin, and ceftriaxone were 44%, 87%, 97%, and 100%, respectively. For cases of *Shigella spp.*, the rates were 46%, 69%, 100%, and 92%, respectively.

Seven (16%) of the women assessed were pregnant, six of whom exhibited isolates of *Salmonella spp.* and one of *Shigella spp.* Mean age was 19

years (range 14–34). One patient was in the first trimester of pregnancy, two in the second, and four in the third. Six patients were hospitalized, with a mean stay of 4 days (range 2–7). Three patients received no specific treatment, whereas one received ciprofloxacin, two ampicillin, and one azithromycin. The sensitivity rates of the bacterial isolates to ampicillin, sulfamethoxazole/trimethoprim, ciprofloxacin, and ceftriaxone were 28%, 71%, 100%, and 100%, respectively.

4. Discussion

The present study highlights three antimicrobials with an appropriate sensitivity profile (ceftriaxone, ciprofloxacin, and sulfamethoxazole/trimethoprim) that could be used in the specific treatment of bacterial acute diarrhea.

There is concern that using antimicrobials during pregnancy and the perinatal period can lead to adverse effects, including fetal death [7,8]. Only a few studies have assessed the safety of these drugs during pregnancy, leading to a dearth of knowledge regarding their maternal and fetal risks and benefits [7,9]. Further, because of ethical considerations and high costs, it is difficult to conduct studies on these drugs during pregnancy [7,8,10].

Cephalosporins are β -lactam antibiotics that inhibit cellwall synthesis in bacteria [7], classified into generations according to their antimicrobial activity [11]. Ceftriaxone is a third-generation cephalosporin that acts against most Gram-negative and Gram-positive bacteria, except for a reduced action against *Staphylococcus aureus* and no action against *Enterococcus* [10]. Cephalosporins are considered safe for use by pregnant women, falling into

category B according to the US Food and Drug Administration (FDA), and are indicated in the treatment of bacterial infections during pregnancy [7,8,10,11].

Fluoroquinolones are broad-spectrum antibiotics that inhibit DNA gyrase in bacteria [12], and are classified as category C (unsafe for use during pregnancy) by the FDA [7]. Nevertheless, a prospective study assessed a cohort of 949 pregnantwomen after first trimester exposure to fluoroquinolone [12], finding no increased risk of congenital defects or spontaneous abortion after treatment with fluoroquinolones in the first trimester of pregnancy. These results support the recommendation to allow fluoroquinolone use during pregnancy in selected cases of bacterial resistance or intolerance to first-line antibiotics [12].

Sulfonamides are an older class of bacteriostatic antibiotics that interfere with bacterial synthesis of folate. Their action is enhanced by trimethoprim, which inhibits the dihydrofolate reductase enzyme [9] and exhibits a bacterial effect. Sulfonamides are classified as category B by the FDA and therefore safe in the first and second trimesters of pregnancy; however, they are classified as category D closer to term because they can cause neonatal hemolytic anemia, jaundice, and kernicterus during this phase [10,11].

A particular strength of the present study is its proposal and discussion of antimicrobial options for bacterial acute diarrhea in women, especially during pregnancy. However, it was limited by the absence of a higher number of samples available for evaluation.

Early diagnosis and specific treatment in cases of bacterial acute diarrhea are crucial in reducing complications inherent to the infection. In this respect, sulfamethoxazole/trimethoprim, ciprofloxacin, or ceftriaxone are

suitable antimicrobial agents. However, in pregnant patients, the maternal and fetal safety profile of the prescribed medication should be considered. Fluoroquinolones should be avoided during pregnancy, except in cases of multidrug resistance or intolerance of first-line medication. Thus, ceftriaxone and sulfamethoxazole/trimethoprim emerge as appropriate treatment options. Nevertheless, the latter should be avoided in the third trimester because of complications to the newborn.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest.

References

- [1] Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, et al. Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32(3):331–51.
- [2] Dekate P, Jayashree M, Singhi SC. Management of acute diarrhea in emergency room. *Indian J Pediatr* 2013;80(3):235–46.
- [3] Hou FQ, Wang Y, Li J, Wang GQ, Liu Y. Management of acute diarrhea in adults in China: a cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2013;13:41.
- [4] Zhang J, Wang F, Jin H, Hu J, Yuan Z, Shi W, et al. Laboratory monitoring of bacterial gastroenteric pathogens *Salmonella* and *Shigella* in Shanghai, China 2006–2012. *Epidemiol Infect* 2015;143(3):478–85.
- [5] Ludvigsson JF. Effect of gastroenteritis during pregnancy on neonatal outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(12):843–9.

- [6] Clinical and. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twentysecond informational supplement. M100-S22, Vol. 32 No. 3.Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
- [7] Lamont HF, Blogg HJ, Lamont RF. Safety of antimicrobial treatment during pregnancy: a current review of resistance, immunomodulation and teratogenicity. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(12):1569–81.
- [8] Broe A, Pottegard A, Lamont RF, Jørgensen JS, Damkier P. Increasing use of antibiotics in pregnancy during the period 2000-2010: prevalence, timing, category, and demographics. *BJOG* 2014;121(8):988–96.
- [9] Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sorensen TI, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35(4):522–9.
- [10] Dashe JS, Gilstrap III LC. Antibiotic use in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am*1997; 24(3):617–29.
- [11] BestBM. Clinical Pharmacology of Anti-infectives during Pregnancy. In:Mattison DR, editor. *Clinical Pharmacology during Pregnancy*. First ed. Ottawa: Academic Press; 2012. p. 173–98.
- [12] Padberg S, Wacker E, Meister R, Panse M, Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, et al. Observational cohort study of pregnancy outcome after first-trimester exposure to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(8):4392–8.

4. Considerações finais

O presente estudo, apesar do pequeno tamanho amostral, apresenta relevância clínica, visto a grande incidência e morbidade da diarreia bacteriana no nosso meio, e devido ao fato de existirem poucos trabalhos científicos abordando o assunto no subgrupo específico de pacientes gestantes.

É importante conhecer o perfil de sensibilidade bacteriano local para que a escolha do antimicrobiano seja a mais adequada possível e minimize os riscos a saúde-materna e fetal.

O aprimoramento das pesquisas e uma melhor compreensão dos potenciais efeitos dos antimicrobianos na gestação podem contribuir para um melhor desfecho gestacional.



www.figo.org

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Gynecology and Obstetrics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijgo



CLINICAL ARTICLE

Characteristics of bacterial acute diarrhea among women



Juliane Rocha-Castro^{a,b}, Karoline Kronbauer^c, Jessica Dallé^c, Mirela F. Jimenez^{a,b,d}, Cezar W. Riche^e, Jorge A. Santiago^f, Vicente S. Antonello^{c,*}

^a Department of Gynecology and Obstetrics, Hospital Fêmnia, Porto Alegre, Brazil

^b Post-Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^c Department of Prevention and Infection Control, Hospital Fêmnia, Porto Alegre, Brazil

^d Department of Gynecology and Obstetrics, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^e Department of Prevention and Infection Control, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Brazil

^f Department of Microbiology, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 March 2015

Received in revised form 14 July 2015

Accepted 17 November 2015

Keywords:

Acute diarrhea

Bacterial acute diarrhea

Pregnancy

Treatment

Women

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical and microbiological characteristics of women presenting with acute gastroenteritis due to infection with *Salmonella* spp. or *Shigella* spp. **Methods:** A cross-sectional retrospective study was conducted using data for patients with specimens positive for *Shigella* spp. and *Salmonella* spp. attending two major women's hospitals in Porto Alegre, Brazil, between January 2003 and July 2014. Women were included if they had symptoms compatible with bacterial acute diarrhea. Isolates were evaluated to determine antimicrobial susceptibility and patient clinical profile. **Results:** Among 45 eligible patients, *Salmonella* spp. was identified in 32 (71%) and *Shigella* spp. in 13 (29%). The highest antimicrobial sensitivity rates were observed for ciprofloxacin and ceftriaxone ($n = 44$, 98% for both) whereas the greatest resistance rate was seen for ampicillin ($n = 20$, 44%). Seven (16%) of the women were pregnant. **Conclusion:** Ciprofloxacin, ceftriaxone, and sulfamethoxazole/trimethoprim are suitable choices for the treatment of bacterial acute diarrhea. However, the maternal and fetal safety profile of prescribed medications should be considered when treating pregnant patients. © 2015 International Federation of Gynecology and Obstetrics. Published by Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Diarrhea is defined as a change in normal bowel movement characterized by increased fecal water content, volume, and/or frequency. Decreased consistency and more than three daily bowel movements have often been used as the basis for epidemiologic investigations. Furthermore, when this occurs over a period of more than 14 days, the condition is considered acute. Infectious diarrhea is diagnosed when secondary to infectious etiology, frequently accompanied by nausea, vomiting, and/or stomach cramps [1–3].

Bacterial acute diarrhea is one of the most commonly diagnosed infectious conditions in clinical practice, responsible for high morbidity rates worldwide, particularly in low-income countries, where *Salmonella* spp. and *Shigella* spp. are two of the most prevalent enteric bacterial pathogens [1,4]. Despite its diagnosis, resistance rates, and treatment in children being widely reported in the literature [1,2], there is a shortage of information about the condition in adults, especially in high-risk groups such as pregnant women [5]. Therefore, no specific treatment

has been established for these cases and the aspects of safety and tolerability have been neglected.

The aim of the present study was to describe the clinical and microbiological characteristics of women treated for acute gastroenteritis from whom clinical specimens of *Salmonella* spp. or *Shigella* spp. were isolated.

2. Materials and methods

A cross-sectional, retrospective, and descriptive study was conducted with data collected from the records of patients treated at two major hospitals within the Unified Health System (Hospital Fêmnia and Hospital Nossa Senhora da Conceição, Grupo Hospitalar Conceição) in southern Brazil between January 1, 2003, and July 31, 2014, with stool or blood specimens positive for *Shigella* spp. or *Salmonella* spp. Women were included if they had symptoms compatible with bacterial acute diarrhea. Given the retrospective nature of the study, informed consent was not required. The study was approved by the Research Ethics Committee of Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, Brazil, on September 26, 2014 (registration number 35446014.9.0000.5530).

Individual isolates are identified through biochemical methods and microbiological standards using the automated Vitek 2 system (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France). All isolates were serotyped using

* Corresponding author at: Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, Hospital Fêmnia, Rua Mostardeiro, 17 Bairro Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS 91430-001, Brazil. Tel.: +55 51 33145239; fax: +55 51 33145226.

E-mail address: vicente_antonello@hotmail.com (V.S. Antonello).

a commercial serum (Probac do Brasil, São Paulo, Brazil). Minimal inhibitory concentrations of ampicillin, ceftriaxone, ciprofloxacin, and sulfamethoxazole/trimethoprim were determined by Agar dilution in accordance with the recommendations of the Clinical and Laboratory Standards Institute; similarly, susceptible and non-susceptible isolates were defined according to the respective enterobacteria criteria [6].

Statistical analyses were performed through description evaluation with mean and standard deviation for continuous variables and percentages for categorical variables. Prevalences were presented with their respective 95% confidence intervals (CIs). Microsoft Excel for Windows 2011 was used as a database and SPSS version 18 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) for analysis.

3. Results

Among 144 patients with positive specimens, 45 had symptoms compatible with bacterial acute diarrhea. *Salmonella* spp. was isolated in 32 (71%) samples and *Shigella* spp. in 13 (29%). Seven (16%) contained *Shigella sonnei* and 6 (13%) *Shigella flexneri*.

Shigella spp. and *Salmonella* spp. strains were isolated from specimens obtained from symptomatic women in all age groups (mean age 44 years; range 14–86). Of the 45 patients, 41 (91%) were hospitalized for specific and symptomatic treatment; the mean length of hospital stay was 7 days (range 0–115). Overall, 7 (16%) patients had no comorbidities; 14 (31%) patients had HIV/AIDS, 7 (16%) had malignant tumors, 3 (7%) had diabetes, 5 (11%) were hypertensive, 2 (4%) had liver cirrhosis, and 7 (16%) had other comorbidities. Four (9%) of the patients died, three of whom had HIV and one had a malignant tumor.

Antimicrobial treatment varied among patients, with sulfamethoxazole/trimethoprim being the most predominantly administered antimicrobial ($n = 11$, 24%), followed by ciprofloxacin ($n = 8$, 18%), amoxicillin/clavulanic acid ($n = 6$, 13%), piperacillin/tazobactam ($n = 4$, 9%), and ceftriaxone ($n = 5$, 11%). Four (9%) patients were given other antibiotics and 7 (16%) were not treated with antimicrobials.

Antimicrobial sensitivity analysis was performed for all the clinical isolates. The highest sensitivity rates were observed for ciprofloxacin and ceftriaxone ($n = 44$; 98%, 95% CI 93%–100% for each), followed by sulfamethoxazole/trimethoprim ($n = 37$; 82%, 95% CI 71%–94%). The greatest resistance was observed for ampicillin ($n = 20$; 44%, 95% CI 29%–60%). When evaluated according to etiology, the sensitivity rates of *Salmonella* spp. isolates for ampicillin, sulfamethoxazole/trimethoprim, ciprofloxacin, and ceftriaxone were 44%, 87%, 97%, and 100%, respectively. For cases of *Shigella* spp., the rates were 46%, 69%, 100%, and 92%, respectively.

Seven (16%) of the women assessed were pregnant, six of whom exhibited isolates of *Salmonella* spp. and one of *Shigella* spp. Mean age was 19 years (range 14–34). One patient was in the first trimester of pregnancy, two in the second, and four in the third. Six patients were hospitalized, with a mean stay of 4 days (range 2–7). Three patients received no specific treatment, whereas one received ciprofloxacin, two ampicillin, and one azithromycin. The sensitivity rates of the bacterial isolates to ampicillin, sulfamethoxazole/trimethoprim, ciprofloxacin, and ceftriaxone were 28%, 71%, 100%, and 100%, respectively.

4. Discussion

The present study highlights three antimicrobials with an appropriate sensitivity profile (ceftriaxone, ciprofloxacin, and sulfamethoxazole/trimethoprim) that could be used in the specific treatment of bacterial acute diarrhea.

There is concern that using antimicrobials during pregnancy and the perinatal period can lead to adverse effects, including fetal death [7,8]. Only a few studies have assessed the safety of these drugs during pregnancy, leading to a dearth of knowledge regarding their maternal and fetal risks and benefits [7,9]. Further, because of ethical

considerations and high costs, it is difficult to conduct studies on these drugs during pregnancy [7,8,10].

Cephalosporins are β -lactam antibiotics that inhibit cell wall synthesis in bacteria [7], classified into generations according to their antimicrobial activity [11]. Ceftriaxone is a third-generation cephalosporin that acts against most Gram-negative and Gram-positive bacteria, except for a reduced action against *Staphylococcus aureus* and no action against *Enterococcus* [10]. Cephalosporins are considered safe for use by pregnant women, falling into category B according to the US Food and Drug Administration (FDA), and are indicated in the treatment of bacterial infections during pregnancy [7,8,10,11].

Fluoroquinolones are broad-spectrum antibiotics that inhibit DNA gyrase in bacteria [12], and are classified as category C (unsafe for use during pregnancy) by the FDA [7]. Nevertheless, a prospective study assessed a cohort of 949 pregnant women after first trimester exposure to fluoroquinolone [12], finding no increased risk of congenital defects or spontaneous abortion after treatment with fluoroquinolones in the first trimester of pregnancy. These results support the recommendation to allow fluoroquinolone use during pregnancy in selected cases of bacterial resistance or intolerance to first-line antibiotics [12].

Sulfonamides are an older class of bacteriostatic antibiotics that interfere with bacterial synthesis of folate. Their action is enhanced by trimethoprim, which inhibits the dihydrofolate reductase enzyme [9] and exhibits a bacterial effect. Sulfonamides are classified as category B by the FDA and therefore safe in the first and second trimesters of pregnancy; however, they are classified as category D closer to term because they can cause neonatal hemolytic anemia, jaundice, and kernicterus during this phase [10,11].

A particular strength of the present study is its proposal and discussion of antimicrobial options for bacterial acute diarrhea in women, especially during pregnancy. However, it was limited by the absence of a higher number of samples available for evaluation.

Early diagnosis and specific treatment in cases of bacterial acute diarrhea are crucial in reducing complications inherent to the infection. In this respect, sulfamethoxazole/trimethoprim, ciprofloxacin, or ceftriaxone are suitable antimicrobial agents. However, in pregnant patients, the maternal and fetal safety profile of the prescribed medication should be considered. Fluoroquinolones should be avoided during pregnancy, except in cases of multidrug resistance or intolerance of first-line medication. Thus, ceftriaxone and sulfamethoxazole/trimethoprim emerge as appropriate treatment options. Nevertheless, the latter should be avoided in the third trimester because of complications to the newborn.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest.

References

- [1] Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, et al. Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32(3):331–51.
- [2] Dekate P, Jayashree M, Singhi SC. Management of acute diarrhea in emergency room. *Indian J Pediatr* 2013;80(3):235–46.
- [3] Hou FQ, Wang Y, Li J, Wang GQ, Liu Y. Management of acute diarrhea in adults in China: a cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2013;13:41.
- [4] Zhang J, Wang F, Jin H, Hu J, Yuan Z, Shi W, et al. Laboratory monitoring of bacterial gastroenteric pathogens *Salmonella* and *Shigella* in Shanghai, China 2006–2012. *Epidemiol Infect* 2015;143(3):478–85.
- [5] Ludvigsson JF. Effect of gastroenteritis during pregnancy on neonatal outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(12):843–9.
- [6] Clinical and. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-second informational supplement. M100-S22, Vol. 32 No. 3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
- [7] Lamont HF, Blogg HJ, Lamont RF. Safety of antimicrobial treatment during pregnancy: a current review of resistance, immunomodulation and teratogenicity. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(12):1569–81.
- [8] Broe A, Pottgard A, Lamont RF, Jørgensen JS, Damkier P. Increasing use of antibiotics in pregnancy during the period 2000–2010: prevalence, timing, category, and demographics. *BJOG* 2014;121(8):988–96.

- [9] Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sorensen TI, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35(4):522–9.
- [10] Dashe JS, Gilstrap III LC. Antibiotic use in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1997; 24(3):617–29.
- [11] Best BM. Clinical Pharmacology of Anti-infectives during Pregnancy. In: Mattison DR, editor. *Clinical Pharmacology during Pregnancy*. First ed. Ottawa: Academic Press; 2012. p. 173–98.
- [12] Padberg S, Wacker E, Meister R, Panse M, Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, et al. Observational cohort study of pregnancy outcome after first-trimester exposure to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(8):4392–8.