

## *Campus Realengo*

### Curso de Graduação em Farmácia

Joseane da Silva Santos  
Conceição

# BENZODIAZEPÍNICOS: UMA REVISÃO SOBRE OS RISCOS DE SEU USO DURANTE A GESTAÇÃO E A IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA

Rio de Janeiro

2024.2

JOSEANE DA SILVA SANTOS CONCEIÇÃO

**BENZODIAZEPÍNICOS: UMA REVISÃO SOBRE OS RISCOS DE  
SEU USO DURANTE A GESTAÇÃO E A IMPORTÂNCIA DA  
ATENÇÃO FARMACÊUTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Federal de  
Educação, Ciência e Tecnologia do Rio  
de Janeiro como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Bacharel em  
Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Anne Caroline  
Cândido Gomes

Rio de Janeiro  
2024.2

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Elaborada por Bibliotecária

CIP - Catalogação na Publicação  
Bibliotecária: Alane Elias Souza – CRB-7/6321

C744b Conceição, Joseane da Silva Santos  
Benzodiazepínicos : uma revisão sobre os riscos de seu uso  
durante a gestação e a importância da atenção farmacêutica /  
Joseane da Silva Santos Conceição - Rio de Janeiro, 2025.  
46 f. : il. ; 30 cm.

Orientação: Anne Caroline Cândido Gomes.

Trabalho de conclusão de curso (graduação), Bacharelado em  
Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do  
Rio de Janeiro, Campus Realengo, 2025.

1. Benzodiazepínicos. 2. Ansiedade. 3. Gravidez. 4. Neonatos. I.  
Gomes, Anne Caroline Cândido, orient. II. Instituto Federal de  
Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro. III. Título

CDU 615

JOSEANE DA SILVA SANTOS CONCEIÇÃO

**BENZODIAZEPÍNICOS: UMA REVISÃO SOBRE OS RISCOS DE USO DURANTE  
A GESTAÇÃO E A IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Instituto Federal do Rio de Janeiro, como  
requisito parcial para a obtenção do grau de  
Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: XX/XX/2025.

Banca Examinadora

---

Profª Drª Anne Caroline Cândido Gomes  
(Orientadora - IFRJ / *Campus* Realengo)

---

Profª Drª Meriane Pires Carvalho Lima  
(Membro Interno - IFRJ/ *Campus* Realengo)

---

Me. Anne Katherine Candido Gomes  
(Membro Externo - PPGCF/UFRJ)

Rio de Janeiro  
2024

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado forças para chegar até aqui, sem Ele eu não teria conseguido.

À minha mãe, Ana Maria, por sempre me apoiar, incentivar e estar ao meu lado mesmo durante toda jornada.

Ao meu pai, José Ricardo que do seu jeito, sempre me motivou e me ajudou através das orações.

Ao meu irmão, Josias, que sempre acreditou em mim e me apoiou em todos momentos.

À minha orientadora, Anne Caroline, pelos ensinamentos, paciência e pelo compromisso com a orientação para elaboração deste trabalho.

As minhas companheiras de graduação, por toda força, todos os momentos e trocas de experiências divididas durante o curso.

E aos membros da banca examinadora que aceitaram o convite de avaliar este trabalho.

*“Deleita-te também no Senhor, e ele te concederá o que deseja o teu coração.  
Entrega o teu caminho ao Senhor; confia nele, e ele tudo fará.”*

(Salmo 37:3-4)

CONCEIÇÃO, J. da S. S. Benzodiazepínicos: Uma revisão sobre os riscos de uso durante a gestação e a importância da atenção farmacêutica. 46f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2025.

## RESUMO

A gestação é um período significativo para muitas mulheres e pessoas que gestam. Durante essa fase ocorrem diversas mudanças físicas e psicológicas, pois trata-se de um momento de adaptações fisiológicas, anatômicas e no campo emocional. Estados emocionais como estresse, ansiedade e depressão podem intensificar. Dentre os hormônios envolvidos na resposta a situações de estresse, o cortisol é considerado um biomarcador essencial nessa resposta. A exposição constante a situações estressantes pode levar à disfunção do sistema nervoso autônomo, resultando na liberação excessiva desse hormônio pelas glândulas adrenais. Conseqüentemente, isso pode causar alterações nas funções neurais relacionadas às respostas emocionais, como a ansiedade. Os benzodiazepínicos (BZDs) são medicamentos utilizados no tratamento de transtorno de ansiedade generalizada (TAG), insônia, convulsões, fobia social e transtorno do pânico. No entanto, seu uso está associado a diversos efeitos colaterais. Além disso, os BZDs são excretados no leite humano e atravessam a barreira placentária, podendo representar riscos tanto para a mãe quanto para o feto, dependendo de suas características químicas. Nesta revisão, alguns artigos analisados apresentaram evidências que relacionam o uso de benzodiazepínicos ao aumento do risco de aborto espontâneo e o risco de malformação congênita. Embora os benzodiazepínicos possam ser considerados como uma opção de tratamento durante a gestação, é fundamental uma avaliação médica criteriosa para a análise dos riscos e benefícios. O profissional farmacêutico desempenha um papel essencial nesse contexto, garantindo indicações e intervenções terapêuticas seguras tanto para a mãe quanto para o feto.

**Palavras-chave:** Benzodiazepínicos. Ansiedade. Gravidez. Neonatos.

CONCEIÇÃO, J. da S. S. Benzodiazepínicos: Uma revisão sobre os riscos de uso durante a gestação e a importância da atenção farmacêutica. 46f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2025.

### **ABSTRACT**

Pregnancy is a significant period for many women and pregnant women. During this phase, several physical and psychological changes occur, as it is a time of physiological, anatomical and emotional adaptations. Emotional states such as stress, anxiety and depression can intensify. Among the hormones involved in the response to stressful situations, cortisol is considered an essential biomarker in this response. Constant exposure to stressful situations can lead to dysfunction of the autonomic nervous system, resulting in excessive release of this hormone by the adrenal glands. Consequently, this can cause changes in neural functions related to emotional responses, such as anxiety. Benzodiazepines (BZDs) are medications used to treat generalized anxiety disorder (GAD), insomnia, seizures, social phobia and panic disorder. However, their use is associated with several side effects. In addition, BZDs are excreted in human milk and cross the placental barrier, and may pose risks to both the mother and the fetus, depending on their chemical characteristics. In this review, some articles analyzed presented evidence that relates the use of benzodiazepines to an increased risk of spontaneous abortion and congenital malformation. Although benzodiazepines can be considered as a treatment option during pregnancy, a careful medical evaluation is essential to analyze the risks and benefits. The pharmacist plays an essential role in this context, ensuring safe therapeutic indications and interventions for both the mother and the fetus.

**Key words:** Benzodiazepines. Anxiety. Pregnancy. Neonates.

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BZD	Benzodiazepínicos
CRH	Hormônio liberador de corticotropina
DHEA-S	Sulfato de deHidroepiandrosterona
FDA	Food and Drug Administration
HPA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
GABA	Ácido gama-aminobutírico
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
OMS	Organização Mundial de Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
5-HT	Serotonina
11 $\beta$ HSD2	11 beta-hidroxiesteróide desidrogenase 2

### **ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Apresenta a estrutura do Benzodiazepínico

Figura 2. Apresenta benzodiazepínicos de ação prolongada

Figura 3. Apresenta benzodiazepínicos de ação curta

Figura 4. Apresenta um modelo do complexo macromolecular do receptor de GABAA

Figura 5. Nova classificação do FDA

Figura 6. Alprazolam e seus metabólitos ativos

Figura 7. Principal metabólito ativo do flurazepam

Figura 8. Metabólito ativo do midazolam

### **ÍNDICE DE TABELAS**

Tabela 1. Representa os dados encontrados na literatura

### **ÍNDICE DE QUADROS**

Quadro 1. Classificação dos grupos de risco (A, B, C, D e X)

Quadro 2. Relação dos Benzodiazepínicos segundo a classificação da FDA

Tabela 3. Representa os dados encontrados na literatura

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
1.1 ALTERAÇÕES HORMONAIS NA GESTAÇÃO .....	12
1.2 TRANSTORNO DE ANSIEDADE .....	13
1.3 TERAPIA FARMACOLÓGICA CONVENCIONAL PARA ANSIEDADE.....	16
1.3.1 Benzodiazepínicos.....	16
1.3.2 Farmacocinética dos benzodiazepínicos .....	20
1.3.3 Interações medicamentosas .....	25
1.4 IMPACTOS DOS BENZODIAZEPÍNICOS NO DESENVOLVIMENTO FETAL.....	25
<b>2.OBJETIVOS</b> .....	<b>29</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	29
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	<b>30</b>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>31</b>
4.1 ATENÇÃO FARMACÊUTICA.....	39
<b>5.CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>41</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>42</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 ALTERAÇÕES HORMONAIS NA GESTAÇÃO

A gestação é um período em que as mulheres e demais pessoas que estão experimentando mudanças corporais, psicológicas e hormonais. Na gravidez, há grandes chances de ocorrerem distúrbios emocionais e psicológicos que podem ser exacerbados, devido à adaptação a essas mudanças (DIN *et al.*, 2016). Desta forma, estados emocionais pré-existentes como estresse, ansiedade e depressão podem se intensificar.

O estresse pré-natal é a resposta fisiológica e psicológica da gestante a estímulos estressores durante a gravidez, resultando na ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e no aumento da liberação de cortisol. A exposição prolongada a esses estressores pode estar associada a desfechos adversos, como parto prematuro, restrição do crescimento fetal e maior vulnerabilidade do recém-nascido a transtornos neuropsiquiátricos. (ZIETLOW *et al.*, 2019).

Sendo assim, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical é considerado um dos principais sistemas reguladores do organismo na resposta ao estresse em nível hormonal. O cortisol, produto final desse eixo, foi apontado como o principal mecanismo responsável pela associação entre estresse e ansiedade durante a gestação e o desenvolvimento do feto (ZIETLOW *et al.*, 2019).

Rennó *et al.* (2013 apud O'CONNOR, *et al.* 2005) diz que, os hormônios que estão relacionados com o estresse são os glicocorticoides suprarrenais. Logo na gestação, o cortisol é liberado, rapidamente, pela placenta através da ação do hormônio liberador de corticoide (CRH), sendo assim, no parto estará no máximo.

“Durante a gestação, existe um *feedback* positivo entre o nível de cortisol secretado pela adrenal materna e pela placenta. Para que o feto não receba todo o cortisol materno, a enzima 11beta-hidroxisteróide desidrogenase 2 (11 $\beta$ HSD2), presente na placenta, transforma o cortisol materno em uma forma inativa de cortisona. No entanto, não impede totalmente a passagem hormonal. Os níveis dessa enzima diminui no último trimestre da gestação” (RENNÓ *et al.* 2013 apud ELLMAN *et al.* 2008).

Segundo Field (2017, p.121), os efeitos da ansiedade pré-natal sobre a gestação compreendem aumento dos níveis de cortisol, citocinas pró-inflamatórias, e

podem estar relacionados com problemas obstétricos, muitas vezes levando a um procedimento cirúrgico obstétrico, cesariana, em casos de complicações materno-fetais que impedem o parto vaginal seguro.

O estudo conduzido por Leff *et al.* (2020) analisou os níveis séricos de cortisol, Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) e a razão Cortisol/DHEA-S em gestantes com altos níveis de ansiedade. A pesquisa envolveu 145 participantes e demonstrou que mulheres com ansiedade grave apresentaram um aumento significativo nos níveis de cortisol e uma redução nos níveis de DHEA-S, sendo essa relação diretamente proporcional à intensidade dos sintomas ansiosos. O cortisol é considerado um biomarcador funcional relevante na resposta a estressores que afetam o cérebro. Além disso, em modelos animais indicam que a administração de DHEA-S mostrou atenuar comportamentos associados à depressão e ansiedade.

Ainda de acordo com Leff *et al.* (2020 *apud* ULRICH; HERMAN, 2009):

“A exposição prolongada a estressores crônicos leva a uma disfunção progressiva do sistema nervoso autônomo, das redes simpático-adrenal-medular e Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA) implicadas nas respostas ao estresse, cuja hiperatividade pode levar à liberação excessiva de hormônios do estresse, como catecolaminas e cortisol, entre vários outros mediadores bioativos que afetam o cérebro e promovem mudanças alteradas nas funções neurais, bem como nas estruturas límbicas associadas às respostas emocionais, como ocorre em transtornos relacionados ao humor, como a ansiedade”.

## 1.2 TRANSTORNO DE ANSIEDADE

Os transtornos de ansiedade são condições psiquiátricas caracterizadas por medo e ansiedade excessivos, acompanhadas de alterações comportamentais. O medo está associado à resposta emocional à ameaça iminente, enquanto a ansiedade refere-se à antecipação de uma ameaça futura. A distinção entre os transtornos de ansiedade e as respostas adaptativas de medo ou ansiedade reside na intensidade desproporcional e na persistência dos sintomas ao longo do tempo. Esses transtornos geralmente se manifestam na infância e podem perdurar na vida adulta se não forem adequadamente tratados. Além disso, apresentam maior prevalência em mulheres em comparação aos homens (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 2015).

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (2015, p. 189-190) os transtornos de ansiedade podem ser divididos em:

- **Transtorno de Ansiedade de Separação:** caracteriza-se pela apreensão ou ansiedade excessiva em relação à possibilidade de separação da figura de afeição, em um nível inadequado para o estágio de desenvolvimento do indivíduo. Assim, há um medo ou uma ansiedade persistente diante de situações que poderiam resultar nessa separação ou perda. Além disso, uma pessoa demonstra relutância em se afastar dessas figuras e pode apresentar pesadelos, bem como sintomas físicos de sofrimento.
- **Mutismo seletivo:** consiste na dificuldade que o indivíduo apresenta para falar em determinadas situações sociais, como ao se expressar em público (por ex., em apresentações escolares). Essa dificuldade pode impactar significativamente suas realizações acadêmicas e profissionais, além de comprometer sua comunicação social.
- **Fobias Específicas:** caracterizam-se por ansiedade intensa, inquietação ou esquiva diante de uma situação específica. Assim, o medo, a ansiedade ou a evitação são desencadeados por estímulos fóbicos, que geram reações desproporcionais em relação ao perigo real. Exemplos comuns incluem fobias relacionadas a sangue, animais, alturas, espaços fechados, entre outros.
- **Transtorno de Ansiedade Social (Fobia Social):** caracteriza-se pelo medo ou ansiedade iminente diante de interações sociais em que uma pessoa possa ser avaliada. Essas situações incluem encontros com indivíduos fora do círculo familiar ou benefícios em que uma pessoa possa ser vista por outros. Assim, o indivíduo sente-se constantemente julgado de forma negativa pelos demais.
- **Transtorno do Pânico:** caracteriza-se pela ocorrência inesperada e recorrente de ataques de pânico, gerando preocupação constante com novos episódios. Os ataques de pânico são episódios de medo intenso que atingem um pico em poucos minutos e podem incluir sintomas físicos e cognitivos. Esses ataques podem ser esperados, quando ocorrem em resposta a uma situação de perigo, ou inesperada, quando não há um desencadeador evidente.
- **Agorafobia:** caracteriza-se pela ansiedade e apreensão intensa diante de situações como o uso de transporte público, permanência em locais abertos

ou fechados, presença em multidões ou afastamento da própria residência. As pessoas com agorafobia muitas vezes têm essas situações por acreditarem que seria difícil escapar ou receber ajuda caso apresentem sintomas de pânico.

- **Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG):** caracteriza-se pela aflição constante e exacerbadas com diversas áreas da vida, como o desempenho acadêmico ou profissional, acompanhado de grande dificuldade para controlar essa ansiedade. Além do mais, as pessoas podem apresentar manifestações físicas, como inquietação, dificuldade de concentração, irritabilidade e distúrbios do sono.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2017), a depressão e os transtornos de ansiedade estão entre os transtornos mentais mais comuns na maior parte do mundo. E que em 2019, cerca de 301 milhões de pessoas apresentaram um transtorno de ansiedade, tornando-o mais frequente de todos os transtornos mentais. Desse número, observa-se uma prevalência maior entre mulheres do que entre homens (OMS, 2023).

Em um estudo realizado por Uguz *et al.* (2019), com objetivo de comparar mulheres grávidas e não grávidas quanto à prevalência de transtorno de humor e ansiedade. Os resultados revelaram que o Transtorno de Ansiedade Generalizada foi o diagnóstico mais prevalente durante a gravidez, chegando a 7,9% das gestantes em comparação a 3% em mulheres não grávidas. Já a Síndrome do Pânico esteve presente em 4,4% das gestantes, enquanto entre as não grávidas a taxa foi de 1,5%. A Fobia Social afetou 2,6% das gestantes e 2,7% das não gestantes, enquanto a Fobia Específica foi identificada em 4,1% das gestantes e 5,2% das não gestantes.

Outro estudo, realizado por Viswasam *et al.* (2021) investigou a prevalência dos transtornos de ansiedade e do Transtorno Depressivo Maior ao longo da gravidez considerando diferentes trimestres e a ocorrência de outros transtornos. Os resultados mostraram que a ocorrência de Síndrome do Pânico foi de 16,2%, enquanto que TAG foi identificada em 12,8% das participantes. Além disso, 4,7% das mulheres apresentaram Agorafobia, 2,7% foram relacionadas com Transtorno de Ansiedade Social e 5,4% com Fobia Específica. Esses estudos evidenciam que os transtornos de ansiedade são bastante comuns durante a gravidez. Além do mais,

entre todos os transtornos analisados, o TAG se destaca com um dos mais relevantes nesse período.

### 1.3 TERAPIA FARMACOLÓGICA CONVENCIONAL PARA ANSIEDADE

Um estudo realizado entre mulheres com seguro de saúde privado nos Estados Unidos, de 2006 a 2011, revelou que uma em cada dez mulheres gestantes receberam a prescrição de um medicamento psicotrópico durante a gestação. Os medicamentos mais comumente utilizados nesse período foram os antidepressivos especificamente os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) e os ansiolíticos, como benzodiazepínicos (BZD). Além disso, os diagnósticos mais comuns observados nessa coorte foram de depressão e ansiedade (HANLEY; MINTZES, 2014, p. 7).

De acordo com Farach *et al.* (2013), os BZD foram inicialmente considerados tratamentos de primeira linha para ansiedade devido à sua tolerabilidade e eficácia. No entanto, passaram a ser opções de segunda linha, pois ISRS demonstraram ser mais toleráveis e eficazes, além de apresentarem menos efeitos colaterais e baixo potencial de abuso.

Ainda assim, os BZDs continuam sendo amplamente prescritos. Em 2019, estima-se que 92 milhões de prescrições de benzodiazepínicos foram dispensadas de farmácias ambulatoriais dos Estados Unidos, sendo o alprazolam o mais comum (38%), seguido pelo clonazepam (24%) e pelo lorazepam (20%) (FDA, 2020).

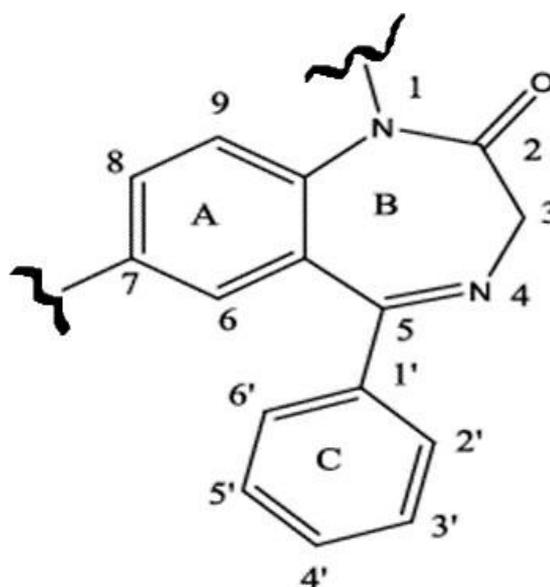
#### 1.3.1 Benzodiazepínicos

Segundo Food and Drug Administration (FDA) (2020), os benzodiazepínicos pertencem a uma classe de medicamentos, aprovados para o tratamento de Transtorno de ansiedade generalizada, Insônia, Convulsão, Fobia Social e Transtorno do Pânico. A duração do tratamento pode variar de semanas a meses; porém a dose, a frequência e a duração, dependem das condições clínicas e das necessidades individuais de cada paciente.

Em 1960, o FDA aprovou o primeiro benzodiazepínicos (BZD), o clordiazepóxido. Os benzodiazepínicos (Figura 1) são agentes sedativos, relaxantes

musculares, hipnóticos, ansiolíticos e anticonvulsivantes. Seu mecanismo de ação consiste em promover a ligação do neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA), aos receptores GABAA, potencializando seus efeitos. (MOSFIAK; BRZOZOWSKI; CHICOTA, 2020, p. 50).

Figura 1- Estrutura do esqueleto dos Benzodiazepínicos



Fonte: SARMENTO *et al.* (2022). Modificada pela autora

Sua estrutura química compreende um anel de sete membros fundido com um anel aromático. Atuam como moduladores alostéricos positivos facilitando a abertura de canais  $\text{Cl}^-$ , aumentando, a resposta do GABA. Se ligam nos receptores GABAA, elevando a afinidade do GABA com o receptor, fazendo com que ocorra um aumento na frequência de abertura dos canais (RANG; DALE, 2017, p. 1824). Os benzodiazepínicos são classificados de acordo com seu tempo de meia-vida de eliminação. Sendo eles de ação longa (Figura 2), diazepam, clordiazepóxido, flurazepam, clorazepato e clonazepam, e agentes de ação curta alprazolam, lorazepam, oxazepam, temazepam, midazolam e triazolam (Figura 3) (RANG; DALE, 2020) (GRIFFIN III *et al.* 2013).

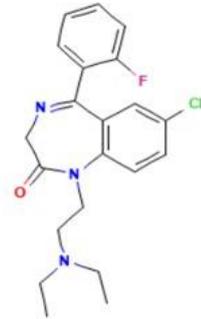
Figura 2 - Benzodiazepínicos de ação longa



Diazepam



Clordiazepóxido



Flurazepam



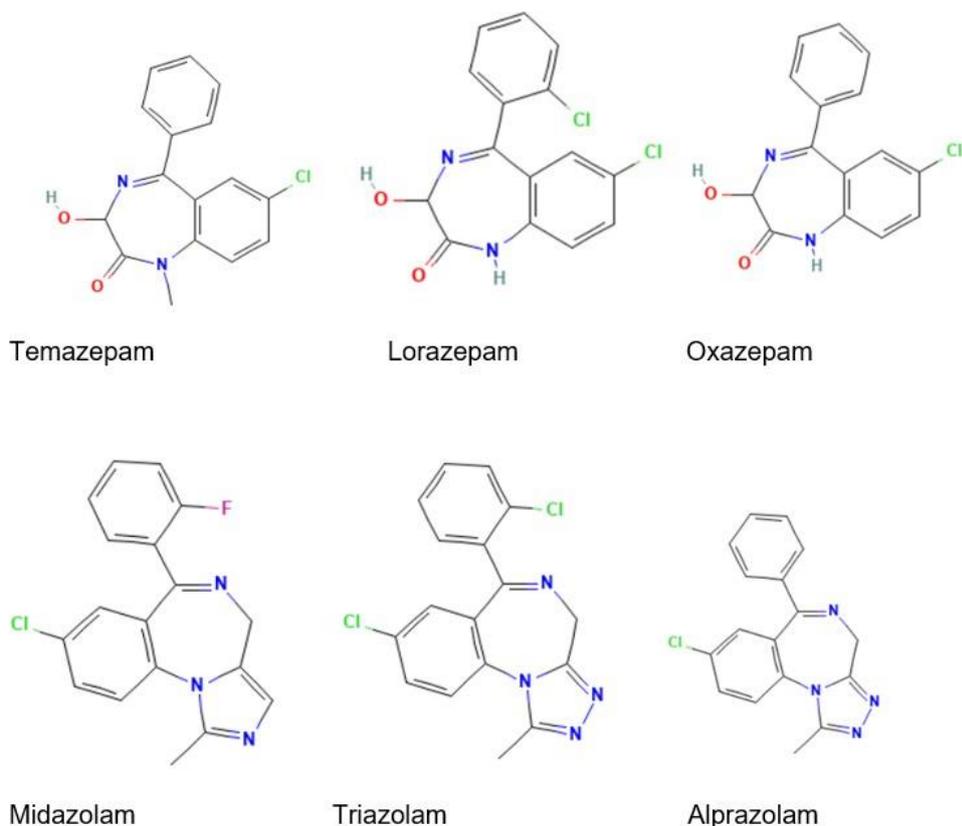
Clorazepato



Clonazepam

Fonte: PubChem (2025)

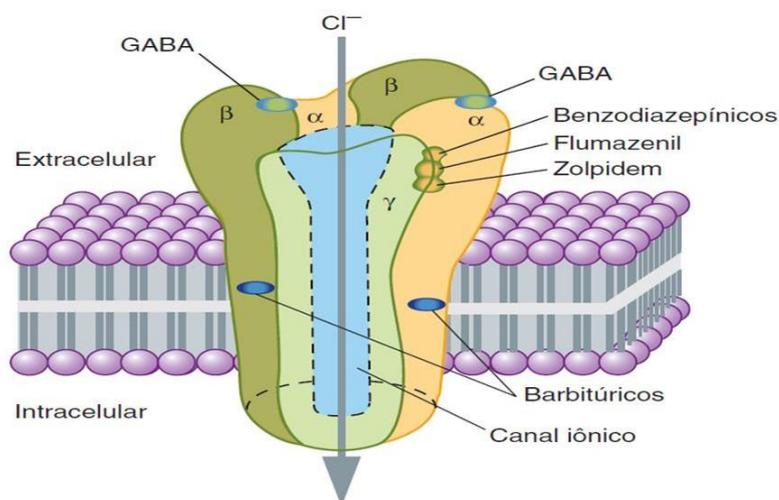
Figura 3 - Benzodiazepínicos de ação curta



Fonte: PubChem (2025)

O receptor GABA<sub>A</sub> (Figura 4) é uma proteína pentamérica em que as subunidades se juntam ao redor do poro iônico central. Essas subunidades possuem várias classes, por exemplo, seis diferentes subunidades alfa ( $\alpha$ ), quatro subunidades beta ( $\beta$ ) e três subunidades gama ( $\gamma$ ). Essa isoforma é encontrada em diversas regiões do cérebro, que são duas subunidades alfa ( $\alpha 1$ ), duas subunidades beta ( $\beta$ ), e uma subunidade gama ( $\gamma 2$ ). O sítio de ligação dos benzodiazepínicos no receptor de GABA<sub>A</sub> está localizado entre uma subunidade  $\alpha 1$  e  $\gamma 2$  (KATZUNG; TREVOR, 2017, p.374).

Figura 4- Apresenta um modelo do complexo macromolecular do receptor de GABA<sub>A</sub>



Fonte: KATZUNG; TREVOR (2017, p. 374)

Segundo Katzung e Trevor (2017, p.378) os BZD são prescritos para o tratamento de transtorno de ansiedade por terem, início de ação rápido; alto índice terapêutico; baixo interação medicamentosa, além de, ter baixos efeitos sobre as funções cardiovasculares ou autônomas. Dos efeitos colaterais, podem causar sonolência, confusão, amnésia anterógrada, dificultando as atividades do dia a dia. Podem aumentar o efeito depressor de outros fármacos e também do álcool. A tolerância aos efeitos dos benzodiazepínicos, é uma grande preocupação, assim como a dependência, sendo esse o principal obstáculo para o tratamento. Em pacientes sob tratamento, é observado que a interrupção do uso pode causar aumento de ansiedade rebote, com tremor, tonturas, zumbido, perda de peso e alteração do sono por causa do aumento do sono REM. Porém existe o antagonista, como flumazenil, que pode reverter o quadro (RANG; DALE, 2020, p. 1834).

### 1.3.2 Farmacocinética dos benzodiazepínicos

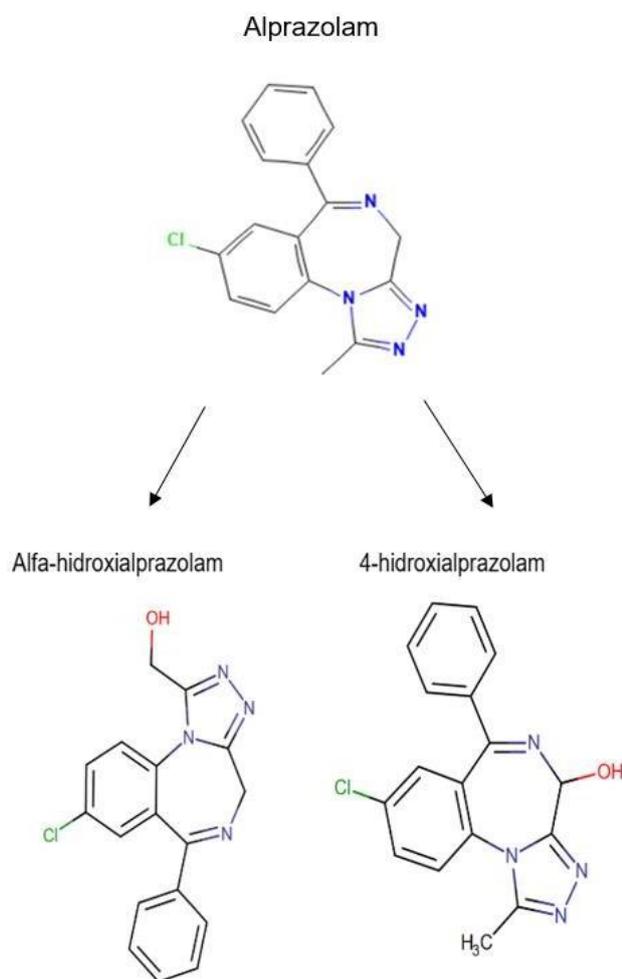
As propriedades farmacocinéticas de um fármaco descreve sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção, enquanto a farmacodinâmica determina a resposta dos receptores ao medicamento e o mecanismo pelo qual esses efeitos ocorrem. Após a administração oral, BZDs são absorvidos pelo trato gastrointestinal (GRIFFIN III *et al.*, 2013). Quando administrados por via intravenosa, distribuem-se

rapidamente pelo cérebro e SNC. Os BZDs e seus metabólitos ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas e, ao se distribuírem no organismo, acumulam-se no SNC e no tecido adiposo, devido à sua lipofilicidade. Essa característica confere a esses fármacos maior absorção e um início de ação rápido.

A metabolização dos benzodiazepínicos ocorre principalmente por enzimas do citocromo P450 (reações de Fase I), seguida da conjugação com glicuronídeo (reação de Fase II) e em seguida é excretada na urina. Alguns benzodiazepínicos produzem metabólitos ativos. O diazepam, por exemplo, é um BZDs de ação longa, e gera metabólitos ativos via CYP2C19, como oxazepam, desmetildiazepam e temazepam, os quais contribuem para a prolongação da duração do efeito do medicamento (GRIFFIN *et al.* 2013 *apud* FOX *et al.* 2011) (JANN; KENNEDY; LOPES, 2014 *apud* GAUDREAUULT *et al.*, 1991). Já o alprazolam e midazolam são metabolizados pela CYP3A4. (JANN; KENNEDY; LOPES, 2014 *apud* YUAN; FLOCKHART; BALAIN, 1999).

O Alprazolam possui alta potência e curta duração de ação, com meia-vida entre 6-27 horas. Seus dois principais metabólitos são 4-hidroxiaprazolam e  $\alpha$ -hidroxiaprazolam (Figura 5) (GRIFFIN III *et al.*, 2013) (FDA, 2016).

Figura 5 - alprazolam e seus metabólitos ativos



Fonte: Drugbank (2025)

Clonazepam apresenta meia-vida prolongada, variando entre 20 e 50 horas. Embora não produza metabólitos ativos, passa por metabolismo intenso (KATZUNG; TREVOR, 2017, p.418).

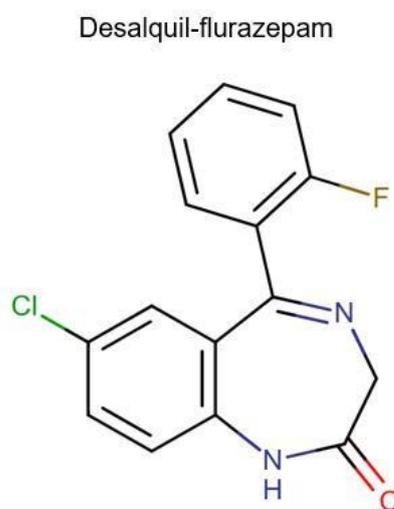
O Flurazepam tem meia-vida de eliminação curta, porém seu principal metabólito, desalquil-flurazepam (Figura 6), possui meia-vida superior a 100 horas (DUBOVSKY; MARSHALL, 2022). O Lorazepam é um BZD de alta potência com duração de ação curta (12-18 horas). Diferente de outros BZDs, sofre glucuronidação direta, sem metabolismo prévio pelo citocromo p450 (GRIFFIN III *et al.*, 2013) (RANG; DALE, 2020, p. 1818).

O Midazolam tem curta duração de ação e é o BZD mais lipofílico, o que possibilita absorção e efeitos rápidos. Essa característica resulta em distribuição rápida, duração curta (< 6 horas) e uma meia-vida de eliminação curta. Seu metabólito

principal é um composto hidroxilado (Figura 7) (GRIFFIN III *et al.*, 2013) (RANG; DALE, 2020).

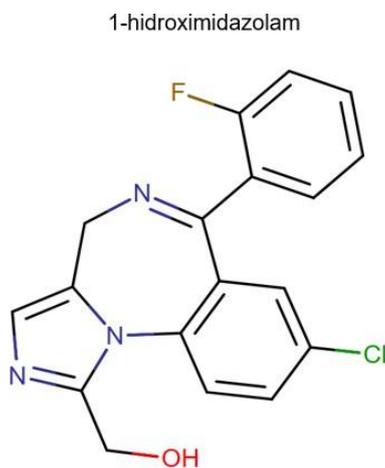
O diazepam e clordiazepóxido possuem ação prolongada, potência média e longo tempo de duração de ação entre 24 a 48 horas. Como produção de metabólitos ativos, há necessidade de maior atenção aos efeitos colaterais. Ambos são oxidados a desmetildiazepam (nordazepam), que tem meia-vida de eliminação de 120 horas, e, posteriormente, hidroxilados a oxazepam (Figura 8) (GRIFFIN III *et al.*, 2013) (RANG; DALE, 2020, p.1817).

Figura 6- Principal metabólito ativo do flurazepam



Fonte: DrugBank (2025)

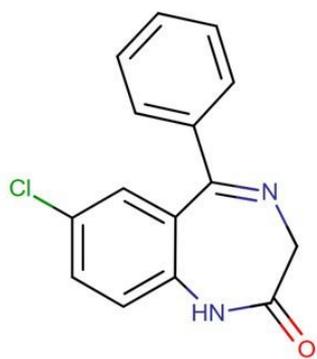
Figura 7- Metabólito ativo do midazolam



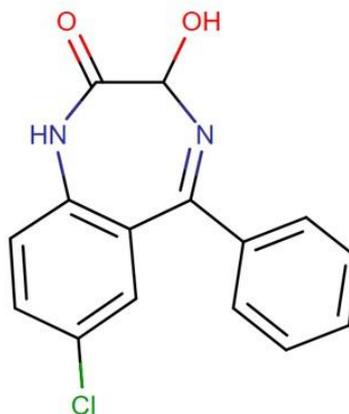
Fonte: DrugBank (2025)

Figura 8- Metabólitos ativos do diazepam e clordiazepóxido

Nordazepam



Oxazepam



Fonte: DrugBank (2025)

### 1.3.3 Interações medicamentosas

Uma grande preocupação em relação aos benzodiazepínicos são os efeitos adversos observados quando administrados em combinação com outros medicamentos, como analgésicos opioides. A associação dessas substâncias pode provocar alterações cardiovasculares e hemodinâmicas, além de potencializar efeitos depressores respiratórios, o que aumenta significativamente o risco para o paciente (GRIFFIN III *et al.*, 2013).

Alguns benzodiazepínicos são metabolizados pela enzimas CYP3A4 e CYP2C19. Substâncias que inibem CYP3A, com cetoconazol e itraconazol (antifúngicos), nefazodona (antidepressivo), bloqueadores dos canais de cálcio, alguns Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (antidepressivo), suco de toranja e os antirretrovirais lopinavir e ritonavir, assim como fármacos que inibem CYP2C19, como fluvoxamina (antidepressivo), omeprazol (inibidor da bomba de prótons) ou ticlopidina (antiplaquetário), podem elevar significativamente os níveis plasmáticos de benzodiazepínicos, como midazolam, alprazolam, diazepam e triazolam, intensificando seus efeitos (DUBOVSKY; MARSHALL, 2022 *apud* American Society of Health-System Pharmacists, 2021).

## 1.4 IMPACTOS DOS BENZODIAZEPÍNICOS NO DESENVOLVIMENTO FETAL

Nos últimos anos, o tratamento da ansiedade em gestantes incluiu diferentes medicamentos. Entre os mais utilizados estão os benzodiazepínicos, que atuam no Sistema Nervoso Central (FREEMAN *et al.*, 2018).

De acordo com a RDC nº 60/2010 da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), os medicamentos podem ser classificados de acordo com o risco associado ao seu uso durante a gravidez. Para uma melhor segurança na prescrição desses fármacos, o FDA elaborou uma categorização por letras, organizando os medicamentos em cinco categorias (A, B, C, D e X) (Quadro 1).

Quadro 1- Classificação dos grupos de risco (A, B, C, D e X)

Categoria A	Estudos controlados, em mulheres grávidas, onde o fármacos não demonstram risco para o feto
Categoria B	Estudos em animais não revelaram evidências de danos ao feto; todavia, não existem estudos, controlados em mulheres grávidas que não demonstraram risco para o feto.
Categoria C	Estudos em animais mostraram riscos, porém não existem estudos em mulheres grávidas que possam revelar riscos.
Categoria D	Estudos, com o fármaco, em mulheres grávidas demonstraram um risco para o feto. No entanto, os benefícios da terapia podem superar o risco potencial.
Categoria X	Estudos, em animais ou mulheres grávidas demonstraram evidências positivas de anormalidades fetais, causadas pelo medicamento. Logo, o risco para o feto, é maior do que o benefício.

Fonte: RDC 60/2010 da ANVISA

Em 2015, as categorias ABCDX foram alteradas pela Regra de Rotulagem de Gravidez e Lactação (PLLR) da FDA. Sendo assim, a PLLR, foi considerada mais completa, com informações sobre os riscos conhecidos com base em melhores dados (Quadro 2) (MILLER *et al.*, 2019).

Quadro 2 - Nova classificação do FDA

<b>Características da categorização por letras</b>	<b>Características da nova classificação do FDA</b>
Classificação de medicamentos por letras (A, B, C, D, X) ordenando conforme a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informações descritivas mais detalhadas sobre as características de segurança do</li> </ul>

classificação de risco potencial.	fármaco durante a gestação que requerem uma análise cautelosa dos profissionais de saúde.
Considerações acerca dos riscos de teratogenicidade dos fármacos no primeiro trimestre da gestação.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inclui todo o período da gestação, trabalho de parto, parto e também possibilita orientações para mulheres e homens com potencial reprodutivo.</li> <li>• Contém informações sobre a teratogenicidade e também efeitos adversos fetais, especificando o dano potencial na bula, sua frequência e gravidade.</li> <li>• Descreve os riscos ao feto caso a doença não seja tratada.</li> </ul>
Informações frequentemente provenientes de estudos realizados em animais; poucos dados do uso em humanos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indústrias deverão atualizar as bulas com informações de estudos realizados em humanos e dados internos sobre o uso do fármaco durante a gestação.</li> <li>• Será descrito se o perfil de segurança foi determinado com base em estudos com animais, humanos ou ambos.</li> </ul>

Fonte: FDA (2022) (SILVA; BAIENSE; ANDRADE, 2024)

No quadro estão relacionados alguns exemplos de benzodiazepínicos e as categorias de riscos de acordo com a Classificação do FDA.

Quadro 3- Relação dos Benzodiazepínicos segundo a classificação da FDA

Substância	Categoria	Aleitamento
Alprazolam	D	Crerioso
Clonazepam	D	Crerioso
Clorazepato dipotássico	D	Crerioso
Clordiazepóxido	D	Crerioso
Diazepam	D	Contraindicado
Flurazepam	X	Crerioso
Lorazepam	D	Crerioso

Midazolam	D	criterioso
Oxazepam	D	criterioso
Temazepam	X	criterioso
Triazolam	X	criterioso

Fonte: Anexo da RDC 60/2010 da ANVISA

Como visto na tabela anterior, alguns benzodiazepínicos são classificados na categoria D, ou seja, são fármacos que se administrados durante a gestação, podem causar risco ao feto.

De acordo com Iqbal, Sobhan e Ryals (2002), os benzodiazepínicos são excretados pelo leite humano e atravessam a barreira placentária, chegando ao feto. Para determinar a quantidade de medicamento que será excretado é necessário observar as características do fármaco, ou seja, ligação às proteínas, ionização, lipofilicidade e peso molecular, meia-vida, concentração sanguínea, biodisponibilidade oral e farmacocinética. Dentre todas, a solubilidade e o peso molecular, são determinantes importantes da exposição durante a gravidez e lactação. Sendo assim, existem grandes riscos para o feto, quando a mãe utiliza ansiolíticos. Seus efeitos teratogênicos podem ser imediatos ou tardios. Os possíveis efeitos causados pelos benzodiazepínicos são aborto, malformação, retardo do crescimento intrauterino, déficits funcionais, carcinogênese e mutagênese. O risco de malformação aumenta quando ocorre a exposição do neonato entre a 2<sup>o</sup> e a 8<sup>o</sup> semana após a concepção.

Nesse contexto, o tratamento farmacológico em gestantes é um tema de grande significância prática clínica, pois a exposição a determinados medicamentos pode impactar não apenas a mãe, mas também o feto, sujeitando o embrião aos efeitos e à toxicidade dessas substâncias (BORGES *et al.*, 2018).

Esta pesquisa é fundamental, uma vez que, embora os benzodiazepínicos sejam atualmente considerados tratamento de segunda linha no tratamento de transtornos de ansiedade, seu consumo ainda é significativo na sociedade, inclusive entre grávidas. O uso dessas substâncias ressalta a necessidade de controle mais

rigoroso na prescrição médica, no uso durante a gravidez e na avaliação de seus possíveis efeitos.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Realizar uma revisão bibliográfica sobre os impactos da utilização de benzodiazepínicos para o feto.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Elencar os principais BZD (e doses) prescritos a mulheres grávidas nos últimos anos e suas indicações clínicas.
- Descrever as principais consequências ao feto pela exposição materna durante a gestação, especificando a fase gestacional e os efeitos observados.
- Descrever interações medicamentosas que podem potencializar o risco do uso de BZD durante a gestação.

### **3. METODOLOGIA**

O presente estudo consiste em uma revisão de literatura científica com o objetivo de buscar dados sobre o benzodiazepínicos e os riscos de seu uso durante a gestação e a importância da atenção farmacêutica.

A pesquisa foi efetuada nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed, Scielo (Scientific Electronic Library Online) e Portal de Periódicos da CAPES, utilizando como critérios de inclusão os descritores: benzodiazepínicos, gravidez, ansiedade e neonatos, além de suas correspondentes em inglês, no espaço temporal de 2012 a 2024. Os termos foram procurados de forma isolada e combinada, com o objetivo de abranger um maior número possível de estudos relevantes.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As referências foram selecionadas conforme a lista de descritores apresentados anteriormente, no período de 2012 a 2024 de publicação, sendo avaliados aqueles que se apresentavam em língua inglesa ou portuguesa. Após análise criteriosa das referências bibliográficas, foram encontrados 15 artigos (Fluxograma 1). Dentre eles, 12 artigos foram encontrados no Portal de Periódicos da CAPES e 3 do PubMed. Ao aplicar os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 7 artigos, desconsiderando os duplicados, artigos de revisão e aqueles que não atenderem aos critérios de inclusão. Em seguida, os textos foram lidos na íntegra, elaborando o fichamento das informações presentes na tabela 3.

1-Fluxograma dos artigos selecionados

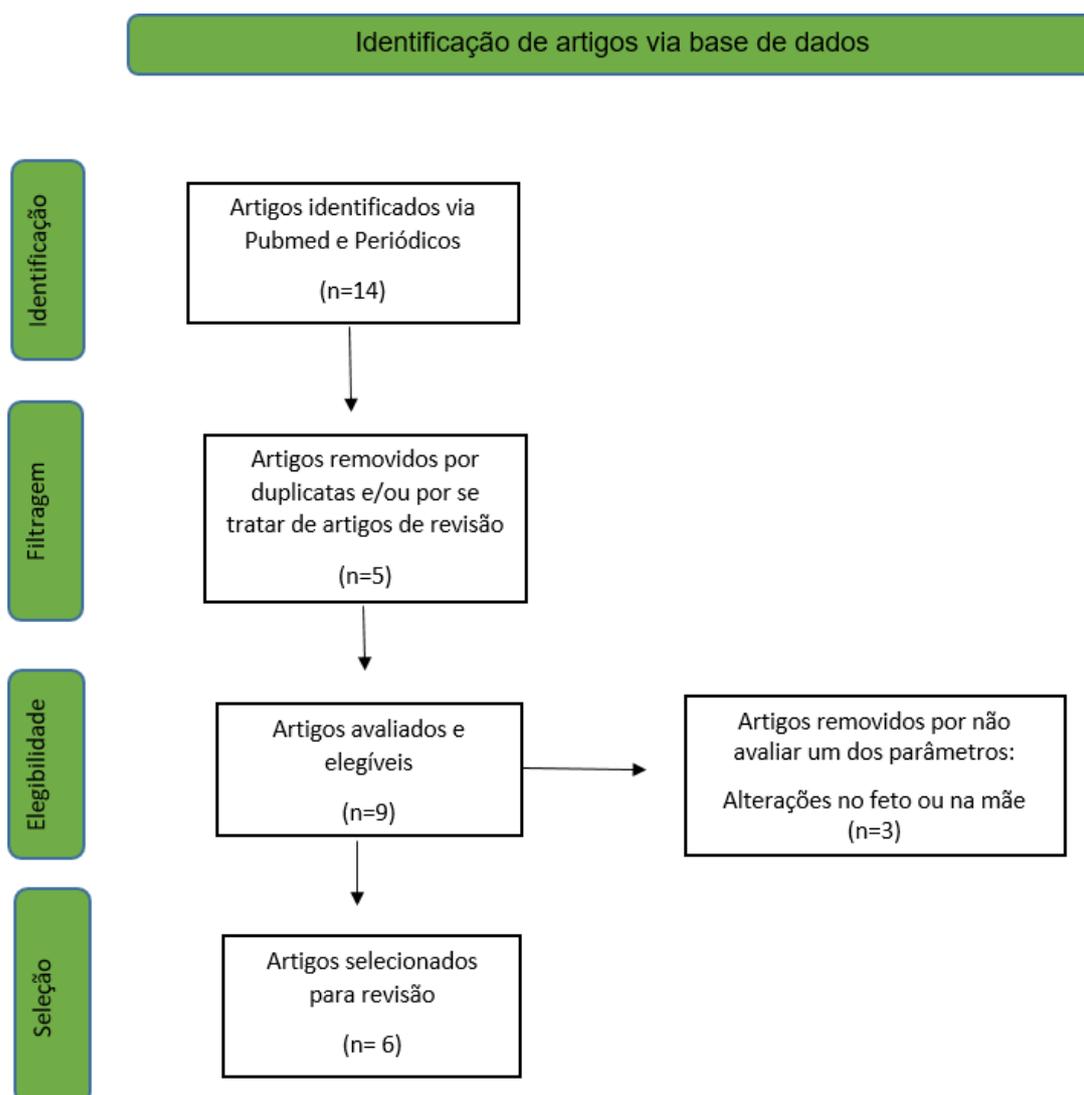


Tabela 1 - Representa os dados encontrados na literatura

Delineamento do estudo	Objetivos	Metodologia	Resultados	Referência
Estudo de coorte retrospectivo nacional	Examinar a associação entre a exposição materna a benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre e o risco de grandes malformações congênitas	Utilizaram banco de dados do Health Insurance Review and Assessment Service (HIRA). A coorte inclui todas as gestações que resultaram em nascidos vivos de 1º de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2019	O Risco Relativo (RR) ajustado foi de 1,09 (IC 95% 1,05 a 1,13, $p < 0,001$ ) para malformações gerais e 1,15 (1,10 a 1,21, $p < 0,001$ ) para cardiopatias. Com base na média diária de lorazepam doses equivalentes, Malformações gerais e defeitos cardíacos foram 1,05 (0,99 a 1,12, $p = 0,077$ ) e 1,12 (1,04 a 1,21, $p = 0,004$ ) para $<1$ mg/dia e 1,26 (1,17 a 1,36, $p < 0,001$ ) e 1,31 (1,19 a 1,45, $p < 0,001$ ) para doses $>2,5$ mg/dia,	(NOH <i>et al.</i> , 2022)
Estudo de coorte prospectivo	Examinar o impacto do uso de benzodiazepínicos durante a gravidez em relação aos resultados neonatais	Acompanhamento remoto de mulheres grávidas com histórico de morbidade psiquiátrica expostas e não expostas a medicamentos psiquiátricos durante a gravidez através do Registro Nacional de Gravidez do Massachusetts General Hospital para Medicamentos Psiquiátricos (NPRPM).	Bebês expostos a benzodiazepínicos no útero tiveram maior probabilidade de serem internados no hospital. UTIN (OR: 2,02, IC 95%: 1,11, 3,66) e ter perímetro cefálico pequeno (OR: 3,89, IC 95%: 1,25, 12,03) em comparação com bebês não expostos.	(FREEMAN <i>et al.</i> , 2018)

<p>Estudo de coorte retrospectivo exploratório</p>	<p>Investigar a associação da exposição a BZDs durante a gravidez com a idade gestacional, e determinar a associação potencial com peso ao nascer, presença de malformações congênitas, pontuação APGAR e a necessidade de cuidados psiquiátricos prolongados.</p>	<p>Este estudo foi conduzido em Isala, um grande hospital de ensino em Zwolle, Holanda. O período de inclusão foi de 01 de janeiro de 2013 até 31 de dezembro de 2020 com um parto policlínico ou puerpério em no hospital e busca manual nos prontuários eletrônicos de pacientes (EPFs).</p>	<p>A exposição ao BDZ não foi associada a uma idade gestacional menor. Mulheres no grupo exposto tinham um risco aumentado de cuidados psiquiátricos (razão de chances ajustada 2,58 [intervalo de confiança de 95% 1,71-3,91], <math>p &lt; 0,001</math>).</p>	<p>(KNOBBE, et al., 2023)</p>

<p>Estudo de Caso-controle</p>	<p>Quantificar o risco de Aborto Espontâneo associado ao uso incidente de benzodiazepínicos gestacionais por classe de medicamento, duração de ação e agente benzodiazepínico específico.</p>	<p>Coleta prospectiva de dados sobre todas as gestações de mulheres cobertas pelo Plano Público de Seguro de Medicamentos Prescritos de Quebec de 1º de janeiro de 1998 a 31 de dezembro de 2015.</p>	<p>A exposição a benzodiazepínicos no início da gravidez foi associada a um risco aumentado de Aborto espontâneo (OR ajustado, 1,85; IC de 95%, 1,61-2,12). Gestações expostas a benzodiazepínicos de curta ação (284 casos expostos; OR ajustado, 1,81; IC de 95%, 1,55-2,12) e de longa ação (98 casos expostos; OR ajustado, 1,73; IC de 95%, 1,31-2,28) durante o início da gravidez.</p>	<p>(SHEEHY; ZHAO; BÉRARD, 2019)</p>
<p>CasoTempoControle</p>	<p>Quantificar o risco de aborto espontâneo associado ao uso de benzodiazepínicos durante a gravidez após controlar fatores de confusão não medidos e tendências de tempo de exposição.</p>	<p>Foram utilizados os banco de dados do National Birth Certificate Application de Taiwan e o banco de dados do National Health Insurance. E gestações que resultaram em aborto espontâneo entre 2004 e 2018.</p>	<p>O uso de benzodiazepínicos durante a gravidez foi associado a um risco aumentado de aborto espontâneo (razão de chances [OR], 1,69; IC 95%, 1,52-1,87). Análises de subgrupos, um risco aumentado de aborto espontâneo foi associado a cada benzodiazepínico individual comumente usados, variando de Razão de chances (ORs) foi 1,39 (IC de 95%, 1,17-1,66) para alprazolam a 2,52 (IC de 95%, 1,89-3,36) para fludiazepam.</p>	<p>(MENG <i>et al.</i>, 2023)</p>

Caso-controle multicêntrico de base populacional	Foram analisados dados para avaliar a prevalência do uso de benzodiazepínicos durante a gestação e os fatores associados ao seu uso.	Análise de dados de 1997-2011 do National Birth Defects Prevention Study, um estudo de caso-controle multicêntrico e de base populacional.	Síndrome de Dandy Walker relacionada ao de benzodiazepínicos (cOR: 3,1; IC 95%: 1,1, 8,6); para alprazolam e anoftalmia ou microftalmia (cOR: 4,0; IC 95%: 1,2, 13,1) e atresia ou estenose esofágica (aOR: 2,7; IC 95%: 1,2, 5,9); e lorazepam e estenose valvar pulmonar (cOR: 4,1; IC 95%: 1,2, 14,2), mas os tamanhos das amostras foram limitados e, portanto, os ICs foram amplos.	(TINKER <i>et al.</i> , 2019)
--	--	--	--	-------------------------------

Intervalo de confiança (IC); Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN); Razões de chances (OR); Razões de chances ajustadas (aOR); Razões de chances brutos (cORs); APGAR 5 minutos, teste que avalia o bebê, através de uma pontuação de 0 a 10.

Freeman *et al.* (2018) realizou um estudo de coorte prospectivo, que incluiu 794 mulheres, das quais 144 foram expostas a um benzodiazepínico, durante a gestação. Observou-se, também, que 21,5% das participantes que utilizaram BZD tinham maior probabilidade de ter diagnóstico de ansiedade. Além disso, 74,1% das gestantes manifestaram a ansiedade como diagnóstico primário ou secundário, em comparação com 14,8% e 52,6%, respectivamente, de grávidas que não utilizaram BZD ( $p = 0,045$ ;  $p < 0,0001$ ). O clonazepam foi o benzodiazepínico mais utilizado, presente em 48,6% das mulheres, seguido pelo Lorazepam, com 43,1%.

Os fetos expostos aos BZDs durante toda a gravidez apresentaram maior propensão a terem a um baixo índice de APGAR de 5 min, (teste realizado, logo após o nascimento, para avaliar o estado geral do recém-nascido), com resultado em 9,4% dos neonatos, em comparação com bebês não exposto 3,2% ( $p=0,03$ ). Além disso, sintomas musculares extrapiramidais foram mais significativamente mais frequentes entre bebês expostos ( $p = 0,01$ ). No entanto, após o controle de variáveis de confusão, esses resultados foram insignificantes. O estudo também demonstrou que a exposição ao BZD, esteve associada a um maior risco de internação em Unidade de

Terapia Intensiva Neonatal (OR: 2,02, IC 95%: 1,11, 3,66) e perímetro cefálico pequeno (OR: 3,89, IC 95%: 1,25, 12,03).

No estudo realizado por Noh *et al.* (2019) na Coreia do Sul, foi conduzido uma coorte de 3.094.227 gestação, das quais 40.846 gestantes (1,3%) receberam prescrição de pelo menos um benzodiazepínico durante o primeiro trimestre. Os resultados indicaram que o risco de malformações globais e defeitos cardíacos, embora baixos, foi estatisticamente significativos (ajustado RR 1,09 [IC de 95% 1,05 a 1,13,  $p < 0,001$ ] e 1,15 [1,10 a 1,21,  $p < 0,001$ ], respectivamente). Entre as alterações cardíacos individuais, foram encontradas defeitos do septo cardíaco (ajustado RR 1,13; IC de 95% 1,07 a 1,20,  $p < 0,001$ ) e defeitos das grandes artérias (1,28; IC95% 1,16 a 1,42,  $p < 0,001$ ). Também, obteve-se o uso de Midazolam, Diazepam, Flunitrazepam e administração de Clordiazepóxido no primeiro trimestre aumentou o risco de malformações gerais, enquanto que o uso de Midazolam, Alprazolam, Diazepam, Flunitrazepam e Loflazepato de etila elevou o risco de danos cardíacos (intervalo de RR ajustado para os resultados primários: 1,08 a 2,43). O risco dessas malformações foi ainda maior em gestantes que utilizaram doses elevadas de benzodiazepínicos é elevada ( $>2,5$  mg/dia de dose equivalente a lorazepam).

No estudo de Knobbe *et al.* (2023), foi realizada uma pesquisa, com participação de 147 gestantes expostas ao BZD e 294 não expostas. Observa-se que a exposição ao BZD ocorreu em 26,5% das grávidas no primeiro trimestre, 91,8% no terceiro trimestre e 20,4% ao longo de toda a gestação. O estudo também revelou que o uso de benzodiazepínicos durante a gestação resultou em uma redução da duração da gravidez, de -3,2 dias (IC de 95% -5,8 a -0,53,  $P = 0,019$ ). No entanto, essa associação perdeu significância estatística após o ajuste para variáveis de confusão. Além disso, não foi possível estabelecer uma relação entre o uso de BZD e baixo peso ao nascer, às pontuações de APGAR em 1,5, e 10 minutos ou a malformações maiores e menores.

No trabalho de Tinker *et al.* (2019) realizado entre os 1997 e 2011, uma exposição ao BZD durante qualquer momento da gestação foi baixa, sendo relatado em 93 (os números podem não somar o total devido a valores ausentes) das 11.614 gestantes. O Alprazolam foi o BZD mais utilizado (43 gestantes), seguido por Clonazepam (22 gestantes), Diazepam (21 gestantes) e Lorazepam (10 gestantes). A prevalência do uso foi maior no primeiro trimestre (0,6% das gestantes), com redução

para (0,2%) no terceiro trimestre. O estudo associou o uso benzodiazepínicos no primeiro trimestre a um risco aumentado de malformação de dandy-Walker (OR [ORc]: 3,1; IC 95%: 1,1, 8,6), além de, anoftalmia ou microftalmia (ORc: 2,5; IC 95%: 0,9, 6,9) e atresia ou estenose esofágica (OR [ORa]: 1,7; IC 95%: 0,9, 3,3). Além disso, encontrou-se uma associação inversa entre o uso de BZD , inversas e hipospádia (aOR: 0,4; IC 95%: 0,2, 0,8) e craniossinostose (aOR: 0,6; IC 95%: 0,3, 1,1). O uso de alprazolam foi particularmente associado a anoftalmia ou microftalmia (cOR: 4,0; IC 95%: 1,2, 13,1), atresia ou estenose esofágica (aOR: 2,7; IC 95%: 1,2, 5,9) e hipospádia (aOR: 0,3; IC 95%: 0,1, 0,9). Já a exposição ao lorazepam esteve associada ao risco de gastrosquise (cOR: 3,5; IC 95%: 0,9, 13,7). Essas doenças são caracterizados em malformações cerebrais, nos olhos, esôfago, na genitália e deformidade no crânio.

Outro estudo realizado por Sheehy, Zhao e Bérard (2019), relatou que 375 dos casos de exposição a benzodiazepínicos no início da gestação estavam relacionados a um risco de aborto espontâneo (OR=1,85; IC de 95%, 1,61-2,12). Os benzodiazepínicos de ação curta, foram associados a um risco maior de aborto espontâneo em 284 casos (OR=1,81; IC de 95%, 1,55-2,12). Enquanto que, em 98 casos de grávidas expostas ao BZD de ação longa (OR=1,73; IC de 95%, 1,31-2,28) foram relacionados a um risco elevado de aborto espontâneo. O risco de aborto espontâneo varia de acordo com o medicamento utilizado, sendo 1,13 para Cloridrato de Flurazepam e 3,43 para Diazepam. Além disso, o risco de aborto espontâneo aumentou com a dose diária de diazepam 20 mg/dia (OR, 2,55 [IC de 95%, 1,08-6,01];  $p < 0,01$ ).

No estudo de Meng *et al.* (2023), constatou-se que 753 gestantes foram expostas ao BZD durante os períodos de risco (1-28 dias antes do aborto espontâneo), enquanto 2.386 foram expostas durante os períodos de referência (181-208 dias antes do último período menstrual). Os resultados indicaram a exposição a BZD esteve associada a risco de aborto espontâneo (OR, 1,69; IC de 95%, 1,52-1,87).

Ao analisar os fármacos de acordo com duração de ação, especificamente, o risco de aborto espontâneo foi de 1,66 (IC de 95%, 1,47-1,87) para BZD de ação curta e 1,67 (IC de 95%, 1,44-1,93) para BZD de ação longa. Entre os BZD específicos, o risco de aborto espontâneo foi de, 1,39 (IC de 95%, 1,17-1,66) para Alprazolam e 2,52 (IC de 95%, 1,89-3,36) para Fludiazepam.

Ademais, observou-se uma relação dose-resposta: o risco de aborto espontâneo foi 1,61 (IC de 95%, 1,43-1,82) para doses baixas, aumentou para 1,86 (IC de 95%, 1,53-2,25) em caso de exposição a doses altas.

Essas diferenças nos resultados, podem estar relacionadas à população estudada, visto que o estudo realizado na Coreia do Sul possui uma amostra populacional significativamente maior em comparação ao estudo realizado em Massachusetts, o que possibilita resultados mais robustos e relevantes.

Além disso, de acordo com Freeman *et al.* (2018) mesmo com alguns resultados positivos, como o fato de recém-nascidos têm maior probabilidade de serem hospitalizados na UTIN e apresentarem perímetro cefálico reduzido, os dados podem ser influenciados por fatores de confusão. Isso ocorre porque, na maioria dos casos, as gestantes fizeram uso concomitante de outros medicamentos para tratar transtornos psiquiátricos, o que pode interferir na interpretação dos resultados.

Os estudos NOH *et al.* (2022) e Tinker *et al.* (2019) descobriram que o uso de BZDs no primeiro trimestre da gestação está associada a um maior risco de malformações congênitas, e que medicamentos como diazepam e alprazolam, de ação longa e curta corroboram esse aumento.

No entanto, o estudo recente realizado por KNOBBE *et al.* (2023) não conseguiu comprovar a relação entre o uso de BZD durante a gestação e a ocorrência de malformações fetais. Os autores apontaram diversas limitações metodológicas, como tamanho da amostra limitada, falta de registro detalhado do uso de medicamentos por trimestre, ausência de análise da duração de ação de cada classe de medicamento, atenção exclusiva nos nascidos vivos (não incluindo abortos espontâneos) e presença de transtorno mentais entre as pacientes, que também podem estar associados com possíveis efeitos na gestação.

Por outro lado, nos estudos que relacionavam o uso de BZD ao aborto espontâneo, Meng *et al.* (2023) o utilizaram uma amostra ampla, o que permitiu resultados mais precisos na análise da associação entre exposição a benzodiazepínicos e para aborto espontâneo. No entanto, algumas limitações foram destacadas pelos autores, principalmente devido ao fato de os bancos de dados serem baseados em certidões de nascimento, o que pode gerar classificações incorretas. Para aumentar a confiabilidade dos resultados, os pesquisadores ajustaram o período de prescrição para 14 dias, redefiniram a exposição como tendo

preenchido pelo menos duas prescrições e produziram resultados consistentes. Outro fator importante a ser considerado é que algumas gestantes podem relatar uma interrupção voluntária da gravidez como aborto espontâneo, além do fato de nem todos os abortos espontâneos serem registrados oficialmente, o que pode resultar em perda de dados. Todavia, apesar dessas variações e limitações, o estudo conseguiu obter dados relevantes, demonstrando uma associação significativa entre o uso de BDZs com aborto espontâneo.

Outro estudo, conduzido por Sheehy, Zhao e Bérard (2019), também analisou a relação entre a exposição a benzodiazepínicos no início da gestação e risco de aborto espontâneo, obtendo resultados de grande relevância. Algumas especificações relacionadas incluem a falta de informações sobre fatores de confusão potencialmente importantes, como tabagismo e ingestão de álcool. Além disso, alguns dos BZDs foram associados a um aumento no risco de aborto espontâneo, logo as associações foram estatisticamente significativas.

Entretanto, os autores demonstram que a exposição a BZD de curta e longa duração no início da gravidez está relacionada a um risco de aborto espontâneo, e que o aumento da dose intensifica esse risco. Entre os BZDs mais prescritos no primeiro trimestre, o lorazepam foi um dos mais utilizados.

#### 4.1 ATENÇÃO FARMACÊUTICA

Como visto anteriormente, a maioria dos BZD administrados possuem tempo de meia-vida longa e curta, e alguns desses fármacos geram metabólitos ativos, os quais prolongam suas permanência no organismo. Durante a administração desses medicamentos na gravidez, o principal objetivo é o alcançar o efeito terapêutico na grávida, porém, eles também podem afetar o feto. Dependendo da toxicidade, essas substâncias podem promover alterações graves na gestante quanto no feto, como depressão severa do sistema cardiovascular e depressão respiratória (RANG; DALE, 2020).

Devido à sua característica lipofílica, os BZDs atravessam facilmente a barreira placentária, atingindo o feto e podendo causar alterações. Dessa forma, seu uso no primeiro trimestre pode estar associado a um risco, ainda que baixo, mas significativo, de malformações congênitas, conforme observado por Tinker et al. (2019), além de defeitos cardíacos, relatados por Noh *et al.* (2019).

Adicionalmente, os estudos de Meng *et al.* (2023) e Sheehy, Zhao e Bérard (2019) demonstram que tanto os BZDs de ação curta quanto os de ação longa, quando administrados no início da gestação podem aumentar o risco de aborto espontâneo em gestantes. Além disso, quanto maior a dose administrada, maior o risco de malformação congênita e aborto espontâneo.

Devido a essas características, o uso dos fármacos pode gerar incertezas quanto aos riscos durante a gravidez, levando à restrição de sua prescrição e administração. Nesse contexto, o farmacêutico desempenha um papel fundamental auxiliando o prescritor na escolha do medicamento de forma responsável e segura, garantindo o melhor tratamento e a adesão do paciente. Considerando as características desses medicamentos relatadas anteriormente, seu uso na gravidez deve ser cuidadosamente avaliado, a fim de evitar danos tanto para o feto quanto para a gestante (MENESES; MENDONÇA, 2022).

A grande maioria dos medicamentos identificados nos artigos de acordo com o FDA são categorizados com a letra D, ou seja, estudos com o fármaco, em mulheres grávidas demonstraram um risco para o feto. No entanto, os benefícios da terapia podem superar o risco potencial. De acordo com nova classificação do FDA há necessidade de uma análise mais cuidadosa dos profissionais de saúde sobre o medicamento. A grande maioria dos artigos não deixaram claro as doses utilizadas de cada fármaco pelas gestantes.

No estudo realizado por Freeman *et al.* (2023) foi visto a associação do uso de benzodiazepínicos com álcool durante a gravidez o que pode provocar interação medicamento, visto que a utilização desses dois medicamentos pode fazer com que ocorra um aumento no efeito depressor exercido pelo álcool, podendo causar efeitos depressores respiratórios graves nas gestantes (RANG; DALE, 2020, p. 1834).

Diante disso, a atenção farmacêutica é essencial para orientar gestantes sobre as possíveis interações medicamentosas ao utilizarem benzodiazepínicos em concomitância com outros fármacos. O farmacêutico desempenha um papel fundamental na educação das grávidas, esclarecendo os riscos dessas associações, não somente para o feto, mas para a gestante.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os benzodiazepínicos são uma importante classe de medicamentos utilizados no tratamento de diversas patologias, inclusive, transtorno de ansiedade. A prescrição desse medicamento possui grande relevância médica devido seu tempo de ação rápido. Porém, por estarem associados a vários efeitos adversos, existe um cuidado em saber se esses medicamentos podem estar relacionados com possíveis malformações no feto.

Nos poucos estudos analisados, foram encontrados dados que sugerem uma associação entre o uso de benzodiazepínicos durante a gestação e o risco de malformações no fetais e aborto espontâneo. No entanto, devido à escassez de pesquisas recentes, ainda é possível afirmar que esses medicamentos são responsáveis por tais alterações.

Atualmente, existem outras opções farmacêuticas disponíveis para o tratamento de transtorno de ansiedade, consideradas mais seguras para o uso durante a gestação. Logo, escolha de medicamentos mais eficazes e com menor risco para a gestante e o feto deve ser priorizada. O farmacêutico desempenha um papel fundamental nesse contexto, pois possui o conhecimento científico necessário para orientar. Além de que, sua atuação farmacêutica possibilita um maior alcance e suporte aos pacientes, contribuindo para um tratamento mais adequado e seguro.

## 1. REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). DSM-5. Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais. 5. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. Disponível em: <https://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf>. Acesso em: 30 jan. 2025.

BAN, L. *et al.* First trimester exposure to anxiolytic and hypnotic drugs and thr risks of major congenital anomalies: a United Kingdom population-based cohort study. **PLIos One**. v. 9, n. 6, e100996, Jun. 2014. Disponível em: <https://pmc-ncbi.nlm.nih.gov.ez140.periodicos.capes.gov.br/articles/pmid/24963627/>. Acesso em: 10 fev. 2025.

BORGES, V. M. *et al.* USO DE MEDICAMENTOS ENTRE GESTANTES DE UM MUNICÍPIO NO SUL DE MINAS GERAIS, BRASIL. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 30-43, 2018. DOI: 10.14450/2318-9312.v30.e1.a2018.pp30-43. Disponível em: <https://cff.emnuvens.com.br/infarma/article/view/2126>. Acesso em: 7 dez. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 60, DE 17 DE DEZEMBRO DE 2010. **Estabelece frases de alerta para princípios ativos e excipientes em bulas e rotulagem de medicamentos**. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/rdc0060\\_17\\_12\\_2010.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/rdc0060_17_12_2010.pdf). Acesso em: 22 fev. 2025.

BRUNTON, L. L. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman. 12. Ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, Artmed. 2012. Acesso em: 12 jan. 2025.

DIN, Z. *et al.* Determinants of Antenatal Psychological Distress in Pakistani Women. **Noro Psikiyatr Ars**.v. 53, n. 2, p. 152-157, jun. 2016. DOI: 10.5152/npa.2015.10235. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5353020/>. Acesso em: 2 dez. 2024.

DRUGBANK. **Drugbank Database**. Disponível em: <https://go.drugbank.com/>. Acesso em 02 mar. 2025.

DUBOVSKY, S.L.; MARSHALL, D. Benzodiazepines Remain Important Therapeutic Options in Psychiatric Practice. **Psychother Psychosom**. v. 91, n. 5, 17, p.307-334,

2022. DOI: <https://doi.org/10.1159/000524400>. Disponível em: <https://karger.com/pps/article/91/5/307/826578/Benzodiazepines-Remain-Important-Therapeutic>. Acesso em: 28 fev. 2025.

FARACH, F.J; PRUITT, L.DJUN, J.JJERUD, A.B.; ZOELLNER, L.A. ROY-BYRNE, P.P. Pharmacological treatment of anxiety disorders: current treatments and future directions. **J Anxiety Disord**. v. 26, n. 8, p. 833-43, 2012. doi: 10.1016/j.janxdis.2012.07.009. Disponível em: <https://pmc-ncbi-nlm-nih-gov.ez140.periodicos.capes.gov.br/articles/PMC3539724/>. Acesso em: 13 mar. 2025.

FIELD, T. Prenatal anxiety effects: A review. **Infant Behav Dev**. v. 49, p. 120-128, 2017. DOI: 10.1016/j.infbeh.2017.08.008. Acesso em: 20 fev. 2025.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA Drug Safety Communication. FDA requiring Boxed Warning updated to improve safe use of benzodiazepine drug class Includes potential for abuse, addiction, and other serious risks. 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/142368/download>. Acesso em: 22 fev. 2025.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA Requiring Labeling Changes for Benzodiazepines. 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requiring-labeling-changes-benzodiazepines>.

FDA Approved Drug Products: XANAX (alprazolam) tablets. 2016. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/018276s052lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/018276s052lbl.pdf). Acesso em: 8 mar. 2025.

FREEMAN, M. P. *et al.* Obstetrical and neonatal outcomes after benzodiazepine exposure during pregnancy: Results from a prospective registry of women with psychiatric disorders. **General Hospital Psychiatry**, v. 53, p.73-79, jul./ago. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2018.05.010>. Disponível em: <https://www-sciencedirect-com.ez140.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0163834317304942?via%3Dihub#bb0080>. Acesso em: 2 jan. 2025.

GRIFFIN III, C.E. *et al.* Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. **Ochsner J**. v,13, n. 2, p. 214-23, 2013. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3684331/#s3>. Acesso em 28 fev. 2025.

HANLE, E. G.; MINTZES, B. Patterns of psychotropic medicine use in pregnancy in the United States from 2006 to 2011 among women with private insurance. **BMC Pregnancy Childbirth**. p. 1-10, jul. 2014. DOI: 10.1186/1471-2393-14-242. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4223368/>. Acesso em: 8 jan. 2025.

JANN, M.; KENNEDY, W. K.; LOPES, G. Benzodiazepines: A Major Component in Unintentional Prescription Drug Overdoses With Opioid Analgesics. **Journal of Pharmacy Practice**. V. 27, n. 1, p.5-16, 2014. DOI: 10.1177/0897190013515001. Disponível em: [https://journals-sagepub-com.ez140.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1177/0897190013515001?url\\_ver=Z39.88](https://journals-sagepub-com.ez140.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1177/0897190013515001?url_ver=Z39.88)

-2003&rfr\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\_dat=cr\_pub%20%20pubmed. Acesso em: 28 fev. 2025.

LEFF, G. P. *et al.* Cortisol and DHEA-S levels in pregnant women with severe anxiety. **BMC Psychiatry**. v. 20, n. 1, p. 1-14, 2020. Disponível em: [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7409431/pdf/12888\\_2020\\_Article\\_2788.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7409431/pdf/12888_2020_Article_2788.pdf). Acesso em: 14 fev. 2025.

MENG, L.C. *et al.* Benzodiazepine Use During Pregnancy and Risk of Miscarriage. **JAMA Psychiatry**. v. 81, n. 4, p. 366-373, 2024. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2023.4912. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10753441/>. Acesso em: 26 fev. 2025.

MENESES, J. A. L.; MENDONÇA, L. de A. A importância do acompanhamento farmacêutico no período gestacional: os perigos da automedicação. **Research, Society and Development**. v. 11, n. 15, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i15.37457>. Acesso em: 26 jan. 2025.

MILLER, M. A. *et al.* Sleep Pharmacotherapy for Common Sleep Disorders in Pregnancy and Lactation. **Chest**. v.157, n. 1, p. 184-197, jan. 2020. DOI: 10.1016/j.chest.2019.09.026. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6965691/>. Acesso em: 26 fev. 2025.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 24 fev. 2025.

NOH, Y. *et al.* First-trimester exposure to benzodiazepines and risk of congenital malformations in offspring: A population-based cohort study in South Korea. **PLoS Med**. v. 19, n. 3, mar. 2019. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003945. Disponível em: <https://pmc-ncbi-nlm-nih-gov.ez140.periodicos.capes.gov.br/articles/PMC8926183/>. Acesso em: 13 fev. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva. 2017. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254610/w?sequence=1>. Acesso em: 19 dez. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Anxiety disorders. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders>. Acesso em: 19 dez. 2024.

RANG; DALE. Farmacologia. 9. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda., 2020. Acesso em: 12 jan. 2025.

RENNÓ, J.J. *et al.* A influência do estresse na gestação. **Debates em Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 3, n. 3, p. 6-11, 2013. DOI: 10.25118/2763-9037.2013.v3.356. Disponível em: <https://revistardp.org.br/revista/article/view/356>. Acesso em: 14 fev. 2025.

SARMENTO, U. C. *et al.* Benzodiazepínicos: farmacologia, uso, contaminação ambiental e métodos analíticos para sua determinação. **PECIBE**. v. 8, n. 2, p. 15-24,

2022. Disponível em:

[https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjR6\\_nspLmLAXVeQZUCHX2CBI0QFnoECCgQAQ&url=https%3A%2F%2Fperiodicos.ufms.br%2Findex.php%2Fpecibes%2Farticle%2Fview%2F17404%2F12090&usg=AOvVaw008obdHX7h9KDYv4Zh8F2B&opi=89978449](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjR6_nspLmLAXVeQZUCHX2CBI0QFnoECCgQAQ&url=https%3A%2F%2Fperiodicos.ufms.br%2Findex.php%2Fpecibes%2Farticle%2Fview%2F17404%2F12090&usg=AOvVaw008obdHX7h9KDYv4Zh8F2B&opi=89978449). Acesso em: 10 fev. 2025.

SHEEHY, O.; ZHAO J.P.; BÉRARD, A. Association Between Incident Exposure to Benzodiazepines in Early Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion. **JAMA Psychiatry**. v. 76, n. 9, p. 948-957, sep. 2019.

DOI:10.1001/jamapsychiatry.2019.0963. Disponível em: <https://jamanetwork-com.ez140.periodicos.capes.gov.br/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2733517>. Acesso em: 7 jan. 2025. v. 10, n. 11, nov. 2024.

SILVA, S.F.; BAIENSE, A. L. R.; ANDRADE, L. G. Efeitos Colaterais dos Benzodiazepínicos sobre Gestantes. REASE. v. 10, n. 11, nov. 2024. DOI: [doi.org/10.51891/rease.v10i11.1683](https://doi.org/10.51891/rease.v10i11.1683). Disponível:

<https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/16839/9522>. Acesso em: 26 fev. 2025.

TINKER, S.C. *et al.* Use of benzodiazepine medications during pregnancy and potential risk for birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. **Birth Defects Res**. v.111, n. 10, p. 613-620, Jun. 2019. DOI: 10.1002/bdr2.1497. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7186570/>. Acesso em: 25 fev. 2025.

UGUZ, F. *et al.* Prevalence of mood and anxiety disorders during pregnancy: A case-control study with a large sample size. **Psychiatry Research**. v. 272, p. 316-318, 2019. Disponível em: <https://www-sciencedirect-com.ez140.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0165178118317475?via%3Dihub#bib0009>. Acesso em: 8 fev. 2025.

VISWASAM, K. *et al.* Prevalence and onset of anxiety and related disorders throughout pregnancy: A prospective study in an Australian sample. **Psychiatry Research**. v. 297, p.1-7, 2021. Disponível em: <https://www-sciencedirect-com.ez140.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0165178121000184?via%3Dihub#bib0034>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113721>. Acesso: 1 fev. 2025.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. Farmacologia Básica e Clínica. 13. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. Acesso em: 2 fev. 2025.

KELLY, L. E. *et al.* Neonatal benzodiazepines exposure during breastfeeding. **J Pediatr**. v. 161, n. 3, p. 448-51, 2012. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.03.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22504099/>. Acesso em: 26 fev. 2025.

KNOBBE, H. *et al.* Maternal and neonatal outcomes after benzodiazepine and benzodiazepine agonist exposure during pregnancy in women with mental disorders.

**Br J Clin Pharmacol.** V. 89, n. 10, p.3005-3015, oct. 2023. DOI: 10.1111/bcp.15795. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37218067/>. Acesso em 14 fev. 2025.

ZIETLOW, A. L. *et al.* Emotional Stress During Pregnancy - Associations With Maternal Anxiety Disorders, Infant Cortisol Reactivity, and Mother-Child Interaction at Pre-school Age. **Front Psychol.** v.10, n. 2179, 2019. Disponível em: Emotional Stress During Pregnancy – Associations With Maternal Anxiety Disorders, Infant Cortisol Reactivity, and Mother-Child Interaction at Pre-school Age - PMC. Acesso em: 14 fev. 2025.