

U

LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Medicação durante a gravidez

Ana Teresa Madeira Bernardes

JUNHO'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Medicação durante a gravidez

Ana Teresa Madeira Bernardes

Orientado por:

Dr.^a Ana Catarina Reis de Carvalho

JUNHO'2018

RESUMO

A prescrição de medicamentos durante a gravidez associa-se a algum grau de incerteza, resultante de vários fatores, nos quais se incluem as características particulares da gravidez e a falta de estudos nesta área. Esta revisão tem como objetivo disponibilizar informação baseada na evidência mais recente, relativa a fármacos comumente utilizados em contexto de urgência, e organizá-la de forma sistemática e prática para que sirva de apoio a todos os profissionais de saúde que contactam com mulheres grávidas. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica usando as palavras “gravidez”, “medicação”, “farmacocinética”, “teratogénese” e “sistemas de classificação” no Pubmed. no site da Food and Drug Administration dos Estados Unidos da América, assim como no “Therapeutic Goods Administration” do Governo Australiano. Esta revisão sumariza, ainda, as alterações fisiológicas e as suas repercussões farmacocinéticas e os potenciais efeitos teratogénicos que podem advir da prescrição de determinados medicamentos durante este período. Assim, através desta discussão, pretende-se realizar uma abordagem crítica em relação às ferramentas disponíveis e aos pilares nos quais se deve sustentar a prescrição de medicamentos na mulher grávida. Com base nesta análise foram realizadas tabelas-resumo para serem incluídas num protocolo de um hospital terciário, possibilitando uma consulta dos dados fácil e objetiva.

Em suma, um tratamento adequado e em segurança nas grávidas deve ter como base a evidência recente, sendo que esta população deve ter mais conhecimentos sobre os riscos associados à administração medicamentosa, de forma a evitar decisões incorretas e desinformadas.

PALAVRAS-CHAVE: Obstetrícia; gravidez; medicação; farmacocinética; teratogénese.

“O trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML”

ABSTRACT

Prescription of medication during pregnancy is associated to a degree of uncertainty, mainly due to the characteristics of this special population and the lack of evidence available herein consequent to ethical limitations. This review was developed to make a protocol to serve as an updated, evidence-based summary of commonly used medications in pregnancy, particularly for physicians of any specialty working with pregnant women. A search query with the following terms: “pregnancy”, “medications”, “pharmacokinetics”, “teratogenesis” and “classification systems” was conducted in Pubmed, Food and Drug Administration and Therapeutic Goods Administration database. This review summarizes the available physiologic, pharmacokinetic and potential teratogenic effects of medications prescribed during pregnancy. The tools and evidence on which the treatment of pregnant women is currently based on is discussed here. For this purpose, indexed tables were developed to include in the protocol mentioned before, for physicians to readily consult. Thus, the adequate and safe treatment of gravid women should be based on the most recent evidence available, to increase awareness of the risks of prescription during pregnancy, and to ultimately reduce inconsiderate decisions/treatment regimens.

Keywords: obstetrics, pregnancy, medication, pharmacokinetics, teratogenesis.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	7
ALTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS NA GRAVIDEZ	9
TERATOGENESE	11
PRESCRIÇÃO NA MULHER GRÁVIDA.....	15
CONCLUSÃO	21
AGRADECIMENTOS.....	22
BIBLIOGRAFIA.....	23

INTRODUÇÃO

A utilização de fármacos durante a gravidez é comum, ocorrendo em cerca de 80% das gravidezes de acordo com dados do Reino Unido, e tem vindo a aumentar, sendo que dados recentes dos EUA indicam que a prescrição de medicamentos no primeiro trimestre de gravidez aumentou cerca de 60% nas últimas três décadas.^{1,2} Foram, ainda, divulgados dados de um estudo publicado em 2014, *The Quebec Pregnancy Cohort*, no qual cerca de 59% das mulheres grávidas submeteram-se ou foram submetidas a fármacos durante a gestação.³

A utilização de medicamentos na gravidez tem vindo a aumentar, em parte devido à idade média de maternidade mais tardia, que naturalmente está relacionada a condições médicas que requerem tratamento crónico.⁴ Por outro lado, mulheres cuja gravidez não foi planeada (dados da Inglaterra revelam que de 650000 mulheres grávidas, apenas 50% tiveram uma gravidez planeada) ou cuja língua oficial não é a do país de residência constituem um grupo de risco para a administração de medicação para problemas crónicos ou de longo-termo.^{5,6} Adicionalmente, a prescrição de medicamentos pode ser também necessária no tratamento de doenças agudas e condições associadas à gravidez.⁵

Os distúrbios que, mais frequentemente, necessitam de tratamento farmacológico são a infeção do trato urinário, náuseas, depressão, hipertensão, diabetes, pré-eclampsia, parto pré-termo, diabetes gestacional ou asma.⁷ De um modo geral, os grupos de medicamentos mais usados são os analgésicos, os antiácidos, os antieméticos, os descongestionantes nasais, os anti-histamínicos e os antibióticos, havendo ainda evidência do aumento da utilização de antidepressivos.^{1-3,6}

Apesar da maioria dos medicamentos administrados durante a gravidez terem origem em uma prescrição médica (95,8%), 92,6% das grávidas revela automedicar-se com fármacos que não estão sujeitos a receita médica (sobretudo para a dor, azia e problemas das vias aéreas superiores) e 45,2% refere usar medicamentos à base de plantas.⁸ A maior parte das mulheres desconhece os riscos associados a este consumo, nomeadamente o aumento de 2-3% de malformações congénitas, e que esse risco aumenta com a exposição a determinados medicamentos e substâncias, certos estados de doença, ou mesmo determinados fatores genéticos.

Contudo, ainda que a maioria das mulheres não tenha conhecimento dos riscos associados à toma de medicamentos durante a gravidez, quando questionadas sobre esta possibilidade, sobrestimam os efeitos que o embrião/feto possa sofrer.⁹ Paralelamente a esta falta de informação, existem bases de dados sobre o uso de medicamentos na gravidez

disponíveis, nomeadamente na internet, sem base em evidência científica da segurança ou risco destes medicamentos. Estas fontes de informação encorajam as mulheres a usar medicação desnecessária e potencialmente prejudicial.^{10,11}

Os medicamentos mais comumente usados durante a gravidez, bem como o conhecimento da população geral em relação aos fármacos, não diferem muito da mulher não grávida, contudo a problemática associada à prescrição na grávida prende-se com o facto da informação sobre a segurança e os riscos de grande parte dos medicamentos ser insuficiente.

Existe pouca informação disponível sobre a farmacocinética e riscos teratogénicos da grande maioria dos fármacos durante a gravidez.^{5,12} A justificação para esta lacuna é multifactorial, contribuindo a administração pouco comum de alguns fármacos a grávidas, os problemas éticos associados à inclusão destas mulheres em ensaios clínicos, os estudos realizados em animais terem um valor limitado, particularmente pela variabilidade dos efeitos adversos interespécies, e os estudos disponíveis serem observacionais e, como tal, estarem sujeitos a fatores de confusão e de viés.^{3,5} Para além disso, os estudos baseados em questionários eletrónicos ou registo médicos estão sujeitos a uma subcategorização de acordo com a classe farmacológica e, como os registo das prescrições podem não refletir a utilização atual, não é possível nestes casos inferir qual o fármaco usado.¹³

A medicação durante a gravidez tem um impacto que vai para além da vida intrauterina, no entanto a necessidade de um tratamento farmacológico, devido a problemas ou condições de saúde da grávida, é por vezes impreterível. Assim, nestes casos, alguns fármacos associados a risco fetal ou neonatal são prescritos, por não existirem outras opções disponíveis e por a sua interrupção condicionar um impacto negativo grave na saúde materna. Desta forma, 1-4% das mulheres são submetidas a medicamentos considerados contraindicados, para além de que se desconhece o perfil de segurança na gravidez da maioria dos medicamentos prescritos.¹⁴⁻¹⁶

A falta de informação e as dúvidas relativas à medicação na gravidez leva a que muitos médicos, principalmente aqueles com menos contacto com a área da obstetrícia, tenham frequentemente várias dúvidas relativamente ao impacto de fármacos nesta população, o que pode resultar em tratamentos insuficientes ou incorretos. De forma a desmitificar e simplificar a prescrição de medicamentos na gravidez será realizada uma revisão das causas fisiológicas que têm impacto na farmacocinética e a farmacodinâmica

das substâncias, efeitos teratogênicos, assim como as últimas atualizações sobre as guias de orientação das medicações regularmente prescritas na gravidez.

ALTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS NA GRAVIDEZ

A mulher passa por vários processos de adaptação à gravidez, incluindo alterações anatómicas e fisiológicas que afetam a farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação) das substâncias medicamentosas. Algumas destas adaptações são secundárias às alterações hormonais enquanto outras estão associadas às alterações físicas da gravidez que permitem o desenvolvimento fetal.

A absorção dos fármacos depende da via de administração e, na grávida, está sujeita a alterações adicionais inerentes à gravidez. A via inalatória associa-se a um aumento da absorção do fármaco, justificado pelas transformações anatómicas que conduzem ao concomitante incremento da vascularização do sistema respiratório e do débito cardíaco, que contribuem para o aumento da quantidade de fármaco absorvido através dos alvéolos.¹⁸ A via cutânea também permite uma maior absorção, pelo aumento do fluxo sanguíneo e do volume extracelular, assim como a via intramuscular, mais eficaz pelo aumento da perfusão periférica. A absorção por via oral mantém-se equiparável à da mulher não grávida. Apesar disso, verificam-se várias alterações gastrointestinais na grávida, nomeadamente prolongamento do esvaziamento gástrico e diminuição da motilidade intestinal. No primeiro trimestre de gestação, as náuseas e vômitos são também fatores importantes a ter em consideração. Adicionalmente, o aumento do pH gástrico, causado pela diminuição da produção de ácido gástrico, contribuiu para a diminuição da absorção de ácidos fracos, como é exemplo a aspirina, e para o aumento da difusão de bases fracas, como é o caso da cafeína.¹⁹ Contudo, as repercussões destas alterações do ponto de vista clínico são mínimas, especialmente com doses repetidas.¹⁹

Conhecer o volume de distribuição das substâncias é fundamental para estimar a dose a administrar, e assim obter a concentração plasmática desejada. Durante a gravidez as alterações que ocorrem no sistema cardiovascular, nomeadamente o aumento do débito e da frequência cardíaca, proporcionam um maior volume de distribuição das substâncias aos tecidos.²⁰ O aumento do volume extracelular e do volume plasmático em cerca de 42% e o aumento da água corporal total, que atinge aproximadamente os 8 litros no terceiro trimestre, facilitam o aumento do volume de distribuição de substância hidrofílicas, como é o caso da metformina e o tenofovir.²⁰⁻²³ A acumulação de gordura

(3-4kg) favorece a diminuição da excreção de substâncias lipossolúveis e o aumento do volume de distribuição de substâncias hidrofóbicas. Durante a gravidez também se verifica uma diminuição das proteínas de ligação plasmáticas, principalmente da albumina e de glicoproteínas, proporcionando um aumento da fração ativa (livre) de fármacos, como se verifica com a fenitoína, tacrolimus, salicilatos, varfarina e diazepam, que têm uma maior distribuição pelos tecidos.²⁴⁻²⁸

O metabolismo das substâncias está sujeito a alterações de acordo com a atividade enzimática hepática. Nas grávidas verifica-se um aumento da atividade do CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 e UGT e uma diminuição da atividade CYP1A2 e CYP2C19.²⁹⁻³² Estas alterações condicionam o aumento do metabolismo de algumas substâncias, como a gliburida, nifedipina e indinavir, e a diminuição da concentração ativa de outras, como a lamotrigina. São exceção as substâncias metabolizadas pelo CYP1A2 e CYP2C19, que apresentam uma tendência para um menor metabolismo durante a gravidez.¹⁸

As modificações na excreção dos fármacos estão diretamente relacionadas com o facto do sistema coletor renal dilatar, os rins aumentarem de tamanho e a filtração glomerular estar aumentada. Este conjunto de alterações promove o aumento da excreção renal de alguns metabolitos e medicamentos, como o atenolol, cefazolina, clindamicina, metformina e lítio.^{5,19,23,33,8,34} Para além destas modificações, a atividade da glicoproteína-P torna-se mais eficiente, aumentando a secreção tubular de algumas substâncias como é exemplo a digoxina.^{35,36}

A gravidez tem vindo a ser identificada como uma significativa variante farmacocinética, devido às alterações anatómicas e fisiológicas supracitadas. No entanto, contribuem também para as alterações farmacocinéticas características da gravidez, o aumento da perfusão uterina e a influência da unidade feto-placentária na regulação dos xenobióticos da mãe para o feto.^{17,37}

A taxa de transferência placentária é afetada pelo metabolismo e idade gestacional, pelas proteínas de ligação, ionização, solubilidade lipídica e peso molecular das substâncias farmacológicas. A placenta, conhecida como barreira de proteção do feto, permite a passagem de quase todas os fármacos, exceto os lipofílicos e os que têm peso molecular superior a 1000 Da, como são exemplos a insulina e a heparina. Assim, o feto e o líquido amniótico podem ser considerados como um compartimento adicional, que facilita a acumulação dos fármacos e aumenta o volume de distribuição aparente. Não é expectável que o fígado fetal contribua significativamente para a *clearance* das

substâncias, no entanto este pode metabolizar determinados fármacos, produzindo metabolitos locais que podem ser nefastos para o feto.⁵

Outros fatores que contribuem para alterações farmacocinéticas durante a gravidez incluem a idade gestacional, raça, peso corporal, paridade, história tabágica, uso de álcool, hábitos da dieta alimentar e uso de drogas ilícitas estando associadas com diversas complicações materno-fetais. Algumas comorbilidades médicas da grávida podem contribuir para estas alterações farmacocinéticas como é o caso da fibrose quística, insuficiência renal, e doenças hepáticas.

De acordo com a bibliografia analisada, as alterações na farmacocinética promovem, de forma geral, a diminuição da concentração plasmática das substâncias, diminuindo a exposição materna ao fármaco.¹⁸ No caso de fármacos com janela terapêutica reduzida, pode existir um deficiente controle da condição médica materna por concentrações subterapêuticas. Assim, a abordagem atualmente recomendada inclui a monitorização da concentração de fármaco e consequente ajuste da dose, mantendo-a dentro da janela terapêutica. No entanto, a concentração sérica total de fármaco não reflete necessariamente a sua atividade, uma vez que as baixas concentrações das proteínas de ligação durante a gravidez podem aumentar a concentração de fármaco ativa.

Atualmente, estão a ser desenvolvidos modelos “*Physiologically based pharmacokinetic*” (PBPK) que se baseiam no conhecimento prévio dos vários processos fisiológicos, integrando-os num modelo que permite prever a absorção, distribuição, metabolização e excreção das substâncias farmacológicas. Este tipo de modelos é uma ferramenta potencialmente útil na monitorização da administração de medicamentos a mulheres grávidas. No entanto, ainda não foram desenvolvidos modelos que incluam a variabilidade individual e não podem ser ainda aplicados a fármacos com várias vias de eliminação.³⁸

TERATOGENESE

Define-se como agente teratogénico todos os que podem conduzir à morte celular, alterar o crescimento dos tecidos e interferir com a diferenciação celular normal ou mesmo com os processos morfológicos do desenvolvimento. As repercussões clínicas podem incluir aborto espontâneo, malformações estruturais, restrição de crescimento fetal, morte fetal, comprometimento funcional, alterações neuropsicológicas e comportamentais e carcinogénese transplacentária.

Os fármacos são potenciais agentes teratogénicos, sendo este potencial influenciado por múltiplos fatores, que incluem o momento da gestação durante o qual ocorre a administração, o genótipo materno e fetal, a via de administração do agente, a toma concomitante de outras substâncias e as condições médicas maternas. Dos medicamentos mais utilizados pelas mulheres do norte e região ocidental da Europa, os que estão mais frequentemente associados a risco materno-fetal são o ibuprofeno, metoclopramida e codeína.⁴

Durante o estado de pré-implantação, a probabilidade de haver um efeito teratogénico é baixa, dado que as alterações que ocorrem não levam a malformações fetais, não tendo consequências para o desenvolvimento. No caso de provocar a morte de um número suficiente de células, pode ocorrer um aborto espontâneo e se apenas são danificadas um número reduzido de células, estas podem ser compensadas por outras, resultando numa gravidez viável, sendo este processo conhecido como a teoria “*all-or-none*”. As 10 semanas depois da implantação são as mais vulneráveis, uma vez que durante este período ocorre a maioria das transformações estruturais e a organogénese.³⁹ Por exemplo, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) são potencialmente teratogénicos, sendo que durante o primeiro trimestre estão maioritariamente associados a defeitos cardíacos congénitos e no segundo e terceiro trimestres, durante o desenvolvimento renal, podem levar a hipotensão neonatal, displasia tubular renal, anúria, oligohidrâmnios ou restrição de crescimento.

A genética materna e fetal determina a resistência relativa ou a suscetibilidade ao agente teratogénico. Por exemplo, fetos expostos a fármacos antiepiléticos que têm baixa ou deficiente atividade da epóxido hidrólase, estão sujeitos a um aumento de metabolitos oxidativos teratogénicos.

Como já foi referido na secção “Alterações farmacocinética da gravidez”, as diferentes vias de administração conduzem a diferentes níveis de absorção e ação de uma substância, o que está diretamente relacionado com o seu potencial teratogénico. Por exemplo, o fluconazol tópico é considerado seguro, no entanto fluconazol sistémico é considerado teratogénico⁴⁰.

As interações medicamentosas também são relevantes, já que duas substâncias administradas em conjunto podem ter efeitos sinérgicos independentes ou, por outro lado, proteger de efeitos teratogénicos da outra. Por exemplo, o ácido fólico diminui os riscos teratogénicos associados à toma de antiepiléticos, como o ácido valpróico ou a

carbamazepina.⁴¹ Apesar disto, sempre que possível, o ácido valpróico não deve ser usado durante a gravidez.⁴²

Para estabelecer um perfil de segurança dos medicamentos em mulheres grávidas é imperioso conhecer a farmacocinética, farmacodinâmica, transferência placentária e os mecanismos básicos da teratogênese. Esta ideia é ainda utópica para a maioria dos fármacos, devido à falta de informação baseada em evidência.

Reconhecendo a importância deste tópico, várias entidades têm feito propostas para classificar os fármacos em diferentes categorias de risco teratogénico, de acordo com a informação disponível. A classificação mais utilizada – “*Pregnancy and Lactation Labeling Rule*” – foi proposta pela “*Food and Drug Administration*” (FDA) em 1979 e modificada em 2015, devido a várias críticas sustentadas pelo facto do sistema não permitir uma escolha clara dos fármacos a utilizar.⁴³

A FDA classifica os medicamentos com base em estudos realizados em humanos, animais e de acordo com o risco-benefício do fármaco. A classificação da FDA mais utilizada compreende cinco classes (A, B, C, D e X). De forma a compreender este sistema, cada letra tem uma descrição associada: as classes D e X devem ser evitados durante a gravidez, exceto em circunstâncias de grande risco materno, e os medicamentos da classe C devem preferencialmente ser evitados, sobretudo se existirem alternativas igualmente eficazes nas classes A e B (tabela 1).

Tabela 1: Classificação proposta pela FDA antes do novo modelo (New Pregnancy and Lactation Labeling)⁴³

CLASSE	DEFINIÇÃO
A	Estudos adequados em humanos não demonstraram riscos para o feto.
B	Não existem estudos adequados em humanos, mas estudos realizados em animais não demonstraram risco teratogénico ou estudos adequados em humanos não demonstraram risco fetal mas estudos em animais demonstraram risco teratogénico.
C	Não há estudos adequados em humanos e ou não existem em animais ou estes estudos demonstraram risco teratogénico.
D	Existe evidência de risco fetal em estudos humanos, mas os benefícios em casos particulares podem justificar o seu uso durante a gravidez.
X	Estudos em animais ou humanos demonstraram malformações fetais, e os riscos superam claramente qualquer benefício.

Contudo, foi proposta uma nova classificação, publicada em 2015, que substituiu estas categorias (A, B, C, D e X) por uma análise descritiva de cada medicamento, de forma a que os médicos obtenham informação independente e imparcial, que posteriormente os auxilie na avaliação do risco-benefício, bem como no aconselhamento da grávida, lactantes e mulheres e homens com potencial reprodutivo.^{43,44}

Existem outros sistemas de classificação do perfil de segurança dos fármacos durante a gravidez. O sistema proposto pela “*Farmaceutiska Specialiteter i Sverige*” (FASS) é constituído por categorias de A a D, sendo que o grupo B está subdividido em B1, B2 e B3. O sistema de classificação da “*Australian Drug Evaluation Committee*” (ADEC), substituído pelo “*Advisory Committee on Medicines*” (ACM) em 2017, inclui estas categorias e também a Categoria X, que é idêntica à Categoria X do antigo sistema de classificação da FDA. A Categoria A, de ambos os sistemas, inclui fármacos que são tomados em grande número por grávidas sem que haja evidência de problemas fetais. Na categoria B, a evidência é insuficiente e limitada em estudos em humanos, sendo baseado em estudos em animais e por isso subdividida em B1, B2 e B3. As categorias seguintes são diferentes em cada sistema. A categoria C, de acordo com a FASS, inclui fármacos que causam problemas no processo reprodutivo, sem estarem diretamente associados à teratogénese e, segundo a ADEC, são fármacos que causam alterações reversíveis nos fetos ou neonatos sem causarem malformações. A categoria D na FASS corresponde a fármacos em que há evidência, tanto em estudos em humanos como em animais, que aumentam o risco de incidência de malformações fetais ou outros problemas irreversíveis. Já a ADEC inclui na categoria D os fármacos que causaram, podem ter causado ou há a suspeita que causem um aumento do risco de malformações ou outros problemas irreversíveis. A categoria X do sistema de classificação da ADEC diz respeito a fármacos que têm elevado risco de causar danos permanentes no feto e por isso não devem ser usados nas mulheres grávidas.⁴⁵

Para além dos sistemas de classificação internacionais descritos, existe um sistema de “*evidence-based medicine*” (EBM) em livro de texto, cujo nome é “*Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment*”.⁴⁵ Este livro foi desenvolvido por médicos dos Estados Unidos e Europa, sendo actualizado com base na literatura e resultados de estudos recentes. “*Drugs in Pregnancy and Lactation*” é outro livro de texto de referência, frequentemente utilizado pelos médicos como fonte de informação sobre a medicação na gravidez.

A *Teratogen Information System* (TERIS) é um outro sistema de classificação de risco computarizado, que tem como base informação publicada, identificada através do PubMed, TOXLINE e DART.¹⁰ Deste modo, este sistema foca a sua avaliação no potencial teratogénico do fármaco, categorizando a magnitude do risco em “nenhum”, “improvável”, “mínimo”, “pequeno”, “moderado”, “alto” ou “indeterminado”.¹⁰

As várias classificações existentes têm como objetivo otimizar a atitude médica aquando da prescrição de medicamentos a uma grávida, no entanto nenhuma apresenta uma escolha ideal. Uma revisão da literatura recente, sobre a prescrição de medicamentos aprovados pela FDA entre 2000 a 2010, mostrou que o risco teratogénico era indeterminado em 97,7% dos fármacos, sendo que o tempo médio para que um medicamento, que foi classificado inicialmente com risco indeterminado, seja avaliado com um risco mais preciso são cerca de 27 anos.⁴⁶

Os dados usados para determinar as categorias da FDA são usualmente derivados de estudos não publicados e que não estão disponíveis para uma avaliação científica independente.⁴⁶ A TERIS, como se baseia em informação publicada e se centra no potencial teratogénico do fármaco, tem uma correlação baixa com a classificação da FDA.⁴⁶ O facto de dois dos sistemas de classificação mais comuns, o TERIS e a classificação FDA, terem pouca correlação entre eles permite-nos aferir que existe muito desconhecimento científico relativamente ao risco teratogénico.

Portanto, a atitude aconselhada, na ausência de estudos bem controlados, baseia-se no balanço entre os benefícios da medicação e o risco para o feto/embrião, pois frequentemente o risco de um efeito teratogénico é suplantado pelo risco de ter uma grávida com diabetes mellitus, depressão ou hipertensão arterial sem tratamento, o que tem repercussões não só na saúde materna como também no feto/embrião.⁴⁶ Deste modo, muitas medicações com potencial teratogénico são utilizadas durante a gravidez, na ausência de uma alternativa disponível recomendada, sendo a classificação da FDA a que melhor representa os objetivos da prática médica.⁴⁷

PRESCRIÇÃO NA MULHER GRÁVIDA

Uma mulher grávida só deve ser medicada se for absolutamente necessário, ponderando todos os riscos e benefícios. Frequentemente, medidas não farmacológicas podem ser suficientes, por exemplo medidas dietéticas podem ser eficazes no controlo da diabetes gestacional ou no alívio de sintomas como náuseas e obstipação.

De uma forma geral, a prescrição medicamentosa durante a gravidez implica cuidados adicionais por parte do médico. Contribuem para esta necessidade as alterações anatómicas e fisiológicas que ocorrem durante a gestação, devido às repercussões na farmacocinética e farmacodinâmica das substâncias, e também os problemas éticos em submeter mulheres grávidas a ensaios clínicos, o viés associado ao uso de registo médicos ou eletrónicos em estudos retrospectivos e as limitações dos estudos baseados em animais.

Os médicos que contactam com grávidas, seja em contexto de rotina ou urgência, devem ter conhecimento destas alterações para a realização de uma monitorização cuidadosa da medicação. O objetivo é administrar a menor dose possível de forma a atingir uma adequada resposta terapêutica, preservando concomitantemente a segurança materna e fetal. Como não está esclarecido se essas mudanças afetam a eficácia de todas as substâncias, é necessária uma avaliação individual de cada caso.

Perante estas particularidades, as consequências do uso de medicamentos, cuja evidência da sua segurança e risco na mulher grávida é insuficiente, podem provocar efeitos teratogénicos no embrião/feto ou risco materno. Por conseguinte, atitudes de privação medicamentosa na grávida, com o objetivo de evitar os efeitos nefastos no feto/embrião, podem ser recorrentes, no entanto estas podem ser ainda mais prejudiciais se colocarem a saúde materna em risco. Por exemplo, investigações recentes sugerem que um baixo controlo da asma durante a gravidez aumenta o risco de pré-eclampsia, de feto leve para a idade gestacional e de prematuridade.¹⁸ Deste modo, as indicações atuais referem que, quando está em causa a vida da mãe, não existem contraindicações para qualquer medicamento na gravidez.

Tendo em conta as limitações e particularidades da medicação na gravidez já apresentadas, facilmente se compreende que a prescrição de medicamentos durante a gravidez ocupa um lugar extremamente delicado na prática clínica, principalmente entre aqueles que não lidam frequentemente com a população obstétrica. Foi elaborado um protocolo intitulado “Medicação durante a gravidez”, no qual estão incluídas as medicações mais comumente utilizadas. As tabelas 2-11 são uma base de apoio à prática médica, categorizando os fármacos por classes de acordo com a base de dados de prescrição de medicamentos na gravidez (*Prescribing medicines in pregnancy database*) do sistema Australiano proposto pelo ACM, visto ser aquela que foi atualizada mais recentemente. Na coluna que diz respeito à classe, faz-se referências às categorias da classificação original da FDA, de forma a fazer conexão entre o sistema mais atualizado e o mais utilizado e deste modo ser mais elucidativo. O sistema de classificação da FDA

continua a ser o mais usado por ser o sistema de classificação de risco de teratogenicidade que melhor se adapta aos objetivos médicos, e com comentários sobre a sua segurança ou riscos teratogênicos. Estas tabelas, incluídas no protocolo supracitado, serão publicadas no Centro Hospital Lisboa Norte como ferramenta de apoio para uma melhoria dos cuidados de saúde nas grávidas.

Tabela 2 – Utilização de analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios durante a gravidez		
ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS, ANTI-INFLAMATÓRIOS		
Fármaco	Classe	Comentários
Paracetamol	A	Larga experiência com uso seguro na gravidez
Ácido acetilsalicílico	C	Seguro em doses de 50-150 mg/d. Evitar doses mais elevadas, sobretudo no primeiro trimestre (associado a maior risco de aborto espontâneo e malformações fetais). Não administrar após as 32 semanas por mais de 48h (associados a encerramento prematuro do canal arterial). Não administrar a menos de 24h do parto (associado a hemorragia neonatal)
Outros AINEs	B/D	Evitar no primeiro trimestre (associado a maior risco de aborto espontâneo e malformações fetais). Não administrar após as 32 semanas por mais de 48h (associados a encerramento prematuro do canal arterial). Não administrar a menos de 24h do parto (associado a hemorragia neonatal)
Tramadol	C	Evitar no primeiro trimestre e em doses elevadas perto do parto (por estar associado a síndrome de abstinência no recém-nascido)
Metamizol magnésico	C/D	Risco teratogénico improvável. Evitar após as 32 semanas, pois está associado a oligoâmnios e encerramento prematuro do canal arterial
Corticosteroides	A	Larga experiência com uso seguro na gravidez

Tabela 3 – Utilização de ansiolíticos e antidepressivos durante a gravidez		
ANSIOLÍTICOS E ANTIDEPRESSIVOS		
Fármaco	Classe	Comentários
Benzodiazepinas (Diazepam/ Lorazepam/ Clorazepato/ Alprazolam/ Clorazepóxido/ Clonazepam)	C	Risco teratogénico improvável, mas a evitar no primeiro trimestre. O uso prolongado no terceiro trimestre está associado a síndrome de abstinência do recém-nascido
Inibidores de recaptção da serotonina (Citalopram/ Fluoxetina/Sertralina/	C	Risco teratogénico improvável, mas associados a aborto e parto pré-termo. O uso no terceiro trimestre está associado a síndrome de abstinência neonatal, dificuldade respiratória, hipertensão pulmonar e alterações neuro-comportamentais

Fluvoxamina/Venlafaxina, Paroxetina)		
--------------------------------------	--	--

Tabela 4 – Utilização de medicamentos ao nível do aparelho gastrointestinal durante a gravidez

APARELHO GASTROINTESTINAL		
ANTIÁCIDOS		
Fármaco	Classe	Comentários
Compostos de alumínio e magnésio	A	Larga experiência com uso seguro na gravidez
Cimetidina/Ranitidina	B	Risco teratogénico improvável
Omeprazol/Lantoprazole	C	Evitar sobretudo no primeiro trimestre. Risco teratogénico humano improvável, mas teratogénico em animais.
ANTIEMÉTICOS		
Fármaco	Classe	Comentários
Metoclopramida	A	Larga experiência com uso seguro na gravidez
Domperidona	B	Risco teratogénico improvável
Ondansetron	B	Risco teratogénico improvável
LAXANTES		
Fármaco	Classe	Comentários
Senna Lactulose	A	Larga experiência com uso seguro na gravidez

Tabela 5 – Utilização de medicamentos ao nível do sistema respiratório e em alergias durante a gravidez

SISTEMA RESPIRATÓRIO E ALERGIAS		
Fármaco	Classe	Comentários
Salbutamol	B	Risco teratogénico improvável
Budenosido	A	Larga experiência com uso seguro na gravidez
Formoterol	C	Risco teratogénico humano improvável, mas teratogénico em animais
Cromoglicato dissódico	A	Larga experiência com uso seguro na gravidez
Anti-histamínicos Hidroxizina/Difenilamina/ Loratadina	A	Larga experiência com uso seguro na gravidez
Expectorantes Ambroxol/ Bromexina	A	Larga experiência com uso seguro na gravidez
Codeína	A	Larga experiência com uso seguro na gravidez

Tabela 6 – Utilização de antibióticos durante a gravidez

ANTIBIÓTICOS		
Tipo	Classe	Comentários

Penicilinas	A	Larga experiência com uso seguro na gravidez
Ácido clavulânico	B	Risco teratogénico improvável
Cefalosporinas Cefazolina Ceftriaxone Cefoxitina	B	Risco teratogénico improvável
Macrólidos Eritromicina Azitromicina Claritromicina	A B B	Larga experiência com uso seguro na gravidez Risco teratogénico improvável Risco teratogénico improvável
Aminoglicosídeos Vancomicina Gentamicina Estreptomicina	B D D	Risco teratogénico improvável Potencialmente ototóxico e nefrotóxico para fetos humanos Potencialmente ototóxico e nefrotóxico para fetos humanos
Clindamicina	A	Larga experiência com uso seguro na gravidez
Quinolonas	C	Teratogénicos em animais
Nitrofurantoína	A	Larga experiência com uso seguro na gravidez
Tetraciclina	D	Coloração dos dentes e ossos fetais
Trimetoprim	C	Teratogénico em animais
Sulfametoxazol	C	Icterícia e anemia nos recém-nascidos
Metronidazol	B	Risco teratogénico improvável

Tabela 7 – Utilização de anti-fungicos durante a gravidez

ANTI-FÚNGICOS		
Tipo	Classe	Comentários
Clotrimazol	A	Larga experiência de uso seguro na gravidez
Miconazol	A	
Econazol	A	
Fluconazol	D	Teratogénico em animais

Tabela 8 – Utilização de anti-hipertensores durante a gravidez

ANTI-HIPERTENSORES		
Tipo	Classe	Comentários
Alfa-metildopa	A	Larga experiência de uso seguro na gravidez
Nifedipina	C	Risco teratogénico improvável.
Beta-bloqueadores Bisoprolol Labetalol, etc	C	Risco teratogénico improvável. Risco de bradicardia fetal e neonatal.
Inibidores da enzima de conversão Captopril Enalapril, Lisinopril, etc.	D	Risco de teratogenicidade, morte fetal, RCF, prematuridade, hipotensão neonatal.

ARAs Losartan, Olmesartan,etc	D	Risco de teratogenicidade e morte fetal principalmente no 2º e 3º trimestre.
--	---	--

Tabela 9 – Utilização de anti-diabéticos durante a gravidez		
ANTI-DIABÉTICOS		
Tipo	Classe	Comentários
Insulina	A	Fármaco de eleição para o controlo da diabetes na gravidez. Evitar a glargina e glulisina.
Metformina	C	Risco de malformações fetais.
Glibenclamida	C	Risco de malformações fetais.

Tabela 10 – Utilização de imunossuppressores durante a gravidez		
IMUNOSSUPRESSORES		
Tipo	Classe	Comentários
Metotrexato	D	Risco de aborto espontâneo, morte fetal e malformações fetais.
Ciclofosfamida	D	Risco de aborto espontâneo, morte fetal e malformações fetais. Deve ser descontinuado 3 meses antes da concepção.
Micofenolato de mofetil	D	Risco de malformações fetais graves e morte fetal.
Azatioprina	D	Risco de malformações fetais e imunossupressão neonatal.
Sulfasalazina	B	Risco teratogênico improvável
Ciclosporina A	C	Risco teratogênico improvável. Risco de imunossupressão neonatal.
Hidroxicloroquina	D	Risco de alterações neurológicas fetais.

Tabela 11 – Utilização de anticoagulantes durante a gravidez		
ANTICOAGULANTES		
Tipo	Classe	Comentários
Derivados cumarínicos Varfarina Acenocumarol	D	Risco de malformações fetais. - 1º trimestre → aborto espontâneo, embriopatia/fetopatia da varfarina (25% dos casos, principalmente entre 6-9 semanas) - 2º e 3º trimestres → Defeitos do SNC (<5%), Morte fetal/neonatal
Heparinas de baixo peso molecular	C	Risco teratogênico improvável. Atenção aos efeitos secundários maternos (++) risco hemorragia)

CONCLUSÃO

Em geral, a medicação na gravidez continua a ser um tema sensível, associado a várias controvérsias e a lacunas científicas. De forma a colmatar esta dificuldade, é imprescindível conhecer os pilares em que se baseia a prescrição numa grávida e conhecer a informação disponível sobre riscos associados aos medicamentos mais usados seja em contexto de urgência, doença crónica, ou problemas da gravidez, considerando sempre as atualizações mais recentes.

Para além dos clínicos, é fundamental alertar as grávidas sobre o potencial impacto da medicação na gravidez, tendo em conta que uma grande percentagem se automedica, muitas vezes com base em informações não fidedignas. É importante que exista disponível aos clínicos gerais e público informação acessível e baseada na evidência, de forma a reduzir a toma de medicamentos potencialmente prejudiciais ou desnecessários, permitindo tratar adequadamente e em segurança as mulheres grávidas.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, à minha orientadora, Dr.^a Catarina Reis de Carvalho, ao professor responsável pela unidade, Prof. Doutor Diogo Ayres de Campos e aos meus amigos por me apoiarem e tornarem possível a realização desta tese numa área que gosto tanto.

Gostaria ainda de agradecer ao leitor interessado, por dar sentido ao trabalho desenvolvido.

BIBLIOGRAFIA

1. Headley J, Northstone K, Simmons H, Golding J. Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60(5):355-361. doi:10.1007/s00228-004-0775-7.
2. Mitchell AA, Gilboa S, Werler M, Kelley K. Medication Use During Pregnancy, With Particular Focus On Prescription Drugs: 1976-2008 Allen. *Am J Obs Gynecol.* 2011;205(1):1-17. doi:10.1016/j.ajog.2011.02.029.Medication.
3. Bérard A, Sheehy O. The Quebec pregnancy cohort - Prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PLoS One.* 2014;9(4). doi:10.1371/journal.pone.0093870.
4. Trønnes JN, Lupattelli A, Nordeng H. Safety profile of medication used during pregnancy: results of a multinational European study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(7):802-811. doi:10.1002/pds.4213.
5. Thomas SHL, Yates LM. Prescribing without evidence - pregnancy. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(4):691-697. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04332.x.
6. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, et al. Medication use in pregnancy: A cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open.* 2014;4(2). doi:10.1136/bmjopen-2013-004365.
7. Chambers CD, Polifka JE, Friedman JM. Drug safety in pregnant women and their babies: Ignorance not bliss. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(1):181-183. doi:10.1038/sj.clpt.6100448.
8. Pariente G, Leibson T, Carls A, Adams-Webber T, Ito S, Koren G. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. *PLoS Med.* 2016;13(11):1-36. doi:10.1371/journal.pmed.1002160.
9. Nordeng H, Ystrøm E, Einarson A. Perception of risk regarding the use of medications and other exposures during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(2):207-214. doi:10.1007/s00228-009-0744-2.
10. Peters, Stacey P. Lind, Jennifer N. Humphrey, Jasmine R. Friedman, Jan M. Honein, Margaret A. Tassinari, Melissa S. Moore, Cynthia A., Mathis, Lisa L. and Broussard CS. Safe lists for medications in pregnancy: inadequate evidence base and inconsistent guidance from Web-based information, 2011. *Wiley Online Libr.* 2009;6(5):188-191. doi:10.1002/pds.
11. Običan S, Scialli AR. Teratogenic exposures. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2011;157(3):150-169. doi:10.1002/ajmg.c.30310.

12. McCormack SA, Best BM. Obstetric Pharmacokinetic Dosing Studies are Urgently Needed. *Front Pediatr.* 2014;2(February):1-9. doi:10.3389/fped.2014.00009.
13. Colvin, Lyn. Slack-Smith, Linda. Stanley, Fiona J. and Bower C. Pharmacovigilance in pregnancy using population-based linked datasets. *Wiley Interisci.* 2009;6(5):188-191. doi:10.1002/pds.
14. Odalovic M, Vezmar Kovacevic S, Nordeng H, Ilic K, Sabo A, Tasic L. Predictors of the use of medications before and during pregnancy. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(3):408-416. doi:10.1007/s11096-013-9750-7.
15. M.Sc. Jamie, M.A. Gillian E Hanley, Greyson. Devon L, MLIS MSGP. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;20(9):895-902. doi:10.1002/pds.2184.Prescription.
16. McKenna L, McIntyre M. What over-the-counter preparations are pregnant women taking? A literature review. *J Adv Nurs.* 2006;56(6):636-645. doi:10.1111/j.1365-2648.2006.04037.x.
17. Zhao Y, Hebert MF, Venkataramanan R. Basic obstetric pharmacology. *Semin Perinatol.* 2014;38(8):475-486. doi:10.1053/j.semperi.2014.08.011.
18. Blackburn S. Pharmacokinetic changes in the pregnant woman. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2012;26(1):13-14. doi:10.1097/JPN.0b013e318242fdf1.
19. Feghali, Maisa. Venkataramanan, Raman. Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015;4(1):512-519. doi:10.1038/nmeth.2839.A.
20. Qasqas SA, McPherson C, Frishman WH, Elkayam U. Cardiovascular pharmacotherapeutic considerations during pregnancy and lactation. *Cardiol Rev.* 2004;12(5):240-261. doi:10.1097/01.crd.0000102421.89332.43.
21. Stephens S, Wilson G. Prescribing in pregnant women: guide to general principles. *Prescriber.* 2009;20(23-24):1-4. www.prescriber.co.uk.
22. Best, Brookie M. Burchett, Sandra. Li, Hong. Stek, Alice. Hu, Chengcheng. Wangm, Jiajia. Hawkins E. Pharmacokinetics of Tenofovir During Pregnancy and Postpartum. 2015;77(7):616-623. doi:10.1111.
23. Eyal S, Easterling TR, Carr D, et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(5):833-840. doi:10.1124/dmd.109.031245.
24. Cheung CK, Lao T, Swaminathan R. Urinary excretion of some proteins and

- enzymes during normal pregnancy. *Clin Chem.* 1989;35(9):1978-1980.
25. Erman A, Neri A, Sharoni R, et al. Enhanced urinary albumin excretion after 35 weeks of gestation and during labour in normal pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest.* 1992;52(5):409-413. doi:10.3109/00365519209088376.
 26. Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* 1997;33(5):328-343. doi:10.2165/00003088-199733050-00002.
 27. Hayashi M, Ueda Y, Hoshimoto K, et al. Changes in urinary excretion of six biochemical parameters in normotensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2):392-400. doi:10.1053/ajkd.2002.30561.
 28. Hebert, Mart F. Zheng, Songmao. Hays, Karen. Shen, Danny D. Davis, Connie L. Umans, Jason G. Miodovnik, Menachem. Thummel K. Interpreting Tacrolimus Concentrations During Pregnancy and Postpartum. 2013;2(7):24-29. doi:10.1097/TP.0b013e318278d367.Interpreting.
 29. Hirt D, Treluyer JM, Jullien V, et al. Pregnancy-related effects on nelfinavir-M8 pharmacokinetics: A population study with 133 women. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(6):2079-2086. doi:10.1128/AAC.01596-05.
 30. Hebert MF, Easterling TR, Kirby B, et al. Effects of pregnancy on CYP3A and P-glycoprotein activities as measured by disposition of midazolam and digoxin: A University of Washington specialized center of research study. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(2):248-253. doi:10.1038/clpt.2008.1.
 31. Tracy TS, Venkataramanan R, Glover DD, Caritis SN. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):633-639. doi:10.1016/j.ajog.2004.08.030.
 32. Odutayo A, Hladunewich M. Obstetric nephrology: renal hemodynamic and metabolic physiology in normal pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(12):2073-2080. doi:10.2215/CJN.00470112.
 33. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: A mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(10):989-1008. doi:10.2165/00003088-200544100-00001.
 34. Hebert MF, Carr DB, Anderson GD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol during pregnancy and postpartum. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(1):25-33. doi:10.1177/0091270004269704.
 35. Fischer JH, Sarto GE, Hardman J, et al. Influence of gestational age and body

- weight on the pharmacokinetics of labetalol in pregnancy. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(4):373-383. doi:10.1007/s40262-013-0123-0.
36. Fischer JH, Sarto GE, Habibi M, et al. Influence of body weight, ethnicity, oral contraceptives, and pregnancy on the pharmacokinetics of azithromycin in women of childbearing age. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(2):715-724. doi:10.1128/AAC.00717-11.
 37. Rasmussen SA. Human teratogens update 2011: Can we ensure safety during pregnancy? *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2012;94(3):123-128. doi:10.1002/bdra.22887.
 38. Dallmann A, Ince I, Meyer M, Willmann S, Eissing T, Hempel G. Gestation-Specific Changes in the Anatomy and Physiology of Healthy Pregnant Women: An Extended Repository of Model Parameters for Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Pregnancy. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(11):1303-1330. doi:10.1007/s40262-017-0539-z.
 39. Polifka JE, Friedman JM. Medical genetics: 1. Clinical teratology in the age of genomics. *Cmaj.* 2002;167(3):265-273.
 40. King CT, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Antifungal therapy during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 1998;27(5):1151-1160. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9827262>.
 41. Hernandez-Díaz, Sonia. Werler, Martha M. Walker, Alexander M. Mitchell AA. FOLIC ACID ANTAGONISTS DURING PREGNANCY AND THE RISK OF BIRTH DEFECTS. *N Engl J Med.* 2000.
 42. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee. *Neurology.* 2009;73(2):133-141. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a6b312.
 43. Pernia S, DeMaagd G. The New Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *P T.* 2016;41(11):713-715. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27904304><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5083079>.
 44. Food and Drug Administration. Content and format of labelling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and

- lactation labelling. *Fed Regist.* 2014;73(104):30831-30868.
45. Wilmer E, Chai S, Kroumpouzou G. Drug safety: Pregnancy rating classifications and controversies. *Clin Dermatol.* 2016;34(3):401-409.
doi:10.1016/j.clindermatol.2016.02.013.
 46. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2011;157(3):175-182. doi:10.1002/ajmg.c.30313.
 47. Elseviers M, Wettermark B, Almarsdóttir AB, Andersen M, Benko R, Bennie M et al. Drug utilization research: methods and applications. 2016;70(4):497.
www.wiley.com/wiley-blackwell.