

Félix Tiago Oliveira Cruz

**A Dieta e os Hábitos da Grávida e as suas Consequências na Saúde
Materno-Infantil**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Félix Tiago Oliveira Cruz

**A Dieta e os Hábitos da Grávida e as suas Consequências na Saúde
Materno-Infantil**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Félix Tiago Oliveira Cruz

**A Dieta e os Hábitos da Grávida e as suas Consequências na Saúde
Materno-Infantil**

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária.

RESUMO

Introdução: Durante a gravidez ocorrem alterações de natureza variável na cavidade oral da gestante. Segundo a Academia Americana de Odontopediatria as doenças orais maternas, quando não tratadas, podem comprometer a saúde da mulher e da criança, daí, a necessidade de um conhecimento adequado sobre os fatores com influência na saúde materno-infantil, assim como, a necessidade da existência de normas padronizadas para a realização da consulta médico-dentária na grávida.

Objetivos: Verificar, através da realização de uma revisão bibliográfica, as relações existentes entre a dieta e os hábitos da grávida e as suas modificações fisiopatológicas com as alterações gerais e orofaciais na criança. Pretende-se ainda, realçar a importância dos cuidados de saúde oral da grávida no sentido da otimização da saúde oral e geral materno-infantil.

Materiais e métodos: Pesquisa bibliográfica efetuada nos motores de pesquisa da “MEDLINE/PUBMED”, “B-On” e “Science Direct” e nos arquivos da biblioteca da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, usando como termos de pesquisa: *pregnancy AND gastrointestinal system, respiratory system, cardiovascular system, hormonal and immune system, oral health, oral pathologies, tobacco, drugs, alcohol and caffeine*. Foram impostos limites de pesquisa, nomeadamente, artigos em língua inglesa publicados nos últimos 20 anos.

Resultados: Nesta revisão foram verificadas associações positivas, embora de espectro variável, entre as variáveis estudadas: alterações fisiológicas da gravidez, a dieta e os hábitos da grávida e as consequências deletérias na saúde materno-infantil.

Conclusão: A dieta e os hábitos maternos, assim como as alterações fisiológicas decorrentes da gravidez podem influenciar direta ou indiretamente o desenvolvimento da criança, no entanto, são necessários estudos adicionais que apóiem maior força a estas associações. Salienta-se com este trabalho, a importância da consulta médico-dentária na gravidez, uma vez que, para além de proporcionar uma condição oral saudável na gestante, com repercussões positivas no desenvolvimento da criança, possibilita ainda a educação e motivação da grávida para importância da saúde oral no bebé. Por este motivo, o Médico dentista deve ser uma agente promotor de saúde, na medida em que deve

aconselhar a futura mãe, entre outros aspetos, sobre a dieta do bebé e a higienização da sua cavidade oral.

ABSTRACT

Introduction: During pregnancy many changes with variable nature occurs in the oral cavity of pregnancy women's. According with American Academy of Pediatric Dentistry, maternal oral diseases, if not treated, could compromise the health of women and children whereby the necessity of an adequate knowledge about the factors that influence the maternal and child health as well as the necessity of the existence of standardized rules for the dental appointment pregnancy.

Objectives: Investigate the relationship between diet and habits of pregnant and their pathophysiological changes to the general and orofacial changes in child relations. It's also intended demonstrate the importance of oral health care of pregnant towards the optimization of oral and general health.

Material and Methods: This search was made using "MEDLINE / PUBMED", "B-On" and "Science Direct" and the archives of the Health Sciences Faculty, Fernando Pessoa University Health Library, using as search terms: *pregnancy AND pregnancy gastrointestinal system, respiratory system, cardiovascular system, hormonal and immune system, oral health, oral pathologies, tobacco, drugs, alcohol and caffeine*. Search limits were imposed, namely, english language articles published in the last 20 years.

Results: In this review, positive associations were observed between some variables: physiological changes of pregnancy, diet and habits of pregnant and deleterious consequences on maternal and child health, although this has a variable spectrum.

Conclusion: The diet and maternal habits as well as the physiological changes caused by pregnancy could influence direct and indirectly the child's grow, however additional studies are required to prove these associations. With this work, it's noted the importance of dental appointment during pregnancy to provide a healthy oral condition in pregnant women with a positive impact on child grow and to educate and motivate the pregnant women for the oral health of the baby. For this reason, the dentist should be a promoter of health that should advice the future mother about the diet baby and hygiene of oral cavity.

DEDICATÓRIA

Dedico esta monografia aos meus pais, Eduardo e Isaura, por me oferecerem todas as possibilidades na minha vida, por todos os conselhos e todo o apoio, e aos meus avós.

Félix e Antónia, pela ajuda e suporte na minha educação e pelos bons conselhos que irei reter para minha vida profissional e pessoal.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Mestre Cátia Carvalho Silva, pela oportunidade, ajuda, paciência, entrega e dedicação na realização deste trabalho.

À Universidade Fernando Pessoa, englobando aqui todas as pessoas da instituição que ajudam a criar o nosso futuro, de uma forma responsável, dedicada e de excelência.

A toda a minha família e amigos.

ÍNDICE

Índice de abreviaturas	iv
Introdução	1
Desenvolvimento	3
1. Material e métodos	3
2. Metabolismo Materno	4
2.1 Sistema endócrino e imunológico	4
2.1.1 Adeno-hipófise	4
2.1.2 Paratiróides	4
2.1.3 Suprarrenais	5
2.1.4 Tiróide	5
2.1.5 Imuno-modulação na Gravidez	5
2.2 Alterações Cardiovasculares	6
2.2.1 Frequência cardíaca	7
2.2.2 Pressão arterial	7
2.3 Alterações Gastrointestinais	8
2.3.1 Pتيالismo e Perimólise	8
2.4 Alterações respiratórias	9
2.4.1 Dispneia	10
2.4.2 Sono e as alterações respiratórias	11
2.4.3 Respiração Bucal	12
3. Hábitos sociais com impacto na saúde materna e fetal	13

3.1	Tabagismo	13
3.1.1	Fissuras orofaciais	14
3.1.2	Exposição ao ambiente do fumador	15
3.2	Álcool	16
3.2.1	Síndrome Alcoólica Fetal – Danos pré-natais	18
3.2.2	Diagnóstico da Síndrome Alcoólica Fetal	18
3.3	Cafeína	19
3.4	Substâncias ilícitas	21
3.4.1	Abuso de substâncias durante a gravidez: a definição do problema	21
3.4.2	Cocaína	22
3.4.3	Anfetaminas	22
3.4.4	Ópioides	23
3.4.5	<i>Marijuana</i>	23
4.	Fármacos durante a gravidez	24
4.1	Farmacocinética na gravidez	26
4.2	Transferência placentária dos fármacos	26
4.3	Gravidez e uso de fármacos	27
4.4	Como os fármacos afetam o bebé	29
5.	Vitaminas	29
5.1	Deficiência de Micronutrientes	31
5.1.1	Ferro	31
5.1.2	Ácido Fólico	31

5.1.3	Metabolismo ácido Fólico e fissuras orofaciais	32
5.1.4	Zinco	32
5.1.5	Iodo	33
5.1.6	Magnésio	34
5.1.7	Outro minerais	34
5.2	Interação de Micronutrientes	35
6.	Doenças Orais na grávida	36
6.1	Doença Periodontal	36
6.1.1	A doença periodontal na gravidez	36
6.1.2	Doença periodontal e a criança	37
6.2	Cárie Dentária	39
6.2.1	Cárie nas crianças/ Partos prematuros/ 1.º Consulta Médico-dentária	39
6.2.2	Importância do aleitamento materno	41
6.2.3	Tratamento da cárie na grávida	42
6.2.4	Cuidados de saúde oral durante a gravidez	44
7.	Consulta Médico-dentária na gravidez	45
7.1	Precauções no atendimento médico-dentário durante a gravidez	46
7.2	Fármacos na medicina dentária e a gravidez	47
	Conclusão	47
	Referências Bibliográfica	51

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAPD – American Academy of Pediatric Dentistry (Academia Americana de Odontopediatria- tradução livre)

CO₂ - Dióxido de carbono

DDA – Drogas de abuso

DGS – Direção Geral da Saúde

EAF - Exposição ao ambiente do fumador

EUA – Estados Unidos da América

FC – Frequência Cardíaca

FDA- Food and Drug Administration

FO – Fissuras orofaciais

FP - Fenda palatina

HIG - Hipertensão induzida pela gravidez

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

HO – Higiene Oral

HPA - Hipotálamo-pituitário-adrenal

Ig A – Imunoglobulina A

Ig G - Imunoglobulina G

LL ± FP - Lábio leporino com (+) ou sem (-) fenda palatina

MD – Médico Dentista

DP – Doença periodontal

ml – mililitro

mmHg - milímetro de mercúrio

MTHFR - Metilenotetrahidrofolato redutase

OMS – Organização Mundial de Saúde

PNPSO – Plano Nacional de Promoção da Saúde Oral

PTH_i - Hormona paratiroideia intacta

PTH_rp - Hormona paratiroideia relacionada com proteínas

SAF – Síndrome alcoólica fetal

SMSI - Síndrome de morte súbita infantil

SNC – Sistema Nervoso Central

SPI - Síndrome das pernas inquietas

T4 – Hormona tiroxina

THC – Tetrahydrocannabinol

I. INTRODUÇÃO

A AAPD evidencia que a gravidez ocasiona alterações de escala variável na cavidade oral da gestante quer ao nível dos tecidos moles quer dos tecidos duros. Esta entidade de referência na odontopediatria ressalva que as doenças orais maternas, quando não tratadas, podem comprometer a saúde da mulher e da criança. Daí, a necessidade da existência de normas padronizadas para a realização da consulta médico-dentária na grávida, estando preconizado que o primeiro trimestre de gravidez consiste no período ideal para a realização dos tratamentos dentários. No entanto, o Médico dentista, durante todo o período gestacional, deve acompanhar a evolução da cavidade oral materna e educar a mulher no sentido da promoção da saúde oral pré-natal, de modo a evitar complicações como partos prematuros e baixo peso da criança à nascença, condições que podem ser compatíveis com o comprometimento da saúde oral e geral da criança (AAPD, 2013).

A escolha deste tema surge com o intuito de compreender de que modo as alterações fisiopatológicas decorrentes da gravidez, assim como a dieta e os hábitos da grávida podem contribuir para o surgimento de alterações na criança.

Tratando-se de um tema pouco abordado na literatura torna-se, sob o ponto de vista do autor, pertinente a sua exploração especialmente sob a perspectiva do Médico dentista relativamente aos procedimentos preventivos e terapêuticos e às condições inerentes à conduta a seguir na consulta de Medicina dentária da grávida.

Durante a gravidez ocorre na mulher uma grande variedade de transformações psicofisiológicas. Estas modificações incluem alterações cardiovasculares, respiratórias, gastrointestinais, bem como alterações na cavidade oral que contribuem para uma maior suscetibilidade para infeções orais (Nayak et al., 2012).

Os hábitos etílicos, tabágicos e o consumo de substâncias ilícitas são alguns dos fatores de risco que quando presentes durante a gravidez podem traduzir-se em graves problemas no desenvolvimento da criança, na medida em que podem conduzir à ocorrência de síndromes e de lesões orofaciais, como é o caso da fenda palatina (Lorente et al., 2000; Koifman et al., 2002; Laumon B. et al., 1996; Shaw G. & Lammer E., 1999).

No que diz respeito à condição oral, as gestantes podem desenvolver facilmente diversos tipos de doenças periodontais, uma vez que aliada às alterações hormonais, a placa bacteriana possui elementos patogénicos capazes de invadirem os tecidos periodontais (Offenbacher et al., 2006).

A formação do esmalte dos dentes temporários inicia-se no útero estando completa após o nascimento. Por este motivo, a ocorrência de traumas durante o terceiro e quarto mês de gestação podem afetar a estrutura dentária de forma adversa, também a inadequada nutrição materna consiste num dos principais fatores com influência no desenvolvimento dentário fetal (Gunn, 2001).

A gravidez é um período ideal para orientar as mães para a saúde oral uma vez que se encontram numa fase de maior motivação, suscetíveis e recetivas a mudarem comportamentos e atitudes e a serem um agente multiplicador de saúde sobretudo junto das suas famílias (Coca et al., 2008).

Com a elaboração desta monografia, pretende-se verificar, na literatura, as relações existentes entre a dieta e os hábitos da grávida e as suas modificações fisiopatológicas com as alterações gerais e orofaciais na criança. Pretende-se ainda com este trabalho realçar a importância dos cuidados de saúde oral da grávida, no sentido da otimização da saúde oral e geral materno-infantil, desmistificando algumas crenças relacionadas com a realização da consulta médico-dentária durante a gravidez.

Para a realização deste trabalho de revisão foi realizada uma pesquisa bibliográfica em várias bases de dados.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Material e Métodos

Para a elaboração deste trabalho recorreu-se às bases de dados MEDLINE/PUBMED, B-On e Science Direct e aos arquivos da biblioteca da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, usando-se se como termos de pesquisa: *pregnancy AND gastrointestinal system, respiratory system, cardiovascular system, hormonal and immune system, oral health, oral pathologies, tobacco, drugs, alcohol, caffeine*.

Foram impostos limites de pesquisa, nomeadamente, artigos em língua inglesa e publicados desde 1994 até 2014.

No total foram obtidos 230 artigos, dos quais foram seleccionados 50, de acordo com os seguintes fatores de inclusão: artigos disponibilizados por via eletrónica nas bases de dados da SCOPUS, ISI, Cochrane e PUBMED, artigos cujo título referisse os termos de pesquisa e artigos com *abstracts* considerados como relevantes para a elaboração deste trabalho.

Foram seleccionados artigos de revisão narrativa, revisão sistemática, meta-análises e ensaios clínicos laboratoriais.

2. Metabolismo Materno

2.1 Sistema endócrino e imunológico

Durante a gravidez ocorrem na mulher, inúmeras alterações ao nível dos sistemas endócrino e imunológico como respostas adaptativas à normal evolução da gestação (Neves et al., 2007). As hormonas endócrinas desempenham um papel crucial na expressão, modulação e inibição de vários fatores de crescimento, das citocinas, moléculas de adesão celular e das proteínas. O estradiol e a progesterona controlam o crescimento ordenado e diferenciado do endométrio para a implantação do embrião (Raymond, 2013).

A desregulação do eixo materno hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) determina a exposição do feto a hormonas de stress, as quais influenciam o desenvolvimento fetal assim como, podem interferir em alguns parâmetros relacionados com o parto. (Duthie & Reynolds, 2013)

A resposta imune durante a gestação sofre uma alteração significativa com o intuito de reduzir a atividade inflamatória através de modificações celulares que permitem a aceitação do feto por parte do organismo materno, e assim, possa evoluir de forma natural o processo gestacional (Weetman, 1999; Matthiesen. et al., 1996; Marzi et al., 1996; Reinhard et al., 1998; Watanabe. et al., 1997).

2.1.1 Adeno-hipófise

Os níveis elevados de estrogénio durante a gestação conduzem a hiperprolactinémia, isto é, o aumento da produção da hormona prolactina responsável pela produção de leite, em paralelo com a hipertrofia das células lactotróficas são responsáveis pelo aumento em 36% do volume da adeno-hipófise (Scheithauer et al., 1990).

2.1.2 Paratiróides

Com gravidez os níveis da hormona paratiroideia intacta (PTH_i) permanecem iguais (Davis et al., 1988), por outro lado, as concentrações séricas da hormona paratiroideia

relacionada com as proteínas PTHrp aumentam ao longo da gravidez (Bertelloni et al., 1994). Diversos tecidos normais produzem a PTHrp, no entanto, não se conhece a principal fonte desta proteína durante a gravidez, suspeitando-se da placenta e dos tecidos mamários como as estruturas mais prováveis para a sua produção (Moseley et al., 1995). Esta hormona está envolvida no transporte de cálcio na placenta (Neves et al., 2007).

2.1.3 Suprarrenais

A função da medula supra-renal mantém-se constante durante a gestação, não havendo alteração das catecolaminas urinárias nem das concentrações de noradrenalina e adrenalina plasmáticas (Tunbridge et al., 1981).

2.1.4 Tiróide

O período gestacional acompanha-se de uma depuração renal aumentada de iodo, originando um défice relativo do mesmo, que aliado a uma necessidade aumentada de T4 conduz a um aumento de captação de iodo pela tiróide, conseqüentemente, verifica-se um aumento de volume desta glândula e da elevação dos níveis de tireoglobulina (Glinoeer, 1997).

2.1.5 Imuno-modulação na Gravidez

Várias alterações ocorrem na gravidez para manter o sistema imunológico materno tolerante aos antigénios paternos de histocompatibilidade *major* expressos pelo feto (Kincade et al., 1994).

A nível imunológico verifica-se que a gravidez é caracterizada por uma estimulação do sistema imunológico inato e, contrariamente, por uma supressão do sistema imunológico adaptativo observando-se um aumento da percentagem de granulócitos e uma diminuição de linfócitos enquanto os monócitos permanecem na sua proporção normal (Luppi et al., 2002).

A placenta, por estar em contacto direto com o sangue materno desempenha um papel importante na vigilância imunológica e nos mecanismos de tolerância materna ao feto (Thellin et al., 2000).

As alterações imuno-endócrinas que ocorrem na gravidez induzem a tolerância ao feto e permitem a circulação de células fetais no sangue materno - microquimerismo fetal, contribuindo para modular a resposta imune materna para antígenos próprios e aloantígenos fetais (Weetman, 1999; Brezina et al., 2014).

2.2 Alterações Cardiovasculares

Durante a gravidez o sistema cardiovascular sofre adaptações importantes de modo a responder às necessidades maternas e fetais. As exigências sobre o sistema cardiovascular aumentam progressivamente durante o período pré natal e durante o parto, atingindo o seu pico no final do segundo e início do terceiro trimestre de gravidez (Miller, 2000; Giglio et al., 2009).

As adaptações cardiovasculares geralmente persistem durante duas a três semanas após o nascimento contudo, em situações específicas tais como, nascimento por cesariana ou amamentação materna prolongada podem permanecer por períodos mais extensos (mais de doze meses) (Miller, 2000).

Entre as alterações cardiovasculares maternas salientam-se: o aumento do débito cardíaco, do volume plasmático e da frequência cardíaca. Com estas variações a grávida encontra-se mais suscetível à hipotensão postural, logo, na consulta de medicina dentária, deve ser prestada uma atenção especial à mudança da sua posição deitada para a posição ereta, devendo esta transição realizar-se de forma lenta (Miller, 2000; Abbas et al., 2004; Giglio et al., 2009).

Com a gestação o útero aumenta de tamanho, criando pressão sobre a veia cava inferior e artéria aorta abdominal, o que pode resultar numa diminuição do débito cardíaco, do retorno do sangue venoso e do fluxo sanguíneo uteroplacentário. A compressão da veia cava inferior e da artéria aorta abdominal, que ocorre especificamente na posição de decúbito dorsal, pode conduzir ao aparecimento da síndrome hipotensiva de decúbito dorsal, a qual é caracterizada por sinais e sintomas tais como: tonturas, fraqueza, sudorese, inquietação, zumbido, palidez, diminuição da pressão sanguínea, síncope e em casos

graves, inconsciência e convulsões. Esta condição pode ser evitada se a paciente for posicionada sobre o seu lado esquerdo e colocando uma almofada de forma a elevar a sua anca e nádega direitas cerca de 15 graus em relação ao solo. Este procedimento liberta a veia cava inferior restabelecendo a sua permeabilidade, assim como da artéria aorta abdominal (Ouzounian et al., 2012; Giglio et al., 2009).

É de salientar que, as alterações cardiovasculares decorrentes da gravidez melhoram a eficiência respiratória permitindo satisfazer na totalidade as necessidades da mãe e do filho (Abbas et al., 2005).

2.2.1 Frequência Cardíaca

A frequência cardíaca (FC) aumenta durante a gravidez como resposta compensatória à queda da resistência vascular sistémica devido aos efeitos hormonais da tiróide (Duvekot et al., 1993; Glinoe et al., 1990). Este aumento da FC ocorre desde a sétima semana de gestação até ao terceiro trimestre de gravidez em 20% (Morganti et al., 1980). O aumento da FC leva à diminuição do tempo de enchimento diastólico traduzindo-se na redução do débito cardíaco e da pressão de perfusão. Os rápidos batimentos cardíacos podem também reduzir o esvaziamento da aurícula esquerda aumentando o risco de edema pulmonar (Carlin & Alfirevic, 2008).

2.2.2 Pressão Arterial

A pressão arterial é o produto do débito cardíaco e da resistência vascular sistémica, ou seja, a pressão arterial diz respeito à pressão que é exercida pelo sangue contra a parede das artérias. A pressão arterial diminui aproximadamente 10% no início da gravidez aquando da sétima/oitava semanas de gestação (Clapp et al., 1988). Tal situação ocorre secundariamente à vasodilatação periférica. Apesar do débito cardíaco aumentar não é suficientemente compensatório para evitar uma queda da pressão arterial durante o primeiro trimestre de gravidez. A partir daí, a pressão arterial sistólica e diastólica continuam a diminuir, atingindo o seu nível mais baixo na vigésima quarta semana de gestação, retomando aos valores normais pré-gravidez depois desse período (Phippard et al., 1986; Robson et al., 1989; Moutquin et al., 1985).

2.3 Alterações Gastrointestinais

A expansão do útero na gravidez ocasiona alterações no sistema gastrointestinal. O aumento da pressão intra-gástrica e as alterações do músculo liso do esfíncter inferior do esófago predispõem a grávida a episódios de refluxo gastroesofágico, a acidez gástrica e as náuseas (Carlin & Alfirevic, 2008; Suresh et al., 2004; Koch, 2002; Richter, 2003).

As náuseas e os vômitos ocorrem em cerca de 66% das grávidas e surgem, essencialmente, a partir da quinta semana após o último período menstrual, atingindo o seu pico entre oitava e décima segunda semana (Flaxman & Sherman, 2000). Posteriormente, os sintomas diminuem gradualmente. A hiperémese gravítica (vômito descontrolado e recorrente durante a gravidez) ocorre em menos de 1% de todas as gestações, esta condição potencia a erosão ácida dos dentes e a degradação da saúde oral da gestante (Sherman & Flaxman, 2002; Suresh et al., 2004).

As grávidas com hiperémese devem ainda evitar bebidas gaseificadas e alimentos gordurosos, uma vez que, causam desconforto e atraso no esvaziamento gástrico. Na gravidez a motilidade gástrica e intestinal encontra-se afetada, traduzindo-se num trânsito intestinal lento, criando assim a sensação de inchaço e obstipação, que são sintomas comuns na gravidez (Carlin & Alfirevic, 2008).

A desidratação pode surgir devido aos vômitos recorrentes, para evitar esta situação as grávidas devem ingerir líquidos, principalmente bebidas com sais minerais, como por exemplo as bebidas desportivas (Koch & Frissora, 2003).

Durante a consulta médico-dentária as gestantes devem sentar-se numa posição confortável. Em caso de vômito, os procedimentos devem ser interrompidos de imediato e a grávida deve ser reposicionada numa posição vertical. Quando o vômito é prolongado, é recomendável fazer um bochecho. A pirose (azia) ocorre em aproximadamente 30% a 50% das grávidas (Baron et al., 1993).

2.3.1 Ptialismo e Perimólise

O ptialismo, comumente conhecido como sialorreia, consiste na produção excessiva de saliva e surge com as náuseas decorrentes da gravidez. Esta situação melhora aquando da diminuição das náuseas por volta da décima segunda e a décima quarta semana de

gestação. Os enjoos e vômitos são muito comuns no período gestacional e afetam entre 50% e 85% das mulheres grávidas (Davis, 2004).

O vômito do conteúdo gástrico conduz à diminuição do pH na cavidade oral. A perimólise (erosão dentária causada por ácidos intrínsecos) ocorre em pacientes que padecem de bulimia nervosa (Little et al., 1997), no entanto, este tipo de erosão também pode surgir durante a gravidez devido à frequência e duração excessiva do vômito (Bartlett, 2006). Na literatura, existe o relato de um caso de uma paciente grávida com um gastrinoma (tumor pancreático que produz quantidades excessivas da hormona gastrina, responsável pela segregação de ácido e enzimas no estômago) o qual provocou vômitos incontroláveis, cujas consequências diretas residiram, em parte, em graves erosões do esmalte dentário ao longo de duas gestações (Harper et al., 1995).

2.4 Alterações Respiratórias

As alterações respiratórias que ocorrem durante a gravidez permitem o normal desenvolvimento da criança, ao mesmo tempo, permitem a compensação do aumento dos requisitos de oxigénio entre mãe e filho (Garcia-Rio et al., 1996). O consumo de oxigénio por parte da grávida aumenta em cerca de 20% e as suas reservas desta molécula sofrem uma diminuição considerável, expondo deste modo, o feto e a mãe a um maior risco de hipóxia (McAuliffe et al., 2002; Contreras et al., 1991M; Kien et al., 2013).

As modificações hormonais, como o aumento de progesterona e estrogénio, provocam alterações no equilíbrio das prostaglandinas broncoconstritoras e broncodilatadoras e são responsáveis pelo aumento dos níveis de hormonas peptídicas que remodelam as características do tecido conjuntivo (Pereira & Krieger, 2004).

A combinação dos aumentos do fluxo sanguíneo pulmonar e do volume sanguíneo dos capilares pulmonares e a diminuição da pressão osmótica conduzem, frequentemente, à formação de edemas no pulmão e na sua periferia (Pereira & Krieger, 2004).

A gestação é acompanhada de alterações estruturais na cavidade torácica e no abdómen das gestantes, provocadas essencialmente, pelas modificações hormonais e pelo aumentado do volume do útero. O tamanho do bebé pode também proporcionar o deslocamento do diafragma em cerca de três a quatro centímetros, causando um aumento na pressão intratorácica, que por sua vez, é responsável pelo aumento da circunferência

do peito que resulta na saliência dos arcos costais (Contreras, 1991; Crapo, *cit in* Pereira & Krieger 2004; Kien et al., 2013).

As manifestações das doenças respiratórias, são na sua maioria os espirros, epistaxis, mudanças na voz e a alteração do padrão respiratório, adotando-se, preferencialmente uma respiração bucal (Pereira & Krieger, 2004).

O aumento dos níveis de estrogénio circulante traduz-se na congestão dos capilares nasais, e por esse motivo, a rinite apresenta uma prevalência de cerca de 30% entre as mulheres grávidas. Tal situação pode refletir-se no surgimento de hemorragias nasais frequentes e uma maior predisposição a infeções das vias aéreas superiores (Turner & Aziz, 2002). Salienta-se ainda, que a rinite não se encontra relacionada com episódios prévios da doença ou sintomas da doença, em anteriores gestações. A rinite é resistente ao tratamento e, em média, desaparece cerca de 48 horas após o parto (Crapo *cit in* Pereira A. & Krieger 2004; Turner & Aziz, 2002).

2.4.1 Dispneia

O aumento do volume de ar renovado por minuto que ocorre durante a gravidez, muitas vezes, é interpretado erroneamente como falta de ar. Aproximadamente 75% das grávidas têm dispneia durante trinta semanas da gestação (Tenholder M & South-Paul, 1989; Zeldis *cit in* Wise et al. 2006).

A sensação de falta de ar na gravidez, em repouso ou com esforços ligeiros, é tão comum que muitas vezes é referida como "dispneia fisiológica." O aumento do volume de ar renovado por minuto e a carga que é imposta pela ampliação volumétrica do útero causam um aumento da dificuldade na atividade respiratória. Entre outros fatores que contribuem para a sensação de dispneia, incluem-se: o aumento do volume sanguíneo pulmonar, a anemia e a congestão nasal. Estudos psicofisiológicos sobre a dispneia na gravidez indicam que a sensação de falta de ar pode ser explicada pelo aumento do esforço na respiração, ao invés do aumento da sensibilidade a cargas mecânicas (Field et al., 1991).

A resposta cardiovascular ao exercício de resistência no final da gravidez mantém-se inalterada em comparação com o estado pós-parto (Lotgering et al., *cit in* Wise et al., 2006). Da mesma forma, o exercício de eficiência (mudança no consumo de oxigénio para uma mudança na carga de trabalho) mantém-se inalterado (Spaaij *cit in* Wise et al.,

2006), contudo, a ventilação (quer a nível de consumo de oxigénio, quer a nível de produção de CO₂) aumenta na gravidez refletindo-se num aumento da perceção do esforço respiratório (Ohtake & Wolfe *cit in* Wise et al., 2006).

O excesso de exercício de ventilação e a sensação de falta de ar podem ser reduzidos através de um treino aeróbio (Ohtake & Wolfe, *cit in* Wise et al., 2006). Frequentemente, torna-se um desafio para o clínico conseguir diferenciar entre uma dispneia normal da gravidez e uma dispneia patológica. A dispneia patológica inclui o aumento da frequência respiratória (superior a 20 respirações por minuto), uma pressão parcial de CO₂ no sangue arterial inferior a 30 mmHg ou superior a 35 mmHg, ou ainda, medições anormais na espirometria expiratória de esforço ou alterações significativas na ecocardiografia cardíaca. O tempo dos sintomas também é útil na diferenciação de condições patológicas. Crises abruptas de dispneia conduzem à suspeita de condições respiratórias que se encontram fora do padrão da normalidade (Wise et al., 2006).

2.4.2 Sono e as alterações respiratórias

Os distúrbios do sono são comuns durante a gravidez como resultado das alterações físicas e bioquímicas. A hormona estrogénio causa alterações nas vias aéreas superiores, como edema das mucosas, hiperémia e hipersecreção de muco, o que pode aumentar a congestão dessas mesmas vias (Milne, 1979; AASM, 1997).

A progesterona, por sua vez, possui um forte efeito sedativo, apresentando um efeito protetor durante a gravidez, facilitando o sono. A qualidade do sono é agravada no primeiro e no terceiro trimestre da gestação, com despertares noturnos frequentes. O ato de ronnar é comum e ocorre em 14% a 23% das grávidas no terceiro trimestre, em comparação com 4% de mulheres não grávidas, em controlos emparelhados por idade (Schweiger *cit in* Wise et al., 2006).

O ronco noturno durante a gravidez pode ser preocupante, uma vez que, pode estar associado a hipertensão induzida pela gravidez e ao atraso do crescimento intrauterino (Franklin KA et al., 2000). Nos distúrbios respiratórios durante o sono, podemos incluir: a apneia obstrutiva e central no sono, a respiração periódica e a hipoventilação noturna. São raros os casos em que se verifica o surgimento destes distúrbios em mulheres jovens e saudáveis, contudo, as alterações fisiológicas decorrentes da gravidez, proporcionam o

aumento do risco de desenvolvimento de distúrbios respiratórios durante o sono. O aumento do peso e da resistência das vias aéreas superiores devido aos efeitos do estrogénio podem precipitar ou agravar a pré-existência da apneia do sono (Pien & Schwab, 2004).

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é um distúrbio sensorial em que as pacientes descrevem um desejo incontrolável de mover as pernas, aquando da posição de decúbito durante a noite, podendo assim, interromper o sono de forma significativa. Num estudo realizado no Japão por Suzuki e os seus colaboradores (2003), verificou-se que a prevalência da SPI nas grávidas (que não tiveram SPI antes da gravidez) variou de 15% no primeiro trimestre para 23% no último trimestre (Suzuki et al., 2003). Este aumento na prevalência da SPI pode também, ser um reflexo do aumento da carência em ferro ou ácido fólico durante a gravidez (Manconi et al., 2004).

2.4.3 Respiração Bucal

O ar que passa para os pulmões é filtrado, temperado e humedecido no nariz (Silkoff et al., 2000). A congestão nasal conduz a uma respiração bucal levando à perda da filtragem do ar. O padrão respiratório bucal, por sua vez, cria uma sensação de boca seca, levando, deste modo, à perda de uma das principais barreiras para a prevenção da cárie dentária, a saliva. Este tipo de respiração favorece também o aparecimento da doença periodontal, atualmente associada a partos prematuros e ao nascimento de crianças de baixo peso (Correa, 2009; Eva, 2006).

A respiração bucal resultante da rinite na gravidez pode ter influência sobre o tónus vascular pulmonar ou a oxigenação e portanto, afetar o fornecimento de oxigénio para o feto. Além disso, existe o risco da rinite na gravidez induzir a apneia obstrutiva do sono em mulheres que tenham predisposição para essa doença, mas que normalmente respiram através do nariz (Edwards et al., 2000; Eva, 2006).

3. Hábitos sociais com impacto na saúde materna e fetal

3.1 Tabagismo

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, atualmente, o hábito tabágico seja responsável por aproximadamente seis milhões de mortes por ano. Apesar dos números elevados já verificados, esta taxa de mortalidade apresenta uma tendência para um aumento gradual, podendo em 2030 ser responsável por oito milhões de mortes. Estas estatísticas demonstram o impacto considerável do tabagismo nas taxas de mortalidade mundiais. Sendo este hábito por isso, considerado um verdadeiro problema de saúde pública, pois trata-se de um assunto do interesse global de uma comunidade sobre o qual se justifica a implementação de medidas preventivas, nomeadamente, entre outros motivos, pelos elevados custos associados às medidas terapêuticas aplicadas (Mathers et al., 2005).

Entre as diversas alterações fisiológicas decorrentes da exposição do indivíduo ao fumo do tabaco, sabe-se de acordo com a literatura, que relativamente aos aspetos relacionados à fertilidade, ambos os sexos são igualmente afetados (WHO, 2013).

O tabagismo materno é uma das poucas causas evitáveis de morbilidade e mortalidade pré-natal (Andrade et al., 2004). O efeito mais consistente do fumo sobre o feto durante a gravidez consiste no baixo peso da criança à nascença. Os defeitos congénitos cardíacos, cerebrais e faciais (lábio leporino e fenda palatina) são também, mais comuns entre os bebés de mães fumadoras. O fumo das gestantes aumenta o risco de síndrome de morte súbita infantil (SMSI), placenta prévia, que consiste numa complicação obstétrica na qual a placenta fica implantada total ou parcialmente, no segmento inferior do útero, geralmente a partir da 22^a semana de gestação. O fumo das gestantes aumenta ainda, o risco de descolamento prematuro da placenta, de rutura prematura das membranas, infeções uterinas, partos prematuros e abortos espontâneos (Porter, 2004).

3.1.1 Fissuras Orofaciais

As fissuras orofaciais (FO) resultam da interrupção da fusão das proeminências faciais durante o primeiro trimestre de gravidez. A etiologia parece ser multifatorial contudo, a literatura indica que o hábito tabágico materno pode ser um fator de risco importante (Mossey et al., 2009).

Na atualidade, verifica-se que ainda não existe um conhecimento exato se o efeito do tabagismo é gerado pela nicotina, por si só, ou por produtos de combustão no fumo do tabaco (Mossey et al., 2009).

Apesar da falta de conhecimento dos possíveis efeitos adversos da nicotina sobre o desenvolvimento fetal, a terapia de reposição de nicotina (TRN), algumas vezes, é recomendada como um meio de cessação do tabagismo materno durante a gravidez (Coleman et al., 2012).

As fissuras orofaciais, em média, ocorrem em um de cada seiscentos nascimentos vitais (Mossey & Little, 2002), verificando-se, no entanto, variações geográficas quanto à sua distribuição (Murray et al., 1997).

Pesquisas de base hospitalar demonstraram que em países em desenvolvimento existe uma maior frequência de FO (Murray et al., 1997). Segundo Ernster e os seus colaboradores, a maior frequência destes acontecimentos pode ser resultante do aumento do consumo de tabaco por parte das mulheres nestes países (Ernest et al., 2000).

As FO são geralmente categorizadas em dois grupos etiológicos distintos: lábio leporino com ou sem fenda palatina (LL ± FP) e fenda palatina (FP). Uma outra divisão pode ser feita dentro destes grupos em: fendas isoladas (etiologia não associada a outras malformações), fendas síndrómicas (fendas que fazem parte de uma síndrome reconhecida) e fendas não síndrómicas (fendas que têm causa multifatorial e que não são parte de uma síndrome reconhecida). Verifica-se de acordo com a literatura que existem pequenas variações nas definições destes grupos por diferentes autores (Little et al., 2004).

Koifman e os seus colaboradores, num estudo caso-controle realizado no Rio de Janeiro, concluíram que o hábito tabágico materno durante a gravidez aumentava o risco de fendas orais não síndrómicas. Os autores verificaram ainda, o aumento de situações de LL + FP em crianças cujas mães eram fumadoras e, adicionalmente, tinham hábitos etílicos

diários. Estes resultados devem ser interpretados tendo em consideração as limitações que este estudo apresenta, nomeadamente, o número reduzido de observações em cada estrato, o que por vezes dificulta a construção de medidas de risco ou gera estimativas de risco com amplos intervalos de confiança. Este estudo demonstrou também uma associação moderada, consistente e estatisticamente significativa entre as fissuras orais e a ingestão de álcool materno durante o primeiro trimestre de gestação e uma associação em menor medida, com a exposição materna ao tabaco durante um ano anterior à gestação (Koifman et al., 2009).

Desde meados da década de noventa, muitos investigadores, através de estudos epidemiológicos têm procurado investigar as interações entre vários genes e o tabagismo materno durante a gravidez, em relação às FO (Murray, 2002). Os resultados têm sido inconsistentes e sugerem que qualquer interação, provavelmente explica apenas uma pequena proporção das FO. A evidência de uma relação entre tabagismo materno e FP parece um pouco semelhante ao de LL com ou sem FP (Little et al., 2004).

3.1.2 Exposição ao ambiente do fumador (EAF)

A exposição ao ambiente do fumador (EAF) tem sido descrita como o fumo passivo ou fumo involuntário e é reconhecida como um grande perigo para a saúde (US DHHS, 1986).

O *International Consultation on Environmental Tobacco Smoke and Child Health* concluiu que o tabagismo materno durante a gravidez é a principal causa de baixo peso do bebé ao nascimento, da diminuição da função pulmonar e da síndrome de morte súbita infantil. (WHO, 1999) Sabe-se também, que o tabagismo materno ativo é uma causa bem estabelecida de atraso no crescimento intrauterino (Donald et al., 1991). A EAF das gestantes não fumadoras pode causar também, uma diminuição de peso da criança ao nascimento. Esta conclusão surge a partir de estudos realizados em países ocidentais e desenvolvidos (Fielding *cit in* Goel et al., 2004). Tendo sido a EAF classificada, segundo US DHHS como pertencente à classe A cancerígena juntamente com o amianto, arsénico, benzeno e gás radónio (US DHHS, 1993).

De acordo com os estudos de Roy e os seus colaboradores, existe a possibilidade do monóxido de carbono presente no fumo poder combinar-se com a hemoglobina, que por

sua vez, pode conduzir a hipóxia fetal. Além disso, a nicotina causa vasoconstrição agravando ainda mais a condição anterior. Também foi proposto que os efeitos nicotínicos podem ser devido aos efeitos de estimulação inapropriada da nicotina nos recetores colinérgicos e da sua neuro teratogenicidade (Roy et al., 1998).

Goel e os seus colaboradores em 2004 verificaram que a EAF durante a gravidez está associada a um risco duas vezes maior do bebé apresentar baixo peso ao nascimento. Mesmo após o ajuste para todas as variáveis de confundimento parece haver uma relação causal direta entre a quantidade de fumo inalada e a magnitude da redução de peso no recém-nascido (Goel et al., 2004).

Atualmente constata-se que as gestantes encontram-se, quer pelas entidades de saúde quer pelos órgãos de comunicação social, bem informadas sobre os malefícios do tabagismo materno ativo durante a gravidez. Porém, menos importância parece ser despendida ao fumo passivo e às suas sequelas na saúde da criança, como se de um problema de menor importância se tratasse. Neste contexto, medidas preventivas relacionadas quer com o tabagismo ativo, quer com o tabagismo materno passivo devem ser implementadas nas consultas de acompanhamento da grávida.

3.2 Álcool

O consumo de álcool durante a gravidez afeta o desenvolvimento fetal podendo estar na etiologia de malformações congénitas e estruturais, atrasos no crescimento, danos no sistema nervoso central (SNC), anomalias do desenvolvimento neurológico e abortos espontâneos (Romitti et al., 1999; Windham. et al., 1997).

Uma das consequências mais graves do consumo de álcool pela grávida é a síndrome alcoólica fetal (SAF), que provoca na criança malformações craniofaciais, distúrbios no crescimento e no SNC (NHMRC, 2009; Sokol et al., 2003). Existem evidências bibliográficas de que as mulheres que consomem álcool durante a gravidez estão mais propensas a gerar bebés com fendas orais (DeRoo et al., 2008). O lábio leporino com ou sem fenda palatina ocorre em cerca de 9% a 18% das crianças com SAF, mas esta manifestação não pode ser utilizada com intuito de diagnóstico da síndrome (Abel *cit in* DeRoo et al., 2008).

Durante o período gestacional a taxa de metabolização do álcool no organismo mantém-se relativamente constante, por esse motivo, quanto maior as concentrações de álcool no sangue, maior o período de tempo necessário para sua remoção do organismo materno, resultando assim, numa exposição prolongada da criança ao álcool ingerido pela mãe (Maier & West., 2001).

Na Noruega, à semelhança de outros países nórdicos, o consumo excessivo de álcool ao fimde semana é considerado um hábito comum mesmo nos indivíduos do sexo feminino (Makela, 2001). Num inquérito de base populacional realizado por Alvik et al. (2006), verificou-se que 25 % das mulheres norueguesas tiveram pelo menos um episódio de consumo abusivo de álcool durante a gravidez (Alvik et al., 2006).

De acordo com um estudo caso-controle realizado por DeRoo e os seus colaboradores (2008) também na Noruega, verifica-se que existe uma associação entre a exposição materna ao álcool e o nascimento de crianças com FO. Os autores observaram ainda, que a relação existente entre a ingestão materna de álcool e as FO é mais forte na presença de doses de álcool em quantidades abusivas durante o primeiro trimestre da gravidez em comparação com as mães que fizeram abstinência total do consumo de álcool (DeRoo et al., 2008).

Também os estudos de Laumon et al., Shaw & Lammer e Munger et al. sugerem uma forte associação entre o consumo de álcool durante o primeiro trimestre da gravidez e o nascimento de crianças com lábio leporino com ou sem fenda palatina (Laumon et al., 1996; Shaw & Lammer, 1999; Munger et al., 1996).

Adicionalmente, Lorente et al. (2000) verificaram que o consumo de álcool muitas vezes encontra-se associado ao consumo de tabaco no primeiro trimestre da gravidez, potenciando assim os efeitos teratogénicos no bebé (Lorente et al., 2000).

De acordo com as evidências atuais sobre o efeito do álcool durante a gravidez é desejável que todos os profissionais relacionados com a saúde materno-infantil possam encorajar a grávida ou a mulher em idade fértil para a cessação deste hábito visando a otimização da saúde materna e da criança.

3.2.1 Síndrome Alcoólica Fetal – Danos pré-natais

Os danos pré-natais, na altura da concepção e primeiras semanas de gestação, podem ser de natureza citotóxica ou mutagénica, tendo como consequências aberrações cromossómicas graves (Green et al., 2007; Stoler et al., 2004).

No 1º trimestre da gravidez ocorre o risco de malformações e dimorfismo facial, pois trata-se de uma fase crítica para a organogénese, no 2º trimestre há um aumento da incidência de abortos espontâneos e no 3º trimestre, o álcool pode lesar os tecidos do sistema nervoso como o cerebelo, o hipocampo e o córtex pré-frontal. Além disso, pode causar atraso no crescimento intrauterino e comprometer o parto, aumentando o risco de infeções, descolamento prematuro de placenta, hipertonia uterina, trabalho de parto prematuro e presença de mecónio (fezes) no líquido amniótico, que constitui uma forte indicação de sofrimento fetal (Stoler et al., 2004).

Após as vinte e quatro semanas de gravidez, a pele do feto já se encontra queratinizada, podendo assim limitar a absorção de álcool. Após esse estágio de desenvolvimento, o feto ingere o líquido amniótico, absorve o álcool, que vai para sua circulação, transferindo-o posteriormente para a circulação materna, parecendo ser esse um mecanismo de eliminação do álcool contido no líquido amniótico. No entanto, pode haver um lapso de três horas até que se elimine completamente o álcool do líquido amniótico, mesmo após a ingestão de apenas uma dose de bebida destilada. É provável que o líquido amniótico da gestante alcoólica se transforme num reservatório de etanol, pois o nível de etanol no líquido amniótico permanece elevado por mais tempo do que no sangue materno (Peadon et al., 2007).

3.2.2 Diagnóstico da Síndrome Alcoólica Fetal

O diagnóstico neonatal depende das características faciais, da suspeita de exposição ao álcool durante a vida intrauterina, do baixo peso da criança, da deficiência de crescimento e da microcefalia. A associação de malformações congénitas e da restrição de crescimento obriga à investigação da exposição pré-natal ao álcool. As malformações congénitas e as manifestações neurológicas são inespecíficas, sendo as características faciais as mais úteis para o diagnóstico como exemplo a frente estreita, hipoplasia da hemiface, hipotelorismo (aproximação excessiva dos olhos), hipertelorismo (afastamento

excessivos do olhos), hipoplasia maxilar e mandibular, prega epicantal, nariz pequeno e antevertido, ponte nasal larga e rebaixada, palato em ogiva, aplasia da úvula, hipoplasia de esmalte, dentes pequenos, fenda labial e/ou palatina, micrognatia, hipoplasia do osso esfenoidal e etmoidal e orelhas malformadas (Jacobs et al., 2000; Stoler et al., 2004).

O diagnóstico da SAF torna-se mais fácil dos dois aos onze anos quando as dismorfias faciais são evidentes e a disfunção típica do SNC emerge clinicamente. Os aspetos comportamentais e cognitivos da síndrome também são mais evidentes nestas idades. O desenvolvimento de tarefas é difícil, o desempenho escolar está comprometido e a interação social é crítica. As crianças com SAF apresentam défices de memória e de atenção, processamento de informação lento, impulsividade, mudanças frequentes de humor, acessos de fúria, ansiedade, comportamento agressivo e resistência a mudanças. Estas crianças apresentam alterações fonéticas devido à alteração da anatomia da maxila, à disfunção motora da musculatura da orofarínge e ao défice auditivo, comprometendo ainda mais a sua comunicação (Jacobs et al., 2000).

As crianças com SAF demonstram na idade pré-escolar e escolar um comportamento semelhante ao dos indivíduos autistas pelas dificuldades de comunicação e de interação social que apresentam (Peadon et al., 2007; Jacobs et al.; 2000; Maier & West, 2003).

Muitas das alterações faciais mudam com a idade. Nos adolescentes e nos adultos, as anomalias típicas da face, especialmente o filtro nasal liso, o lábio superior fino e a hemiface achatada, podem ser mais difíceis de se distinguirem, tornando o diagnóstico clínico mais complicado. Porém, existem três alterações faciais características que permanecem por toda a vida na maioria dos indivíduos com SAF, o filtro labial liso, o bordo do vermelhão do lábio superior reduzido e pequenas fissuras nas pálpebras (CDC, 2004).

3.3 Cafeína

A cafeína, embora em diversas quantidades encontra-se em muitas bebidas, fármacos analgésicos, suplementos e estimulantes, e por isso, é a droga mais comumente ingerida pela grávida (Pangle BL, 2006).

Evidências atuais sugerem que o consumo de cafeína durante a gravidez representa um risco diminuto a nulo para o feto. A cafeína contida no café, chá, alguns refrigerantes,

chocolates e alguns fármacos é uma substância estimulante que facilmente atravessa a placenta (Porter, 2004).

A cafeína se for ingerida em doses elevadas, pode estimular demasiado a atividade cardíaca e a taxa de respiração do feto (Pangle, 2006). Contrariamente, pode também diminuir o fluxo sanguíneo através da placenta, diminuir a absorção do ferro aumentando o risco de anemia (Porter, 2004).

Estudos recentes demonstram que o consumo de níveis mais elevados de cafeína pela grávida está associado com um atraso no crescimento fetal e morte fetal, que podem ser o resultado das primeiras adaptações vasculares placentárias (Bakker et al., 2010; Group CS, 2008).

As diferenças nos níveis de pressão arterial associadas ao consumo de cafeína durante a gravidez podem ser marcadores de mecanismos de adaptação cardiovascular subclínica e risco subsequente de complicações hipertensivas. O aumento da pressão arterial durante a gravidez pode conduzir ao aparecimento de distúrbios hipertensivos, tais como, hipertensão induzida pela gravidez (HIG) e pré-eclâmpsia, que consiste na evolução mais grave da HIG, e constituem as principais causas de morbilidade materna durante a gravidez e complicações neonatais (Roberts & Lain, 2002; Zhang et al., 1997). A pré-eclâmpsia ocorre, aproximadamente, em 5% de todas as grávidas e cerca de 6% das gestações são complicadas pela HIG (Lain & Roberts, 2002).

Bakker e os seus colaboradores em 2010, verificaram que a maior ingestão de cafeína durante a gravidez está associada a níveis mais elevados de pressão arterial sistólica no primeiro e terceiro trimestre, contudo, o consumo de cafeína não parece estar significativamente associado com os níveis de pressão arterial diastólica. Quando comparadas as mulheres com a ingestão de até dois cafés/dia com as mulheres de maior ingestão de cafeína (mais de seis cafés/dia), as primeiras não apresentavam um risco aumentado de hipertensão induzida pela gravidez ou pré-eclâmpsia (Bakker et al., 2010).

Relativamente à possível existência de uma relação entre o consumo de café e o surgimento de qualquer anomalia congénita vários estudos foram concordantes ao verificarem que não existia uma relação estatisticamente significativa entre estes dois factos (Kurppa et al., 1983; Werler et al., 1992; Tikkanen et al., 1994).

Estudos em animais permitiu encontrar um efeito teratogénico da cafeína, mas não há nenhuma evidência sólida que sustente a hipótese da cafeína representar um fator de risco para o surgimento de malformações congénitas em humanos, (Rosenberg et al., 1982; Fedrick, 1974) ou fissuras orais, especificamente (Kurppa et al., 1983).

3.4 Substâncias ilícitas

Globalmente, o abuso de substâncias ilícitas está a aumentar, sendo que, na maioria das vezes os abusos são diagnosticados ou alvo de suspeita aquando de um tratamento médico, da ocorrência de problemas como hepatite, HIV, acidentes traumáticos ou na gravidez (Shankaran et al., 2007).

Por definição o abuso de substâncias consiste na autoadministração de várias drogas que se desviam do propósito médico-terapêutico ou que são socialmente reprováveis, e se prolongadas podem conduzir ao desenvolvimento de dependência física e psicológica (Kleber et al., 2006). Independentemente das drogas ingeridas as implicações obstétricas exatas (maternas e fetais) são difíceis de prever em pacientes dependentes de químicos (Kuschel, 2007).

3.4.1 Abuso de substâncias durante a gravidez: a definição do problema

A prevalência de drogas de abuso (DDA) recreativas entre as mulheres jovens tem aumentado significativamente ao longo das últimas três décadas (Williamson et al., 2006). As substâncias mais consumidas na gravidez são: a cocaína, as anfetaminas, os opiáceos, o etanol, a *marijuana*, o tabaco, a cafeína, e os solventes à base de tolueno (Kuczkowski, 2003).

O abuso concomitante de múltiplas substâncias é muito comum. A maioria das gestantes com histórico de DDA nega o seu passado de consumo quando entrevistadas por obstetras na fase gestacional (Kuczkowski, 2003).

Nos EUA, o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia tem diretrizes específicas que lhes permitem a gestão da mulher grávida toxicodependente. As mulheres que reconhecem a sua dependência durante a gravidez são aconselhadas e encaminhadas para tratamentos que visam a sua recuperação. Em alguns Estados dos EUA nos termos da lei

é considerado negligência ou abuso infantil a exposição a drogas a nível intrauterino (ACOG *cit in* Kuczkowski, 2007).

3.4.2 Cocaína

O consumo de cocaína na gravidez pode implicar a ocorrência de inúmeras situações deletérias. Uma assistência pré-natal adequada e a formação e educação da paciente são esforços vitais no sentido de reduzir o uso de drogas durante este período (Kuczkowski, 2007).

As complicações da ingestão de cocaína pela gestante incluem: partos prematuros, descolamento prematuro da placenta, rutura uterina, disritmias cardíacas, rutura hepática, isquemia cerebral e a morte (Lampley et al., 1996).

A cocaína é rapidamente transferida por difusão simples através da placenta para o feto causando vasoconstrição e afetando diretamente os vasos sanguíneos do bebé (Krishna et al., 1993). Os efeitos indiretos no bebé resultam da vasoconstrição materna. A partir do momento que o fluxo sanguíneo uterino é desregulado existe uma diminuição do fluxo sanguíneo uteroplacentária que conduz à insuficiência uteroplacentária, à acidose e à hipóxia fetal (Sheinkopf et al., 2006).

3.4.3 Anfetaminas

O abuso de anfetaminas durante a gravidez reflete-se em situações de instabilidade quer materna quer fetal sendo que os sinais e sintomas da sua ingestão assemelham-se aos da cocaína: euforia e estados hipnóticos (Kuczkowski, 2007).

Estudos experimentais realizados, tanto em animais como em humanos, demonstraram consequências adversas na saúde criança quando esta foi submetida à exposição a anfetaminas na sua vida intrauterina. Entre as consequências mais nefastas salientam-se: as anomalias cardíacas, lábio leporino e fenda palatina, atresia biliar, atraso no crescimento intrauterino, morte fetal intrauterina e hemorragia cerebral (Derauf et al., 2007; Melo et al., 2006).

Adicionalmente, as anfetaminas têm sido associadas a emergências obstétricas, tais como o designado "sofrimento fetal" e o descolamento prematuro da placenta. A coexistência

de convulsões, proteinúria (perda excessiva proteínas pela urina) e hipertensão arterial secundária devido ao uso de anfetaminas (e cocaína) muitas vezes são fatores confundidores no diagnóstico erróneo de eclâmpsia (Kuczkowski & Benumof, 2003).

3.4.4 Ópioides

O espectro de abuso de opiáceos na gravidez inclui a morfina, meperidina, heroína, metadona e fentanil (Kuczkowski, 2007).

O abuso de opióides por via intravenosa durante a gravidez pode afetar indiretamente o bebé, através da desnutrição materna ou pelas infeções maternas recorrentes, ou diretamente através da transferência transplacentária (Fajemirokun-Odudeyi et al., 2006).

O atraso no crescimento intrauterino e várias formas de sofrimento fetal são consequências da exposição intrauterina à droga (Kuczkowski, 2003). Os sintomas de abstinência dos opiáceos são frequentes nos recém-nascidos expostos *in útero* à heroína e metadona (Burns et al., 2007). A metadona é atualmente recomendada para o tratamento de pacientes grávidas viciadas em opiáceos (O'Conner & Goff, 2007).

3.4.5 *Marijuana*

Muitas gestantes que consomem *marijuana* também usam concomitantemente outras drogas, como o álcool, o tabaco e a cocaína. Portanto, é difícil identificar os efeitos específicos da *marijuana* sobre o feto (Kuczkowski, 2007; Kuczkowski, 2004).

O ingrediente ativo da *marijuana*, o THC, atravessa livremente a barreira placentária afetando diretamente a criança (Kuczkowski, 2004).

O uso continuado de *marijuana* tem como resultado a diminuição da perfusão uteroplacentária e o atraso no crescimento intrauterino, podendo ainda, alterar o eixo hormonal e a produção pituitária-adrenal disputando efeitos adversos na fertilidade e na gravidez (Barros et al., 2006).

O consumo crónico de canábis tem sido associado à supressão da ovulação, de hormonas e mediadores imunitários (Kuczkowski, 2004). Também Pope & Yurgelun-Todd (1996), referem a ocorrência de alterações cerebrais funcionais e comprometimento subtil na

função cognitiva fetal como consequências da alteração da produção placentária de estrogénio e progesterona decorrentes do consumo desta substância (Pope & Yurgelun-Todd, 1996).

Os efeitos da exposição crónica à canábis apresentam ainda complicações significativas ao nível do sistema respiratório fetal, tais como: bronquite, metaplasia escamosa e enfisema (Hall, 1998).

4. Fármacos durante a gravidez

A gravidez consiste numa condição fisiológica na qual o tratamento farmacológico pode apresentar uma preocupação adicional, pois as alterações decorrentes da gravidez afetam a farmacocinética dos medicamentos utilizados, sendo que certos fármacos podem atravessar a placenta e provocarem problemas fetais graves (Sachdeva et al., 2009; Kuschel 2007).

A abstinência total do tratamento farmacológico na gravidez nem sempre é possível e pode representar uma situação de perigo principalmente para as mulheres grávidas com condições médicas que necessitam de tratamento farmacológico contínuo e regular (asma, epilepsia, hipertensão arterial). Também durante a gravidez podem surgir novos problemas médicos, ou então, alguns sintomas podem ser exacerbados (enxaqueca, dor de cabeça) havendo necessidade de terapia farmacológica (Sachdeva et al., 2009).

A ingestão materna de fármacos com efeitos fetais deletérios durante a gravidez é considerada pela maioria dos autores um problema clássico do tratamento médico. Em 1960, a ingestão de talidomida (fármaco tranquilizante e comumente usado para evitar vómitos na grávida) associou-se diretamente com o nascimento de crianças com focomelia (anomalia congénita caracterizada pela aproximação ou encurtamento dos membros do feto, em que por vezes os ossos longos estão ausentes e as mão e pés apresentam formas rudimentares). Vários outros exemplos de efeitos teratogénicos de drogas farmacológicas são conhecidos, tendo sido documentado que as anomalias congénitas em humanos, causadas por fármacos representam menos de 1% do total dessas anomalias (Sachdeva et al., 2009; Lockwood, 2007).

Assim, em 1979, a *Food and Drug Administration* (FDA) desenvolveu um sistema que determina o risco teratogénico dos fármacos, considerando a qualidade dos dados obtidos

de estudos em animais e humanos. A FDA classifica os vários medicamentos usados na gravidez em cinco categorias: A, B, C, D e X. A categoria A é considerada a categoria mais segura e a categoria X é absolutamente contraindicada durante a gravidez. Esta classificação auxilia os clínicos na prescrição farmacológica na mulher grávida (Sachdeva et al., 2009; Pangle BL, 2006).

A forma como um fármaco afeta a criança *in útero* depende do estágio de desenvolvimento fetal e da concentração e dose do fármaco (Porter RS, 2004).

De acordo com a literatura consultada, verifica-se que existe escassa informação sobre os efeitos dos fármacos no período da concepção e da implantação embrionária. Sendo por esse motivo, sugerido que as mulheres que expressem vontade de engravidar suspendam todas as medicações desnecessárias três a seis meses antes da concepção (Sorensan *cit in* Sachdeva et al., 2009).

A ingestão materna de fármacos no início da gravidez (15 a 21 dias após a fertilização), ou seja, durante o período de blastogénese apresenta um efeito fetal incerto, ora pode provocar múltiplos problemas embrionários que podem culminar na morte do embrião, ora pode não lhe causar qualquer tipo de alteração. Durante esta fase inicial o embrião é muito resistente aos defeitos congénitos, por outro lado, no período compreendido entre as três e as oito semanas após a fecundação, ou seja, no período de organogénese, é extremamente vulnerável a este tipo de defeitos (Porter RS, 2004).

Todos os principais órgãos começam a desenvolver-se durante este período, e por esse motivo, os fármacos que atingem o feto durante esse estadió podem causar aborto espontâneo, um defeito congénito evidente ou um defeito permanente mas apenas notório posteriormente (Porter R., 2004).

Na nona semana o embrião é referido como um feto e a partir deste período dá-se essencialmente a maturação e o crescimento fetais. A exposição a fármacos neste período não está associada com malformações congénitas contudo, podem alterar o padrão de crescimento, a função dos órgãos e dos tecidos que normalmente são formados (Porter RS, 2004).

O efeito de um fármaco depende também, em parte, da dose que atinge o feto. Esta dose é afetada pela dose materna ingerida, pela distribuição do medicamento na corrente sanguínea da mãe, da função da placenta, do estado genético e fisiológico da gestante e

do feto, bem como, da exposição a outros fármacos, produtos químicos ou fatores ambientais de risco (Yankowitz et al. *cit in* Sachdeva et al. 2009).

4.1 Farmacocinética na gravidez

As mudanças fisiológicas decorrentes da gravidez afetam a farmacocinética dos medicamentos ingeridos pela grávida. Durante a gestação o volume de plasma aumenta na mulher entre 30 a 50% e o débito cardíaco e a taxa de filtração glomerular também aumentam em proporção similar. Esses fatores contribuem para diminuição das concentrações de alguns fármacos na circulação. (Yankowitz et al. *cit in* Sachdeva et al., 2009).

O aumento da gordura corporal durante a gravidez conduz ao aumento do volume de distribuição de fármacos lipossolúveis. Também a diminuição da concentração plasmática de albumina na grávida aumenta o volume de fármacos intimamente ligados às proteínas, por exemplo, os fármacos anticonvulsivantes. Contudo, os fármacos não ligados a proteínas são excretados mais rapidamente pelo rim e fígado, tal situação compensa o efeito do aumento de volume de distribuição. Devido ao efeito da progesterona na imuno-modelação, o tempo de esvaziamento gástrico é diminuído em particular no terceiro trimestre da gravidez retardando assim os efeitos da terapia farmacológica (Yankowitz et al. *cit in* Sachdeva et al., 2009).

A ingestão concomitante de alguns fármacos durante a gravidez, tais como, os antiácidos, suplementos de ferro e vitamínicos podem inativar o efeito desejado de outros medicamentos (Yankowitz et al. *cit in* Sachdeva et al., 2009).

O estrogénio e progesterona alteraram a atividade das enzimas hepáticas, tal situação pode refletir-se no aumento da acumulação dos fármacos no organismo materno ou na diminuição da excreção dos mesmos (Hansen et al. *cit in* Sachdeva et al. 2009).

4.2 Transferência placentária dos fármacos

A placenta consiste numa unidade funcional entre o sangue fetal e materno. As funções da placenta incluem a nutrição, respiração, metabolismo, excreção e atividade endócrina tendo em vista o bem-estar do feto através da gestante. Para que um fármaco cause um

efeito teratogénico ou farmacológico no feto, terá de atravessar a placenta por difusão. (Sorensan *cit in* Sachdeva et al., 2009).

A taxa de transferência placentária depende das propriedades químicas dos fármacos nomeadamente da sua capacidade de ligação proteica, das diferenças de pH, da solubilidade lipídica e do peso molecular do fármaco. Apenas os fármacos livres, não ligados, atravessam a placenta (Kraemer, 1997).

Durante a gravidez, a albumina plasmática materna diminui, enquanto que a do feto aumenta. Como resultado, a concentração do fármaco livre aumenta e atravessa a placenta para atingir o feto. Relativamente ao pH fetal, este é ligeiramente mais ácido do que o pH materno (Loebstein et al., 1997).

Os fármacos lipossolúveis, de forma moderada, facilmente conseguem difundir-se através da membrana placentária, o mesmo acontece com os fármacos com baixo peso molecular (<500 g/mol) que difundem-se livremente através da placenta. Por outro lado, os fármacos com um peso molecular mais elevado (500-1000 g/mol) atravessam a placenta com menor facilidade, enquanto alguns medicamentos com peso molecular superior a 1000 g/mol não atravessam a membrana placentária (Kraemer, 1997).

A taxa de transferência transplacentária de fármacos aumenta no terceiro trimestre de gravidez devido ao aumento de fluxo sanguíneo materno e placentário, à diminuição da espessura e maior área de superfície da placenta (Yankowitz J & Niebyl *cit in* Sachdeva et al., 2009).

4.3 Gravidez e uso de fármacos

Os medicamentos desempenham um papel importante na melhoria da saúde humana e promovem o bem-estar pessoal, no entanto, para produzirem o efeito desejado, têm de ser seguros, eficazes e utilizados de forma racional (Sharma R et al., 2006).

Em geral, os fármacos, a menos que sejam absolutamente necessários, não devem ser prescritos durante a gravidez (Porter RS, 2004).

No entanto, alguns medicamentos como suplementos vitamínicos, minerais e ferro são essenciais para a saúde da gestante e do feto. Segundo a literatura cerca de 8% das

mulheres grávidas precisam de tratamento medicamentoso devido a doenças crônicas e complicações relacionadas com a gravidez (Sharma et al., 2006).

Muitas mulheres tomam medicamentos nas primeiras semanas de gravidez antes de perceberem que estão grávidas. (Andrade SE et al 2004).

As grávidas são, geralmente, excluídas dos ensaios médicos, havendo só resultados de estudos em animais. Assim, o tratamento das gestantes com alguns medicamentos constitui um problema e a maioria dos médicos tem uma abordagem bastante restrita quanto ao uso de fármacos durante a gravidez (Ward et al., 2001).

A inexistência de diretrizes para a prescrição farmacológica segura e eficaz na grávida traduz-se num enorme desafio para a comunidade médica. Sendo necessárias pesquisas clínicas adicionais sobre a segurança dos fármacos utilizados na gravidez. Portanto, a informação sobre a segurança da utilização de medicamentos na gravidez tem de ser realmente obtida através de relatos de casos, estudos epidemiológicos e estudos com animais. Todos os tipos de estudos apresentam limitações, o que torna difícil determinar os verdadeiros riscos da ingestão farmacológica materna (Ward et al., 2001).

Um estudo realizado em 2001 refere que não existe informação suficiente sobre o risco ou a segurança de mais de 90% dos medicamentos aprovados pelo FDA entre 1980 e 2000, quando ingeridos na gravidez. Tal situação reflete a dificuldade dos prestadores de cuidados de saúde em optarem sobre a utilização ou não de medicamentos neste período (Andrade et al., 2004).

Os medicamentos também podem ser prescritos para o tratamento de doenças que ocorrem durante a gravidez, mas sem relação direta com este estado fisiológico, tais como infecções do trato respiratório superior, infecções do trato urinário e distúrbios gastrointestinais. A grávida pode também usar medicamentos para tratar distúrbios relacionados com a gravidez, como a hipertensão induzida pela gravidez, para induzir o parto ou facilitar a maturidade pulmonar do feto quando se espera que nasça prematuro (Splinter et al., 1997).

É importante analisar o padrão de utilização de fármacos durante a gravidez de modo a que sejam realizadas investigações adicionais que permitam melhorias no conhecimento médico atual (De Jong et al., 1990).

4.4 Como os fármacos afetam o bebé

Os fármacos que a gestante ingere, tal como já foi previamente mencionado, podem afetar o feto com diferentes graus de gravidade: podem atuar diretamente sobre o feto, causando danos diretos ou proporcionando um desenvolvimento anormal conduzindo ao aparecimento de defeitos ao nascimento que podem culminar com a morte; podem alterar a função da placenta, normalmente por constrição dos vasos sanguíneos, reduzindo o suprimento de oxigénio e nutrientes para o feto através da mãe e, assim, resultar numa criança subdesenvolvida e com baixo peso à nascença. Além disso, certos fármacos podem proporcionar contrações musculares fortes no útero, as quais podem indiretamente ferir o feto através da redução do fornecimento de sangue ou desencadear um parto prematuro (Porter, 2004).

5. Vitaminas

Durante a gravidez, a ingestão inadequada de vitaminas e minerais, designados coletivamente de micronutrientes, possuem efeitos maternos adversos tais como, anemia, hipertensão, complicações no parto podendo mesmo culminar na morte (UNICEF, 1999).

Na criança esta escassez no aporte de micronutrientes pela grávida pode conduzir a um atraso no crescimento intrauterino, malformações congénitas, diminuição da imunocompetência, desenvolvimento anormal de alguns órgãos, partos prematuros e em última estância, também na sua morte. A relevância dos micronutrientes tem sido reconhecida através da identificação das condições clínicas patológicas associadas com graves deficiências de certas vitaminas ou minerais, assim como, através de estudos experimentais realizados em animais (Black, 2001).

As deficiências de micronutrientes específicos variam de acordo com fatores inerentes ao indivíduo, com as estações do ano, entre grupos raciais, com as condições económicas, com os locais de residência dentro de um país, e entre os indivíduos na mesma comunidade. Esta variabilidade deve-se à adoção de dietas com diferentes conteúdos, à biodisponibilidade dos micronutrientes e às diferentes perdas e requisitos individuais de vitaminas e minerais. (Black, 2001)

Adicionalmente, os micronutrientes podem ter interações positivas ou negativas em relação aos seus efeitos biológicos. A melhor evidência de causalidade entre a ingestão

escassa de micronutrientes e os resultados adversos na gravidez surge de ensaios clínicos randomizados, contudo, são realizados para vitaminas individuais ou minerais e não conjugados. Apesar destes resultados serem muito instrutivos é possível que a correção da deficiência de um único micronutriente, aquando da presença de uma ou mais deficiências vitamínicas ou minerais limitantes, não seja o suficiente para demonstrar os efeitos desse mesmo micronutriente (Black, 2001).

Relativamente à deficiência em vitamina A durante a gestação, este micronutriente pode conduzir a uma situação de aborto espontâneo, porém, doses elevadas desta vitamina no início da gravidez podem também, apresentar um efeito teratogénico (Azais-Braesco & Pasca, 2000). Num estudo caso controle realizado no Nepal por West e os seus colaboradores, verificou-se que os suplementos semanais de vitamina A ou betacaroteno reduzem em 50% a mortalidade materna (West et al., 1999).

Por outro lado, relativamente às deficiências de vitamina B1 (tiamina), B6 e B12, ainda não há um conhecimento concordante na literatura sobre a sua importância na gravidez. Contudo, os níveis destas vitaminas têm sido alvo de associações com o desenvolvimento intrauterino do bebé (UNICEF, 1999).

Num outro estudo caso controle, este de Fawzi e dos seus colaboradores realizado em mulheres infetadas pelo HIV, verificou-se que a utilização de elevadas doses de vitaminas do complexo B, bem como vitaminas C e E, associou-se a reduções consideráveis do atraso do crescimento intrauterino, à diminuição dos nascimentos prematuros, bem como à redução da mortalidade perinatal (Fawzi et al., 1998).

Os défices das vitaminas C e E têm sido relacionados com complicações na gravidez, nomeadamente a um risco aumentado de pré-eclâmpsia (Chappell et al., 1999), no entanto, são necessários mais estudos randomizados para determinar as verdadeiras relações causa-efeito (UNICEF, 1999).

5.1 Deficiência de Micronutrientes

5.1.1 Ferro

O déficit de ferro resulta em anemia, que corresponde a uma condição patológica com elevada prevalência nas mulheres de países em desenvolvimento. Durante a gravidez existe uma maior necessidade de ingestão deste micronutriente, no entanto, nem sempre a dieta da grávida fornece o aporte de ferro necessário neste período (Beard, 2000).

A toma de suplementos de ferro durante a gravidez tem-se refletido numa redução da prevalência da anemia e no aumento das reservas em ferro, (Milman et al., 1994) que por sua vez são essenciais para reduzir o risco de morte devido a complicações no parto, tais como, hemorragias (Allen, 1997). A prescrição de suplementos deste micronutriente durante a gravidez tem sido recomendada por entidades nacionais e internacionais (US Preventive Services Task Force EUA, 1993) tornando-se uma prática comum a sua administração na mulher grávida. Ensaio realizados em populações de países em vias de desenvolvimento sugerem resultados duvidosos em relação à ingestão de ferro e o peso da criança ao nascimento (Menendez et al., 1994; Preziosi et al., 1997), contudo, num estudo de Preziosi e seus colaboradores verificou-se uma relação positiva significativa entre a ingestão deste micronutriente e a diminuição de abortos espontâneos e da mortalidade neonatal (Preziosi et al., 1997).

5.1.2 Ácido Fólico

O ácido fólico é comumente prescrito em combinação com o ferro durante a gravidez com o intuito de obter benefícios hematológicos (Fleming et al. *cit in* Black. 2001). O déficit desta vitamina está associado a malformações congénitas e complicações durante a gestação, (Scholl & Johnson, 2000) nomeadamente, defeitos no tubo neural (estrutura embrionária que origina o cérebro e medula espinhal) (MRC vitamin Study Research Group, 1991). Este déficit apresenta como principais consequências deletérias, o nascimento de crianças de baixo peso, partos prematuros e na mortalidade perinatal, contudo, estes resultados são pouco claros, não havendo concordância na literatura (Scholl & Johnson, 2000).

Timmermans e os seus colaboradores, num estudo realizado na Holanda, sugerem que os suplementos de ácido fólico nas grávidas podem melhorar o crescimento da criança, reduzindo a incidência de crianças com baixo peso ao nascimento (Timmermans et al., 2009).

5.1.3 Metabolismo ácido Fólico e fissuras orofaciais

Munger e os seus colaboradores realizaram em 1996, um estudo que preconizava estabelecer a relação entre a não ingestão de ácido fólico e os defeitos congénitos. O nível de ácido fólico nos eritrócitos em média foi de 413,3 ng/ml nas mães de 115 crianças com FO sem anomalias adicionais, significativamente mais elevada do que em 37 mães do grupo controlo (os controles foram selecionados a partir de nascimentos normais). Estes resultados podem ser compatíveis com o metabolismo anormal do ácido fólico nas mães de casos de FO (Munger et al. *cit in* Loffredo et al., 2000).

A diminuição da atividade da 5,10-metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) reflete-se no aumento de eritrócitos e na diminuição das concentrações plasmáticas de ácido fólico em indivíduos homozigotos para a mutação (Van der Put et al., 1995). A homozigose para esta mutação está associada com espinha bífida (fechamento incompleto do tubo neural) (Van der Put et al., 1995; Whitehead et al., 1995), porém, num estudo realizado numa população californiana não se verificaram resultados concordantes relativamente à associação entre a não ingestão de ácido fólico com o surgimento de FO (Shaw et al., 1998, 1999).

5.1.4 Zinco

O défice de zinco tem sido associado a problemas na gravidez e no parto, como a pré-eclâmpsia, rutura prematura de membranas e partos prematuros, ao atraso do crescimento da criança e anomalias congénitas (Caulfield et al., 1998).

Ensaio clínico randomizado relativos ao consumo de suplementos de zinco têm sido realizados em países desenvolvidos, onde a deficiência de zinco não é frequente. Contudo, a realização destes estudos comprovam alguns dos benefícios deste micronutriente nomeadamente, na redução da incidência de hipertensão induzida pela gravidez, na

diminuição de crianças com baixo peso à nascença e mesmo na redução da ocorrência de partos prematuros (Jameson *cit in* Black, 2001; Goldenberg et al., 1995).

O zinco possui um papel importante no crescimento neural da criança e no seu desenvolvimento tendo sido demonstrada a sua potencial relevância através de modelos animais (Caulfield et al., 1998). Também Jameson em 1993 verificou, a partir de estudos experimentais em animais, que a deficiência de zinco, no momento da conceção, está associada a anomalias congénitas (Jameson, 1993).

Merialdi e os seus colaboradores num estudo realizado no Peru constataram que as crianças cujas mães tinham tomado suplementos de zinco apresentavam indícios de maior desenvolvimento neuro-comportamental, comparativamente com as crianças de mães que não tinham tomado os suplementos (Merialdi et al., 1999).

A deficiência de zinco no útero apresenta diversos efeitos adversos sobre o desenvolvimento do sistema imunitário da criança (Shankar & Prasad, 1998). Ensaio clínico realizados no Bangladesh concluíram que as crianças cujas mães receberam suplementos de zinco na gravidez, apresentavam uma melhor resposta imunológica, com menor número de episódios de diarreia e doenças respiratórias na infância, sugere-se assim, que os efeitos na competência imunológica prevalecem para além do nascimento (Osendarp et al., 2000).

Em alguns ensaios clínicos relativos à implementação de suplementos de zinco nos países em desenvolvimento, onde a deficiência neste micronutriente é comum, observaram-se vantagens significativas da sua prescrição quer na diminuição de complicações durante a gravidez quer ao nascimento (Garg et al., 1993.) No entanto, noutros estudos não foi possível a verificação desta relação (Caulfield et al., 1999; Osendarp et al., 2000).

Conclui-se portanto, que a investigação sobre a administração do zinco na gravidez necessita de ser mais aprofundada no sentido da obtenção de resultados mais esclarecedores.

5.1.5 Iodo

O iodo é essencial à biossíntese das hormonas da tiróide principalmente da tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). O iodo proveniente da dieta é absorvido no trato gastrointestinal, sendo captado pela tiróide a partir da corrente sanguínea através de um transportador

específico existente na membrana basolateral dos tireócitos, o co-transportador sódio-iodo (Dohan et al., 2003) Este micronutriente possui uma clara ligação com a função tiroideia durante a gravidez, aquando da deficiência em iodo as consequências mais frequentes consistem em: abortos espontâneos ou partos prematuros e cretinismo na criança (Dunn, 1993). O controlo deste problema, de cariz geral, nos países em desenvolvimento (principalmente nos países do continente asiático), na década de 80, concentrou-se na administração de óleo iodado e sal iodado antes ou durante a gravidez (Hetzl, 1987).

Atualmente em Portugal este micronutriente é essencialmente administrado sob a forma de suplemento diário de iodo ou sob a forma de iodeto de potássio (DGS, 2013).

5.1.6 Magnésio

A deficiência em magnésio está associada à pré-eclâmpsia, à ocorrência de partos prematuros (Chien et al., 1996), possivelmente, com o baixo peso da criança à nascença. Em ensaios clínicos realizados na Inglaterra, observou-se uma menor frequência de partos prematuros e um maior desenvolvimento intauterino da criança com a toma de suplementos de magnésio durante a gravidez (Conradt et al. *cit in* Black, 2001; Spatling & Spatling, 1988; Sibai et al., 1989).

5.1.7 Outros minerais

Outros minerais surgem associados a complicações na gravidez ou durante o parto. A deficiência de selénio e cobre pode estar relacionada com problemas na gravidez e na redução do crescimento fetal (Arnaud et al., 1994; Ghebremeskal et al., 1994), no entanto, são necessários ensaios clínicos randomizados adicionais, especialmente nos países em desenvolvimento onde as deficiências são mais comuns, para a obtenção de uma maior confiança nos resultados. Também a deficiência de cálcio pode ser associada com o desenvolvimento fetal anormal, hipertensão induzida pela gravidez e parto prematuro (Ritchie & King, 2000; Villar & Belizen, 2000).

5.1.8 Interação de Micronutrientes

As interações de micronutrientes são numerosas e existe a possibilidade de benefícios para a correção simultânea de duas ou mais deficiências. Por exemplo, a toma de vitamina A associada ao ferro tem demonstrado apresentar um efeito benéfico superior sobre a anemia do que a toma de ferro isoladamente (Suharno et al., 1993) Também, em 1999, Kolsteren e os seus colaboradores demonstraram que a adição da vitamina A e do zinco à terapia com ferro tinha um maior efeito sobre a anemia do que com a administração de ferro isolado (Kolsteren et al., 1999). Um outro exemplo é a vitamina C que aumenta a absorção de ferro (Skikne & Baynes, *cit in* Black, 2001).

Por outro lado, alguns micronutrientes podem interagir de modo adverso, como exemplo, os suplementos de ferro podem interferir com a absorção de zinco (Hambidge et al., 1987; Solomons & Ruz, 1997) e o zinco, em doses elevadas, com a absorção de ferro ou de cobre (Solomons & Ruz, 1997; Festa et al., 1985; Porter et al., 1977).

Também se deve ter em consideração que uma combinação de micronutrientes pode ter um efeito menor do que a suplementação mais seletiva. O potencial de interações negativas e efeitos adversos com os suplementos de múltiplos micronutrientes necessita de ser mais profundamente investigada (Ladipo, 2000).

Com o intuito de potenciar maiores benefícios com a utilização de combinações de micronutrientes, ao invés de um único micronutriente, é necessário abordar a questão da segurança das combinações, até ao momento, ainda sem resposta. Para isso, existe a necessidade urgente de avaliar estas interações em populações potencialmente deficientes em um ou mais micronutrientes. Tendo em consideração que pode haver múltiplas deficiências nos países em desenvolvimento e que é difícil avaliar os efeitos de todos os micronutrientes potencialmente importantes, bem como as suas possíveis interações. Conclui-se que um multivitamínico com ou sem suplemento mineral deve ser prescrito durante a gravidez (UNICEF, 1999). Em Portugal, também a DGS preconiza a utilização suplementos vitamínicos durante a gravidez. (Dgs, 2013)

6. Doenças Orais na grávida

6.1 Doença Periodontal

A doença periodontal consiste numa infeção crónica causada por bactérias anaeróbias gram-negativas presentes ao nível dos tecidos de suporte do dente. Esta condição patológica pode acometer apenas a gengiva designando-se por gengivite, ou pode apresentar um carácter mais agressivo e generalizado, estendendo-se à gengiva, ao cemento, ao osso alveolar e ao ligamento periodontal, designando-se por periodontite. Se não for tratada, a doença periodontal provoca a perda progressiva do osso alveolar e consequentemente, a perda dentária (Dasanayake et al., 2008; Lieff et al., 2004).

Durante a gestação ocorrem muitas alterações, tanto psicológicas como fisiológicas. Uma das alterações fisiológicas que pode ser observada é o aumento da vascularização periférica dos tecidos moles da cavidade oral, a qual está relacionada com um aumento do número de casos de gengivites durante a gestação. Outro fator que pode predispor a esta situação é o facto de que durante a gravidez, a gestante está a vivenciar uma experiência nova, podendo, de alguma forma, desviar a sua atenção para outros aspetos da sua saúde geral, subvalorizando a importância dos seus cuidados com a higiene oral (HO), havendo portanto, um aumento da acumulação do biofilme dentário contribuindo assim para a inflamação gengival (Monteiro et al., 2012).

6.1.1 A doença periodontal na gravidez

Segundo *National Health and Nutrition Examination Survey III*, em 1988 a 1994 nos EUA 50% das mulheres com idade igual ou superior a 18 anos apresentavam gengivite, e mais de 65% apresentam sinais clínicos de doença periodontal moderada, com medidas de perda de inserção de dois mm ou mais (National Institutes of Health, 1999).

Embora haja um aumento da profundidade das bolsas periodontais no decorrer da gravidez, estas tendem a regredir após o parto, conclui-se, portanto, que este aumento advém das alterações hormonais decorrentes da gravidez ao invés da destruição periodontal propriamente dita (Tilakaratne et al., 2000; Miyazaki et al., 1991).

Segundo Lopes et al., (2004) as hiperplasias gengivais (sinal de gengivite) são alterações que acometem a maioria das gestantes. Em função dos aspetos múltiplos que envolvem essas alterações gengivais, deve destacar-se a necessidade de uma avaliação geral da paciente, além de instrução e motivação para a HO e a realização de tratamentos preventivos durante esta fase (Lopes *cit in* Monteiro et al., 2012).

A epidemiologia da doença periodontal durante o período da gestação e imediatamente após o parto foi analisada através de dois estudos realizados por Dias (1992). No primeiro estudo, uma amostra constituída por 97 mulheres foi submetida à avaliação dos seus níveis de índice gengival e profundidade das bolsas, com o objetivo de avaliar o modelo de progressão da doença periodontal. O outro estudo foi realizado a partir de uma abordagem longitudinal, nesta pesquisa. Onze mulheres grávidas foram acompanhadas do início da gestação até ao terceiro mês após o parto. Segundo os resultados destes estudos, foi diagnosticada gengivite em todas as mulheres grávidas examinadas. Após o parto, em ambos os estudos, tanto os valores do índice gengival quanto a profundidade das bolsas periodontais praticamente retornaram aos níveis normais (tal situação pode ser o reflexo da melhoria da HO e da retoma dos níveis hormonais fisiológicos). Um maior índice de placa bacteriana foi acompanhado igualmente de maior reação gengival durante a gravidez, o que não persistiu após o parto. Por último, foi observada uma perda de inserção clínica dentária, no primeiro e no último trimestre da gestação, havendo uma recuperação após o parto. Estes dados revelam que a gravidez não altera de forma permanente o mecanismo de evolução da doença periodontal (Dias *cit in* Monteiro. et al 2012).

6.1.2 Doença periodontal e a criança

Além de afetar a saúde da grávida, a doença periodontal proveniente da progressão da gengivite gravídica tem sido relacionada com outros transtornos na gravidez, como o parto prematuro e crianças de baixo peso à nascença (Xiong et al., 2006).

Esta situação é biologicamente plausível, uma vez que, a doença periodontal tem como resultado o aumento dos níveis de mediadores inflamatórios que são produzidos em resposta aos patógenos periodontais e às suas toxinas. Sriviniás e Parry, (2012) acreditam que o transporte hematogénico de bactérias e/ou mediadores pró-inflamatórios dos locais de infeção periodontal para a placenta, membranas fetais, e cavidade amniótica

induzem processos patológicos que conduzem a estas complicações (Srivinias & Parry, 2012).

O risco de inflamação crónica, com números elevados de citocinas circulantes, tais como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-8 (IL-8) e IL-1b, o aumento de fatores uterinos estimulantes, tais como prostaglandinas (PGE2), parecem afetar a função da placenta, tendo como efeitos subsequentes a indução do parto e o baixo peso da criança (Hasegawa et al., 2003).

Os agentes patogénicos periodontais que se encontram significativamente associados com os resultados adversos na gravidez são: *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* e *Campylobacter rectus* (Dasanayake et al., 2008).

No entanto, existem estudos como o de Jarjoura et al. (2005) e Madianos et al. (2001) que examinaram os mesmos agentes patogénicos e não encontraram uma associação significativa (Jarjoura et al., 2005; Madianos et al., 2001).

A presença de agentes patogénicos orais e mediadores inflamatórios, tais como PGE2 e IL-1b no fluído gengival foram correlacionados positivamente com o aumento do risco de surgimento de problemas na gravidez (Offenbacher et al., 1998). As evidências indicam níveis elevados de anticorpos IgG no soro materno para os patogéneos periodontais (Dasanayake et al., 2001). Níveis mais elevados de citocinas (Hasegawa et al., 2003) estão relacionados com partos prematuros e crianças de baixo peso. Além disso, os níveis elevados destes mediadores inflamatórios no líquido amniótico criam o risco de partos prematuros (Dortbudak et al., 2005). Finalmente, os níveis elevados de IgM fetal (indicador da exposição fetal aos patogéneos) foram detetados em amostras de sangue do cordão embrionário (Boggess et al., 2005; Madianos et al., 2001).

A evidência geral indica que a translocação de agentes patogénicos orais para a unidade útero-placentária, em combinação com doença periodontal e inflamação gengival, aumentam o risco de parto prematuro e de outros resultados adversos na gravidez (Dasanayake et al., 2008).

6.2 Cárie Dentária

A cárie dentária é uma patologia infecciosa, transmissível, pós-eruptiva, caracterizada por uma destruição progressiva e centrípeta dos tecidos dentários que se inicia com a desmineralização do esmalte por ácidos orgânicos, produzidos por bactérias específicas que metabolizam os hidratos de carbono da dieta (Pereira et al., 2004).

Apesar da intensa pesquisa realizada nas últimas décadas, sobre a patogénese da doença, a cárie dentária ainda constitui um relevante problema de saúde oral e pública na maioria dos países industrializados afetando, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 60 a 90% das crianças em idade escolar e grande maioria dos adultos (Petersen et al., 2005).

Os fatores de risco associados a esta patologia são, maioritariamente a idade, o sexo, a condição socioeconómica, a raça, a localização geográfica, os hábitos alimentares e as práticas de higiene oral (Saravanan et al., 2005).

Segundo Little e os seus colaboradores (1997), a gravidez predispõe a mulher a um risco aumentado de cárie dentária (Little et al., 1997). Devendo-se esta situação ao aumento do consumo de hidratos de carbono e aos vômitos matinais recorrentes, que em combinação proporcionam uma descida do pH oral e uma diminuição da produção salivar (Cuco et al., 2006).

Segundo Feldens et al., (2005), o paladar do bebé desenvolve-se em torno da décima quarta semana de vida intrauterina, e caso a gestante tenha uma dieta com consumo excessivo de açúcar, o líquido amniótico torna-se mais doce, podendo ocasionar que no futuro, já no período pós-natal, a criança apresente uma especial preferência por alimentos adoçados (Feldens et al., 2005).

6.2.1 Partos prematuros/ Cárie dentária/ 1.º Consulta Médico-dentária

Cerca de 90% dos microrganismos utilizam as mucosas orais como porta de entrada. No entanto a maioria destes agentes invasores apenas passam pela cavidade oral enquanto que outros alojam-se nas superfícies orais, especialmente após a erupção dos dentes, como exemplo o *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus casei* (principais agentes etiológicos da cárie dentária) (Bertoldo et al., 2014).

O período neonatal é particularmente crítico neste aspeto, uma vez que o recém-nascido é imediatamente exposto a um grande número de microrganismos colonizadores iniciais orais como *Streptococcus sanguinis*, *S. mitis*, *S. gordonii* e proteínas estranhas não possuindo ainda, um sistema imunossecrator completamente desenvolvido, barreiras epiteliais e mecanismos imunorreguladores competentes, especialmente nos bebés prematuros (Bertoldo et al., 2014; Ritthagol et al 2014).

De acordo com Bertoldo e os seus colaboradores (2014), os nascimentos prematuros afetam prejudicialmente a estrutura do esmalte dentário da criança tornando maior a suscetibilidade à cárie dentária (Bertoldo et al., 2014).

A hipoplasia do esmalte tem sido relatada em mais de 70% das crianças pré-termo. Esta condição é provavelmente o resultado de distúrbios neonatais na mineralização devido à má distribuição e absorção de cálcio e fosfato e a trauma local associada à laringoscopia e à intubação endotraqueal. (Seow, 1997).

As crianças prematuras demonstram atrasos no desenvolvimento e na erupção dentária na infância, contudo possuem crescimentos compensatórios (*catch up*) no final da infância (Seow, 1996). Estas crianças possuem dimensões dentárias reduzidas, em comparação com crianças nascidas a termo. Seow e Wan mostram que os incisivos temporários de crianças prematuras são significativamente menores em comparação com os de crianças nascidas a termo (Seow & Wan *cit in* Seow & Wan, 2005). Através do estudo de modelos de gesso da dentição temporária, Fearne e Brook relataram menores tamanhos dos molaress em indivíduos prematuros. As dimensões reduzidas são, presumivelmente, o resultado de distúrbios graves de funções metabólicas associados com seus nascimentos pré-termo (Fearne & Brook, 1993).

As Academias Europeia e Americana de Odontopediatria recomendam a primeira visita ao consulto médico-dentário até ao primeiro ano de idade. Idealmente estas visitas servem para uma observação do estado de saúde oral da criança e informar os pais sobre atitudes preventivas, detetar hábitos nocivos (utilização inadequada de biberão, chupeta) e estabelecer um programa adequado ao grau de risco do bebé. Os hábitos de sucção não nutritiva (chupeta, por ex.) devem ser abandonados até aos três anos de idade, atendendo à possibilidade de auto-correcção de desarmonias no desenvolvimento das arcadas dentárias. Relativamente ao biberão, o hábito deve ser abandonado, idealmente, quando a criança completar um ano de vida. Alguns métodos podem constituir uma mais-valia,

nomeadamente diluir gradualmente em água o conteúdo do biberão, para que após duas semanas se ofereça à criança apenas água; outra forma será reduzir gradualmente a quantidade de fluído até que o hábito cesse, sendo o biberão substituído, por exemplo, pelo copo com palhinha ou colher (OMD).

Várias medidas são importantes na prevenção de lesões de cárie na primeira infância como promover a amamentação materna pelo menos até aos quatro/seis meses de idade, colocar apenas leite ou água no biberão e oferecer à criança sobretudo durante o dia e nunca quando esteja a dormir, não colocar líquidos açucarados no biberão nem na chupeta, logo que os primeiros dentes erupcionem, promover a sua higiene com uma gaze, dedeira ou escova macia, idealmente após as refeições, permitindo o controle da atividade microbiana (OMD).

A administração de flúor às crianças tem sido alvo de controvérsia. Face à evidência disponível, e de acordo com as recomendações da Direcção Geral da Saúde, é dada prioridade às aplicações tópicas sob a forma de dentífricos administrados na escovagem dos dentes desde a sua erupção. Os comprimidos e gotas anteriormente recomendados só serão administrados após os três anos de idade a crianças de alto risco de cárie dentária. Nesta situação, os comprimidos devem ser dissolvidos na boca, lentamente, preferencialmente antes de deitar. As ações de educação para a saúde devem, prioritariamente, promover a escovagem dos dentes com dentífrico fluoretado (OMD).

6.2.2 Importância do aleitamento materno

Nesta fase inicial da vida do bebé, a imunidade passiva oferecida pela mãe representa a principal forma de proteção contra os agentes infecciosos, contudo, esta imunidade torna-se mais vantajosa caso a mãe possua contactos com a doença cárie ou doença periodontal, uma vez que, já possuem antigénicos (Bertoldo et al., 2014).

A primeira forma de proteção imunológica conferida ainda na vida intrauterina surge pela transferência, via placenta, de anticorpos Ig G contra inúmeros microrganismos. Esta proteção imunológica inicia-se no último trimestre de gravidez e perdura até aos três primeiros meses de vida quando o bebé começa a produzir seu próprio repertório imunológico, devido ao contato com a diversidade antigénica ao qual é exposto (Bertoldo et al., 2014).

Com o nascimento, ao entrar em contato com estes antígenos, os anticorpos Ig A presentes na saliva do recém-nascido desempenham uma função importante na modulação da infecção. Além do mais, o aleitamento materno possibilita a transferência passiva de anticorpos Ig A que contribuem indiretamente para a proteção inicial contra a entrada de agentes infecciosos (Bertoldo et al., 2014).

O reconhecimento do espectro de anticorpos antibacterianos oferecidos pelo leite materno é de grande interesse, pois possibilita o entendimento sobre a função destes no desenvolvimento pós-natal e no controle da flora normal ou patogénica do trato gastrointestinal (Bertoldo et al., 2014).

A amamentação pode proporcionar uma fonte natural de um amplo espectro de anticorpos maternos maduros no bebé, resultando numa imunização passiva da criança, já que este recebe anticorpos contra microrganismos ambientais. No entanto, diferentemente de muitas espécies animais, como os roedores e bovinos, nos seres humanos os anticorpos do leite materno não atravessam o epitélio de revestimento das mucosas e portanto, não entram na circulação do recém-nascido, conferindo apenas uma proteção transitória (Bertoldo et al., 2014).

6.2.3 Tratamento da cárie na grávida

As grávidas geralmente não procuram resolver os seus problemas dentários por causa do medo dos tratamentos, do desconhecimento da importância da saúde oral na saúde em geral e dos receios dos efeitos do tratamento dentário no desenvolvimento da criança (Codato et al., 2011).

A consulta médico-dentária deve realizar-se no segundo trimestre da gravidez uma vez que no primeiro ocorre a organogénese, o período mais crítico para a formação do bebé e as náuseas maternas são recorrentes neste período, e no terceiro trimestre a grávida sente um enorme desconforto na cadeira e existindo um risco elevado de hipotensão. (OMD; Flaxman & Sherman, 2000; Thornburg et al., 2000)

Se existir a necessidade de procedimentos extensos, estes devem ser adiados para o período pós-natal. Qualquer tratamento realizado durante a gestação deve ser dirigido para o controle da doença, manutenção de uma condição oral saudável e prevenção de

possíveis problemas que possam ocorrer na gravidez ou durante o período de pós-parto (Özen et al., 2011; OMD)

O controle das doenças orais nas grávidas reduzem o risco de transmissão de bactérias orais aos filhos e atrasam/previnem a infecção primária por *Streptococcus mutans*, reduzindo o risco de futuras cáries nas crianças (Chisholm & Ferguson cit in Ebrahim et al., 2014).

A colonização da cavidade oral do ser humano inicia-se durante os primeiros momentos após o nascimento e a sucessão de bactérias continua por toda a vida do indivíduo (Bowden et al., 1995).

A maior parte desses microrganismos encontra-se em baixos números, exceto os *Streptococcus salivarius*, que são detetados com maior regularidade e considerados como a principal espécie pioneira na colonização da cavidade oral de recém-nascidos (Guimarães et al., 2010).

Crianças com um ecossistema oral em desenvolvimento são particularmente suscetíveis à colonização bacteriana. Na cavidade oral, somente as superfícies mucosas como o palato, gengivas, dorso da língua e mucosa jugal, estão suscetíveis à colonização durante os primeiros meses de vida. Apenas com erupção dos dentes, ocorre um aumento significativo na natureza e número de sítios disponíveis para a adesão e estabelecimento do *Streptococcus mutans*. Carlsson e seus colaboradores (1970) não encontraram colônias destes microrganismos nas crianças avaliadas entre as três horas e o quinto dia após o nascimento (Carlsson et al., 1970). Fujiwara et al., em 1991, avaliaram a prevalência da cárie dentária, o número e a distribuição de espécies de *Streptococcus mutans* na saliva e verificaram que o grau de colonização por *Streptococcus mutans* e a prevalência de cárie aumentaram proporcionalmente com a idade, pois todas as crianças que possuíam dentes temporários possuíam este microrganismo (Fujiwara et al., 1991). Ao estudar os níveis de *Streptococcus mutans* na saliva materna e a primeira infecção oral do bebê, Berkowitz et al., em 1981, observaram que a frequência de crianças infetadas foi aproximadamente nove vezes maior quando os níveis dos microrganismos da saliva materna excediam dez unidades formadoras de colônias por ml (Berkowitz et al., 1981).

Thorild e seus associados (2002) procuraram estabelecer a prevalência e a possível relação da colonização oral por *Streptococcus mutans* em pares mãe-filho (crianças com 18 meses a três anos de idade), sustentando o conceito de transmissão vertical. Desta

maneira relataram a importância da influência dos componentes dietéticos e justificaram medidas preventivas primárias de ação direta nas mães com altos níveis de colonização por essas bactérias (Thoril et al., 2002).

Por isso, é de todo interesse para mãe e para o filho a melhoria da HO e a realização de tratamentos dentários com intuito diminuir a transmissão destes agentes patogênicos.

6.2.4 Cuidados de saúde oral durante gravidez

Segundo Leal (2006) os cuidados com a saúde oral durante a gravidez ainda não fazem parte da rotina pré-natal da gestante (Leal, 2006).

No entanto, em Portugal desde 2002, existe um plano nacional de promoção da saúde oral (PNPSO) de apoio às gestantes através do “Cheque Dentista”, que tem como finalidade promover a saúde oral nas grávidas e diminuir a incidência e a prevalência das doenças orais nestas mulheres (PNPSO). Este plano tem como objetivos garantir o acesso das mulheres grávidas a um conjunto de cuidados, nas áreas de diagnóstico, prevenção e tratamento designadamente da doença periodontal e da cárie dentária (PNPSO).

O PNPSO é aplicado através dos "cheques dentista", no máximo de três cheques, que permitirão o acesso ao diagnóstico e a cuidados preventivos e curativos de medicina dentária, de acordo com as necessidades identificadas (PNPSO).

Estas consultas direcionam-se para a realização dos tratamentos necessários, de modo a garantir que a mulher grávida, no final do tratamento, fique isenta de lesões de cárie ativas. A execução destes tratamentos pode ser concluída até 60 dias após a data prevista para o parto ou da data efetiva do mesmo. O primeiro cheque será atribuído a todas as grávidas que optem por aceitar a sua referenciação para medicina dentária. Os restantes cheques serão atribuídos às grávidas cuja situação clínica assim o justifique. Com o desenvolvimento deste programa pretende-se consciencializar a população geral e as grávidas em particular para importância da saúde oral durante a fase de gestação (PNPSO).

Um estudo de Bastiani et al. (2010) realizado no Brasil avaliou o conhecimento das gestantes quanto à prevenção, consequências e oportunidade de tratamento de possíveis alterações orais desenvolvidas na gravidez. Para isso 80 gestantes, doentes de consultórios médicos privados e de unidades básicas de saúde da cidade de Maringá foram

entrevistadas. Foi utilizado um questionário com 64 questões de escolha múltipla e três questões abertas. Observou-se que a maioria das gestantes tinha consciência da necessidade de cuidados médicos durante este período, pois 97,5% realizavam o programa pré-natal. Por outro lado, apenas 15% referiram ter recebido orientação do seu médico para procurar atendimento médico-dentário, 93,75% afirmaram que nenhum profissional de saúde examinou a sua cavidade oral durante a gestação e, por fim, somente 50% das gestantes entrevistadas afirmaram ter conhecimento da doença (Bastiane et al., 2010).

Concluiu-se com este estudo que as gestantes brasileiras desta cidade possuem conhecimentos escassos de como prevenir as possíveis alterações orais que ocorrem durante o período gestacional.

Esta mesma realidade não pode ser transportada para nosso país, uma vez que, atualmente têm-se verificado esforços públicos no sentido de combater o desconhecimento face à importância da saúde oral e suas implicações na saúde materna e fetal, quer junto da grávida quer da população em geral.

7. Consulta Médico-dentária na gravidez

A avaliação integral da saúde materna pré-natal deve incluir uma análise da condição oral, contudo, nem sempre esta avaliação acontece (Allston 2007).

Segundo Garffield et al. (2001), apenas 22 a 34 por cento das mulheres nos Estados Unidos consultaram um médico dentista durante a gravidez e só cerca de 50 por cento das grávidas procuraram ajuda médica aquando de um problema na cavidade oral (Garffield et al., 2001).

Existem barreiras que dificultam o atendimento médico-dentário durante a gravidez, nomeadamente, um seguro de saúde inadequado, mitos persistentes sobre os efeitos da gravidez na saúde oral e preocupações relacionadas com a segurança do bebé durante o tratamento (Wasylo *cit in* Silk et al. 2008).

Doentes, médicos e médicos dentistas por precaução e, muitas vezes, desconhecimento evitam a realização de tratamentos dentários na gestação (Silk et al., 2008).

No entanto, a gravidez consiste num momento em que as mulheres se encontram mais recetivas e motivadas para a adoção de hábitos saudáveis, e por esse motivo, a realização de tratamentos e ações de sensibilização para saúde oral, nesta fase, potenciam a melhoria da saúde geral da grávida, especificamente da sua saúde oral e do bebé (Silk et al., 2008; Kumar & Samelson, 2006).

Durante a gravidez, a cavidade oral é exposta com frequência ao ácido gástrico (devido aos vômitos provocados pelas náuseas) conduzindo a uma destruição progressiva do esmalte dentário. Os enjoos matinais são frequentes no início da gravidez, os quais conjugados com um esfíncter esofágico incompetente e com o aumento da pressão criada pelo aumento do volume do útero conduzem à ocorrência de refluxo gastroesofágico (ADA, 2006).

As estratégias que os médicos dentistas devem adotar nestas circunstâncias visam a redução da exposição da cavidade oral a ambientes ácidos, através de mudanças nos hábitos alimentares e da utilização de antieméticos, antiácidos, ou ambos. As gestantes, após o vômito, devem ser aconselhadas a bochecharem a cavidade oral com uma colher de chá de bicarbonato de sódio diluído num copo de água, de modo a neutralizem o pH ácido oral. Por outro lado, deve ser desaconselhada a escovagem dentária imediatamente após o vômito, devendo ainda, as gestantes serem alertadas para a necessidade de utilização de uma escova com cerdas macias e a realizarem bochechos com solução com flúor com o intuito de proteger os dentes que apresentam erosão ou sensibilidade dentinária aumentada (Lewis & Milgrom *cit in* Silk et al. 2008).

7.1 Precauções no atendimento médico-dentário durante a gravidez

O exame radiográfico pode ser realizado durante a gravidez apenas como exame essencial para o diagnóstico de condições agudas. Devem ser utilizados aventais de chumbo com proteção da tiróide, no entanto, quando possível, a realização de radiografias deve ser adiada para o segundo trimestre da gravidez, quando a organogénese está completa. Os cuidados dentários urgentes podem ser realizados em qualquer altura gestacional porém, no terceiro trimestre as grávidas possuem desconforto posicional e risco adicional de compressão da veia cava inferior (Kumar & Samelson, 2006; Thornburg et al., 2000).

7.2 Fármacos na medicina dentária e a gravidez

A nível farmacológico o médico dentista deve ter em atenção à prescrição de benzodiazepinas como midazolam, lorazepam e triazolam uma vez que podem provocar alterações na criança. O ácido acetilsalicílico pode ser administrado apenas no final do terceiro trimestre da gravidez. O ibuprofeno e inibidores Cox-2 devem ser evitados pois provocam o fecho do ductos arteriosus ou ducto arterial patente. As tetraciclinas utilizadas na gravidez provocam alterações no gérmen dentário da criança e malformações ósseas. A toma de barbitúricos durante a gravidez aumenta o risco de anomalias craniofaciais no bebé. A nível de anestésicos locais podemos utilizar em consultório com uma margem de segurança adequada a lidocaína 2%, com vasoconstritor. Relativamente ao protóxido de azoto não é amplamente utilizado em Portugal, ao contrário do que acontece nos EUA, e o seu uso durante a gravidez é um tema ainda controverso (School of dentistry UW, 2009; Hilgers et al., 2003; Briggs *cit in* Silk et al. 2008)

III. CONCLUSÃO

Com a realização deste trabalho de revisão bibliográfica denota-se que a literatura é concordante, embora com forças de associação variáveis, relativamente aos efeitos das alterações fisiológicas, da dieta e dos hábitos adotados pelas grávidas e as suas consequências na saúde materno-infantil.

Relativamente às alterações fisiológicas, verifica-se que existe uma relação entre as alterações endócrinas e imunológicas maternas e o desenvolvimento oral e geral da criança, na medida em que a hormona PTHrp, envolvida no transporte de cálcio através da placenta, aumenta os seus níveis, permitindo o desenvolvimento ósseo da criança, inclusive dos seus gérmenes dentários. A nível cardíaco salienta-se a ocorrência da hipotensão postural, situação que exige que o MD durante a consulta preste uma maior atenção à posição da cadeira, não optando por uma posição demasiado deitada e/ou mesmo, oferecendo a possibilidade da colocação de uma almofada sob a anca e a nádega direitas da grávida de modo a possibilitar a realização de tratamentos dentários com o maior conforto possível para a paciente.

O refluxo gastroesofágico, as náuseas e a acidez gástrica são as alterações gastrointestinais que mais podem comprometer a cavidade oral da grávida tornando-a

mais suscetível à atividade microbiana e ao desgaste dentário erosivo. Existe um maior risco de desenvolvimento da DP e de cáries que podem aumentar a possibilidade da ocorrência de partos prematuros e posteriormente, um maior risco de transmissão de agentes patogénicos como SM entre mãe e filho.

A nível respiratório salienta-se que o padrão respiratório materno do tipo bucal pode ser desfavorável tendo em conta a maior predisposição para o desenvolvimento da doença periodontal e conseqüentemente, o maior risco de partos prematuros.

Relativamente aos défices vitamínicos, a ocorrência da SPI na gravidez pode ser um reflexo de deficiências de ferro e ácido fólico, as quais podem conduzir a complicações na gestação e a malformações congénitas.

Existem estudos que relacionam as FO com o metabolismo anormal do ácido fólico, no entanto, verifica-se que a literatura não é consensual quanto a esta relação.

O certo é, que a utilização suplementos vitamínicos durante a gravidez é preconizada pela DGS e resultados favoráveis têm sido verificados após a sua implementação na saúde materna e infantil.

Segundo a literatura consultada observou-se que a presença do hábito tabágico durante a gravidez encontra-se relacionada com o nascimento de crianças com baixo peso, com malformações cardíacas, cerebrais e faciais (lábio leporino e fenda palatina). Outras complicações frequentes são: o aumento da SMSI, risco de deslocamento prematuro da placenta, da rutura de membranas, de partos prematuros e aborto espontâneo.

A etologia das FO é multifatorial, no entanto, a literatura é consensual indicando que o hábito tabágico materno é um fator de risco muito importante no seu surgimento.

No que diz respeito ao consumo de álcool pela gestante, uma das suas consequências mais graves é a SAF, responsável por malformações craniofaciais, distúrbios no crescimento e no SNC. Entre as alterações craniofaciais, o LL \pm FP ocorre entre 9% a 18% das crianças com esta síndrome.

Vários estudos sugerem uma forte associação entre consumo de álcool no primeiro trimestre da gravidez com crianças com LL \pm FP, abrindo assim uma porta para uma correlação entre consumo de álcool materno e a ocorrência de alterações craniofaciais na criança.

Por outro lado, a literatura demonstra-se contraditória na associação entre consumo de cafeína na gravidez e as malformações congénitas, especificamente as FO, sendo maioritariamente sugerido que o consumo moderado de cafeína na gravidez apresenta um risco mínimo para a ocorrência de complicações na criança.

Quanto ao consumo de substâncias ilícitas como a cocaína, as anfetaminas, opiáceos e a *marijuana* verifica-se que existe uma relação direta entre o seu consumo na gravidez e as suas consequências na saúde infantil.

Quanto à prescrição de fármacos durante a gravidez a literatura é unânime ao afirmar que a sua utilização deve ser limitada, sendo que o período compreendido entre a terceira e a oitava semanas após a fecundação correspondem ao período em que os fármacos podem atuar mais deletariamente, podendo alterar o padrão de crescimento fetal, a função dos órgãos e a formação dos tecidos, nomeadamente os tecidos dentários.

As tetraciclina e os barbitúricos são fármacos que possuem um grande impacto na cavidade oral da criança provocando alterações nos gérmenes dentários e anomalias craniofaciais importantes. Por questões de segurança, também as benzodiazepinas estão contra indicadas na gravidez e o ácido acetilsalicílico só pode ser administrado no final do terceiro trimestre.

A DP encontra-se amplamente relacionada com a ocorrência de partos prematuros e de baixo peso da criança à nascença devido ao aumento dos níveis de mediadores inflamatórios que são produzidos em resposta aos agentes patogénicos periodontais e às suas toxinas. Portanto, é de todo interesse que a grávida tenha acompanhamento médico-dentário também, no sentido de controlar esta doença.

Conseguimos inferir com este trabalho que os nascimentos prematuros afetam prejudicialmente a estrutura do esmalte dentário da criança tornando maior a suscetibilidade à cárie dentária, e por este motivo, todas as condições favoráveis à ocorrência de partos prematuros devem ser devidamente prevenidas.

Em suma, verifica-se que a dieta e os hábitos maternos, assim como as alterações fisiológicas da gravidez podem influenciar direta ou indiretamente o desenvolvimento da criança, no entanto, são necessários estudos adicionais que aportem maior força a estas associações.

Salienta-se ainda, a importância da consulta médico-dentária na gravidez, uma vez que, para além de proporcionar uma condição oral saudável na gestante, com repercussões positivas no desenvolvimento da criança, possibilita a educação e motivação da grávida para importância da saúde oral no bebé. Por este motivo, o MD deve ser uma agente promotor de saúde, na medida em que deve aconselhar a futura mãe, entre outros aspetos, sobre a dieta do bebé e a higienização da sua cavidade oral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbas, A. E., Lester, S. J., & Connolly, H. (2005). Pregnancy and the cardiovascular system. *International Journal of Cardiology*, 98(2), pp. 179-189.

Abel EL. Craniofacial anomalies.(1998). Fetal alcohol abuse syndrome. *New York, NY: Plenum Press*, pp. 71–87, *cit in* DeRoo, L. A. *et alli.* (2008). First-trimester maternal alcohol consumption and the risk of infant oral clefts in Norway: a population-based case-control study. *American Journal of Epidemiology*, 168(6), pp. 638-646.

Allen, L. H. (1997). Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues. *Nutrition reviews*, 55(4), pp. 91-101.

Alvik, A., *et alli.*(2006). Alcohol use before and during pregnancy: a population-based study. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 85(11), pp. 1292-1298.

American Academy of Pediatric Dentistry. Reference Manual. (2013). *Guideline on Oral Health Care for the Pregnant Adolescent*, 5(6), pp.150-156.

American Dental Association, Council on Access, Prevention and Interprofessional Relations, (2006). *Women's oral health issues*. American Dental Association.

American Sleep Disorders Association. (1997). International Classification of Sleep Disorders: *Diagnostic and Coding Manual. Revised Ed.*

Andrade, S. E., *et alli.* (2004). Prescription drug use in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 191(2), pp. 398-407.

Arnaud, J., *et alli.* (1994). Serum trace elements in Zairian mothers and their newborns. *European journal of clinical nutrition*, 48(5), pp. 341-348.

Assaf, A. V., *et alli.* (2004). Assessment of different methods for diagnosing dental caries in epidemiological surveys. *Community dentistry and oral epidemiology*, 32(6), pp. 418-425.

Azaïs-Braesco, V., & Pascal, G. (2000). Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits. *The American journal of clinical nutrition*, 71(5), pp. 1325s-1333s.

Bakker, R., *et alli.* (2010). Maternal caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: the Generation R Study. *The American journal of clinical nutrition*, 91(6), pp. 1691-1698.

Baron, T. H., Ramirez, B., & Richter, J. E. (1993). Gastrointestinal motility disorders during pregnancy. *Annals of internal medicine*, 118(5), pp. 366-375.

Barone, J. J., & Roberts, H. R. (1996). Caffeine consumption. *Food and Chemical Toxicology*, 34(1), pp. 119-129.

Bartlett, D. (2006). *Intrinsic causes of erosion*. Monographs in Oral Science, Editor: G.M. Whitford, Vol.20

Bastiani, C., *et alli.* (2010). Pregnant's knowledge about oral alterations and dental treatment during pregnancy. *Odontologia Clínico-Científica*, 9(2), pp. 155-160.

Beard, J. L. (2000). Effectiveness and strategies of iron supplementation during pregnancy. *The American journal of clinical nutrition*, 71(5), pp. 1288s-1294s

Berkowitz, R. J., Turner, J., & Green, P. (1981). Maternal salivary levels of *Streptococcus mutans* and primary oral infection of infants. *Archives of oral biology*, 26(2), pp. 147-149.

Bertelloni, S., *et alli.* (1994). Parathyroid hormone-related protein in healthy pregnant women. *Calcified Tissue International*, 54(3), pp. 195-197.

Bertoldo, B. B., Corrêa, N. F. S. B., & Nogueira, R. D. (2014). Influência do Aleitamento Materno no Estabelecimento de Microrganismos Cariogênicos e. *UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde*, 15(4).

Black, R. E. (2001). Micronutrients in pregnancy. *British Journal of Nutrition*, 85(S2), pp. S193-S197

Boggess, K. A., *et alli*. (2005). Fetal immune response to oral pathogens and risk of preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*, 193(3), pp. 1121-1126.

Bowden, G., & Edwardson, S. (1995). *Ecologia oral e a cárie dentária*. Thylstrup A, Fejerskov O. Cariologia clínica. São Paulo Ed. Santos, 45-62 *cit in* Guimarães, M. *et alli*. (2010). Atividade de cárie na primeira infância fatalidade ou transmissibilidade?. *Brazilian Dental Science*, 7(4).

Brezina, P. R., & Kutteh, W. H. (2014). Classic and Cutting-Edge Strategies for the Management of Early Pregnancy Loss. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 41(1), pp. 1-18.

Briggs, G. G., Freeman, R. K., & Yaffe, S. J. (2012). *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. Lippincott Williams & Wilkins. *cit in* Silk, H., *et alli*. (2008). Oral health during pregnancy. *AM Fam physician*, 77(8), pp. 1139-44.

Carlin, A., & Alfirevic, Z. (2008). Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 22(5), pp. 801-823.

Carlsson, J., *et alli*. (1970). Establishment of Streptococcus sanguis in the mouths of infants. *Archives of oral biology*, 15(12), pp. 1143-1148.

Caulfield, L. E., *et alli*. (1998). Potential contribution of maternal zinc supplementation during pregnancy to maternal and child survival. *The American journal of clinical nutrition*, 68(2), pp. 499S-508S.

Caulfield, L. E., *et alli.* (1999). Maternal zinc supplementation does not affect size at birth or pregnancy duration in Peru. *The Journal of nutrition*, 129(8), pp. 1563-1568.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2004). *Fetal alcohol syndrome: guidelines for referral and diagnosis*. Atlanta, GA, United States: Author.

Chappell, L. C., *et alli.* (1999). Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *The Lancet*, 354(9181), pp. 810-816.

Chien, P. F., Khan, K. S., & Arnott, N. (1996). Magnesium sulphate in the treatment of eclampsia and pre-eclampsia: an overview of the evidence from randomised trials. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 103(11), pp. 1085-1091.

Chisholm, C. A., & Ferguson 2nd, J. E. (2010). Physiologic and pharmacologic factors related to the provision of dental care during pregnancy. *Journal of the California Dental Association*, 38(9), pp. 663-671 cit in Ebrahim, Z. F., *et alli.* (2014). Tratamento odontológico em gestantes dental treatment during pregnancy. *Science*, 5(1), pp. 32-44.

Clapp III, J. F., *et alli.* (1988). Maternal physiologic adaptations to early human pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 159(6), pp. 1456-1460.

Codato, L. A., *et alli.* (2011). Atenção odontológica à gestante: papel dos profissionais de saúde. *Cien Saude Colet*, 16(4), pp. 2367-2301.

Coleman, T., *et alli.* (2012). A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 366(9), pp. 808-818.

Conradt, A., Weidinger, H., & Algayer, H. (1985). Magnesium therapy decreased the rate of intrauterine fetal retardation, premature rupture of membranes and premature delivery in risk pregnancies treated with betamimetics. *Magnesium*, 4(1), pp. 20-28.

Contreras, G., *et alli.* (1991). Ventilatory drive and respiratory muscle function in pregnancy. *American Review of Respiratory Disease*, 144(4), pp. 837-841.

Crapo, R. O., (1996). Normal cardiopulmonary physiology during pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 39(1), pp. 3-16, *Cit in* Pereira, A., & Krieger, B. P. (2004). Pulmonary complications of pregnancy. *Clinics in chest medicine*, 25(2), pp. 299-310.

Cuco, G., *et alli.* (2005). Dietary patterns and associated lifestyles in preconception, pregnancy and postpartum. *European journal of clinical nutrition*, 60(3), pp. 364-371.

Dasanayake, A. P., *et alli.* (2001). The association between Porphyromonas gingivalis-specific maternal serum IgG and low birth weight. *Journal of periodontology*, 72(11), pp. 1491-1497.

Dasanayake, A. P., *et alli.* (2008). Maternal periodontal disease, pregnancy, and neonatal outcomes. *MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing*, 33(1), pp. 45-49.

Davis, M. (2004). Nausea and vomiting of pregnancy: an evidence-based review. *The Journal of perinatal & neonatal nursing*, 18(4), pp. 312-328.

Davis, O. K., *et alli.* (1988). Serum parathyroid hormone (PTH) in pregnant women determined by an immunoradiometric assay for intact PTH. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 67(4), pp. 850-852.

De Jong LT, Van den Berg PB. (1990) A study of drug utilization during pregnancy in the light of known risks. *Int J Risk Safety Med*, 1:91–105.

Derauf, C., *et alli.* (2007). Demographic and psychosocial characteristics of mothers using methamphetamine during pregnancy: preliminary results of the infant development, environment, and lifestyle study (IDEAL). *The American journal of drug and alcohol abuse*, 33(2), pp. 281-289.

DeRoo, L. A., *et alli.* (2008). First-trimester maternal alcohol consumption and the risk of infant oral clefts in Norway: a population-based case-control study. *American journal of epidemiology*, 168(6), pp. 638-646.

Dias, L. Z. S. (1992). *Evolução da doença periodontal em gestantes*. Doctoral dissertation, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Faculdade de Odontologia *cit in* Monteiro, R. M., *et alli.* (2012). Avaliação dos hábitos de higiene bucal de gestantes por trimestre de gestação. *Braz J Periodontol-December*, 22(04) pp. 90-96.

Direção geral saude (2013). Novas recomendações da dgs sobre o aporte de iodo. [Em linha]. Disponível em <http://www.ordemosnutricionistas.pt/noticia.php?id=88>. [Consultado em 10/07/2014].

Dobarganes Coca, *et alli.* (2011). Intervención educativa en salud bucal para gestantes. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 15(3), pp. 528-541.

Dohan, O., *et alli.* (2003). The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocrine reviews*, 24(1), pp. 48-77.

Donald, J. M., Hooper, K., & Hopenhayn-Rich, C. (1991). Reproductive and developmental toxicity of toluene: a review. *Environmental health perspectives*, 94, pp. 237.

Dörtbudak, O., *et alli.* (2005). Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. *Journal of clinical periodontology*, 32(1), pp.45-52.

Dunn, J. T. (1993). Iodine supplementation and the prevention of cretinism. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 678(1), pp. 158-168.

Duthie, L., & Reynolds, R. M. (2013). Changes in the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and postpartum: influences on maternal and fetal outcomes. *Neuroendocrinology*, (2), pp.106-115.

Duvekot, J. J., *et alli.* (1993). Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *American journal of obstetrics and gynecology*, 169(6), pp. 1382-1392.

Ebrahim, Z. F., *et alli.* (2014). Tratamento odontológico em gestantes dental treatment during pregnancy. *Science*, 5(1), pp. 32-44.

Edwards, N., *et alli.* (2000). Nasal continuous positive airway pressure reduces sleep-induced blood pressure increments in preeclampsia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 162(1), pp. 252-257.

Elliott, E., *et alli.* (2007). Impacts of alcohol use in pregnancy: the role of the GP. *Australian family physician*, 36(11), pp. 935.

Ernster, V., *et alli.* (2000). Women and tobacco: moving from policy to action. *Bulletin of the World Health Organization*, 78(7), pp. 891-901.

Eva, E. K. (2006). Pregnancy rhinitis. *Immunology and allergy clinics of North America*, 26(1), pp. 119-135.

Fajemirokun-Odudeyi, O., *et alli.* (2006). Pregnancy outcome in women who use opiates. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 126(2), pp. 170-175.

Fawzi, W. W., *et alli.* (1998). Randomised trial of effects of vitamin supplements on pregnancy outcomes and T cell counts in HIV-1-infected women in Tanzania. *The Lancet*, 351(9114), pp. 1477-1482.

Fearne, J. M., & Brook, A. H. (1993). Small primary tooth-crown size in low birthweight children. *Early human development*, 33(2), pp. 81-90.

Fedrick, J. (1974). Anencephalus and maternal tea drinking: evidence for a possible association. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 67(5), pp. 356.

Feldens, E. G., *et alli.* (2005). A percepção dos médicos obstetras a respeito da saúde bucal da gestante. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr*, 5(1), pp. 41-46.

Field, S. K., *et alli.* (1991). Relationship between inspiratory effort and breathlessness in pregnancy. *J Appl Physiol*, 71(5), pp. 1897-902.

Fielding JE, Phenow KJ .(1988) Health effects of involuntary smoking. *N Engl J Med* 319:1452-60 *Cit in* Goel, P., *et alli.* (2004). Effects of passive smoking on outcome in pregnancy. *Journal of postgraduate medicine*,50(1), p. 12.

Flaxman, S. M., & Sherman, P. W. (2000). Morning sickness: a mechanism for protecting mother and embryo. *Quarterly Review of Biology*, pp. 113-148.

Fleming, A. F., *et alli.* (1986). The prevention of anaemia in pregnancy in primigravidae in the guinea savanna of Nigeria. *Annals of tropical medicine and parasitology*, 80(2), pp. 211-233. *Cit in* Black, R. E. (2001). Micronutrients in pregnancy. *British Journal of Nutrition*,85(S2), pp. S193-S197.

Franklin, K. A., *et alli.* (2000). Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *Chest Journal*, 117(1), pp. 137-141.

Fujiwara, T., *et alli.* (1991). Caries prevalence and salivary mutans streptococci in 0–2-year-old children of Japan. *Community dentistry and oral epidemiology*, 19(3), pp. 151-154.

Gaffield, M. L., *et alli.* (2001). Oral health during pregnancy: an analysis of information collected by the pregnancy risk assessment monitoring system. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 132(7), pp. 1009-1016.

García-Rio, F., *et alli.* (1996). Regulation of breathing and perception of dyspnea in healthy pregnant women. *Chest journal*, 110(2), pp. 446-453.

Garg, H. K., Singhal, K. C., & Arshad, Z. (1993). A study of the effect of oral zinc supplementation during pregnancy on pregnancy outcome. *Indian journal of physiology and pharmacology*, 37(4), pp. 276-284.

Ghebremeskel, K., *et alli.* (1994). Vitamin A and related essential nutrients in cord blood: relationships with anthropometric measurements at birth. *Early human development*, 39(3), pp. 177-188.

Giglio, J. A., *et alli.* (2009). Oral health care for the pregnant patient. *J Can Dent Assoc*, 75(1), pp. 43-48.

Glinoe D. (1997). The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*, 18, pp. 404-33.

Glinoe, D., *et alli.* (1990). Regulation of Maternal Thyroid during Pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 71(2), pp. 276-287.

Goel, P., *et alli.* (2004). Effects of passive smoking on outcome in pregnancy. *Journal of postgraduate medicine*, 50(1), pp. 12.

Goff, M., & O'Connor, M. (2007). Perinatal care of women maintained on methadone. *Journal of midwifery & women's health*, 52(3), pp. e23-e26.

Goldenberg, R. L., *et alli.* (1995). The effect of zinc supplementation on pregnancy outcome. *Jama*, 274(6), pp. 463-468.

Green, M. L., *et alli.* (2007). Reprogramming of genetic networks during initiation of the Fetal Alcohol Syndrome. *Developmental Dynamics*, 236(2), pp.613-631.

Group CS. (2008). Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *BMJ: British Medical Journal*, pp. 337.

Guimarães, M. D. S., *et alli.* (2010). Atividade de cárie na primeira infância fatalidade ou transmissibilidade?. *Brazilian Dental Science*, 7(4).

Hall, W. (1998). The respiratory risks of cannabis smoking. *Addiction*, 93(10), pp. 1461-1463 *Cit in* Kuczkowski, K. M. (2007). The effects of drug abuse on pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 19(6), pp. 578-585.

Hambidge, K. M., *et alli.* (1987). Acute effects of iron therapy on zinc status during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 70(4), pp. 593-596.

Hansen W, Yankowitz J. (2002) Pharmacologic therapy for medical disorders during pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol* ;45:136–52 *Cit in* Sachdeva P. *et alli.* (2009) Drug Use in Pregnancy; a Point to Ponder!. *Indian J Pharm Sci*; 71(1), pp. 1-7.

Harper, M., *et alli.* (1995). Successful pregnancy in association with Zollinger-Ellison syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*, 173(3), pp. 863-864.

Hasegawa, K., *et alli.* (2003). Associations between systemic status, periodontal status, serum cytokine levels, and delivery outcomes in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. *Journal of periodontology*, 74(12), pp. 1764-1770.

Hetzel, B. S. (1987). *The prevention and control of iodine deficiency disorders.*

Hilgers, K. K., Douglass, J., & Mathieu, G. P. (2003). Adolescent pregnancy: a review of dental treatment guidelines. *Pediatric dentistry*, 25(5), pp. 459-467.

Jacobs, E. A., *et alli.* (2000). Fetal alcohol syndrome and alcohol-related neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*, 106(2), pp. 358-361.

Jameson S (1982) *Zinc status and pregnancy outcome in humans. In Clinical Applications of Recent Advances in Zinc Metabolism*, pp. 39±52 [AS Prasad, IE Dreosti and BS Hetzel, editors]. New York: Alan R. Liss *Cit in Black*, R. E. (2001). Micronutrients in pregnancy. *British Journal of Nutrition*,85(S2), pp. S193-S197.

Jameson, S. (1993). Zinc status in pregnancy: the effect of zinc therapy on perinatal mortality, prematurity, and placental ablation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 678(1), pp. 178-192.

Jarjoura, K., *et alli.* (2005). Markers of periodontal infection and preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192(2), pp. 513-519.

Kincade PW, *et alli.* (1994) Pregnancy: a clue to normal regulation of B lymphopoiesis. *Immunol Today*,15, pp. 539-44.

Klag, M. J., *et alli.* (2002). Coffee intake and risk of hypertension: the Johns Hopkins precursors study. *Archives of internal medicine*, 162(6), pp. 657-662.

Kleber, H. D., *et alli.* (2006). Treatment of patients with substance use disorders. *American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders: Compendium 2006*, 291.

Knight, C. A., *et alli.* (2004). Beverage caffeine intake in US consumers and subpopulations of interest: estimates from the Share of Intake Panel survey. *Food and Chemical Toxicology*, 42(12), pp. 1923-1930.

Koch, K. L. (2002). Gastrointestinal factors in nausea and vomiting of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 186(5), pp. S198-S203.

Koch, K. L., & Frissora, C. L. (2003). Nausea and vomiting during pregnancy. *Gastroenterology Clinics of North America*, 32(1), pp.201-234.

Kolsteren, P., *et alli.* (1999). Treatment for iron deficiency anaemia with a combined supplementation of iron, vitamin A and zinc in women of Dinajpur, Bangladesh. *European journal of clinical nutrition*, 53(2), pp. 102-106.

Kraemer K. (1997). Placental transfer of drugs. *Neonatal Network*, 16:65–7 *Cit in* Sachdeva P. *et alli.* (2009) Drug Use in Pregnancy; a Point to Ponder!. *Indian J Pharm Sci*; 71(1): 1–7.

Kuczkowski, K. M. (2003). Labor analgesia for the drug abusing parturient: is there cause for concern?. *Obstetrical & gynecological survey*, 58(9), pp. 599-608.

Kuczkowski, K. M. (2004). Marijuana in pregnancy. *Annals-academy of medicine singapore*, 33, pp. 336-339.

Kuczkowski, K. M. (2007). The effects of drug abuse on pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 19(6), pp. 578-585.

Kuczkowski, K. M., & Benumof, J. L. (2003). Amphetamine abuse in pregnancy: anesthetic implications. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 54(2), pp. 161-164.

Kumar J, Samelson R, (2006) *Oral health care during pregnancy and early childhood: practice guidelines*. New York, NY: New York State Department of Health.

Kurppa, K., *et alli.* (1983). Coffee consumption during pregnancy and selected congenital malformations: a nationwide case-control study. *American journal of public health*, 73(12), pp. 1397-1399.

Kuschel, C. (2007, April). Managing drug withdrawal in the newborn infant. *In: Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 12(2), pp. 127-133). WB Saunders.

Ladipo, O. A. (2000). Nutrition in pregnancy: mineral and vitamin supplements. *The American journal of clinical nutrition*, 72(1), pp. 280s-290s.

Lain, K. Y., & Roberts, J. M. (2002). Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *Jama*, 287(24), pp. 3183-3186.

Lampley, E. C., Williams, S., & Myers, S. A. (1996). Cocaine-associated rhabdomyolysis causing renal failure in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 87(5, Part 2), pp. 804-806.

Laumon, B., *et alli*. (1996). Exposure to organic solvents during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Reproductive Toxicology*, 10(1), pp. 15-19.

Leal, N. P. (2006). *Saúde bucal da gestante: conhecimentos, práticas e representações do médico, do dentista e da paciente* (Doctoral dissertation, Instituto Fernandes Figueira).

Leite, I. C. G., & Koifman, S. (2009). Oral clefts, consanguinity, parental tobacco and alcohol use: a case-control study in Rio de Janeiro. *Brazil. Brazilian oral research*, 23(1), pp. 31-37.

Leite, I. C. G., Paumgarten, F. J. R., & Koifman, S. (2002). Chemical exposure during pregnancy and oral clefts in newborns. *Cadernos de Saúde Pública*, 18(1), pp. 17-31.

Lewis, C. W., & Milgrom, P. (2003). Fluoride. *Pediatrics in Review*, 24(10), pp. 327-336
Cit in Silk, H., et alli. (2008). Oral health during pregnancy. *AM Fam physician*, 77(8), pp. 1139-44.

Lieff, S., *et alli*. (2004). The oral conditions and pregnancy study: periodontal status of a cohort of pregnant women. *Journal of periodontology*, 75(1), pp. 116-126.

Little, J. W., *et alli*. (1997). *Dental management of the medically compromised patient*. St. Louis, MO: Mosby.

Little, J., Cardy, A., & Munger, R. G. (2004). Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 82(3), pp. 213-218.

Lockwood, D. N. (2007). The role of thalidomide in the management of erythema nodosum leprosum. *Lepr Rev*, 78, pp. 197-215.

Loebstein R, Lalkin A, Koren G. (1997) Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*, 33. pp. 328–43.

Loffredo, L. C. M., *et alli*. (2001). Oral clefts and vitamin supplementation. *The Cleft palate-craniofacial journal*,38(1), pp. 76-83.

Lopes, A. M., *et alli*. (2004). Fatores etiológicos associados com a gengivite na gravidez. *Rev. paul. odontol*, 26(4), pp. 31-34 *Cit in* Monteiro, R. M., *et alli*. (2012). Avaliação dos hábitos de higiene bucal de gestantes por trimestre de gestação. *Braz J Periodontol-December*, 22(04), pp. 91-99.

Lorente, C., *et alli*. (2000). Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. *American Journal of Public Health*, 90(3), pp. 415.

Lotgering,. *et alli*. (1998). Respiratory and metabolic responses to endurance cycle exercise in pregnant and postpartum women. *International journal of sports medicine*, 19(03), pp. 193-198, *Cit in* Wise, R. A., Polito, A. J., & Krishnan, V. (2006). Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunology and allergy clinics of North America*, 26(1), pp.1-12.

Luppi, P., *et alli*. (2002). Monocytes are progressively activated in the circulation of pregnant women. *Journal of leukocyte biology*, 72(5), pp. 874-884.

Madianos, P. N., *et alli*. (2001). Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. *Annals of Periodontology*, 6(1), pp. 175-182.

Maier, S. E., & West, J. R. (2001). Patterns and alcohol-related birth defects. *Alcohol Res Health*, 25, pp. 168-174.

Mäkelä, P., *et alli.* (2001). Episodic heavy drinking in four Nordic countries: a comparative survey. *Addiction*, 96(11), pp. 1575-1588.

Manconi, M., *et alli.* (2004). Pregnancy as a risk factor for restless legs syndrome. *Sleep medicine*, 5(3), pp. 305-308.

Márquez-Correa, I. C. (2009) Conceptos actuales sobre infección periodontal y su relación con el infante prematuro de bajo peso. *Perinatol Reprod Hum* 23 (2), pp. 74-81.

Marzi, M., *et alli.* (1996). Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clinical & Experimental Immunology*, 106(1), pp. 127-133.

Mathers, C. D., & Loncar, D. (2005). *Updated projections of global mortality and burden of disease, 2002-2030: data sources, methods and results.* Geneva: World Health Organization.

Matthiesen, L., *et alli.* (1996). Lymphocyte subsets and mitogen stimulation of blood lymphocytes in normal pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 35(2), pp. 70-79.

McAuliffe, F., *et alli.* (2002). Respiratory function in singleton and twin pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 109(7), pp. 765-769.

Medical Research Council Vitamin Study Research Group (1991) Prevention of neural tube defects: results of Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 338, pp. 131-137.

Melo, P., *et alli.* (2006). Myelination changes in the rat optic nerve after prenatal exposure to methamphetamine. *Brain research*, 1106(1), pp. 21-29.

Melton, M. W. (1999). Take two aspirin... or not? Risk of medication use during pregnancy. *Mother Baby Journal*, 4, pp. 25-32.

Menendez, C., *et alli.* (1994). The effects of iron supplementation during pregnancy, given by traditional birth attendants, on the prevalence of anaemia and malaria. *Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene*, 88(5), pp. 590-593.

Merialdi, M., *et alli.* (1999). Adding zinc to prenatal iron and folate tablets improves fetal neurobehavioral development. *American journal of obstetrics and gynecology*, 180(2), pp. 483-490.

Miller. (2000). *Anesthesia. Churchill Livingston 5th edition.*

Milman, N., Agger, A. O., & Nielsen, O. J. (1994). Iron status markers and serum erythropoietin in 120 mothers and newborn infants: effect of iron supplementation in normal pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 73(3), pp. 200-204.

Milne, J. A. (1979). The respiratory response to pregnancy. *Postgraduate medical journal*, 55(643), pp. 318-324.

Ministério da Saúde. Programa de saúde oral nas mulheres grávidas. [Em linha]. https://www.saudeoral.minsaude.pt/pnpso/portalMenu/GetInformationMenu.action;jsessionid=FC4B08DA8773BD07BA3C99FDC1DCF0A5.pnpso_w1#. [Consultado em 10/07/2014].

Miyazaki, H., *et alli.* (1991). Periodontal condition of pregnant women assessed by CPITN. *Journal of clinical periodontology*, 18(10), pp. 751-754.

Monteiro, R. M., *et alli.* (2012). Avaliação dos hábitos de higiene bucal de gestantes por trimestre de gestação. *Braz J Periodontol-December*, 22(04).

Moraes Barros,. *et alli.* (2006). Exposure to marijuana during pregnancy alters neurobehavior in the early neonatal period. *The Journal of pediatrics*,149(6), pp. 781-787.

Morganti, A. A., *et alli.* (1980). Blood pressure, the renin-aldosterone system and sex steroids throughout normal pregnancy. *The American journal of medicine*, 68(1), pp. 97-104.

Moseley JM, Gillespie MT. 1995 Parathyroid hormone related protein? *Crit Rev Clin Lab Sci*; 32:299-343.

Mossey PA, Little J. Epidemiology of oral clefts: an international perspective. In: Wyszynski DF, editor. *Cleft lip and palate: from origin to treatment*. New York: Oxford University Press; 2002. p. 127-58.

Mossey, P. A., & Little, J. (2002). Epidemiology of oral clefts: an international perspective. *Cleft lip and palate: from origin to treatment*, 2002, pp.127-158.

Mossey, P. A., *et alli.* (2009). Cleft lip and palate. *The Lancet*, 374(9703), pp. 1773-1785.

Moutquin, J. M., *et alli.* (1985). A prospective study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*,151(2), pp. 191-196.

Munger R, *et alli.* (1996). Abnormal folate and vitamin E levels in Filipino mothers of children with orofacial clefts. *Am J Epidemiol*.143:S2 *Cit in* Loffredo, L. C. M., *et alli.* (2001). Oral clefts and vitamin supplementation. *The Cleft palate-craniofacial journal*, 38(1), pp. 76-83.

Munger, R. G., *et alli.* (1996). Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. *Teratology*, 54(1), pp. 27-33.

Murray, J. C. (2002). Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clinical genetics*, 61(4), pp. 248-256.

Murray, J. C., *et alli.* (1997). Clinical and epidemiologic studies of cleft lip and palate in the Philippines. *The Cleft palate-craniofacial journal*, 34(1), pp. 7-10.

National Health and Medical Research Council. (2009). *Australian guidelines to reduce health risks from drinking alcohol.*

National Institutes of Health (US). Task Force on the NIH Women's Health Research Agenda for the 21st Century. (1999). *Agenda for Research on Women's Health for the 21st Century: without special title* (Vol. 2). National Institutes of Health, Office of the Director, Office of Research on Women's Health.

Nayak, A. G., Denny, C., & Veena, K. M. (2012). Oral healthcare considerations for the pregnant woman. *Dent update*, 39(1), pp. 51-53.

Neves, C., Medina, J. L., & Delgado, J. L. (2007). Alterações endócrinas e imunomodulação na gravidez. *Arquivos de Medicina*, 21(5-6), pp. 175-182.

New York State Department of Health. (2006). *New York State Department of Health: Practice guidelines on oral health care during pregnancy and early childhood.* New York: New York State Department of Health.

Noordzij, M., *et alli.* 2005). Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of hypertension*, 23(5), pp. 921-928.

Offenbacher, S., *et alli.* (1998). Potential pathogenic mechanisms of periodontitis-associated pregnancy complications. *Annals of periodontology*, 3(1), pp. 233-250.

Offenbacher, S., *et alli.* (2006). Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstetrics & Gynecology*, 107(1), pp. 29-36.

Ohtake, P. J., & Wolfe, L. A. (1998). Physical conditioning attenuates respiratory responses to steady-state exercise in late gestation. *Medicine and science in sports and exercise*, 30(1), pp. 17-27, *Cit in* Wise, R. A., Polito, A. J., & Krishnan, V. (2006). Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunology and allergy clinics of North America*, 26(1), pp. 1-12.

Ordem Médicos Dentistas (OMD). Saúde oral em crianças. [Em linha]. Disponível em <http://www.omd.pt/publico/criancas>. [Consultado em 20/07/2014].

Ordem Médicos Dentistas. (OMD). Saúde oral na grávida e bebé [Em linha] Disponível em <http://www.omd.pt/publico/gravidabebe?searchterm=1+consulta+m%C3%A9do+dentista>. [Consultado em 10/07/2014].

Osendarp, S. J., *et alli.* (2000). A randomized, placebo-controlled trial of the effect of zinc supplementation during pregnancy on pregnancy outcome in Bangladeshi urban poor. *The American journal of clinical nutrition*, 71(1), pp. 114-119.

Ouzounian JG, Elkayam U. (2012) Physiologic changes during normal pregnancy and delivery, *Cardiol Clin*; 30(3), pp. 317-329.

Özen, B., *et alli.* (2011). Turkish Women's Self-Reported Knowledge and Behavior towards Oral Health during Pregnancy. *Medical Principles and Practice*, 21(4), pp. 318-322.

Pangle BL.(2006) Drugs in Pregnancy and Lactation. In: Herfindal ET, Gourley DR, editors. *Text book of Therapeutics, Drug and Disease Management*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott William Wilkins pp. 434-48, *Cit in* Sachdeva P. *et alli.* (2009). Drug Use in Pregnancy; a Point to Ponder!. *Indian J Pharm Sci*; 71(1), pp. 1-7.

Pereira, A., & Krieger, B. P. (2004). Pulmonary complications of pregnancy. *Clinics in chest medicine*, 25(2), p. 299-310.

Petersen, P. E., *et alli.* (2005). The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bulletin of the World Health Organization*, 83(9), pp. 661-669.

Phippard, A. F., *et alli.* (1986). Circulatory adaptation to pregnancy-serial studies of haemodynamics, blood volume, renin and aldosterone in the baboon (*Papio hamadryas*). *Journal of hypertension*, 4(6), pp. 773-779.

Pien, G. W., & Schwab, R. J. (2004). Sleep disorders during pregnancy. *Sleep-New York then Westchester*, 27, pp. 1405-1417.

Pope, H. G., & Yurgelun-Todd, D. (1996). The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *Jama*, 275(7), pp. 521-527.

Porter RS, editor. *The Merck Manual's Online Medical Library*. Whitehouse Station: Merck Research Lab; 2004.

Porter, K. G., *et alli.* (1977). Anaemia and low serum-copper during zinc therapy. *The Lancet*, 310(8041), p.774.

Preziosi, P., *et alli.* (1997). Effect of iron supplementation on the iron status of pregnant women: consequences for newborns. *The American journal of clinical nutrition*, 66(5), pp. 1178-1182.

Raymond W. (2013). Endocrine Basis for Recurrent Pregnancy Loss. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 41(1), pp. 103-112.

Reinhard, G., *et alli.* (1998). Shifts in the TH1/TH2 balance during human pregnancy correlate with apoptotic changes. *Biochemical and biophysical research communications*, 245(3), pp. 933-938.

Richter, J. E. (2003). Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterology Clinics of North America*, 32(1), pp. 235-261.

Ritchie, L. D., & King, J. C. (2000). Dietary calcium and pregnancy-induced hypertension: is there a relation?. *The American journal of clinical nutrition*, 71(5), pp. 1371s-1374s.

Ritthagol, W., Saetang, C., & Teanpaisan, R. (2014). Effect of Probiotics Containing *Lactobacillus paracasei* SD1 on Salivary Mutans Streptococci and Lactobacilli in Orthodontic Cleft Patients: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 51(3), pp. 257-263.

Roberts, J. M., & Lain, K. Y. (2002). Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta*, 23(5), pp. 359-372.

Robertson, D., *et alli*. (1978). Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. *New England Journal of Medicine*, 298(4), pp. 181-186.

Robson, S. C., *et alli*. (1989). Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol*, 256(4 Pt 2), H1060-5.

Romitti, P. A., *et alli*. 1999). Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: Evaluation of genotype-environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts. *Teratology*, 59(1), pp. 39-50.

Rosenberg, L., *et alli*. (1982). Selected birth defects in relation to caffeine-containing beverages. *Jama*, 247(10), pp. 1429-1432.

Roy, T. S., *et alli*. (1998). Nicotine evokes cell death in embryonic rat brain during neurulation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 287(3), pp. 1136-1144.

Rugg-Gunn, A. J. (2001). JAMES IV LECTURE-Nutrition, diet and oral health. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*, 46(6), pp. 320-328.

Sachdeva P. *et alli.* (2009) Drug Use in Pregnancy; a Point to Ponder!. *Indian J Pharm Sci*; 71(1): 1-7.

Saravanan, S., *et alli.* (2005). Prevalence pattern of dental caries in the primary dentition among school children. *Indian Journal of Dental Research*, 16(4), p. 140.

Scheithauer, B. W., *et alli.* (1990). The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. In *Mayo Clinic Proceedings* 65(4), pp. 461-474). Elsevier.

Schneider, K. T. M., & Deckardt, R. (1991). The implication of upright posture on pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine-Official Journal of the WAPM*,19(1-2), pp. 121-132, *Cit in Wise, R. A., Polito, A. J., & Krishnan, V.* (2006). Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunology and allergy clinics of North America*, 26(1), pp. 1-12.

Scholl, T. O., & Johnson, W. G. (2000). Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *The American journal of clinical nutrition*, 71(5), pp.1295s-1303s.

School of Dentistry, University of Washington. Northwest Center to Reduce Oral Health Disparities. (2009). *Guidelines for Oral Health Care in Pregnancy*. Seattle, WA: School of Dentistry, University of Washington.

Schweiger, M. S. (1972). Sleep disturbance in pregnancy. A subjective survey. *American journal of obstetrics and gynecology*, 114(7), 879, *Cit in Wise, R. A., Polito, A. J., & Krishnan, V.* (2006). Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunology and allergy clinics of North America*, 26(1), pp. 1-12.

Seow WK, Wan A. (1999). A controlled study of the morphometric changes of the dentition in preterm children. *J Dent Res*, 79:63-69 Cit in Seow, W. K., et alli. (2005). A study of primary dental enamel from preterm and full-term children using light and scanning electron microscopy. *Pediatric dentistry*, 27(5), pp. 374-379.

Seow, W. K. (1996). A study of the development of the permanent dentition in very low birthweight children. *Pediatric dentistry*, 18, pp. 379-384.

Seow, W. K. (1997). Effect of preterm birth on oral growth and development. *Australian dental journal*, 42(2), pp. 85-91.

Seow, W. K., et alli. (2005). A study of primary dental enamel from preterm and full-term children using light and scanning electron microscopy. *Pediatric dentistry*, 27(5), pp. 374-379.

Shankar, A. H., & Prasad, A. S. (1998). Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *The American journal of clinical nutrition*, 68(2), pp. 447S-463S.

Shankaran, S., Lester, B. M., Das, A., Bauer, C. R., Bada, H. S., Lagasse, L., & Higgins, R. (2007, April). Impact of maternal substance use during pregnancy on childhood outcome. *In Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 12, No. 2, pp. 143-150). WB Saunders.

Sharma, R., Kapoor, B., & Verma, U. (2006). Drug utilization pattern during pregnancy in North India. *Indian journal of medical sciences*, 60(7), 277.

Shaw, G. M., & Lammer, E. J. (1999). Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for orofacial clefts. *The Journal of pediatrics*, 134(3), pp. 298-303.

Shaw, G. M., *et alli.* (1998). Infant C677T mutation in MTHFR, maternal periconceptional vitamin use, and cleft lip. *American journal of medical genetics*, 80(3), pp. 196-198.

Shaw, G. M., *et alli.* (1999). Maternal vitamin use, infant C677T mutation in MTHFR, and isolated cleft palate risk. *American journal of medical genetics*, 85(1), pp. 84-85.

Sheinkopf, S. J., *et alli.* (2006). Prenatal Cocaine Exposure. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1094(1), pp. 354-358.

Sherman, P. W., & Flaxman, S. M. (2002). Nausea and vomiting of pregnancy in an evolutionary perspective. *American journal of obstetrics and gynecology*, 186(5), pp. S190-S197.

Sibai, B. M., Villar L, M. A., & Bray, E. (1989). Magnesium supplementation during pregnancy: a double-blind randomized controlled clinical trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 161(1), pp. 115-119.

Silk, H., *et alli.* (2008). Oral health during pregnancy. *AM Fam physician*, 77(8), pp. 1139-44.

Silkoff, P. E., *et alli.* (2000). Endogenous nitric oxide in allergic airway disease. *Journal of allergy and clinical immunology*, 105(3), pp. 438-448.

Skikne, B., & Baynes, R. D. (1994). *Iron absorption. Iron metabolism in health and disease*. London, UK: WB Saunders, 151-87 *Cit in* Black, R. E. (2001). Micronutrients in pregnancy. *British Journal of Nutrition*, 85(S2), pp. S193-S197.

Smith, A., *et alli.* (2003). Caffeine and central noradrenaline: effects on mood, cognitive performance, eye movements and cardiovascular function. *Journal of Psychopharmacology*, 17(3), pp. 283-292.

Sokol, R. J., Delaney-Black, V., & Nordstrom, B. (2003). Fetal alcohol spectrum disorder. *Jama*, 290(22), pp. 2996-2999.

Solomons, N. W., & Ruz, M. (1997). Zinc and iron interaction: concepts and perspectives in the developing world. *Nutrition research*, 17(1), pp. 177-185.

Sorensan, M. K., Phillips, B. B., & Mutnick, A. H. (2004). Drug use in specific patient populations: Pediatric, Pregnant, Geriatric. *Comprehensive Pharmacy Review*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott William Wilkins, 673-82. Cit in Sachdeva P. et alli. (2009). Drug Use in Pregnancy; a Point to Ponder!. *Indian J Pharm Sci*; 71(1), pp. 1-7.

Spaaij, C. J., et alli. (1994). No changes during pregnancy in the net cost of cycling exercise. *European journal of clinical nutrition*, 48(7), pp. 513-521, Cit in Wise, R. A., Polito, A. J., & Krishnan, V. (2006). Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunology and allergy clinics of North America*, 26(1), pp. 1-12.

Spätling, L., & Spätling, G. (1988). Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 95(2), pp. 120-125.

Splinter, M. Y., et alli. (1997). Prenatal use of medications by women giving birth at a university hospital. *Southern medical journal*, 90(5), pp. 498-502.

Srinivas, S. K., & Parry, S. (2012). Periodontal disease and pregnancy outcomes: time to move on?. *Journal of Women's Health*, 21(2), pp. 121-125.

Stoler, J. M., & Holmes, L. B. (2004, May). Recognition of facial features of fetal alcohol syndrome in the newborn. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 127, No. 1, pp. 21-27). Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.

Suharno, D., *et alli.* (1993). Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anaemia in pregnant women in West Java, Indonesia. *The lancet*, 342(8883), pp. 1325-1328.

Suresh, L., & Radfar, L. (2004). Pregnancy and lactation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 97(6), pp. 672-682.

Suzuki, K., *et alli.* (2003). The prevalence of restless legs syndrome among pregnant women in Japan and the relationship between restless legs syndrome and sleep problems. *Sleep*, 26(6), pp. 673-677.

Tan, E. K., & Tan, E. L., (2013). Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 27(6), pp. 791-802.

Tenholder, M. F., & South-Paul, J. E. (1989). Dyspnea in pregnancy. *CHEST Journal*, 96(2), 381-388, Cit in Wise, R. A., Polito, A. J., & Krishnan, V. (2006). Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunology and allergy clinics of North America*, 26(1), pp.1-12.

The American Congress of obstetricians and Gynecologists (1993). Committee Opinion: Committee of Obstetrics. Maternal and fetal medicine Number 114. *Intl J Gynecol Obstet*; 41:102–105. Cit in Kuczkowski, K. M. (2003). Labor analgesia for the drug abusing parturient: is there cause for concern?. *Obstetrical & gynecological survey*, 58(9), pp. 599-608.

Thellin, O., *et alli.* (2000). Tolerance to the foeto-placental ‘graft’: ten ways to support a child for nine months. *Current opinion in immunology*, 12(6), pp. 731-737.

Thorild, I., Lindau-jonson, B., & Twetman, S. (2002). Prevalence of salivary Streptococcus mutans in mothers and in their preschool children. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 12(1), pp. 2-7.

Thornburg, K. L., *et alli.* (2000). Hemodynamic changes in pregnancy. *In: Seminars in perinatology* (Vol. 24, No. 1, pp. 11-14). WB Saunders.

Tikkanen, J., & Heinonen, O. P. (1994). Risk factors for hypoplastic left heart syndrome. *Teratology*, 50(2), pp. 112-117.

Tilakaratne, A., *et alli.* (2000). Effects of hormonal contraceptives on the periodontium, in a population of rural Sri-Lankan women. *Journal of clinical periodontology*, 27(10), pp. 753-757.

Timmermans, S., *et alli.* (2009). Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study. *British journal of nutrition*, 102(05), pp. 777-785.

Tunbridge, R. D. G., & Donnai, P. (1981). Plasma noradrenaline in normal pregnancy and in hypertension of late pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 88(2), pp.105-108.

Turner, M., & Aziz, S. R. (2002). Management of the pregnant oral and maxillofacial surgery patient. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 60(12), pp. 1479-1488.

UNICEF. (1999). *UNU/WHO. Composition of a multi-Micronutrient supplement to be used in pilot programmes among pregnant women in developing countries. Report of a Workshop.* In World Health Organization (WHO), United Nations University (UNU) workshop held at UNICEF Headquarters, New York.

United States. Public Health Service. Office of the Surgeon General, & Koop, C. E. (1986). *The health consequences of involuntary smoking: A report of the surgeon general, 1986.* US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Health Promotion and Education, Office on Smoking and Health.

US Department of Health and Human Services, Environmental Protection Agency. (1993). *Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders (Smoking and Tobacco Control Monograph 4)*. NIH Publication No. 93-3605. Washington, DC : DHHS

US Preventive Services Task Force. (1993). Routine iron supplementation during pregnancy. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 270(23), pp. 2846-2848.

Van der Put, N. M., *et alli*. (1995). Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *The Lancet*, 346(8982), pp. 1070-1071.

Villar, J., & Belizán, J. M. (2000). Same nutrient, different hypotheses: disparities in trials of calcium supplementation during pregnancy. *The American journal of clinical nutrition*, 71(5), pp. 1375s-1379s.

Ward, R. M. (2001, June). Difficulties in the study of adverse fetal and neonatal effects of drug therapy during pregnancy. *In: Seminars in Perinatology* (Vol. 25, No. 3, pp. 191-195). WB Saunders.

Wasylo, L., *et alli*. (1998). A review of common dental treatments during pregnancy: implications for patients and dental personnel. *Journal (Canadian Dental Association)*, 64(6), pp. 434-439 *Cit in* Silk, H., *et alli*. (2008). Oral health during pregnancy. *AM Fam physician*, 77(8), pp. 1139-44.

Watanabe, M., *et alli*. (1997). Changes in T, B, and NK lymphocyte subsets during and after normal pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 37(5), pp. 368-377.

Weetman, A. P. (1999). The immunology of pregnancy. *Thyroid*, 9(7), pp. 643-646.

Werler, M. M., Mitchell, A. A., & Shapiro, S. (1992). Demographic, reproductive, medical, and environmental factors in relation to gastroschisis. *Teratology*, 45(4), pp. 353-360.

West Jr, *et alli*. (1999). Double blind, cluster randomised trial of low dose supplementation with vitamin A or β carotene on mortality related to pregnancy in Nepal. *Bmj*, 318(7183), pp. 570-575.

Whitehead, A. S., *et alli*. (1995). A genetic defect in 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase in neural tube defects. *Qjm*, 88(11), pp. 763-766.

Windham, G. C., *et alli*. (1997). Moderate maternal alcohol consumption and risk of spontaneous abortion. *Epidemiology*, pp. 509-514.

Wise, R. A., Polito, A. J., & Krishnan, V. (2006). Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunology and allergy clinics of North America*, 26(1), pp. 1-12.

World Health Organization. (2013). *WHO recommendations for the prevention and management of tobacco use and second-hand smoke exposure in pregnancy*. World Health Organization.

Xiong, X., *et alli*. (2006). Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 113(2), pp. 135-143.

Yaffe SJ (2002) *Drugs in pregnancy and lactation*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott William Wilkins
Cit in Sachdeva P. et alli. (2009) Drug Use in Pregnancy; a Point to Ponder!. *Indian J Pharm Sci*; 71(1), pp. 1-7.

Yankowitz J, Niebyl JR, editors. (2001) *Drug therapy in pregnancy*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott William Wilkins
Cit in Sachdeva P. et al (2009) Drug Use in Pregnancy; a Point to Ponder!. *Indian J Pharm Sci*; 71(1), pp. 1-7,

Zeldis, S. M. (1992). Dyspnea during pregnancy. Distinguishing cardiac from pulmonary causes. *Clinics in chest medicine*, 13(4), pp. 567-585, *Cit in* Wise, R. A., Polito, A. J., & Krishnan, V. (2006). Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunology and allergy clinics of North America*, 26(1), pp. 1-12.

Zhang J, *et alli*. (1997). Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiol Rev*, 19, pp. 218–232.

