



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS

ALINE SANTANA GOES

IMPACTO DOS PROBLEMAS FARMACOTERAPÊUTICOS SOBRE O
TEMPO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR DE PACIENTES
PUÉRPERAS COM PRÉ-ECLÂMPSIA.

SÃO CRISTÓVÃO (SE)

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**IMPACTO DOS PROBLEMAS FARMACOTERAPÊUTICOS SOBRE O
TEMPO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR DE PACIENTES
PUÉRPERAS COM PRÉ-ECLÂMPSIA.**

Aline Santana Goes

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Sergipe como requisito para a obtenção do grau de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Dias de Oliveira Filho

SÃO CRISTÓVÃO (SE)

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Goes, Aline Santana
G598i Impacto dos problemas farmacoterapêuticos sobre o tempo de
internação hospitalar de pacientes puérperas com pré-eclâmpsia /
Aline Santana Goes ; orientador Alfredo Dias de Oliveira Filho. –
São Cristóvão, SE, 2022.
134 f. : il.

Tese (doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade
Federal de Sergipe, 2022.

1. Tratamento farmacológico - Fatores de risco. 2. Pré-
eclâmpsia. 3. Mulheres grávidas. 4. Puerpério. I. Oliveira Filho,
Alfredo Dias de, orient. II. Título.

CDU 615.03:618.2

Aline Santana Goes

**IMPACTO DOS PROBLEMAS FARMACOTERAPÊUTICOS SOBRE O
TEMPO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR DE PACIENTES
PUÉRPERAS COM PRÉ-ECLÂMPsia.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Sergipe como requisito para a obtenção do grau de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em, 29/07/2022.

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Dias de Oliveira Filho

Examinador 1: Prof^a. Dr^a Alessandra Rezende Mesquita

Examinador 2: Prof^a. Dr^a Carina Carvalho Silvestre

Examinador 3: Prof^a. Dr^a Francilene Amaral da Silva

Examinador 4: Prof. Dr. Wellington Barros da Silva

DEDICATÓRIA

*“Dedico este trabalho a DEUS o autor e
consumador da minha fé e a minha Mãe
Noêmia a responsável por tudo isso, meu
espelho aqui na terra, fonte de inspiração,
amor, carinho, dedicação, respeito,
honestidade”*

AGRADECIMENTOS

Quero iniciar os agradecimentos usando o seguinte versículo bíblico que por muitas vezes ao ler se tornava um bálsamo para continuar nessa jornada **Romanos 8:28** “E sabemos que todas as coisas contribuem para o bem daqueles que amam a Deus, daqueles que são chamados segundo o seu PROPÓSITO. Obrigada Deus porque sem o teu auxílio, cuidado e amor nada disso estaria acontecendo, obrigada pelo PROPÓSITO que o Senhor tem para cada pessoa independente de qualquer coisa.

A minha mãe Noêmia, uma guerreira, forte, incentivadora, capaz de transformar o trágico em bençãos, sei que não foi fácil, mas a senhora conseguiu então obrigada por todas as palavras de ânimo, incentivo, pelo cuidado e zelo que a senhora tem com seus filhos, obrigada por ser a responsável por estar vivendo esse momento, essa conquista também é da Senhora.

Aos meus irmãos queridos Márcia e Gedickson que privilegio ser irmã de pessoas tão geniais, quero ter um pouco de cada um ao longo da minha caminhada. Somos tão diferentes, mas o amor que temos um pelo outro isso nos torna semelhantes, quando estamos juntos ou mesmo longe temos uma sintonia ótima, rimos, choramos, obrigada por tudo. As minhas lindas sobrinhas Ingrid, Anny Caroliny, Mariana e Ana Isabela, amo vocês, aos meus cunhados, Valdemar e Ana Margarida, obrigada. Ao meu Pai que também torce por cada conquista. A minha Tia Maria Aquino Barbosa, a senhora também faz parte disso me incentivando com suas palavras de carinho.

Aos amigos que tenho, não são muitos, mas os que tenho sei que posso contar quando preciso, esses sim são os verdadeiros amigos, Kelly Cristina, Anne Késsia, que desde a graduação estamos sempre juntas compartilhando alegrias e tristezas que vivenciamos, agradeço a Deus por suas vidas, André Luís meu amigo de oração obrigada por sempre me ajudar e compreender as minhas ausências.

Aos amigos que conquistei nessa jornada em especial Rafaela Oliveira – Rafinhaaaaaaaaaaaaaa- obrigada Rafa por tudo, você é muito preciosa para Deus e para nós também, Deus tem um PROPÓSITO brilhante na sua vida.

Ao meu GRANDE amigo Alex Santana, você é um presente que a pós-graduação me deu, vou te levar para o resto da vida, em meio a tantos perrengues e sumiços meus, você sempre esteve presente, basta escrever: Amigo!!, você

prontamente já me responde e eu acredito que nossa AMIZADE é para toda uma vida.

Aos membros do Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social (LEPFS), professores e alunos como me sinto bem em fazer parte do laboratório e quando posso estar com vocês isso é magnifico, tanta gente boa junta num lugar só o resultado é LEPFS, continuem assim excelentes.

Ao meu Orientador, o que dizer de uma pessoa como Alfredo Dias, o melhor orientador que qualquer aluno pode ter, digo isso de todo coração. Obrigada professor, por tudo, por cada ensinamento, todas as vezes que tenho oportunidade de estar com o senhor eu aprendo mais. Obrigada por não desistir dessa orientanda que quase desistiu de si mesma, no meio de um caos que foi essa pandemia, eu lembro que eu disse para o senhor eu vou concluir por você e você professor sempre acolhedor não permitiu que eu desistisse de mim, dos sonhos e o melhor de tudo suas frases de efeito que no primeiro momento dependendo de como o estado de espírito da pessoa está pode até achar que é algo sem sentido, mas depois faz toda a diferença vira a famosa “chave”. Ainda preciso aprender muito, obrigada por tudo e vamos que vamos. Obrigada por estar no PROPÓSITO.

Agradeço aos meus alunos da UNIVERSIDADE TIRADENTES, como sempre digo vocês sempre serão meus alunos. Aprendo todos os dias com cada um de vocês meus queridos. A Universidade Tiradentes, em especial ao Curso de Farmácia, professores, coordenadores que me acolheram de uma forma tão grandiosa.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Sergipe (PPGCF/UFS) - À coordenação e aos funcionários do PPGCF/UFS, especialmente André, por auxiliar todos os alunos diante das inúmeras dúvidas, sempre com boa vontade.

Agradeço a todos aqueles que sempre se fazem presentes em minha vida e que contribuíram (in) diretamente para este trabalho. Se deixei algum nome sem mencionar, perdão.

Por fim o PROPÓSITO está sendo realizado, ainda não sei o que virá, mas uma coisa tenho certeza todas as coisas estão cooperando para que ele aconteça

OBRIGADA!!!!

RESUMO

IMPACTO DOS PROBLEMAS FARMACOTERAPÊUTICOS SOBRE O TEMPO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR DE PACIENTES PUÉRPERAS COM PRÉ-ECLÂMPsia.

Autor: Aline Santana Goes 2022.

Introdução: Poucos estudos avaliam a natureza e prevalência de problemas farmacoterapêuticos (PFTs) em gestantes internadas, bem como estudos sobre o impacto de PFTs sobre mulheres puérperas hospitalizadas não é observado, estudos dessa natureza podem auxiliar a segurança dessas pacientes evitando desfechos indesejáveis. **Objetivo:** Investigar o impacto dos problemas farmacoterapêuticos sobre o tempo de internação hospitalar de pacientes puérperas com pré-eclâmpsia. **Metodologia:** Foi realizado um estudo de coorte prospectivo com mulheres pós-parto diagnosticadas com pré-eclâmpsia para determinar a relação entre a manifestação de PFTs e o tempo de internação, seguido da realização de uma revisão sistemática para determinar os fatores de risco para prolongamento de internação pós-parto em puérperas com pré-eclâmpsia. Por fim, foi desenvolvida uma research letter para discutir a busca ativa de PFTs manifestados e a revisão da farmacoterapia em pacientes hospitalizadas com Pré-Eclâmpsia. **Resultados e Discussão:** 600 mulheres foram incluídas, dessas 354 (59%) foram expostas a pelo menos um PFT. Os PFTs mais frequentes foram a não administração de medicamento prescrito, a falta de prescrição de um medicamento, em pacientes expostas a PFTs o tempo médio de internação pós – parto foi de 5,4 (D.P. 3,6) dias versus 4,4 (D.P. 3,3) dias em pacientes não expostas para PFT ($p = 0,0001$). Na revisão sistemática foram identificados 1662 estudos nas bases de dados dos quais quatro foram incluídos na amostra final. Os principais fatores de risco para o aumento do tempo de internação foram: presença de Ascite ($p < 0,001$), parto cesáreo ($p < 0,0001$), presença de PFTs manifestado ($p = 0,0001$), pressão arterial diastólica acima de 10mmHg ($p = 0,006$) e duração de tratamento com MgSO₄ igual ou maior que 12horas (0,014). Todos os estudos incluídos apresentaram delineamento de coorte, com qualidade metodológica geral considerada boa. Para apresentar impacto significativo sobre o tempo de internação hospitalar, bem como sobre outros desfechos hospitalares, a revisão da farmacoterapia deve ser centrada na resolução de PFTs manifestados. Em puérperas com pré-eclâmpsia, essa intervenção deve ocorrer preferencialmente nos primeiros dias pós-parto. **Conclusão:** A manifestação de problemas farmacoterapêuticos no período pós-parto de mulheres com pré-eclâmpsia aumenta significativamente o tempo internação hospitalar, estando entre os principais fatores de risco para alteração deste importante indicador. A revisão da farmacoterapia serviço clínico farmacêutico que identifica e resolve estes eventos tem, portanto, o potencial para impactar decisivamente nos desfechos clínicos relacionados a puérperas hospitalizadas com pré-eclâmpsia.

Palavras-chave: Problemas Farmacoterapêuticos, Fatores de risco, Pré-Eclâmpsia, Mulheres Gestantes, Mulheres Puérperas.

ABSTRACT

IMPACT OF DRUG-RELATED PROBLEMS ON LENGTH OF HOSPITAL STAY OF PUERPERAL WOMEN WITH PRE-ECLAMPSIA.

Author: Aline Santana Goes 2022.

Introduction: few studies assess the nature and prevalence of drug-related problems (DRPs) in hospitalized pregnant women, as well as studies on the impact of DRPs on hospitalized puerperal women are scarce. Thus, studies in this population may promote patient safety by avoiding undesirable outcomes. **Aim of the study:** to investigate the impact of DRPs on the length of hospital stay of postpartum women with pre-eclampsia. **Methods:** a prospective cohort study with postpartum women diagnosed with preeclampsia was carried out to determine the relationship between the manifestation of DRPs and length of hospital stay, followed by a systematic review to determine risk factors for prolonged hospital stay in postpartum women with preeclampsia. Finally, a research letter was developed to discuss the active search for manifested DRPs and medication review in hospitalized patients with preeclampsia. **Results and Discussion:** 600 women were included in the present study, of these 354 (59%) were exposed to at least one DRP. The most frequent DRPs were non-administration of a medication, non-prescription of a medication. In patients exposed to DRPs, the mean hospital stay was 5.4 (SD 3.6) days versus 4.4 (SD 3.3) days in patients not exposed to DRPs ($p = 0.0001$). In the systematic review, 1,662 studies were identified in the databases, four of which were included in the final sample. The main risk factors for the increase in length of hospital stay were: presence of ascites ($p < 0.001$), cesarean delivery ($p < 0.0001$), presence of manifested DRPs ($p = 0.0001$), diastolic blood pressure above 10mmHg ($p = 0.006$) and treatment time with MgSO₄ equal or greater than 12 hours (0.014). All included studies presented a cohort design, with an overall methodological quality classified as good. To have a significant impact on length of hospital stay, as well as other hospital outcomes, medication review should focus on resolving manifested DRPs. In postpartum women with preeclampsia, this intervention should preferably take place in the first days after delivery. **Conclusion:** the manifestation of DRPs in postpartum women with preeclampsia significantly increased the length of hospital stay, being a main risk factor for alteration of this important hospital outcome. Medication review is a clinical pharmaceutical service that identifies and resolves these events, and has, therefore, the potential to decisively impact the clinical outcomes related to hospitalized postpartum women with preeclampsia.

Keywords: drug-related problems; risk factors; pre-eclampsia; pregnant women, postpartum women.

LISTA DE FIGURAS

Capítulo 2

Figura 1.	Fluxograma com o processo de seleção do estudo.....	73
------------------	---	-----------

LISTA DE TABELAS

Capítulo I

Tabela 1.	Relation of sociodemographic and clinical parameters with time (days) of postpartum hospitalization in puerperal women diagnosed with preeclampsia, from June to November 2016. Aracaju/SE, Maceió/AL, Brazil, 2016.	46
Tabela 2.	Relation of sociodemographic and clinical parameters with time (days) required for the control of postpartum blood pressure in puerperal women diagnosed with preeclampsia, from June to November 2016, Aracaju/SE, Maceió/AL, Brazil, 2016.	48
Tabela 3.	Multivariate analysis for LOS in women hospitalized with preeclampsia in the postpartum period, from June to November 2016, Aracaju/SE, Maceió/AL, 2016.	50
Tabela 4.	Problems associated with DRPs as per PCNE classification system version 8.1.	51
Tabela 5.	Use of antihypertensive drugs and manifestaion of drug-related problems during postpartum length of stay of puerperal women diagnosed with preeclampsia	52
Tabela 6.	Length of stay among patients exposed and not exposed to DRPs related to the main drug classes used in puerperal women diagnosed with preeclampsia	53

Capítulo 2

Tabela 1	Características dos estudos que identificaram fatores de risco para tempo de internação	74
-----------------	---	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PCNE- Pharmaceutical Care Network Europe

PFT- Problemas Farmacoterapêuticos

PA- Pressão Arterial

PAS- Pressão Arterial Sistólica

PAD- Pressão Arterial Diastólica

AST- Aspartato aminotransferase

ALT- Alanina Aminotransferase

MGSO₄- Sulfato de Magnésio

NOS- Newcastle-Ottawa Scale

TIH- Tempo de Internação Hospitalar

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	10
1.1	Estrutura da Tese.....	12
2.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
2.1	Distúrbios Hipertensivos Da Gestação.....	14
2.2	Hipertensão Pós-Parto.....	16
2.3	Terapia Anti-Hipertensiva Pré e Pós-Parto de Pacientes com Pré-Eclâmpsia.....	17
2.4	Problemas Farmacoterapêuticos.....	19
2.5	Tempo de Internação Hospitalar.....	22
2.6	HISTÓRICO DA TESE.....	24
3.	OBJETIVOS.....	27
3.1	Objetivo Geral.....	28
3.2	Objetivos Específicos.....	28
4.	RESULTADOS.....	29
4.1	Capítulo I: Influence of drug-related problems on length of hospital stay of women with a history of preeclampsia: a multicenter study.	31
4.2	Capítulo II: Fatores de risco para o tempo de internação pós-parto em mulheres com pré-eclâmpsia: revisão sistemática	55
4.3	Capítulo III: Bedside monitoring to identify clinically manifested drug-related problems and medication review for inpatients: what a cohort study on puerperal women with preeclampsia could tell us about the impact of pharmacist interventions on length of stay	84
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	91
5.1	Conclusão geral.....	92
6.	REFERÊNCIAS.....	93
7.	ANEXOS.....	102



INTRODUÇÃO



1. INTRODUÇÃO

Os distúrbios hipertensivos da gestação afetam uma em cada dez mulheres gestantes, geralmente persistem no pós-parto e às vezes surgem no pós-parto, período em que podem ocorrer diversos eventos adversos nessas pacientes (PODYMOW; AUGUST, 2010, GOEL, 2015). Mulheres gestantes acometidas por distúrbios hipertensivos na gestação, principalmente a pré-eclâmpsia, podem iniciar o período pós-parto exigindo o uso de grandes doses de medicamentos anti-hipertensivos (BERKS, 2009).

Apesar de os medicamentos serem amplamente utilizados por essas pacientes, vale ressaltar que por questões éticas, mulheres gestantes, lactantes e crianças não participam de testes clínicos, tornando esses grupos mais vulneráveis e à margem da literatura baseada em evidência no que diz respeito à segurança no uso de medicamentos, o que por consequência aumenta o risco de manifestação de problemas farmacoterapêuticos (MAHADEVAN; MCCONNELL; CHAMBERS, 2017). Conforme a Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE), um Problema Farmacoterapêutico (PFT) é um evento ou circunstância envolvendo terapêutica medicamentosa que de fato ou potencialmente interfere na saúde (PCNE, 2017).

A prevalência de PFTs entre gestantes hospitalizadas varia de 42 a 83% (THOMPSON *et al.*, 2015, SMEDBERG *et al.*, 2016). As pacientes que apresentam PFTs provavelmente podem ter uma longa permanência hospitalar, internações hospitalares recorrentes, redução da qualidade de vida, aumento do custo geral dos cuidados de saúde e até mesmo aumento do risco de morbidade e mortalidade (SMEDBERG *et al.*, 2016, PEMMASANI *et al.*, 2018, AYALEW; MEGERSA; MENGISTU, 2015).

Um estudo australiano, com 241 mulheres, foi o primeiro a analisar a frequência e a natureza de todos os PFT em um hospital de obstetrícia e ginecologia, identificando 400 PFT potenciais, sendo os tipos mais comuns aqueles relacionados a doses elevadas (26%), doses incompletas (15%) e necessidade de medicamento adicional (13%). As classes terapêuticas mais relacionadas aos PFT foram medicamentos para o trato alimentar e metabolismo, principalmente vitaminas (31%); e, medicamentos para o sistema nervoso, analgésicos e antidepressivos (30%) (THOMPSON *et al.*, 2015). Em outro estudo, cujo objetivo era determinar a

extensão e o tipo de PFT em mulheres grávidas e lactantes em dois hospitais noruegueses, foi encontrado um total de 105 PFTs em 212 mulheres grávidas (SMEDBERG *et al.*, 2015).

Recentemente, Goes *et al.* (2021) realizaram um estudo de coorte com pacientes puérperas hospitalizadas com pré-eclâmpsia, onde observaram um aumento no tempo médio de internação pós-parto de 4,5 para 5,5 dias ($p=0,0001$) entre as pacientes expostas a pelo menos um PFTs manifestado nas primeiras 72 horas após o parto.

Poucos estudos examinaram a frequência e natureza dos PFTs que envolvem mulheres gestantes e mulheres pós - parto em ambientes de internação hospitalar obstétrica (SMEDBERG *et al.*, 2015; THOMPSON *et al.*, 2015). Estudos observacionais para avaliar a prevalência destes eventos em mulheres grávidas ainda são necessários, especialmente entre as pacientes com alto risco de complicações da gestação (GONZALEZ; BOGGESS; COHEN-WOLKOWIEZ, 2015).

Nesse contexto identificar os problemas farmacoterapêuticos e os possíveis desfechos clínicos para esse grupo de pacientes é importante, pois permite que o desenvolvimento de intervenções como a revisão abrangente da farmacoterapia, melhorando resultados relativos a PFT, redução de tempo de permanência de internação hospitalar e consequente redução de custos, além de produzir mais informações seguras para esse tipo de paciente e suas condições clínicas (LEENDERTSE *et al.*, 2011). Assim, o objetivo da tese é investigar o impacto dos problemas farmacoterapêuticos sobre o tempo de internação hospitalar de pacientes puérperas com pré-eclâmpsia.

1.1 ESTRUTURA DA TESE

Esta tese foi estruturada em:

CAPÍTULO 1: Influence of drug-related problems on length of hospital stay of women with a history of preeclampsia: A multicenter study. Artigo submetido e publicado no periódico científico Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular. Neste manuscrito foi possível To determine the influence of drug-related problems on length of hospital stay of postpartum women with a history of preeclampsia.

CAPÍTULO 2: Fatores de risco para o tempo de internação pós-parto em mulheres com pré-eclâmpsia: revisão sistemática. Que será submetido para publicação no periódico científico “Maternal and Child Health Journal”. Neste manuscrito foi realizada uma revisão sistemática para identificar fatores de risco para o tempo de internação pós-parto em mulheres com pré-eclâmpsia

CAPÍTULO 3: Bedside monitoring to identify clinically manifested drug-related problems and medication review for inpatients: what a cohort study on puerperal women with preeclampsia could tell us about the impact of pharmacist interventions on length of stay. Que será submetido para publicação no periódico científico “International Journal of Clinical Pharmacy”. Neste manuscrito foi realizada uma research letter para discutir a busca ativa de problemas farmacoterapêuticos manifestados em puérperas hospitalizadas com pré-eclâmpsia



2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Distúrbios Hipertensivos da Gestação

Dos agravos de saúde que acometem as mulheres na gestação, os distúrbios hipertensivos merecem atenção. Cerca de 10% de todas as mulheres gestantes poderão ser afetadas e esses contribuem significativamente para a morbimortalidade materna e neonatal e estão envolvidos em cerca de 10% a 15% das mortes maternas em todo o mundo (LO; MISSION; CAUGHEY, 2013 e FOO *et al.*, 2015).

Os distúrbios hipertensivos na gestação incluem hipertensão crônica, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia - eclâmpsia, hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta (JEYABALAN, 2013 e TOWNSEND; O'BRIEN; KHALIL, 2016). Diferenciar os transtornos hipertensivos que antecedem a gestação daqueles ocorrem durante esse período é importante, pois permite categorizar as pacientes em casos mais graves ou menos graves, tendo um diagnóstico específico desses distúrbios e auxiliando no tratamento na gestação (MALACHIAS *et al.*, 2016).

A Hipertensão Arterial Crônica é definida pela detecção de hipertensão arterial precedendo a gestação, quando é constatado no primeiro trimestre da gestação ou, no máximo, até a 20.^a semana. (KALAYCI *et al.*, 2017 e BARTSCH *et al.*, 2016). Hipertensão Arterial Crônica afeta até 3% das gestações em geral, mas pelo menos 5% entre as mulheres com idade igual ou superior a 35 anos, estando associada a riscos acrescidos de resultados adversos, incluindo pré-eclâmpsia sobreposta (20%), parto prematuro (33%), descolamento de placenta (1% e 2%), restrição de crescimento intra-uterino (15%) e admissão na unidade de cuidados neonatais (50%) (BOKSLAG *et al.*, 2017; PARIKH *et al.*, 2017 e GUMINA *et al.*, 2016).

Define-se Hipertensão Arterial Gestacional quando há presença de Pressão Arterial Sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e/ou Pressão Arterial Diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, considerando-se o 5º ruído de Korotkoff, confirmada por outra medida realizada com intervalo de 4 horas. A medida deve ser realizada idealmente com a paciente sentada e alternativamente com a gestante em decúbito lateral. Considera-se proteinúria: a) ≥ 300 mg em urina de 24h, b) relação albumina/creatinina urinária $\geq 0,3$ mg/mg em amostra isolada, c) fita reagente com ≥ 2 + em amostra (sendo

sugerido quantificar) (MALACHIAS *et al.*, 2016).

A pré-eclâmpsia é considerada um dos distúrbios hipertensivos da gestação responsável por um número elevado morbimortalidade entre mulheres em idade reprodutiva e seus filhos (BATEMAN *et al.*, 2012). Uma condição específica da gestação que compromete diversos órgãos e sistemas, ocorre após a 20.^a semana de gestação, com valores de pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg, pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg, podendo apresentar-se com ou sem a presença de proteinúria sendo mais frequentemente em pacientes com ≥ 37 semanas a < 42 semanas completas de gestação, pode ser sobreposto a outro distúrbio hipertensivo. O aumento da pressão sanguínea nessa condição provoca efeitos danosos sobre os sistemas vascular, hepático, renal e cerebral (NI; CHENG, 2016, TRANQUILI *et al.*, 2014 e SIBAI, 2013).

A etiologia da pré-eclâmpsia permanece desconhecida, mas muitos fatores de risco foram identificados como: mulheres nulíparas apresentam maior risco de pré-eclâmpsia do que em mulheres multíparas, a idade materna avançada, obesidade, diabetes mellitus e hipertensão pré-gestacional aumentam o risco de pré-eclâmpsia. As mulheres que sofreram de pré-eclâmpsia têm um risco aumentado de doença cardiovascular ao longo da vida, como também as crianças que nascem dessas mulheres são mais propensas a sofrer de síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e hipertensão em idades mais precoces (BOKSLAG *et al.*, 2017; PARIKH *et al.*, 2017; GUMINA *et al.*, 2017).

A pré-eclâmpsia pode progredir para eclâmpsia, doença caracterizada pela fase convulsiva do distúrbio e está entre as manifestações mais graves da doença. Muitas vezes é precedida por alguns eventos tais como fortes dores de cabeça e hiperreflexia, mas pode ocorrer na ausência de sinais ou sintomas de alerta e afeta de 2,7 a 8,2 mulheres por 10.000 partos (TOWNSEND; O'BRIEN; KHALIL, 2016).

Em uma revisão sistemática sobre pré-eclâmpsia e eclâmpsia, realizada em 2013, a incidência bruta de pré-eclâmpsia e eclâmpsia são aproximadamente 4,6% e 1,4% respectivamente, com uma grande variação entre as diferentes regiões do mundo (ABALOS, 2013). Na Europa a eclâmpsia varia de 0,1% até 4%; no Brasil a incidência é de 0,6%. A taxa de casos fatais (número de óbitos / número de casos) de eclâmpsia varia de 0 a 1,8% em países de alta renda e até 17,7% na Índia, enfatizando que a qualidade dos cuidados de saúde materna segundo padrões sociais e econômicos podem interferir nesses resultados (SIBAI, 2013 e LI *et al.*,

2016). Durante um período de um ano, o Registro Médico de Nascimentos da Suécia não identificou morte materna devido a eclâmpsia, enquanto na Índia, no mesmo período, apenas um hospital relatou 11 mortes relacionadas à eclâmpsia (VON DADELSZEN; MAGEE, 2016).

Mulheres gestantes acometidas por pré-eclâmpsia ou eclâmpsia apresentam uma maior chance de apresentar complicações fetais e obstétricas a curto prazo, tais como: restrição ao crescimento, parto pré-termo e deslocamento de placenta, acidentes vasculares cerebrais, ruptura do fígado, edema pulmonar ou insuficiência renal aguda que podem resultar em morte materna (ROUSE *et al.*, 2016 e SIBAI, 2013).

As manifestações clínicas da pré-eclâmpsia resultam do envolvimento de múltiplos órgãos, incluindo os rins, fígado, cérebro, coração, pulmão, pâncreas e vasculatura. Observa-se ainda que, mulheres com pré-eclâmpsia têm um risco maior de hipertensão crônica futura, doença cardiovascular, diabetes e acidente vascular cerebral (SIBAI, 2013 e BRENNAN *et al.*, 2016).

Hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta é definida quando a paciente previamente hipertensa desenvolveu proteinúria após 20 semanas de gestação (DHARIWAL; LYNDE, 2017; CÔTE *et al.*, 2008 e CHAPPELL; SHENNAN, 2008).

2.2 Hipertensão Pós - Parto

Por muitos anos, o parto foi considerado como a única e definitiva cura para as doenças hipertensivas da gestação e acreditava-se que todo o processo da doença desaparecia principalmente dentro de 48 h após o parto (CHESLEY, 1976, KATSI, V. *et al.*, 2020. CHANDIO, *et al.*, 2020).

Diante disso, o monitoramento da pressão arterial era frequentemente deixado de lado durante o puerpério, pois tanto a incidência, quanto a importância clínica da hipertensão pós-parto eram subestimadas (PODYMOW; AUGUST, 2010, KUKLINA *et al.*, 2011). Hoje, entende-se que algumas mulheres continuam tendo a hipertensão ou surge uma nova hipertensão no pós-parto, deixar essa paciente sem tratamento pode trazer complicações graves como, por exemplo, acidente vascular cerebral (MILLER, 2019).

A hipertensão pós-parto refere-se à persistência, exacerbação ou desenvolvimento de uma nova hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia [incluindo eclâmpsia e síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas)] após o parto. Além disso, a pré-eclâmpsia pode se apresentar pela primeira vez no período pós-natal (SIBAI, 2013 e BRENNAN *et al.*, 2016).

A fisiopatologia da hipertensão pós-parto ainda não é clara, nas primeiras 48h após o parto observa-se uma redução dos níveis pressóricos da paciente, mas o aumento da pressão arterial retoma progressivamente ao longo do terceiro e sexto dia após o parto (FOO *et al.*, 2015).

Acredita-se que o aparecimento deste aumento de pressão arterial normalmente coincide com a mobilização do líquido extracelular e a expansão do volume intravascular. Porém ainda há pouca informação acerca de qual seja a origem e a melhor forma de tratar a hipertensão pós-parto, otimizar a segurança do paciente e minimizar o tempo de internação (NAKIMULI *et al.*, 2013, SMITH; WAUGH; NELSON-PIERCY, 2013).

O diagnóstico de hipertensão pós-parto é fundamentado nos mesmos critérios utilizados para a hipertensão na gestação (ACOG, 2013). Uma proporção significativa (50%) de mulheres com hipertensão na gestação permanece hipertensa pós-parto, e cerca de 10% daquelas com gestação normotensa desenvolvem pressão arterial anormal ($> 140/90$ mmHg) nas primeiras seis semanas após o parto (GOEL *et al.*, 2015).

2.3 Terapia Anti-Hipertensiva Pré e Pós-Parto de Pacientes com Pré-Eclâmpsia

Mulheres gestantes que apresentam distúrbios hipertensivos na gestação têm como recomendação pela OMS o início de tratamento imediato da hipertensão arterial, realizando o monitoramento da pressão quando em casos não graves, ou realizando o uso de anti-hipertensivos em casos mais graves (MALACHIAS *et al.*, 2016, OMS, 2011).

Tradicionalmente mulheres gestantes que atingem valores de pressão arterial $\geq 160/110$ mmHg na pré-eclâmpsia grave e na eclâmpsia são consideradas pacientes em emergências hipertensivas, situação de risco para a vida da gestante. Tal fato requer tratamento, sendo apropriado reduzir a pressão arterial dentro de 24h

com o auxílio da terapia anti-hipertensiva oral ou parenteral (MALACHIAS *et al.*, 2016, BATTARBEE *et al.*, 2020).

A hipertensão de início agudo durante a gestação e pós-parto aumenta significativamente o risco de morbidade materna grave, o controle imediato e devido da pressão arterial em gestantes e puérperas nas últimas décadas tem sido o foco das organizações de cuidados da saúde da mulher, pois, os níveis pressóricos controlados reduzem a incidência de acidentes vasculares cerebrais, que são uma das principais causas de mortalidade materna em todo mundo (KILPATRICK *et al.*, 2016, ACOG, 2019, BERNSTEIN *et al.*, 2019, SCHNEIDER *et al.*, 2021).

Para esse controle, recomenda-se o uso da hidralazina endovenosa – que se mostrou menos prejudicial para o feto e o fluxo útero-placentário – tanto para hipertensão grave pré-parto como pós-parto. O objetivo da terapêutica medicamentosa é reduzir os níveis da pressão arterial diastólica em 20% a 30% e eliminar a sintomatologia da eminência de eclâmpsia (RILEY *et al.*, 2017 e DEVKOTA *et al.*, 2016, VIGIL-DE GRACIA *et al.*, 2007).

O tratamento de hipertensão arterial grave em situações de emergência pode ser feito com hidralazina endovenosa (5 mg, com repetições de 5 a 10 mg EV a cada 30 minutos, até o máximo de 20 mg). Em situações excepcionais, como a presença de edema agudo de pulmão e hipertensão arterial sistólica grave e refratária, o uso de nitroprussiato de sódio deve ser considerado como opção preferencial para controle urgente da pressão arterial (ISLAM, 2016).

Na ausência de acesso venoso, a administração de nifedipina de ação rápida (5 mg a cada 30 minutos), por via oral, é uma alternativa empregada, mas há relatos de complicações associadas ao seu uso (MALACHIAS *et al.*, 2016, BROWN *et al.*, 2002, EASTERLING *et al.*, 2019). Embora a nifedipina sublingual não seja indicada em outras formas de crise hipertensiva, essa é uma alternativa utilizada na hipertensão da gestação (TRANQUILLI *et al.*, 2014).

Uma vez que os níveis pressóricos da paciente com pré-eclâmpsia encontram-se estáveis entre 130-150/80-100 mmHg, com quadro clínico estabilizado, sem necessidade de parto imediato, está indicado tratamento com anti-hipertensivo oral (BRAMHAM *et al.*, 2013). O tratamento com anti-hipertensivo diminui o risco de hipertensão arterial grave, mas não reduz o risco de pré-eclâmpsia, crescimento intrauterino restrito, descolamento prematuro de placenta ou desfechos neonatais (THORNTON *et al.*, 2016).

O tratamento para as pacientes acometidas por hipertensão pós-parto, segue as recomendações e dosagens para pacientes não gestantes, incluindo inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina, tendo uma atenção especial para as pacientes lactantes, principalmente com os medicamentos que não podem ser utilizados nesse período (SHARMA; GREENE; KILPATRICK, 2017, TOSOUNIDOU; GORDON, 2020). Os diuréticos tiazídicos podem também ser amplamente utilizados no período pós-parto, e não parecem oferecer riscos neonatais, embora possam afetar a lactação quando administrados em altas doses (ANDERSON, 2018).

2.4 Problemas Farmacoterapêuticos

No último século, houve um grande avanço dos cuidados em saúde, especialmente quanto ao uso de medicamentos em nível ambulatorial ou hospitalar, porém o uso destes pode ser indesejável e potencialmente levar a danos que representam um risco de morbidade e mortalidade além do aumento dos gastos para os sistemas de saúde e sociedade (HAKKARAINEN *et al.*, 2014, KAUFMAN *et al.*, 2015, GYLLENSTEN *et al.*, 2014).

Inicialmente, PFTs foram descritos como eventos que envolvem a farmacoterapia e que possuem potencial de interferir no desfecho clínico desejado (HEPLER; STRAND, 1990). Segundo os autores, para considerar um evento como PFT, o problema deve ser detectável e evitável, e o paciente precisa manifestar sintomatologia característica (CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 2012).

Na conferência da *Pharmaceutical Care Network Europe* (PCNE), no final da década de 1990, a conceitualização de PFTs foi formalizada; o termo foi designado como a “*ocorrência de problemas na farmacoterapia de um indivíduo que causa ou pode causar interferência nos resultados terapêuticos*”. Em 2002, o II Consenso de Granada definiu PFTs como “*problemas de saúde entendidos como resultados clínicos negativos derivados da farmacoterapia que, produzidos por diversas causas, interferem no resultado terapêutico ou levam a efeitos indesejados*”. Ambos conceitos pouco diferem entre si, todavia, a PCNE considera que os PFTs possuem potencial de causar danos ao paciente, enquanto o Consenso de Granada considerava todo PFT como um desfecho clínico negativo (AIZENSTEIN; TOMASSI, 2011).

Desde então, o termo PFT passou por definições mais abrangentes; adotadas por diferentes autores. Atualmente, PFT abrange algumas categorias como: indicação não tratada, uso de medicamento sem indicação, prescrição medicamentosa incorreta, dosagem subterapêutica, dosagem tóxica, reações adversas a medicamentos, interação medicamentosa e não-adesão (AIZENSTEIN; TOMASSI, 2011; VAN DEN BEMT *et al.*, 2000).

Existem diversos modelos de classificação de PFTs. A depender da intenção de uso; os sistemas de classificação, que podem ser focados na experiência do paciente e os desfechos clínicos; ou podem ser focados nos processos de prescrição, dispensação e uso. Em alguns casos há codificação para especificar o tipo de PFTs, já em outras classificações há estruturas hierárquicas que iniciam com PFTs mais abrangentes e terminam com eventos mais específicos. Algumas classificações separam os PFTs de sua causa enquanto outros descrevem sua causa e fornecem possíveis intervenções. (VAN MIL *et al.*, 2004).

Durante a conferência da PCNE em 2017, uma nova versão da classificação para PFTs, denominada PCNE V8.01, foi desenvolvida. A PCNE V8.01 é estruturada hierarquicamente em: i) problemas, ii) causas e iii) intervenções; nas quais há domínios e subdomínios codificados. Na primeira seção estão os possíveis problemas com efetividade do tratamento, problemas com segurança do tratamento e outros. As causas, abrangem o processo de prescrição, dispensação e uso; essa seção aborda possíveis causas dos PFTs que vão da seleção à adesão. Por fim, as sugestões de intervenções, que podem ser aplicadas tanto ao nível dos prescritores, pacientes ou medicamentos (PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE FOUNDATION, 2017).

Diferentes terminologias utilizadas por autores ao redor do mundo dificultam a busca por sistemas de classificação de PFTs. A fim de contribuir com a validação e padronização da classificação de PFTs, um bom sistema de classificação precisa ser desenvolvido. Estruturação hierárquica clara e concisa, de maneira que o sistema possa ser validado e de fácil uso e adoção de definições que levam em consideração os desfechos clínicos são pré-requisitos fundamentais de uma boa classificação. Considerando todas as características citadas, Van Mil e colaboradores (2004) indicaram a PCNE, então na versão V4, como o sistema de classificação mais próximo da excelência.

Para pacientes em ambiente hospitalar a classificação da PCNE tem sido avaliada criticamente como a mais adequada para pacientes, uma vez que reflete os resultados e estes são reprodutíveis (LAMPERT; KRAEHENBUEHL; HUG, 2008; HOHMANN *et al.*, 2011 e CHAN *et al.*, 2012). Quanto à utilidade do sistema PCNE, na rotina diária de um ambiente hospitalar, a mesma demonstrou facilidade e agilidade de uso, levando em consideração que o tempo é um aspecto fundamental para a aceitação de um sistema de documentação.

Lampert e colaboradores (2008) demonstraram que a documentação, classificação diária de PFT, bem como introdução dos códigos PCNE e dos medicamentos nos bancos de dados demorou apenas alguns minutos. Além disso, estudos demonstram que a documentação de PFT com o sistema PCNE na prática cotidiana parece fornecer dados realistas e comparáveis sobre o impacto dos serviços de farmácia clínica no tratamento dos pacientes.

Os PFTs podem ocorrer por várias razões, tais como erros de prescrição, monitorização inadequada ou fatores relacionados com a forma como o paciente utiliza o medicamento, podendo resultar em dano ao paciente ou não atingir o objetivo proposto pela terapêutica (BASGER *et al.*, 2015).

As taxas de PFTs em pacientes hospitalizados é bastante variável e até o momento, tais valores ainda não foram agrupados em uma revisão sistemática, contudo, sua incidência é provavelmente maior que aquela observada em pacientes ambulatoriais, atendidos em níveis de cuidados primários (Li *et al.*, 2019, KRÄHENBÜHL-MELCHER *et al.*, 2007). Em recente revisão sistemática de Ni e colaboradores (2021), a incidência de PFTs foi de 70%, sendo os tipos mais comuns aqueles relacionados à segurança do tratamento. Kjeldsen e colaboradores (2017), em estudo de revisão da literatura, observaram que as reações adversas a medicamentos (RAMs) e as interações medicamentosas estão entre os PFTs com maior significância clínica, ou seja, com maior capacidade de afetar desfechos clínicos dos pacientes (KJELDSSEN; NIELSEN; OLESEN, 2017).

Movva e colaboradores (2015) identificaram, em um estudo prospectivo na Índia, 416 PFT em 130 pacientes hospitalizados. As causas mais frequentes foram seleção inapropriada de medicamentos (23,31%), condição clínica não-tratada (19,95%) e interações medicamentosas (IM) (16,10%).

Os altos índices de PFT – especialmente em pacientes hospitalizados – são uma consequência do avanço da saúde no último século, a partir do qual os

medicamentos adquiriram o status de intervenção de saúde mais frequente na prática clínica (GYLLENSTEN *et al.*, 2014). Estudos demonstram que reações adversas a medicamentos podem causar entre 7.000 e 100.000 mortes anualmente no Estados Unidos e a proporção de admissão hospitalar de pacientes por PFTs variou entre 1,6 a 41,4 %, sendo que a cada 100 hospitalizações que ocorreram, 1,7% a 51,5% apresentam PFT (CANO; ROZENFELD, 2009; JOHANSSON *et al.*, 2016 e DAMEN *et al.*, 2016).

A frequência de PFTs em pacientes com doenças cardiovasculares variou de 30,8% para 78% (NIQUILLE *et al.*, 2010). A prevalência de PFTs nesses pacientes corresponde a 4,9% por pacientes com uma taxa de incidência de 91,7%. Além disso, o uso de diversos medicamentos representa um risco crescente para desenvolver pelo menos um problema farmacoterapêutico em paciente cardiovascular (URBINA *et al.*, 2014).

A identificação, resolução e prevenção de PFT são considerados fundamentais para o processo de cuidado ao paciente em que um farmacêutico, em conjunto com o paciente, médico e outros profissionais de saúde, trabalham para alcançar melhores resultados terapêuticos e por consequência a melhoria da qualidade de vida do indivíduo (CORRER *et al.*, 2013).

Basger e colaboradores (2015) afirmam que qualquer atividade de cuidados para melhorar o uso de medicamentos é projetada para corrigir ou prevenir PFT reais e/ou potenciais. Tais ações e as razões subjacentes a esses PFT devem ser documentados como parte do processo de cuidados, para realizar o acompanhamento da prática clínica e avaliar as intervenções farmacêuticas.

2.5 Tempo de Internação Hospitalar

A internação hospitalar é um recurso do sistema de saúde utilizado na tentativa de recuperar a saúde dos indivíduos. Nos Estados Unidos da América, o tempo de internação hospitalar (TIH) é de aproximadamente 5,5 dias (MAIER *et al.*, 2018). No Brasil, esse tempo médio é de 6,9 dias (FINKELSTEIN; BORGES, 2020).

O prolongamento desnecessário da internação pode levar ao aumento de complicações hospitalares tais como infecções hospitalares, eventos adversos, entre outros, e ao aumento dos custos para pacientes e sistemas de saúde (DE SOUZA *et*

al.2018). Outras consequências incluem experiências negativas para pacientes e equipes de cuidado, aumento da tendência a reinternações hospitalares (FINKELSTEIN; BORGES, 2020).

Assim, muitas intervenções focam na redução do TIH, embora algumas sejam direcionadas a aspectos subjetivos relacionados ao paciente, tais como grau de satisfação, cujos resultados se somam à experiência integral da internação (GARG et al.,2012).

Para mulheres gestantes em condições iminentes de parto, essa condição de internação não é considerada uma escolha ou opção e sim uma recomendação, principalmente, devido às altas taxas de mortalidade materna no momento do parto e no pós-parto (GRAHAM; BELL; BULLOUGH, 2001). A partir do século XX, a tendência crescente de hospitalização perinatal se relacionou a uma redução da mortalidade materna no mundo (CHATURVEDI et al.,2014).

O parto e as primeiras 24 horas pós-parto são os períodos de maior risco para mulheres e recém-nascidos, pois é nesse período que metade de todas as mortes maternas pós-parto ocorrem e a realização de parto em uma unidade hospitalar permite que a equipe de cuidados assistenciais treinadas possam realizar as devidas intervenções já que as complicações potencialmente fatais não podem ser previstas (CAMPBELL et al.,2006, WARREN, 2006, CAMPBELL et al.,2016).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a mulher deve continuar internada por no mínimo 24 horas na unidade hospitalar (WHO, 2013). Porém a via de parto escolhida influencia no tempo de internação. No parto vaginal, o tempo de internação é considerado um indicador essencial de qualidade do cuidado da mulher; enquanto no parto cesáreo, o tempo de internação também pode ser importante para avaliar a qualidade da assistência obstétrica periparto e pós-parto (BLUMENFELD et al.,2015, RALEIGH et al.,2008, GRUSKAY et al.,2016)

O tempo de internação hospitalar após uma cesariana é em média de 3 a 4 dias, sendo que para parto vaginal encontramos uma média de 1 a 2 dias (HE et al.,2016). O tempo de internação pós-parto pode depender de diversos fatores, como tipo de instituição, via de parto, morbidade obstétrica e características socioeconômicas e demográficas das mulheres (BROWN; LUMLEY, 1997, WEISS et al.,2004). Mulheres que apresentaram na gestação alguma complicação apresentam uma tendência maior de ficarem internadas por mais tempo, do que as que não desenvolveram (KUMAR; DHILLON,2020).

Com base nesses dados, a introdução de métodos simplificados de registro na prática de cuidados clínicos farmacêuticos, é fundamental para otimização da farmacoterapia nesse grupo de pacientes. Nesse sentido, a inclusão de farmacêuticos clínicos nas equipes de trabalho em maternidades, a realização de busca ativa por problemas farmacoterapêuticos nas primeiras 72 horas pós-parto nesse grupo de pacientes torne-se fundamental para melhorar a segurança do paciente bem como evitar eventos adversos.

2.6 HISTÓRICO DA TESE

O Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social (LEPFS) da Universidade Federal de Sergipe (UFS) foi criado em 2007 com o objetivo de desenvolver atividades relacionadas ao ensino, pesquisa e extensão além de formar profissionais para a execução de estudos na área da Farmácia Social. A missão do LEPFS é inovar e formar para o cuidado ao paciente e promoção do uso racional dos medicamentos.

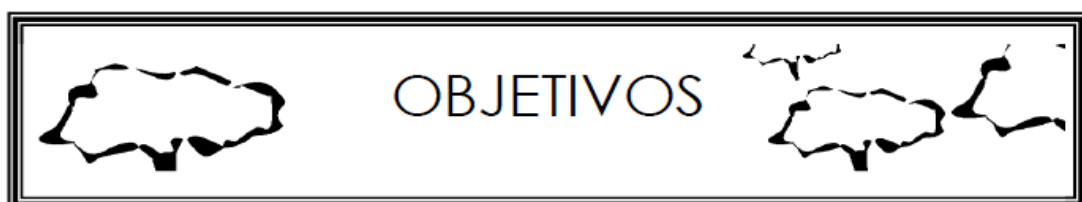
Desde 2007, o LEPFS realiza pesquisas voltadas a avaliar o impacto de serviços clínicos farmacêuticos em cenários como hospital, ambulatório e unidade básica de saúde (ANDRADE *et al.*, 2011; AGUIAR *et al.*, 2008; BRITO *et al.*, 2009; SILVESTRE, 2014). Ademais, o LEPFS vem realizando estudos de desenvolvimentos e validação de instrumentos para prática de cuidados ao paciente em diferentes serviços (LOPES, 2011; ROCHA, 2014; OLIVEIRA- FILHO *et al.*, 2012). Entre os anos de 2011 e 2017 foram realizadas dissertações de Mestrado e teses de Doutorado sobre o tema (LOPES, 2011; ROCHA, 2014; OLIVEIRA- FILHO *et al.*, 2012).

Em 2011, a então aluna de mestrado, Monique Oliveira Jabbur Lopes defendeu a dissertação intitulada “Elaboração e implementação da ferramenta do paciente virtual no ensino da atenção farmacêutica”, constituindo o primeiro trabalho do grupo sobre desenvolvimento de ferramenta para prática de cuidados farmacêuticos (LOPES, 2011), o qual gerou uma publicação (BALISA-ROCHA *et al.*, 2015). Em 2014, Chiara Erminia da Rocha defendeu a tese de doutorado intitulada “Sistema de suporte à decisão clínica para intervenções farmacêuticas na prática da automedicação responsável”. O conjunto dos resultados apresentados nesta tese permitiu visualizar o perfil de manejo de sintomas menores com medicamentos não

prescritos pelo farmacêutico comunitário e a necessidade de disponibilizar instrumentos como algoritmos para dá suporte a prática da automedicação responsável, além de ser um passo para a consolidação do novo paradigma farmacêutico que está emergindo no país.

Em 2009, o Prof. Alfredo Dias de Oliveira Filho desenvolveu o primeiro modelo do prontuário orientado para resolução de problemas farmacoterapêuticos (PORPF), o qual seria testado durante sua tese, como parte de um protocolo de atendimento hospitalar que incluía toda a internação e o pós-alta hospitalar. A necessidade de validar um instrumento de adesão para o uso pós-alta adiou o teste do prontuário. Apesar disto, o PORPF foi usado para atendimento de pacientes de UTI cardiovascular entre 2009 e 2011, e desde 2011 vem sendo usado como ferramenta de ensino de raciocínio clínico e registro de informações na disciplina de Farmácia Clínica da Universidade de Federal de Alagoas, juntamente com o Método de Weed. Posteriormente, entre 2015 e 2017, o PORPF em questão foi utilizado no trabalho de dissertação da então mestranda Aline Santana Góes para identificação de PFT em mulheres hospitalizadas com pré-eclâmpsia no pós-parto. No entanto, até o momento, o PORPF não havia sido utilizado em ensaio clínico controlado quanto à sua efetividade na prática clínica nesse tipo de pacientes. Ainda nesse mesmo período a então doutoranda Tâmara Natasha Gonzaga de Andrade Santos em seu trabalho de doutorado iniciou os estudos e sua tese tem como objetivo validar esse instrumento e realizar um ensaio clínico utilizando essa ferramenta. No entanto, até o momento, o PORPF não havia sido testado em ensaio clínico controlado quanto à sua efetividade em mulheres gestantes na prática clínica que seria o produto final da tese de doutorado de Aline Santana Goes. Com o Advento da Pandemia do COVID-19, esse trabalho precisou ser suspenso, mas ainda continuamos estudando sobre os problemas farmacoterapêuticos em puérperas hospitalizadas.

Atualmente, Alfredo Dias de Oliveira Filho é docente da graduação e do programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas da Universidade Federal de Sergipe, e membro do LEPFS no qual participa de outras pesquisas como foco em otimização da farmacoterapia, adesão a farmacoterapia e segurança ao paciente; e orienta o presente trabalho.



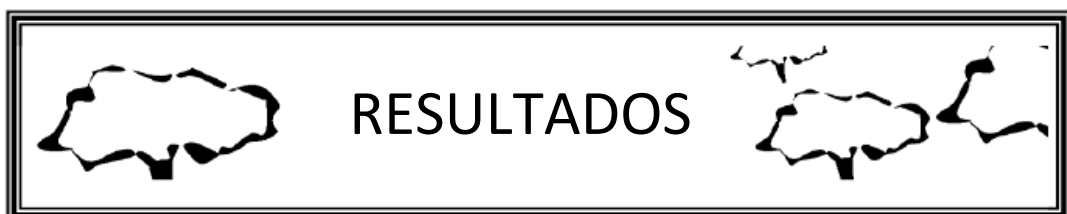
3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

- Investigar o impacto dos problemas farmacoterapêuticos sobre o tempo de internação hospitalar de pacientes puérperas com pré-eclâmpsia.

3.2. Objetivos específicos

- Estimar a influência de problemas farmacoterapêuticos sobre o tempo de internação hospitalar de puérperas com pré-eclâmpsia.
- Identificar fatores de risco para o tempo de internação pós-parto em mulheres com pré-eclâmpsia.
- Discutir a busca ativa de problemas farmacoterapêuticos manifestados em puérperas com pré-eclâmpsia.





4. CAPÍTULOS

4.1 CAPÍTULO 1: Influence of drug-related problems on length of hospital stay of women with a history of preeclampsia: a multicenter study.

Aline Santana GOES¹, M.D., Alex Santana OLIVEIRA¹, M.D., Tâmara Natasha Gonzaga de ANDRADE¹, M.D., Bárbara Manuella Cardoso Sodré ALVES¹, M.D., Sabrina Joany Felizardo NEVES², PhD., Julia Maria Gonçalves DIAS³, PhD., Divaldo Pereira de LYRA Júnior¹, PhD., Alfredo Dias de OLIVEIRA FILHO^{1,2}, PhD.

1. Laboratory of Teaching and Research in Social Pharmacy, Department of Pharmacy, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, SE, Brazil.
Address: Cidade Universitária “Prof. José Aloísio Campos”, Jardim Rosa Elze, São Cristóvão, CEP: 49100-000, Brazil.
2. Nucleus on the Study of Pharmacotherapy, School of Nursery and Pharmacy (ESEN FAR), Federal University of Alagoas, Maceió, SE, Brazil.
Endereço: Campus A. C. Simões Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins - Maceió - AL, CEP: 57072-970.
3. Departament of Medicine, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, SE, Brazil. Address: Cidade Universitária “Prof. José Aloísio Campos”, Jardim Rosa Elze, São Cristóvão, CEP: 49100-000, Brasil.

Conflict of interest statement: The authors report no conflict of interest.

Funding: This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001.

Corresponding author:

Núcleo de Estudos em Farmacoterapia, Escola de Enfermagem e Farmácia (ESEN FAR), Federal University of Alagoas, Maceió, SE, Brazil.

Address: Campus A. C. Simões, Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins - Maceió - AL, CEP: 57072-970. Phone: +558232141154.

A/C Alfredo Dias de Oliveira Filho.

E-mail: alfredo.dias@pq.cnpq.br, adiaz1@hotmail.com, asgfarmacia@yahoo.com.br

ABSTRACT

Background: Approximately 5–7 % of pregnant women have hypertension during pregnancy, requiring antihypertensive drug treatment. There have been a lack of studies evaluating how drug-related problems (DRPs) affect morbidity or mortality in the postpartum period among women with a history of preeclampsia.

Objective: To determine the influence of drug-related problems on length of hospital stay of postpartum women with a history of preeclampsia.

Methods: This cross-sectional study included postpartum women diagnosed with preeclampsia, from June to November 2016, in two teaching maternity hospitals in Brazil. The outcomes assessed were, length of hospital stay of postpartum women. The DRPs were classified through the Pharmaceutical Care Network Europe Foundation (PCNE) v 8.01.

Results: 600 women were included, and 354 (59%) were exposed to at least one DRP. The most frequent DRPs were no administration of the prescribed medication, lack of prescription of a medication, although the indication was clear, and ineffectiveness (unknown reason). In patients exposed to DRP, the average length of hospital stay after labour was 5.4 (S.D. 3.6) days versus 4.4 (S.D. 3.3) days in patients non-exposed to DRP ($p = 0.0001$). The period (in days) to achieve blood pressure control after labour was 4.5 (S.D. 3.5) 3.5 (S.D. 3.2), respectively ($p = 0.0001$). There were no deaths during the study.

Conclusion and Relevance: Drug-related problems significantly increased the length of hospital stay in postpartum women with a history of preeclampsia.

Keywords: Drug-related Problems, Length of Hospital Stay, Postpartum, Preeclampsia.

Introduction

Clinical trials are amongst the main methods to identify the efficacy and safety of drugs before marketing. However, for ethical reasons, pregnant and breastfeeding women are frequently excluded from such studies, which makes it essential to carry out additional research in order to assess the pharmacotherapy used in this group [1,2].

Hypertensive diseases represent the most common complications during pregnancy, mainly preeclampsia, which worsens maternal and perinatal morbidity and mortality outcomes [3,4,5]. Preeclampsia - a condition characterized by systemic vascular endothelial dysfunction - is associated with high levels of markers of endothelial damage in the serum, as well as impaired vascular homeostasis. Its maternal complications include renal failure, liver failure, HELLP syndrome, pulmonary edema, central nervous system damage, among other complications, and rarely death [4,6,7].

Thereby, these patients are considered at high risk, even if hospitalized. Moreover, the use of drugs in this population is intensified, which leads to an increase in drug-related problems (DRPs), such as side effects [2]. Also, since normalization of blood pressure in pregnant women does not occur immediately after giving birth, the length of hospital stay and exposure to DRPs are both increased during puerperium [6,8,9, 10,11].

A DRP is defined as an event or circumstance involving the pharmacotherapy that interferes or may interfere in undesired health outcomes [12]. From a clinical perspective, such concept aims especially at addressing pharmacotherapy towards the solution of problems, leading to its optimization [12,13,14,15]. Although it is believed that DRPs may negatively affect morbidity and mortality outcomes, there is hardly any evidence that these events affect morbidity and mortality outcomes of pregnant or postpartum women [15,16,17,18,19]. Thus, the aim of this study is to determine the influence of drug-related problems on length of hospital stay of postpartum women with preeclampsia.

Methods

Design, location and study duration

A prospective cohort study was conducted at high-risk wards of two teaching maternity hospitals in Aracaju and Maceió, Brazil, from June to November 2016.

Study sample and patient selection

Postpartum women diagnosed with preeclampsia who stayed in either hospital for 24 hours or more and used at least one medication during hospital stay were included. Exclusion criteria were the following: diagnosis of diabetes mellitus and/or HELLP syndrome.

Data collection

Data were daily and prospectively obtained by a pharmacist (A.S.G), and two resident pharmacists previously trained for data collection. Active search was performed in patient's medical records and – whenever necessary – patient's clinical interviews were performed to confirm current symptoms. Additionally, a structured questionnaire developed by the researchers - based on the pregnant woman's national guideline and adapted from the literature - was used [20]. In order to update clinical information, all medical records were reviewed in a daily basis during the follow-up period. The following variables were considered: age, ethnicity, gestational age, previous pregnancies, previous abortions, gestational age at childbirth, main diagnosis, number of prescribed drugs and medication use during hospitalization.

Identification of Drug-Related Problems

The DRPs were identified by three previously trained pharmacists and checked by an independent researcher in the first 72 hours after labor. Moreover, a Problem-Oriented Medical Record designed to identify DRPs was developed and pilot-tested by the research team. In order to categorize the DRPs, the PCNE classification system (version 8.01) was used.

Sample size

Study sample size calculation was based on local length of hospital stay, which is 5.1 days. Thus, a minimum sample of 514 subjects (257 per group) would provide 0.90 power to detect a mean (SD) difference of 1.0 (3,5) day in length of stay between both groups, which is significant for α of 0.05 and for a two-tailed test.

Primary outcomes

In this study, the primary outcome was length of hospital stay.

Secondary outcome

The secondary outcome was time necessary (in days) to achieve blood pressure (BP) control after labour. Following the American College of Obstetricians and Gynecologists recommendation, hypertension complicating pregnancy, including postpartum, is defined as a systolic blood pressure (SBP) of 140 mmHg or greater, and/or a diastolic blood pressure (DBP) of 90 mmHg or greater on 2 or more measurements at least 4 hours apart. Severe hypertension is defined as SBP of 160 mmHg or greater, and/or DBP of 110 mmHg or greater on 2 or more measurements repeated at a short interval (minutes) [21].

The patient was considered not having a controlled blood pressure when SBP was 140 mmHg or greater, and/or DBP was 90 mmHg or greater on 2 or more measurements in a 24h period (one day) [21].

Statistical analysis

Data analysis was performed using the SPSS software (version 12). Data are described as frequencies and percentages or mean $\pm$ SD, and median, as appropriate. The Kolmogorov-Smirnov test was used to test normality in continuous variables. Data were compared between the groups of patients using Chi-square tests for categorical variables, independent two sample T-test for normally distributed continuous variables, and Mann-Whitney, and Kruskal-Wallis Test for continuous variables with non-normal distribution.

Ethical aspects

All patients were previously informed about the aims and nature of the research and gave written consent before inclusion in the cohort study, which was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Sergipe, Brazil, under the CAE number: 55217416.1.1001.5546. Patients under 18 years were required to have parental consent to participate in the present study.

Results

A total of 600 pregnant women were enrolled in the study. The mean age of 27.4 (SD= 7,8) years, minimum and maximum ages of 13 and 45 years, respectively. The mean SBP was 146 mmHg, and DBP was 88 mmHg. The most prescribed drugs were: dipyron (83%), methyldopa (80%), oxytocin (55%), dimethicone (51%), magnesium sulphate (33%), hydralazine (29%), scopolamine (21%), captopril (20%), acetaminophen (19%), nifedipine (18%), diclofenac (16%) and ferrous sulphate (14%). All patients received antenatal care during time of pregnancy.

The univariate analysis of sociodemographic and clinical parameters in relation to the length of hospital stay (LOS) of postpartum women, in Table 1, indicates gestational age below 37 weeks, cesarean delivery, and the presence of DRPs as predictor factors in increasing the average period of hospitalization by approximately one day. The presence of DRPs was not associated with gestational age ($p=0.095$) or delivery type ($p=0.172$), known risk factors for extended postpartum LOS [22].

The use of more than five medications during postpartum presented association with LOS. In the present study, it was used a cut-off point of 5 drugs per patient, according to the definition of polypharmacy used in previous studies with pregnant women [2,23]. Polypharmacy was not associated with DRPs ($p=0.369$). Doses and frequencies of antihypertensive agents were collected, but there was no association between these and the outcomes of interest.

[Insert Table 1]

Similarly, the time necessary to achieve BP control was increased by the presence of DRPs ($p = 0.0001$), and the use of more than five medications in approximately one day (Table 2).

[Insert Table 2]

The body mass index did not present any correlation with the length of hospital stay (Pearson correlation coefficient = 0.003, $p = 0.954$), as well as with time needed to achieve BP control ($r = -0.001$, $p = 0.986$).

The PCNE.V.8.01 types of DRPs did not influence the the length of hospital stay and the time needed to achieve BP control ($p=0.992$ and $p=0.403$, respectively). The main types of DRPs were “drug not taken/administered at all”, “no drug prescribed but clear indication” and “therapy failure” (“lack of drug effectiveness”), which represented more than 80% of all DRPs identified. Subsequently, the DRPs were grouped into three categories: indication, effectiveness and safety. A logistic

regression analysis was then performed in order to verify the association between these categories and LOS. Types of DRPs are listed in (Table 4).

[Insert Table 4]

Furthermore, the variables that were most strongly correlated with LOS (DRPs, polypharmacy, gestational age less than 37 weeks and cesarean section) and the patients' age were analyzed using multiple logistic regression. Thus, it was observed that LOS was influenced by (a) deliveries that occurred at less than 37 weeks, (b) effectiveness DRPs and (c) DRPs related to BP control (which also included safety DRPs). While the puerperal women who gave birth at less than 37 weeks had an Odds Ratio of 1.34 (95% CI: 1.15-.56), women exposed to an effectiveness DRP had an Odds Ratio of 3.73 (95% CI: 1.87-7.46), and women exposed to a DRP related to BP control had an Odds Ratio of 2.73 (95% CI: 1.43-5.19).

[Insert Table 3]

None of the patients died while the study was carried out. In addition, no medication was either related to the increase of LOS or time needed to achieve BP control ($p=0.724$ and $p=0.255$, respectively).

Discussion

Although DRPs are common in pregnant women, determining their prevalence during postpartum hospitalization is unprecedented, according to our knowledge, and its consequences prior to this study were unknown.

The relationship amongst DRPs and the worsening of postpartum outcomes was relevant, as well as naturally associated with the use of five medications during postpartum hospitalization. In the literature, the evidence of negative impact of DRPs on morbidity and mortality outcomes are, overall, considerably limited [17,24]. Nonetheless, observational studies and experimental studies designed to assess the effect of interventions focused on the prevention and resolution of DRPs confirm the widely accepted notion that such problems provoke serious damage to patients' health as well as the rise in the costs related to healthcare [25, 26].

Considering all types of pregnant patients, few studies claim that the average length of hospital stay is higher in primiparous women, and in those with high body mass index values [27,28]. However, in a cross-sectional study performed with more than 57,000 puerperal women in the United States submitted to cesarean section,

Blumenfeld *et al.* [29] did not confirm the association with the first pregnancy and longer period of hospitalization. In the present study, such parameters showed no association with the investigated outcomes. Nevertheless, we analysed body mass index as a continuous variable since none of the pregnant included presented body mass index superior to 40.

Analytical studies performed in postpartum women with preeclampsia identified influence of body mass index at the beginning of pregnancy, age and gestational age on time needed to achieve BP control [6,8,30]. Such studies, however, did not include all types of interferences related to hypertension during pregnancy.

Although the association between the length of hospital stay and the use of more than five drugs after labour could suggest excessive medication as a causal factor, the direction of this association is still to be determined. The longer period of hospitalization – as a consequence of worse patient prognosis/more severe diseases - may also be a causal factor in the increasing number of prescribed drugs.

Captopril was the only drug specifically related to DRPs, in most cases, it was ineffective to control BP. Captopril is contraindicated during the second and third trimesters of pregnancy in Brazil, and during breast feeding infant risk cannot be ruled out [31]. However, it's considered a safe and effective treatment for severe postpartum hypertension [32]. In our study, patients using captopril had a higher risk of DRPs, RR 1.3 (1.1 – 1.6), $p=0.003$: 40 women experienced no effect of drug treatment and 6 were exposed to its adverse drug reactions.

A cautious approach is recommended for managing women with postpartum hypertension, based on antihypertensive medications to control blood pressure and, eventually, pain management drugs and oxytocin [33]. We observed that length of stay among women exposed to DRPs related to antihypertensives or pain management drugs was significantly longer.

In our study, given ineffectiveness of treatment was a recorded DRP and it was associated to longer LOS, patients who used more medications and had a longer hospital stay to control their BP could be indistinctly recorded as having a DRP that prolonged the hospitalization. However, only DRPs that manifested during the first 72 hours were considered; thus, DRPs that actually were one of the possible consequences of a longer hospitalization could not be considered as a cause of it. Furthermore, even though the direction of this association has not been clarified

within the literature, most studies consider polypharmacy as a predictor of increasing length of hospital stay [34,35].

The fact that no specific DRP was individually related with the worsening of primary outcomes does not imply that the presence of a given DRP cannot extend the length of postpartum hospital stay. Indeed, it should be taken into consideration that most DRPs were of three types, and the presence of one of these types - “drug not taken/administered at all”, “no drug prescribed but clear indication ” and “therapy failure (reason unknown)” – may decisively affect morbidity outcomes. The same cannot be hypothesised when analyzing the individual importance of medications on outcomes, taking into account that their distribution was more heterogeneous.

Conclusion and Relevance

The presence of drug-related problems and gestational age below 37 weeks significantly influenced the analysed morbidity outcomes: the time needed to achieve blood pressure control and the length of hospital stay in postpartum women diagnosed with preeclampsia; however, DRPs were more strongly associated with longer hospital stays. Therefore, our findings suggest that multidisciplinary strategies associated with prevention and resolution of these drug related problems may reduce the aforementioned events.

Acknowledgments

We furthermore thank Neyva Roberta Ribeiro da Silva, Suellen Wise da Silva Bispo, Maria das Gracas Leopardi Gonçalves for helpful comments during the development of this research.

Author Contributions

Conceptualization: Aline Santana Goes, Alex Santana Oliveira, Tâmara Natasha Gonzaga de Andrade, Alfredo Dias de Oliveira Filho.

Data curation: Aline Santana Goes, Alex Santana Oliveira, Tâmara Natasha Gonzaga de Andrade, Bárbara Manuella Cardoso Sodré Alves.

Formal analysis: Sabrina Joany Felizardo Neves, Alfredo Dias de Oliveira Filho.

Funding acquisition: Aline Santana Goes, Alfredo Dias De Oliveira Filho

Investigation: Aline Santana Goes, Alex Santana Oliveira, Tâmara Natasha Gonzaga De Andrade, Bárbara Manuella Cardoso Sodré Alves,

Methodology: Aline Santana Goes, Alfredo Dias De Oliveira Filho

Project administration: Aline Santana Goes, Julia Maria Gonçalves Dias, Divaldo Pereira De Lyra Júnior, Alfredo Dias De Oliveira Filho

Resources: Aline Santana Goes, Alfredo Dias De Oliveira Filho.

Software: Aline Santana Goes, Sabrina Joany Felizardo Neves, Alfredo Dias De Oliveira Filho.

Supervision: Julia Maria Gonçalves Dias, Divaldo Pereira De Lyra Júnior, Alfredo Dias De Oliveira Filho.

Validation: Julia Maria Gonçalves Dias, Divaldo Pereira De Lyra Júnior, Alfredo Dias De Oliveira Filho.

Visualization: Aline Santana Goes, Alfredo Dias De Oliveira Filho

Writing - original draft: Aline Santana Goes, Alex Santana Oliveira, Tâmara Natasha Gonzaga de Andrade, Bárbara Manuella Cardoso Sodré Alves, Alfredo Dias de Oliveira Filho.

Writing - review & editing: Aline Santana Goes, Alex Santana Oliveira, Tâmara Natasha Gonzaga de Andrade, Bárbara Manuella Cardoso Sodré Alves, Alfredo Dias de Oliveira Filho.

References

- [1]. Sinclair SM, Miller RK, Chambers C, Cooper EM. Medication Safety During Pregnancy: Improving Evidence-Based Practice. *J Midwifery Womens Health*. 2016; 61(1): 52-67. doi:10.1111 / jmwh.12358
- [2]. De Oliveira AD, Vieira AES, Da Silva RC, Neves SJF, Gama TAB, Lima RV, Oliveira WR, Dias JMD. Adverse drug reactions in high-risk pregnant women: A prospective study. *Saudi Pharm J*. 2017; 25 (7): 1073-7 doi: 10.1016 / j.jsps.2017.01.005
- [3]. Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV. Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. *Obstet Gynecol*. 2012; 120 (5): 1029-36. doi: <http://10.1097/AOG.0b013e31826d60c5>
- [4]. Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol*. 2010; 116(6): 1302–9. doi: 10.1097 / AOG.0b013e3181fdfb11
- [5]. Creanga AA, Berg CJ, Syverson C, Seed K, Bruce FC, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United States, 2006–2010. *Obstet Gynecol*. 2015; 125(1): 5-12. doi: 10.1097 / AOG.0000000000000564
- [6]. Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A and Abassi ZA. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. *Front. Physiol*. 2018. 9:973. doi: 10.3389/fphys.2018.00973
- [7]. Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res*. 2008. 75(1):1–8. doi: 10.1016/j.mvr.2007.04.009
- [8]. Ferrazzani S, De Carolis S, Pomini F, Testa AC, Mastromarino C, Caruso A. The duration of hypertension in the puerperium of preeclamptic women: relationship with renal impairment and week of delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171(2): 506-12.

- [9]. Yattinamani BP, Shyamala G, Lavanya R. Postpartum Recovery Trends in Women with Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Clin Outcomes Manag.* 2017; 24(2): 1-5.
- [10]. Firoz T, Melnik T. Postpartum evaluation and long-term implications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011; 25 (4):549 –61
- [11]. Bramham K, Nelson-Piercy C, Brown MJ, Chappell LC. Postpartum management of hypertension. *BMJ.* 2013; 346(25): f894
doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f894>
- [12]. Mikami Y , Takagi K , Itaya Y , Ono Y , Matsumura H , Takai Y , et al. Post-partum recovery course in patients with gestational hypertension and pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40 (4): 919-25. doi: 10.1111 / jog.12280.
- [13]. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation (2017) Classification for Drug related problems V 8.01. PCNE Classification, 10pp. https://www.pcne.org/upload/files/215_PCNE_classification_V8-01.pdf.
- [14]. Blix HS, Viktil KK, Mger TA, Reikvam A. Characteristics of drug-related problems discussed by hospital pharmacists in multidisciplinary teams. *Pharm World Sci.* 2006; 28 (3): 152-8 doi: 10.1007 / s11096-006-9020-z
- [15]. Lenssen R , Heidenreich A , Schulz JB , Trautwein C , Fitzner C , Jaehde U , et al. Analysis of drug-related problems in three departments of a German University hospital. *Int J Clin Pharm.* 2016; 38 (1): 119-26. doi: 10.1007 / s11096-015-0213-1.
- [16]. Smedberg J, Bråthen M, Waka MS, Jacobsen AF, Gjerdalen G, Nordeng H. Medication use and drug-related problems among women at maternity wards-a

cross-sectional study from two Norwegian hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016; 72 (7): 849-57. doi: 10.1007 / s00228-016-2042-0

[17]. Fernández-Llimós F, Tuneu L, Baena MI, Garcia-Delgado A, Faus MJ. Morbidity and mortality associated with pharmacotherapy. Evolution and current concept of drug-related problems. *Curr Pharm Des*. 2004; 10 (31): 3947-67

[18]. Huiskes VJ, Burger DM, van den Ende CH, van den Bemt BJ. Effectiveness of medication review: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Fam Pract*. 2017; 18(1): 5. doi: 10.1186 / s12875-016-0577-x

[19]. Hanlon JT, Lindblad CI, Gray SL. Can clinical pharmacy services have a positive impact on drug-related problems and health outcomes in community-based older adults? *Am J Geriatr Pharmacother*. 2004; 2 (1): 3-13. doi:10.1016/s1543-5946(04)90002-5.

[20]. Kassirer JP. Imperatives, expediency, and the new diagnosis. *Diagnosis*. 2014;1(1):11–12. doi: 10.1515/dx-2013-0004. PMID: 29539968.

[21]. American College of Obstetricians and Gynecologists: Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013; 122:1122–1131. doi: 10.1097 /01.AOG.0000437382.03963.88

[22]. Van Otterloo L, Connelly C, Gould J, Abreo A, Main E. Mothers at Risk: Factors Affecting Maternal Postpartum Length of Stay. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2018 Oct/Dec;32(4):303-314. doi: 10.1097/JPN.0000000000000342.

[23]. Haas DM, DJ Marsh, Dang DT, et al. Prescription and Other Medication Use in Pregnancy. *Obstet Gynecol* . 2018; 131 (5): 789-798. doi: 10.1097 / AOG.00000000000002579

- [24]. Murtaza G, Khan MY, Azhar S, Khan SA, Khan TM. Assessment of potential drug–drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. *Saudi Pharm J*. 2016; 24(2): 220–25. doi: 10.1016 / j.jsps.2015.03.009
- [25]. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf*. 2007; 30(5): 379-407. doi:10.2165 / 00002018-200730050-00003
- [26]. Cooper JA, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Bradley MC, Ryan C, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review. *BMJ Open*. 2015; 5(12): e009235. doi: 10.1136 / bmjopen-2015-009235
- [27]. Zhai XB, Tian DD, Liu XY. The role of the clinical pharmacist in reducing mortality in hospitalized cardiac patients: A prospective, nonrandomized controlled trial using propensity score methods. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015; 53 (3): 220-9. doi: 10.5414 / CP202111
- [28]. Pardo Cabello AJ, Del Pozo Gavilán E, Gómez Jiménez FJ, Mota Rodríguez C, Luna Del Castillo Jde D, Puche Cañas E. Drug-related mortality among inpatients: a retrospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016; 72(6):731-6 doi: 10.1007 / s00228-016-2026-0.
- [29]. Coulm B, Blondel B. [Hospital length-of-stay after childbirth in France]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013; 42(1) 76-85. doi: 10.1016/j.jgyn.2012.09.009. PMID: 23062838
- [30]. Mamun AA , Callaway LK , O'Callaghan MJ , Williams GM , JJ Najman , Alati R, et al. Associations of maternal pre-pregnancy obesity and excess pregnancy weight gains with adverse pregnancy outcomes and length of hospital stay. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011; 6(11): 1-9. doi: 10.1186 / 1471-2393-11-62

- [31]. Brown CM, Garovic VD. Drug treatment of hypertension in pregnancy. *Drugs*. 2014 Mar;74(3):283-96. doi: 10.1007/s40265-014-0187-7. PMID: 24554373; PMCID: PMC4558097.
- [32]. Noronha Neto C C, Maia SS, Katz L, Coutinho IC, Souza AR, Amorim MM. Clonidine versus Captopril for Severe Postpartum Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2017 Jan 26;12(1):e0168124. doi: 10.1371/journal.pone.0168124. PMID: 28125624; PMCID: PMC5268489
- [33]. da Silva KDL, Fernandes FEM, de Lima Pessoa T, Lima SIVC, Oliveira AG, Martins RR. Prevalence and profile of adverse drug reactions in high-risk pregnancy: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Jun 11;19(1):199. doi: 10.1186/s12884-019-2321-8. PMID: 31185941; PMCID: PMC6560812.
- [34]. Blumenfeld YJ, El-Sayed YY, Lyell DJ, Nelson LM, Butwick AJ. Risk Factors for Prolonged Postpartum Length of Stay Following Cesarean Delivery. *Am J Perinatol*. 2015; 32(9):825-32. doi: 10.1055 / s-0034-1543953
- [35]. Larson E, Rabkin M, Mbaruku GM, Mbatia R, Kruk ME. Missed Opportunities to Improve the Health of Postpartum Women: High Rates of Untreated Hypertension in Rural Tanzania. *Matern Child Health J*. 2017; 21(3):407-413 doi: 10.1007 / s10995-016-2229-0

Table 1. Relation of sociodemographic and clinical parameters with time (days) of postpartum hospitalization in puerperal women diagnosed with preeclampsia, from June to November 2016. Aracaju/SE, Maceió/AL, Brazil, 2016.

Variable	n (%)	mean (S.D.) length of hospitalization (days)	median length of hospitalization (days)	P
Age (years)				
≥35	118 (19.6%)	5.6 (4.5)	4.0	0.914 ^a
<35	481 (80.3%)	4.9 (3.2)	4.0	
Ethnicity				
Native-Brazilian	1 (0.16%)	9.0	-	0.411 ^c
White non-Hispanic	10 (1.6%)	5.0 (4.5)	5.0	
Hispanic/Latino	581 (96.8%)	5.0 (3.5)	4.0	
African-Brazilian	8 (1.3%)	5.6 (4.9)	3.5	
Gestational age (weeks)				
<37	97 (16.2%)	6.7 (3.8)	5.0	0.0001 ^a
≥37	503(83.8%)	4.5 (2.9)	4.0	
Type of delivery				
Cesarean	387 (64.5%)	5.4 (3.8)	5.0	0.000 ^a
Normal	213 (35.5%)	4.4 (2.6)	4.0	
Number of medicines				
<5	199 (33.2%)	3.4 (1.5)	3.0	0.0001 ^b
≥5	401 (66.8%)	5.9 (3.9)	5.0	
DRP				
Yes	354 (59.0%)	5.4 (3.6)	5.0	0.0001 ^b

No	246 (41.0%)	4.4 (3.3)	4.0
a. Mann-Whitney Test			
b. T-test			
c. Kruskal-Wallis Test			
S.D.: Standard Deviation			

Table 2. Relation of sociodemographic and clinical parameters with time (days) required for the control of postpartum blood pressure in puerperal women diagnosed with preeclampsia, from June to November 2016, Aracaju/SE, Maceió/AL, Brazil, 2016.

Variable	n (%)	mean (S.D.) time to blood pressure control (days)	median time to blood pressure control (days)	P
Age (years)				
≥35	118 (19.6%)	4.5 (4.4)	3.0	0.831 ^a
<35	481 (80.3%)	3.9 (3.2)	3.0	
Ethnicity				
Native-Brazilian	1 (0.16%)	8	-	0.407 ^c
White non-Hispanic	10 (1.6%)	3.9 (4.6)	3.0	
Hispanic/Latino	581 (96.8%)	4.0 (3.4)	3.0	
African-Brazilian	8 (1.3%)	4.9 (4.7)	2.5	
Gestational age (weeks)				
<37	97 (16.2%)	6.6 (4.7)	4.0	0.0001 ^a
≥37	503(83.8%)	3.5 (2.9)	3.0	
Type of delivery				
Cesarean	387 (64.5%)	4.4 (3.8)	4.0	0.001 ^a
Normal	213 (35.5%)	3.4 (2.6)	3.0	
Number of medicines				
<5	199	2.4 (1.5)	2.0	0.0001 ^b

	(33.2%)			
≥5	401 (66.8%)	4.8 (3.9)	4.0	
DRP				
Yes	354 (59.0%)	4.5 (3.5)	4.0	0.0001 ^b
No	246 (41.0%)	3.5 (3.2)	3.0	

a. Mann-Whitney Test

b. T-test

c. Kruskal-Wallis Test

S.D.: Standard Deviation

Table 3. Multivariate analysis for LOS in women hospitalized with preeclampsia in the postpartum period, from June to November 2016, Aracaju/SE, Maceió/AL, 2016.

Variables	OR	95% CI	Wald	p
Gestational				
Age < 37 weeks	1.34	1,15-1,56	14,95	0.000
Safety				
No	1			
Yes	0.59	0.25-1.37	1.49	0.222
Effectiveness				
No	1			
Yes	3.73	1,87-7,46	13.97	0.000
DRPs related to BP control				
No	1			
Yes	2.73	1.43-5.19	9,44	0.002
Age	0,982	0.942-1.02	0.780	0.377

CI: confidence interval
OR: odds ratio

Table 4. Problems associated with DRPs as per PCNE classification system version 8.1.

Code	Detailed classification	n (%)
P1.1	No effect of drug treatment/ therapy failure	142 (25.4)
P1.2	Effect of drug treatment not optimal	27 (4.8)
P1.3	Untreated symptoms or indication	308 (55.0)
P2.1	Adverse drug event (possibly) occurring	63 (11.3)
P3.1	Problem with cost-effectiveness of the treatment	0 (0)
P3.2	Unnecessary drug-treatment	17 (3.0)
P3.3	Unclear problem/complaint. Further clarification necessary	3 (0.5)

Table 5. Use of antihypertensive drugs and manifestaion of drug-related problems during postpartum length of stay of puerperal women diagnosed with preeclampsia

Antihypertensive drugs	Drug-Related Problem		RR (CI)	p
	Yes	No		
	n(%)	n(%)		
Captopril				
0	46 (13%)	14 (5.7%)	1.3 (1.1 – 1.6)	0.003
1	308 (87%)	232 (94.3%)		
Losartana				
0	29 (8.2%)	12 (4.9%)	1.2 (0.9 – 1.5)	0.114
1	325 (91.8%)	232 (95.1%)		
Hidralazina				
0	40 (11.3%)	18 (7.3%)	1.1 (0.9 – 1.4)	0.104
1	314 (88.7%)	228 (92.7%)		
Nifedipino				
0	54 (15.3%)	32 (13.0%)	1.0 (0.0 – 1.3)	0.440
1	300 (84.7%)	214 (87.0%)		
Metildopa				
0	272 (76.8%)	198 (80.5%)	0.8 (0,60 – 1.2)	0.286
1	82 (23.2%)	48 (19.5%)		

Table 6. Length of stay among patients exposed and not exposed to DRPs related to the main drug classes used in puerperal women diagnosed with preeclampsia

Drug Classes	LoS among patients exposed to at least 1 DRP related to the drug class		LoS among patients not exposed to DRPs		p
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	
Antihypertensives	258	5.42 (4.0)	246	4.54 (3.0)	0.006
Pain management drugs	331	5.37 (3.8)	245	4.59 (3.0)	0.005
Iron replacement drugs	40	4.70 (2.3)	246	4.59 (3.0)	0.750
Oxytocin					



4.2 CAPÍTULO 2: FATORES DE RISCO PARA O TEMPO DE INTERNAÇÃO PÓS-PARTO EM MULHERES COM PRÉ-ECLÂMPSIA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Aline Santana GOES¹, M.D., Alex Santana OLIVEIRA¹, M.D., Rafaella Oliveira Santos SILVA¹, PhD., Divaldo Pereira de LYRA Júnior¹, Alfredo Dias de OLIVEIRA FILHO^{1,2}, PhD.

1. Laboratório de Pesquisa e Ensino em Farmácia Social, Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE, Brasil.
Endereço: Cidade Universitária “Prof. José Aloísio Campos”, Jardim Rosa Elze, São Cristóvão, CEP: 49100-000, Brasil.
2. Núcleo de Estudos em Farmacoterapia, Escola de Enfermagem e Farmácia (EENFAR), Universidade Federal de Alagoas, Maceió, SE, Brasil. Endereço: Campus A. C. Simões Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins - Maceió - AL, CEP: 57072-970.

Declaração de conflito de interesses: Os autores relatam não haver conflitos de interesse.

Autor correspondente:

Laboratório de Pesquisa e Ensino em Farmácia Social, Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE, Brasil.

Endereço: Cidade Universitária “Prof. José Aloísio Campos”, Jardim Rosa Elze, São Cristóvão, CEP: 49100-000, Brasil.

A / C Alfredo Dias de Oliveira Filho.

E-mail: alfredo.dias@pq.cnpq.br / adidas1@hotmail.com

RESUMO

FATORES DE RISCO PARA O TEMPO DE INTERNAÇÃO PÓS-PARTO EM MULHERES COM PRÉ-ECLÂMPsia: REVISÃO SISTEMÁTICA.

Autor: Aline Santana Goes 2022.

Objetivo: realizar uma revisão sistemática para identificar fatores de risco para o tempo de internação pós-parto em mulheres com pré-eclâmpsia **Métodos:** uma busca sistemática foi realizada nas bases de dados *CINAHL*, *Cochrane Library*, *Embase*, *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS)* (via *VirtualHealth Library - VHL*), *PubMed*, *Scopus*, and *Web of Science*. para artigos publicados até dezembro de 2021. Para identificação dos artigos foram utilizados descritores do “*Medical Subject Headings*” (MeSH) e palavras texto para “Pré-Eclâmpsia”, “Length of stay” e “Postpartum”. Os descritores foram adaptados para cada base de dados e combinados por meio de operadores booleanos (OR e AND). Foram incluídos estudos de coorte e caso - controle que: apresentaram população de pacientes com síndromes hipertensivas na gestação, abordaram o tempo de internação como desfecho e foram publicados em inglês, português ou espanhol

Resultados: Foram encontrados 2242 artigos na busca inicial, dos quais quatro preencheram os critérios de inclusão. Os principais fatores de risco para o aumento do tempo de internação foram: presença de Ascite ($p < 0,001$), parto cesáreo ($p < 0,0001$), presença de PFTs manifestado ($p = 0,0001$), pressão arterial diastólica acima de 10mmHg ($p = 0,006$) e tempo de tratamento com $MgSO_4$ ($p = 0,014$). Todos os estudos incluídos apresentaram delineamento de coorte, com qualidade metodológica geral considerada boa.

Conclusão: Nesta revisão sistemática dois fatores de risco merecem destaque: a via de parto cesáreo e os PFTs. Esses fatores podem ser utilizados futuramente para aprofundar a análise de risco de puérperas hospitalizadas e sugerem níveis de alerta para a equipe de cuidados assistenciais neste grupo de pacientes com adaptação de protocolos e desenvolvimento de intervenções para abordagem do evento em questão.

Palavras-chave: Tempo de internação; parto cesáreo; problemas farmacoterapêuticos; puérperas; pré-eclâmpsia

ABSTRACT

RISK FACTORS FOR LENGTH OF HOSPITAL STAY IN POSTPARTUM WOMEN WITH PREECLAMPSIA: A SYSTEMATIC REVIEW.

Author: Aline Santana Goes 2022.

Aim of the study: to conduct a systematic review in order to identify risk factors for the length of hospital stay in postpartum women with pregnancy-induced hypertensive disorders. **Methods:** a systematic search was performed in the databases CINAHL, Cochrane Library, Embase, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) (via VirtualHealth Library - VHL), PubMed, Scopus, and Web of Science for articles published until December 2021. To identify the articles, "Medical Subject Headings" (MeSH) descriptors and keywords for "Preeclampsia", "Length of stay" and "Postpartum" were used. The descriptors were adapted for each database and combined using Boolean operators (OR and AND). Cohort and case-control studies were included if: presented a population of patients with hypertensive disorders during pregnancy, addressed length of stay as an outcome and were published in English, Portuguese or Spanish. **Results:** the initial search retrieved about 2,242 articles, of which four met the inclusion criteria. The main risk factors for the increase in length of hospital stay were: presence of ascites ($p<0.001$), cesarean delivery ($p<0.0001$), manifestation of drug-related problems ($p=0.0001$), diastolic blood pressure above 10mmHg ($p=0.006$) and treatment time with MgSO₄ ($p=0.014$). All included studies presented a cohort design, with an overall methodological quality classified as good. **Conclusion:** in this systematic review, two risk factors are highlighted: the cesarean delivery and manifestation of drug-related problems. These factors may be used in future studies to strengthen the risk analysis of hospitalized postpartum women, suggesting alert levels for the healthcare team with adaptation of protocols and development of interventions to address the event concerned.

Keywords: Length of stay; cesarean delivery; drug-related problems; postpartum women; preeclampsia.

INTRODUÇÃO

As doenças hipertensivas da gestação representam a causa mais comum de morbimortalidade materno-fetal¹ podendo ser representada em quatro categorias 1) pré-eclâmpsia/ eclâmpsia; 2) hipertensão gestacional; 3) hipertensão crônica; e 4) pré-eclâmpsia/ variantes de eclâmpsia sobrepostas à hipertensão². Destas merece atenção a Pré-eclâmpsia, doença hipertensiva que se manifesta na mulher gestante na vigésima semana de gestação e afeta pelo menos 5% de todas as gestações no mundo³.

Considerada a terceira causa de mortalidade materna no mundo e a primeira no Brasil⁴, a pré-eclâmpsia caracteriza-se de acordo com NHBPEP (National High Blood Pressure Education Program 2000) como pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg^{5,6}, presença de cefaleia, turvação visual, dor abdominal, exames laboratoriais alterados como plaquetopenia, elevação de enzimas hepáticas, comprometimento renal, edema pulmonar, distúrbios visuais e cerebrais, com ou sem a presença de proteinúria⁷.

Assim, acredita-se que o tratamento definitivo para pré-eclâmpsia seja o parto, independente da escolha da via de parto, porém há controvérsias, pois observa-se em alguns casos a continuidade do quadro hipertensivo nessas pacientes⁸. A intensificação do uso de medicamentos para controle da pressão arterial, a utilização de medicamentos para dor podem levar possivelmente um maior risco da paciente apresentar um Problema Farmacoterapêutico (PFT), por consequência observa-se um prolongamento do tempo de internação dessas pacientes^{9,10,11}.

No entanto, parte da evidência que existe é limitada por meio de estudos observacionais que podem sofrer vieses. Da mesma forma, os fatores que são identificados a partir de um único estudo ou hospital como sendo importantes para prever tempo de internação podem ser influenciados pela prática médica local dentro desse estudo ou simplesmente ser achados casuais¹².

Portanto, informações sobre os fatores que predizem o tempo de internação identificadas em vários estudos podem fornecer evidências robustas para pesquisas futuras e suporte na prática clínica no manejo com essas pacientes. O objetivo desta revisão foi identificar fatores de risco para o tempo de internação pós-parto em mulheres com pré-eclâmpsia.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com a declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*)¹³. O protocolo deste estudo foi registrado no PROSPERO com o nº CRD 42022300635.

Fonte de dados e estratégia de busca

Para responder a seguinte pergunta de pesquisa “Quais os fatores de risco para o tempo de internação pós-parto em mulheres com pré-eclâmpsia?”, uma busca abrangente da literatura foi conduzida nas bases de dados *CINAHL*, *Cochrane Library*, *Embase*, *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS)* (via *VirtualHealth Library - VHL*), *PubMed*, *Scopus*, and *Web of Science*. para artigos publicados até dezembro de 2021. Para identificação dos artigos foram utilizados descritores do “*Medical Subject Headings*” (MeSH) e palavras texto para “Pré-Eclâmpsia”, “Length of stay” e “Postpartum”. Os descritores foram adaptados para cada base de dados e combinados por meio de operadores booleanos (OR e AND). A estratégia de busca completa para todas as bases, encontra-se no **APÊNDICE 1**.

Seleção dos estudos

Foram incluídos estudos de coorte e caso-controle que: (a) apresentaram população de pacientes com síndromes hipertensivas na gestação; (b) abordaram o tempo de internação como desfecho; e (c) foram publicados em inglês, português ou espanhol.

Nesta revisão sistemática foram excluídos: (a) artigos indexados repetidamente em dois ou mais bancos de dados; (b) artigos que não apresentam resumos ou texto completo; (c) resumo publicado em anais de congresso; carta para o editor; comentário; estudo qualitativo; estudo misto (estudo quantitativo e qualitativo); (d) revisão da literatura; revisão integrativa; revisão de escopo; revisão sistemática com ou sem metanálise; visão geral das revisões sistemáticas com ou sem meta-análise; e (e) capítulo de livro, dissertação e tese

Dois revisores (A.S.G e A.S.O) selecionaram os resultados da pesquisa de forma independente e conduziram a triagem manual dos títulos potencialmente relevantes, posteriormente os resumos e, por fim, texto completo. Os textos

selecionados após leitura completa tiveram suas referências analisadas a fim de identificar estudos potencialmente relevantes. Os artigos indexados repetidamente em dois ou mais bancos de dados foram considerados apenas uma vez. As divergências entre os revisores foram analisadas e resolvidas por um terceiro revisor (R.O.S.S).

Para avaliação dos títulos e resumos foi utilizado o Programa Ryyan QCRI que proporciona a organização dos trabalhos e garantir uma qualidade maior para o estudo. O referido sistema trata-se de um aplicativo da web totalmente gratuito desenvolvido pelo QCRI (Qatar Computing Research Institute) que auxilia os autores de revisões sistemáticas a criar análises, colaborar, manter o tempo e obter sugestões para inclusão de artigos de forma rápida, fácil e agradável.

Extração de dados

As informações extraídas incluíram: autores, ano de publicação, país, desenho do estudo, duração, local, características dos participantes, fatores de risco para o tempo de internação pós-parto em mulheres com pré-eclâmpsia.

Avaliação da qualidade

Para avaliação da qualidade dos estudos foi utilizado o instrumento a escala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS)¹⁴ foi empregada para avaliar a seleção de coortes, a comparabilidade do desenho do estudo e a adequação da avaliação dos resultados e acompanhamento. A escala usa um sistema de estrelas para premiar os estudos da mais alta qualidade até nove estrelas. Dois revisores (A.S.G e A.D.O.F) realizaram de forma independente a avaliação da validade. Todas as discrepâncias foram resolvidas por consenso entre os dois avaliadores.

RESULTADOS

Seleção dos estudos

A busca inicial nas bases de dados selecionadas identificou 2242 estudos. Destes quatro^{10,15,16,17} estudos atenderam aos critérios de inclusão. A Figura 1 ilustra o processo de seleção e o número de artigos excluídos em cada etapa desta revisão sistemática.

<INSERIR FIGURA 1>

Características dos estudos

Os estudos selecionados foram realizados em três continentes: Ásia (n=1)¹⁶, África (n=1)¹⁵ e América Latina (n=2)^{10,17}. Todos os estudos incluídos apresentaram delineamento metodológico de coorte^{10,15,16,17}. O tamanho amostral dos estudos variou de 98 a 600 pacientes. No que se refere ao cenário hospitalar, todos os estudos foram realizados em maternidades locais de referência, duas das quais eram maternidades de ensino. Em dois dos estudos^{15,17} as pacientes admitidas apresentavam pré-eclâmpsia grave e em um dos estudos as pacientes apresentavam diagnóstico de eclâmpsia¹⁶.

<INSERIR TABELA 1>

As pacientes dos estudos selecionados apresentaram idade média variando entre 23,4 e 27,4 anos^{10,15,16,17}, e idade gestacional mínima de 33,18 semanas, tendo a maioria das pacientes atingido 37 semanas ou mais de gestação^{10,15,16,17}. Os principais fatores de risco para o aumento do tempo de internação pós-parto foram: Presença de Ascite¹⁵ o estudo demonstra que em 53,5% dos casos investigados as pacientes que apresentaram ascite tiveram um aumento de 5,4 (DP=0,39) para 7,7 (DP=0,52) dias; $p<0,0001$; Parto cesáreo^{10,17} dois dos estudos que compuseram a amostra identificaram a via de parto cesáreo como fator de risco, o estudo de Amorin *et al.* (2014) pretendia avaliar a associação entre o tipo de parto e as complicações maternas em pacientes com pré-eclâmpsia grave, observou-se neste estudo que a taxa total de partos cesáreos foi de 68% (341) de uma amostra de 500 pacientes, dessas 249 pacientes (50%) com tratamento eletivo e 92 (18,4%) cesarianas intraparto nessa pacientes o tempo de internação pós-parto acima de 7 dias (RR=2,33; IC95%: 1,72-3,16; $p<0,0001$). No estudo de Goes *et al.* (2021), foi observado que a via de parto cesário também mostrou ser um fator de risco para aumento do tempo de internação valor de $p = 0.0001$, no entanto, no modelo ajustado pós análise multivariada, a variável “tipo de parto” não se manteve associada ao tempo de internação pós-parto.

Ainda como fator de risco, no estudo citado foi encontrado que a presença de PFTs manifestado aumentou o tempo de internação das pacientes de 4,4 (DP=3,3) para 5,4 (DP=3,6) dias $p=0,0001$, que mulheres exposta a PFTs de efetividade apresentaram um Odds Ratio de 3.73 (95% CI: 1.87–7.46), e mulheres expostas a

PFTs relacionado ao controle da Pressão Arterial apresentaram um Odds Ratio de 2.73 (95% CI: 1.43–5.19), no mesmo estudo outro fator de risco observado foi a idade gestacional < 37 semanas revelando um Odds Ratio de 1.34 (95% CI: 1.15–0.56) mostrando-se como um fator de risco para aumento do tempo de internação pós-parto¹⁰.

Em um dos artigos da presente revisão o estudo conta com a participação de 98 pacientes que foram divididos em dois grupos classificados em: tempo de permanência hospitalar de curta duração n= 33 (1- 3 dias) e tempo de permanência hospitalar de longa duração n=65 (quatro dias ou mais)¹⁶. Uma paciente (3,03%) no grupo de curta duração e dez pacientes (15,38%) apresentaram um histórico de tratamento com medicamentos anti-hipertensivos antes do parto (p = 0,049)¹⁶. Quanto aos parâmetros bioquímicos e de hematologia observou-se níveis alterados de fibrinogênio (p=0,048), ureia (p=0,05), ALT (p=0,035), AST (p=0,040) e tempo de internação pós-parto acima de 3 dias¹⁶. A proporção de pacientes que receberam tratamento com terapia de MgSO₄ (p= 0,014)¹⁶ foi superior no grupo de longa duração. De forma parecida, o grupo de longa duração apresentou níveis de pressão arterial diastólica acima de 10mmHg (p=0,006)¹⁶.

Avaliação da qualidade metodológica

Quanto aos resultados da avaliação da qualidade, todos os estudos eram coortes e apresentaram média de oito estrelas, indicando boa qualidade metodológica (**APÊNDICE 2**).

DISCUSSÃO

A identificação de fatores de risco que afetam o tempo de internação de puérperas com pré-eclâmpsia torna-se cada vez mais importante, uma vez que isto leva à adaptação de protocolos e desenvolvimento de intervenções para abordagem do evento em questão.

À medida que as pacientes são acometidas por esses transtornos hipertensivos com ênfase para pré-eclâmpsia, o número de intervenções realizadas, a necessidade do uso de medicamentos, o parto precoce e a escolha da via de parto se relacionarão de algum modo com o aumento na permanência dessas pacientes nas unidades hospitalares. No entanto, há poucas evidências sobre quais fatores podem aumentar o tempo de internação dessas pacientes. Assim, os fatores de

risco identificados nesta revisão podem tanto possibilitar o desenvolvimento de instrumentos preditivos quanto orientar eventuais intervenções.

Os estudos incluídos^{10,15,16,17} foram realizados em países em desenvolvimento, nos quais a incidência de mulheres com pré-eclâmpsia e eclâmpsia é geralmente mais elevada, seja por maior exposição a fatores de risco para pré-eclâmpsia seja por dificuldades de acesso aos cuidados pré-natais.^{18,19} Apesar dessa origem comum em países com níveis de desenvolvimento aproximados, características importantes como a idade média das pacientes e a idade gestacional não foram diferentes daquelas observadas em estudos com mulheres com pré-eclâmpsia realizados em países desenvolvidos, o que pode permitir uma maior generalização dos achados observados no presente estudo¹⁹.

De modo geral, parto cesáreo, presença de PFT, diagnóstico de ascite pré-parto, pressão arterial diastólica elevada (acima de 100mmHg) e prolongamento do uso de MgSO₄ podem aumentar em mais de 10% o tempo de internação pós-parto. Contudo, considerando fatores metodológicos tais como a realização de cálculos para definição dos tamanhos amostrais, o tamanho final da amostra e a variabilidade na população, além de achados como a magnitude do aumento do tempo de internação, os principais fatores de risco associados a este desfecho, foram (a) a via de parto cesárea em detrimento da via de parto normal e (b) a presença de ao menos um problema farmacoterapêutico (PFTs)^{10,17}.

A escolha do parto cesáreo é bastante comum em gestantes com pré-eclâmpsia²⁰. Em uma metanálise sobre estudos de prevalência de pré-eclâmpsia observou-se que esta via de parto ocorreu em 50% dos partos (proporção, 0,50; IC 95%, 0,40-0,60)²¹. A influência do parto cesáreo, especialmente não-eletivo, sobre o aumento do tempo de internação pós-parto é conhecida²¹. Em um estudo com 210 mulheres com pré-eclâmpsia, Li e colaboradores (2021), observaram médias de tempos de internação pós-parto de 3,4 e 5,8 dias pós-parto normal e pós-parto cesáreo, respectivamente²².

No estudo de Amorim e colaboradores (2015)¹⁷, foram identificadas complicações associadas ao parto cesáreo – tais como hemorragia pós-parto, necessidade de transfusão sanguínea e elevação excessiva da pressão arterial – que ajudam a explicar o prolongamento da internação pós-parto.

O controle de cada uma dessas complicações pode levar dias, elevando também o risco de óbito e os custos de internação²³. Um aspecto importante não

relatado neste estudo diz respeito à maior utilização de anti-inflamatórios não-esteroidais após o parto cesáreo, causada pela necessidade de controlar a dor pós-operatória, que pode se fazer presente em até 80% das pacientes²⁴.

O controle inadequado da dor pós-cesárea pode afetar negativamente a amamentação e está associado com um aumento dos casos de depressão pós-parto²⁵. Por outro lado, a eficácia pós-cesárea de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) é vastamente apoiada por evidência científica e conhecida no âmbito clínico: em revisão sistemática realizada por Zeng e colaboradores (2016), concluiu-se – após avaliação dos resultados de 22 ensaios clínicos aleatorizados – que os AINEs usados nesse contexto reduziam significativamente os escores de dor, o consumo de opioides e a sedação, embora não reduzisse os episódios de náusea ou vômitos entre aquelas pacientes que não usaram AINEs. Assim, o uso dessa classe de fármacos encontra não apenas justificativa clínica, como também é bastante frequente entre estas pacientes²⁶.

Contudo, a interferência negativa dos AINEs sobre a efetividade dos anti-hipertensivos no controle da pressão arterial é conhecida há décadas^{27,28}. Em estudo retrospectivo de utilização de medicamentos com mais de 500.000 pacientes com hipertensão e hipertensão resistente, Hwang, Dave e Smith (2018) identificaram os AINEs e o paracetamol entre os medicamentos que mais interferiram no controle pressórico de pacientes tratados com anti-hipertensivos. Isto provavelmente implica na dificuldade do controle da PA entre as mulheres pós-cesárea pré-eclâmpsia tratadas com anti-hipertensivos tais como nifedipino, captopril, furosemida, entre outros²⁹.

O parto cesáreo também foi inicialmente um fator de risco para prolongamento da internação no estudo de Goes *et al.* (2021), contudo, este fator não foi considerado após análise multivariada. Após esta análise, o principal fator de risco para prolongamento da internação pós-parto foi a presença de pelo menos um PFT, especialmente PFTs de efetividade¹⁰.

Em uma proporção significativa das pacientes expostas a PFT, o anti-hipertensivo de escolha não foi suficiente para controlar a PA, levando a um aumento do tempo de internação proporcional ao tempo gasto para atingir tal meta terapêutica. PFTs de segurança, manifestados pela presença de reações adversas que podem exigir novas condutas e maior tempo de observação podem, por sua vez, levar ao aumento do tempo de internação. No estudo em questão, 11,3% das

pacientes experimentaram ao menos uma reação adversa a medicamentos. Um outro aspecto de interesse está relacionado à presença diclofenaco e paracetamol entre os medicamentos mais usados por estas pacientes¹⁰. Por fim, a maioria das pacientes no estudo de Goes e colaboradores (2021) usou mais de cinco medicamentos, um achado que é preditivo do aumento do tempo de internação^{30,31}.

A idade gestacional das pacientes não foi algo explorado nos estudos incluídos, porém no estudo de Goes et al. (2021), as pacientes que apresentaram idade gestacional menor que 37 semanas tiveram um tempo de internação mais prolongado¹⁰. Sabe-se que as pacientes que apresentam pré-eclâmpsia tendem a ter o parto antecipado devido aos possíveis riscos para as pacientes^{32,33}. Preconiza-se que se chegue até a 37ª semana gestacional sendo acompanhada e monitorada pela equipe de cuidados assistenciais, nessa fase os riscos para o feto são menores, atenuando a prematuridade dos indivíduos³⁴. Estudo realizado por Melo e colaboradores (2009) com pacientes com diagnóstico de pré-eclâmpsia grave observou que 59,7% das pacientes, no momento do parto, apresentaram idade gestacional inferior a 37 semanas, sendo 23,3% com idade gestacional inferior a 32 semanas³⁵.

O estudo de Moroy *et al.* (2007), que determinou quais variáveis estão associadas ao tempo de internação pós-parto em pacientes com eclâmpsia, concluiu que as pacientes que apresentavam aumento da pressão diastólica tinham uma longa permanência hospitalar¹⁶. Outros estudos demonstram que os distúrbios hipertensivos permanecem após o parto, e muitas vezes surgem novamente nos pós-parto^{8,36}. Recomenda-se que essas pacientes sejam monitoradas com maior frequência no hospital por 72 horas após o parto, uma vez que é nesse período que os eventos adversos podem ocorrer^{37,38,39,40}.

Houve, ainda, aumento no tempo de internação em pacientes que realizaram tratamento mais prolongado com MgSO₄¹⁶. O sulfato de magnésio (MgSO₄) é o fármaco escolhido para prevenir convulsões na pré-eclâmpsia, por ser seguro e ter baixo custo de acordo com a recomendação da Organização Mundial da Saúde^{41,42}. No estudo de Moroy e col. (2007), adotou-se o Regime de Zuspan, no qual se preconiza que as doses de sulfato de magnésio sejam realizadas por até 24 horas. Porém alguns estudos demonstram que a redução ao tempo de exposição a esse medicamento – de 24 horas para 12h ou 6h – pode reduzir o tempo de monitoramento, cateterismo e o tempo de internação dessas pacientes^{43,44,45,46}.

Os resultados da presente pesquisa trazem como fatores de risco o histórico de tratamento com anti-hipertensivo ($p=0,049$)¹⁶, ainda nesse estudo observou-se que parte das pacientes já apresentavam hipertensão crônica antes da gestação, um fato importante a considerar, pacientes que são diagnosticadas com pré-eclâmpsia fazem uso de medicamentos anti-hipertensivos ainda na gestação^{34,47}. Um coorte retrospectivo realizado por Van Ortello, *et al.* (2018)⁴⁸ que menciona pacientes com hipertensão crônica que fazem uso de medicamentos como preditor para permanências longas em unidades hospitalares.

Os parâmetros bioquímicos das pacientes mostraram-se como um fator de risco para o tempo de internação para as pacientes do grupo de longa permanência¹⁶. A pré eclâmpsia é uma das formas de hipertensão na gestação, seu diagnóstico se dá quando há presença ou não de proteinúria e elevação de níveis pressóricos a partir da vigésima semana de gestação além de dados clínicos, se faz necessário o monitoramento de parâmetros laboratoriais por meio da avaliação da função renal, enzimas hepáticas, hemograma, lactato desidrogenase (LDH), bilirrubinas, proteínas e creatinina urinárias⁴⁹. No estudo de Cavalli *et al.* (2014) as características clínicas, biofísicas, laboratoriais e ultrassonográficas de 419 gestantes foram avaliados os resultados demonstraram que os valores de ácido úrico, ureia, creatinina, AST, ALT proteinúria total e LDH foram mais elevados nas pacientes que apresentavam pré-eclâmpsia, porém o estudo não avaliou o tempo de internação dessas pacientes⁵⁰.

A publicação de Magriples *et al.* (2019), por sua vez, identifica a ascite como fator de risco para prolongamento da internação pós-parto. Na literatura científica, esta associação tem sido abordada principalmente por meio da publicação de relatos de caso, o que torna o estudo de coorte em questão especialmente relevante para a consideração deste evento como um fator de risco^{51,52}. A incidência de ascite em mulheres com pré-eclâmpsia grave é de cerca de 21%, e está associada a maior média de pressão sistólica e diastólica, e maior incidência de síndrome HELLP⁵³. Embora, para o tratamento da ascite, a paracentese seja um procedimento mais seguro que o uso de diuréticos, e seja capaz de reduzir consideravelmente o tempo de internação hospitalar, o seu uso naturalmente implicará em um tempo de recuperação do procedimento e observação por parte da equipe de cuidados⁵⁴.

Este estudo apresenta pontos fortes e limitações. Para o nosso conhecimento, esta é a primeira revisão a investigar os fatores de risco para

aumento do tempo de internação nestas pacientes. Além disto, foram incluídos apenas estudos de caso controle e coorte, cujos delineamentos metodológicos são os mais adequados para identificação de fatores de risco; a qualidade dos estudos foi avaliada por uma ferramenta desenvolvida e amplamente utilizada para esta finalidade; além dos artigos publicados em língua inglesa, foram considerados também aqueles publicados em português ou espanhol; e por fim, foram utilizadas todas as principais bases de busca da literatura científica em saúde.

Entre as limitações, deve-se considerar o número de artigos que não foram obtidos na íntegra, totalizando 11 artigos. O presente estudo também não incluiu uma busca na literatura cinzenta, nem a análise do risco de viés dos artigos incluídos, apesar da avaliação com a ferramenta NOS.

Implicações para a pesquisa e a prática

Este estudo contribuiu para a identificação de fatores de risco relacionados ao aumento do tempo de internação pós-parto em mulheres pré-eclâmpsia, sendo tais fatores abordados em estudos realizados em hospitais de referência e hospitais de ensino. O conhecimento sobre os fatores de risco identificados no presente estudo e suas relações e consequências pode orientar futuramente equipes de saúde para otimização dos processos de trabalho, atualização de protocolos, com foco na redução e monitoramento no tempo de internação dessas pacientes.

CONCLUSÃO

Nesta revisão sistemática conseguimos identificar nove possíveis fatores de risco para o tempo de internação de mulheres puérperas com pré-eclâmpsia. Dentro desses fatores elegíveis dois merecem destaque: a via de parto cesáreo e os PFTs. Sugere-se que esses fatores podem ser utilizados futuramente para aprofundar a análise de risco de puérperas hospitalizadas e apontarem níveis de alerta para a equipe de cuidados assistenciais neste grupo de pacientes com adaptação de protocolos e desenvolvimento de intervenções para abordagem do evento em questão.

REFERÊNCIAS

1. Garovic, V. D., White, W. M., Vaughan, L., Saiki, M., Parashuram, S., Garcia-Valencia, O., ... & Mielke, M. M. (2020). Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(18), 2323-2334.
2. Sutton, A. L., Harper, L. M., & Tita, A. T. (2018). Hypertensive disorders in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, 45(2), 333-347.
3. Hogan, M. C., Foreman, K. J., Naghavi, M., Ahn, S. Y., Wang, M., Makela, S. M., ... & Murray, C. J. (2010). Maternal mortality for 181 countries, 1980–2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. *The lancet*, 375(9726), 1609-1623.
4. Silva, B. G. C. D., Lima, N. P., Silva, S. G. D., Antúnez, S. F., Seerig, L. M., Restrepo-Méndez, M. C., & Wehrmeister, F. C. (2016). Mortalidade materna no Brasil no período de 2001 a 2012: tendência temporal e diferenças regionais. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 19, 484-493.
5. Cunningham, F. G., Leveno, K. J., Bloom, S. L., Spong, C. Y., & Dashe, J. S. (2014). *Williams obstetrics*, 24e. New York, NY, USA: Mcgraw-hill.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2013). Task Force on Hypertension in Pregnancy Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 122(5), 1122-1131.
7. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. (2017). Pré-eclâmpsia nos seus diversos aspectos. *FEBRASGO*, 8(1), 1-56.
8. Katsi, V., Skalis, G., Vamvakou, G., Tousoulis, D., & Makris, T. (2020). Postpartum hypertension. *Current Hypertension Reports*, 22(8), 1-11.
9. Ahmed, R., Dunford, J., Mehran, R., Robson, S., & Kunadian, V. (2014). Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(18), 1815-1822.
10. Goes, A. S., Oliveira, A. S., de Andrade, T. N. G., Alves, B. M. C. S., Neves, S. J. F., Dias, J. M. G., ... & de Oliveira Filho, A. D. (2021). Influence of drug-related problems on length of hospital stay of women with a history of preeclampsia: A multicenter study. *Pregnancy Hypertension*, 27, 8-13.
11. Sinclair, S. M., Miller, R. K., Chambers, C., & Cooper, E. M. (2016). Medication safety during pregnancy: improving evidence-based practice. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 61(1), 52-67.
12. Seaton, S. E., Barker, L., Jenkins, D., Draper, E. S., Abrams, K. R., & Manktelow, B. N. (2016). What factors predict length of stay in a neonatal unit: a systematic review. *BMJ open*, 6(10), e010466.

13. Moher, D. (2009). Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. *PLoS Med*, 6(7), e1000097-6.
14. Wells, G. A., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. (2000). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.
15. Mbonyizina, C., Ntirushwa, D., Bazzett-Matabele, L., Ntsumbumuyange, D., Rulisa, S., & Magriples, U. (2019). Point of care ultrasound: does the presence of ascites in severe pre-eclampsia correlate with poor maternal and neonatal outcome?. *Tropical Medicine & International Health*, 24(8), 1018-1022.
16. Moroy, P., Ustunyurt, E., Tapisiz, O. L., Tuncay, G., Aytan, H., Ustunyurt, O. B., ... & Mollamahmutoglu, L. (2007). Factors influencing the postpartum length of hospital stay in eclamptic women. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 46(4), 410-413.
17. Amorim, M. M., Katz, L., Barros, A. S., Almeida, T. S., Souza, A. S. R., & Faúndes, A. (2015). Maternal outcomes according to mode of delivery in women with severe preeclampsia: a cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 28(6), 654-660.
18. Abalos, E., Cuesta, C., Carroli, G., Qureshi, Z., Widmer, M., Vogel, J. P., ... & WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. (2014). Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 121, 14-24.
19. Bartal, M. F., & Sibai, B. M. (2020). Eclampsia in the 21st century. *American journal of obstetrics and gynecology*.
20. Linhares, J. J., Macêdo, N. M. Q., Arruda, G. M. A. D., Vasconcelos, J. L. M., Saraiva, T. D. V., & Ribeiro, A. F. (2014). Factors associated with mode of delivery in women with pre-eclampsia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 36, 259-263.
21. Shrestha, D. B., Budhathoki, P., Malbul, K., Katwal, S., Jha, S. K., Prajapati, R., ... & Baral, G. (2021). Prevalence, Risk Factors and Outcome of Pregnancy induced Hypertension in Nepal: A Meta-Analysis of Prevalence Studies. *Journal of Nepal Health Research Council*, 19(2), 221-229.
22. Li, C., Gou, W., Liu, J., Liu, D., Li, X., & Chen, Q. (2022). Length of stay in the ward following a preeclamptic pregnancy. *Journal of Human Hypertension*, 36(2), 201-206.

23. Laveriano, W. R. V., & Redondo, C. E. N. (2013). Obstetric outcomes in the second birth of women with a previous caesarean delivery: a retrospective cohort study from Peru. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 35, 148-152.
24. Karlström, A., Engström-Olofsson, R., Norbergh, K. G., Sjöling, M., & Hildingsson, I. (2007). Postoperative pain after cesarean birth affects breastfeeding and infant care. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 36(5), 430-440.
25. Marcus, H., Gerbershagen, H. J., Peelen, L. M., Aduckathil, S., Kappen, T. H., Kalkman, C. J., ... & Stamer, U. M. (2015). Quality of pain treatment after caesarean section: Results of a multicentre cohort study. *European journal of pain*, 19(7), 929-939.
26. Zeng, A. M., Nami, N. F., Wu, C. L., & Murphy, J. D. (2016). The analgesic efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) in patients undergoing cesarean deliveries: a meta-analysis. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 41(6), 763-772.
27. Kshirsagar, N. A., Thatte, U. M., & Dalvi, S. S. (1985). Effects of NSAIDs on blood pressure and interactions with antihypertensive agents. *Indian Heart Journal*, 37(5), 326-330.
28. MacFarlane, L. L., Orak, D. J., & Simpson, W. M. (1995). NSAIDs, antihypertensive agents and loss of blood pressure control. *American Family Physician*, 51(4), 849-856.
29. Hwang, A. Y., Dave, C. V., & Smith, S. M. (2018). Use of prescription medications that potentially interfere with blood pressure control in new-onset hypertension and treatment-resistant hypertension. *American journal of hypertension*, 31(12), 1324-1331.
30. Blumenfeld, Y. J., El-Sayed, Y. Y., Lyell, D. J., Nelson, L. M., & Butwick, A. J. (2015). Risk factors for prolonged postpartum length of stay following cesarean delivery. *American journal of perinatology*, 32(09), 825-832.
31. Larson, E., Rabkin, M., Mbaruku, G. M., Mbatia, R., & Kruk, M. E. (2017). Missed opportunities to improve the health of postpartum women: high rates of untreated hypertension in rural Tanzania. *Maternal and child health journal*, 21(3), 407-413.
32. Mazzoni, A., Althabe, F., Liu, N. H., Bonotti, A. M., Gibbons, L., Sánchez, A. J., & Belizán, J. M. (2011). Women's preference for caesarean section: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BJOG: an international journal of obstetrics & gynaecology*, 118(4), 391-399.
33. Wu, S. W., & Zhang, W. Y. (2021). Effects of Modes and Timings of Delivery on Feto-Maternal Outcomes in Women with Severe Preeclampsia: A Multi-

- Center Survey in Mainland China. *International Journal of General Medicine*, 14, 9681.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de Gestação de Alto Risco [recurso eletr nico] / High-risk pregnancy manual. 1  edic o – 2022 – **versão preliminar**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022
 35. Melo, B. C. P. D., Amorim, M. M. R., Katz, L., Coutinho, I., & Veríssimo, G. (2009). Perfil epidemiológico e evolu o clínica pós-parto na pr -ecl mpsia grave. *Revista da Associa o M dica Brasileira*, 55, 175-180.
 36. Magee, L., & Von Dadelszen, P. (2013). Prevention and treatment of postpartum hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
 37. Podymow, T., & August, P. (2010). Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*, 29(3), 294-300.
 38. Goel, A., Maski, M. R., Bajracharya, S., Wenger, J. B., Zhang, D., Salahuddin, S., ... & Rana, S. (2015). Epidemiology and mechanisms of de novo and persistent hypertension in the postpartum period. *Circulation*, 132(18), 1726-1733.
 39. Hauspurg, A., Ying, W., Hubel, C. A., Michos, E. D., & Ouyang, P. (2018). Adverse pregnancy outcomes and future maternal cardiovascular disease. *Clinical cardiology*, 41(2), 239-246.
 40. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2013). Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 122(5), 1122-1131.
 41. Smith, J. M., Lowe, R. F., Fullerton, J., Currie, S. M., Harris, L., & Felker-Kantor, E. (2013). An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for pre-eclampsia and eclampsia management. *BMC pregnancy and childbirth*, 13(1), 1-11.
 42. World Health Organization. (2011). WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia.
 43. Unwaha, E. A., Bello, F. A., Bello, O. O., & Oladokun, A. (2020). Intravenous magnesium sulfate in the management of severe pre-eclampsia: A randomized study of 12-hour versus 24-hour maintenance dose. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 149(1), 37-42.
 44. Jana, N., Dasgupta, S., Das, A. K., Santra, D., & Samanta, B. (2013). Experience of a low-dose magnesium sulfate regimen for the management of eclampsia over a decade. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 122(1), 13-17.

45. Anjum, S., Goel, N., Sharma, R., Mohsin, Z., & Garg, N. (2016). Maternal outcomes after 12 hours and 24 hours of magnesium sulfate therapy for eclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 132(1), 68-71.
46. Yifu, P., Lei, Y., Yujin, G., Xingwang, Z., & Shaoming, L. (2020). Shortened postpartum magnesium sulfate treatment vs traditional 24h for severe preeclampsia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hypertension in Pregnancy*, 39(2), 186-195.
47. Malachias, M. V. B. (2016). 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial: apresentação. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 107, XV-XIX.
48. Van Otterloo, L., Connelly, C., Gould, J., Abreo, A., & Main, E. (2018). Mothers at risk: factors affecting maternal postpartum length of stay. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*, 32(4), 303-314.
49. Obstetricians, A. (2013). Gynecologists. *Hypertension in pregnancy. Report of the American college of obstetricians and gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol*, 122(5), 1122.
50. Martinez, N. F., Filgueira, G. C. D. O., Machado, J. D. S. R., Santos, J. E. T. D., Sandrim, V. C., Duarte, G., & Cavalli, R. D. C. (2014). Características clínicas e laboratoriais de gestantes com pré-eclâmpsia versus hipertensão gestacional. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 36, 461-466.
51. Lima, F. A. S., Lopes, C. D. B., Chaves, V. J., & Azevedo, V. N. D. G. (2006). Hidropsia fetal não imune associada à pré-eclâmpsia: relato de caso. *Revista Paraense de Medicina*, 20(2), 65-68.
52. Muñoz, L. M. T., Molano, D. P. S., Trejos, M. P., Méndez, F. B., & Benavides, L. F. M. (2022). Ascitis masiva secundaria a preeclampsia severa: reporte de caso. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetrícia*, 68(1).
53. Suriya, J. Y., Keepanasseril, A., Manikandan, K., Maurya, D. K., Veena, P., & Soundara Raghavan, S. (2017). Maternal ascites an independent prognostic factor in severe preeclampsia: a matched cohort study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 296(1), 63-68.
54. Sharzehi, K., Jain, V., Naveed, A., & Schreibman, I. (2014). Hemorrhagic complications of paracentesis: a systematic review of the literature. *Gastroenterology Research and Practice*, 2014.

Figura 1

Figura 1. Fluxograma com o processo de seleção dos estudos

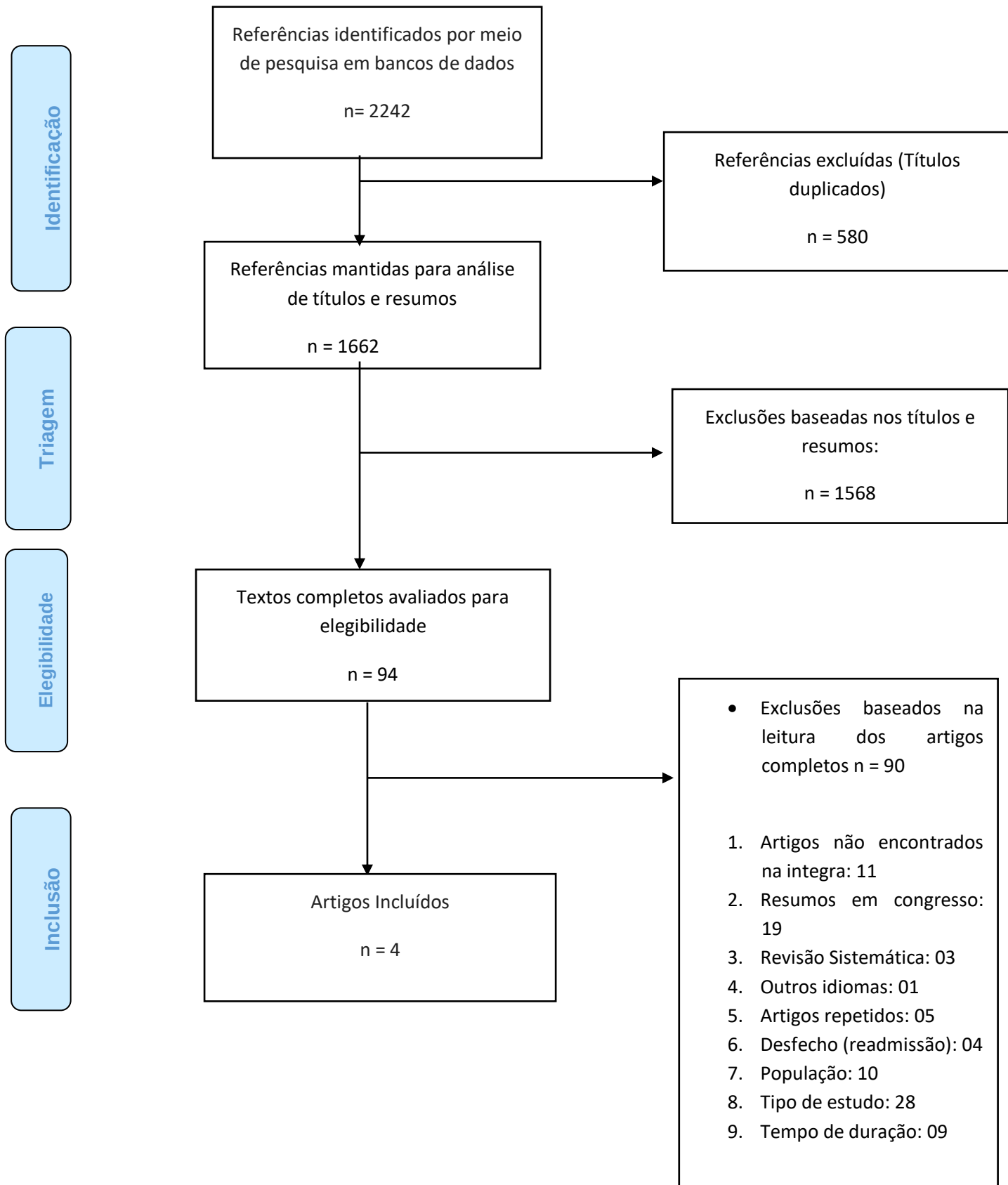


Tabela 1 Características dos estudos que identificaram fatores de risco para tempo de internação

Autor/Ano	Pais	Desenho do estudo	Duração	Local	Tamanho Amostral	Idade (em anos) e idade gestacional (em semanas) das pacientes no momento do parto	Fatores de risco para tempo de internação pós-parto em mulheres com pré-eclâmpsia
Moroy et al, 2007	Turquia	Coorte Retrospectivo	Janeiro De 1998 A Maio De 2003	Zekai Tahir Burak Woman Health Education and Research Hospital, Ankara, Turkey.	98	Idade em anos- 23,88 anos Idade gestacional- 33,18 semanas	- Aumento de PAD (0,006), - Tempo de Tratamento com MgSO4 horas (0,014), - Histórico de tratamento com anti-hipertensivo (0,049), - Níveis alterados de fibrinogênio (0,048), ureia (0,05), ALT (0,035), AST (0,040): - Tempo médio de internação 2,5 para 5,6 dias
Amorin et al, 2014	Brasil	Coorte Prospectiva	Agosto De 2008 A Julho 2009	Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, Pernambuco	500	Idade em anos- 24,7 anos Idade gestacional- 36 semanas	- Cesário- tempo de internação pós-parto acima de 7 dias (RR=2,33; IC95%: 1,72-3,16; p<0,0001). Aumento de 14% no tempo de internação.
Magriples et al, 2019	Kigali, Ruanda	Coorte Prospectivo	Agosto De 2016 A Março De 2017-	Hospital Universitário de Ensino e Muhima District Hospital	112	Idade em anos- 28,95 anos Idade gestacional- 32,88 semanas	- Ascite – Aumento de 5,4 (DP=0,39) para 7,7 (DP=0,52) dias; p<0,0001. Um aumento de 14,2% no tempo de internação
Goes et al, 2021	Brasil	Coorte Prospectiva	Junho De 2016 A Novembro De 2016	Duas Maternidades Escolas Referencias Aracaju e Maceió	600	Idade em anos- 27,4 anos Idade gestacional ≥ 37 semanas	- PRM 4,4 (3,3) para 5,4 (3,6) dias; p=0,0001 – mulheres exposta a PFT de efetividade Odds Ratio of 3.73 (95% CI: 1.87–7.46) e mulheres expostas a PFT que interfere no controle da pressão arterial Odds Ratio of 2.73 (95% CI: 1.43–5.19). Aumento de 12,2% no tempo de internação. - Idade gestacional < 37 semanas Odds Ratio of 1.34 (95% CI: 1.15–0.56) - Cesária – valor de p = 0.0001, no entanto, no modelo ajustado pós análise multivariada, a variável “tipo de parto” não se manteve associada ao tempo de internação pós-parto.

APÊNDICE 1 - Estratégia de busca completa nas bases de dados pesquisadas.

Base	Estratégia de busca
SCOPUS	#1 ALL ("Eclampsia" OR "Eclampsias" OR "Pre-Eclampsia" OR "Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia" OR "Toxemia, Pregnancy" OR "Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis" OR "Edema Proteinuria Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Edema-Proteinuria-Hypertension" OR "Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis" OR "Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria" OR "Hypertension Edema Proteinuria Gestosis" OR "Toxemia Of Pregnancy" OR "Of Pregnancies, Toxemia" OR "Of Pregnancy, Toxemia" OR "Pregnancies, Toxemia Of" OR "Pregnancy, Toxemia Of" OR "Toxemia Of Pregnancies" OR "EPH Complex" OR "EPH Toxemias" OR "EPH Toxemia" OR "Toxemia, EPH" OR "Toxemias, EPH" OR "EPH Gestosis" OR "Gestosis, EPH" OR "Toxemias, Pregnancy" OR "Preeclampsia Eclampsia 1" OR "1, Preeclampsia Eclampsia" OR "1s, Preeclampsia Eclampsia" OR "Eclampsia 1, Preeclampsia" OR "Eclampsia 1s, Preeclampsia" OR "Preeclampsia Eclampsia 1s" OR "Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Proteinuria-Edema-Hypertension" OR "Proteinuria Edema Hypertension Gestosis" OR "Hypertension, Pregnancy-Induced" OR "Hypertension, Pregnancy Induced" OR "Pregnancy-Induced Hypertension" OR "Pregnancy Induced Hypertension" OR "Hypertensions, Pregnancy Induced" OR "Induced Hypertension, Pregnancy" OR "Induced Hypertensions, Pregnancy" OR "Gestational Hypertension" OR "Hypertension, Gestational" OR "Transient Hypertension, Pregnancy" OR "Hypertension, Pregnancy Transient" OR "Pregnancy Transient Hypertension")
	#2 ALL ("Length of Stay" OR "Stay Length" OR "Stay Lengths" OR "Hospital Stay" OR "Hospital Stays" OR "Stay, Hospital" OR "Stays, Hospital" OR "Prolonged stay" OR "Length-of-stay" OR "Admission duration" OR "Admission length")
	#3 ALL ("Postpartum Period" OR "Period, Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium" OR "Post-natal" OR "Postnatal" OR "Post-partum")
	#4 (ALL ("Eclampsia" OR "Eclampsias" OR "Pre-Eclampsia" OR "Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia" OR "Toxemia, Pregnancy" OR "Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis" OR "Edema Proteinuria Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Edema-Proteinuria-Hypertension" OR "Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis" OR "Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria" OR "Hypertension Edema Proteinuria Gestosis" OR "Toxemia Of Pregnancy" OR "Of Pregnancies, Toxemia" OR "Of Pregnancy, Toxemia" OR "Pregnancies, Toxemia Of" OR "Pregnancy, Toxemia Of" OR "Toxemia Of Pregnancies" OR "EPH Complex" OR "EPH Toxemias" OR "EPH Toxemia" OR "Toxemia, EPH" OR "Toxemias, EPH" OR "EPH Gestosis" OR "Gestosis, EPH" OR "Toxemias, Pregnancy" OR "Preeclampsia Eclampsia 1" OR "1, Preeclampsia Eclampsia" OR "1s, Preeclampsia Eclampsia" OR "Eclampsia 1, Preeclampsia" OR "Eclampsia 1s, Preeclampsia" OR "Preeclampsia Eclampsia 1s" OR "Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Proteinuria-Edema-

		<i>Hypertension" OR "Proteinuria Edema Hypertension Gestosis" OR "Hypertension, Pregnancy-Induced" OR "Hypertension, Pregnancy Induced" OR "Pregnancy-Induced Hypertension" OR "Pregnancy Induced Hypertension" OR "Hypertensions, Pregnancy Induced" OR "Induced Hypertension, Pregnancy" OR "Induced Hypertensions, Pregnancy" OR "Gestational Hypertension" OR "Hypertension, Gestational" OR "Transient Hypertension, Pregnancy" OR "Hypertension, Pregnancy Transient" OR "Pregnancy Transient Hypertension")) AND (ALL ("Length of Stay" OR "Stay Length" OR "Stay Lengths" OR "Hospital Stay" OR "Hospital Stays" OR "Stay, Hospital" OR "Stays, Hospital" OR "Prolonged stay" OR "Length-of-stay" OR "Admission duration" OR "Admission length")) AND (ALL ("Postpartum Period" OR "Period, Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium" OR "Post-natal" OR "Postnatal" OR "Post-partum"))</i>
WEB OF SCIENCE	#1	ALL=("Eclampsia" OR "Eclampsias" OR "Pre-Eclampsia" OR "Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia" OR "Toxemia, Pregnancy" OR "Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis" OR "Edema Proteinuria Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Edema-Proteinuria-Hypertension" OR "Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis" OR "Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria" OR "Hypertension Edema Proteinuria Gestosis" OR "Toxemia Of Pregnancy" OR "Of Pregnancies, Toxemia" OR "Of Pregnancy, Toxemia" OR "Pregnancies, Toxemia Of" OR "Pregnancy, Toxemia Of" OR "Toxemia Of Pregnancies" OR "EPH Complex" OR "EPH Toxemias" OR "EPH Toxemia" OR "Toxemia, EPH" OR "Toxemias, EPH" OR "EPH Gestosis" OR "Gestosis, EPH" OR "Toxemias, Pregnancy" OR "Preeclampsia Eclampsia 1" OR "1, Preeclampsia Eclampsia" OR "1s, Preeclampsia Eclampsia" OR "Eclampsia 1, Preeclampsia" OR "Eclampsia 1s, Preeclampsia" OR "Preeclampsia Eclampsia 1s" OR "Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Proteinuria-Edema-Hypertension" OR "Proteinuria Edema Hypertension Gestosis" OR "Hypertension, Pregnancy-Induced" OR "Hypertension, Pregnancy Induced" OR "Pregnancy-Induced Hypertension" OR "Pregnancy Induced Hypertension" OR "Hypertensions, Pregnancy Induced" OR "Induced Hypertension, Pregnancy" OR "Induced Hypertensions, Pregnancy" OR "Gestational Hypertension" OR "Hypertension, Gestational" OR "Transient Hypertension, Pregnancy" OR "Hypertension, Pregnancy Transient" OR "Pregnancy Transient Hypertension")
	#2	ALL=("Length of Stay" OR "Stay Length" OR "Stay Lengths" OR "Hospital Stay" OR "Hospital Stays" OR "Stay, Hospital" OR "Stays, Hospital" OR "Prolonged stay" OR "Length-of-stay" OR "Admission duration" OR "Admission length")
	#3	ALL=("Postpartum Period" OR "Period, Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium" OR "Post-natal" OR "Postnatal" OR "Post-partum")
	#4	#1 AND #2 AND #3
LILACS	#1	(mh:("Eclampsia")) OR (mh:("Pre-Eclampsia")) OR (mh:("Hypertension, Pregnancy Induced")) OR ("Eclampsia" OR "Eclampsias" OR "Pre-Eclampsia" OR "Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia" OR "Toxemia, Pregnancy" OR "Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis" OR "Edema Proteinuria

		Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Edema-Proteinuria-Hypertension" OR "Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis" OR "Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria" OR "Hypertension Edema Proteinuria Gestosis" OR "Toxemia Of Pregnancy" OR "Of Pregnancies, Toxemia" OR "Of Pregnancy, Toxemia" OR "Pregnancies, Toxemia Of" OR "Pregnancy, Toxemia Of" OR "Toxemia Of Pregnancies" OR "EPH Complex" OR "EPH Toxemias" OR "EPH Toxemia" OR "Toxemia, EPH" OR "Toxemias, EPH" OR "EPH Gestosis" OR "Gestosis, EPH" OR "Toxemias, Pregnancy" OR "Preeclampsia Eclampsia 1" OR "1, Preeclampsia Eclampsia" OR "1s, Preeclampsia Eclampsia" OR "Eclampsia 1, Preeclampsia" OR "Eclampsia 1s, Preeclampsia" OR "Preeclampsia Eclampsia 1s" OR "Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Proteinuria-Edema-Hypertension" OR "Proteinuria Edema Hypertension Gestosis" OR "Hypertension, Pregnancy-Induced" OR "Hypertension, Pregnancy Induced" OR "Pregnancy-Induced Hypertension" OR "Pregnancy Induced Hypertension" OR "Hypertensions, Pregnancy Induced" OR "Induced Hypertension, Pregnancy" OR "Induced Hypertensions, Pregnancy" OR "Gestational Hypertension" OR "Hypertension, Gestational" OR "Transient Hypertension, Pregnancy" OR "Hypertension, Pregnancy Transient" OR "Pregnancy Transient Hypertension") AND (mh:("Length of Stay")) OR ("Length of Stay" OR "Stay Length" OR "Stay Lengths" OR "Hospital Stay" OR "Hospital Stays" OR "Stay, Hospital" OR "Stays, Hospital" OR "Prolonged stay" OR "Length-of-stay" OR "Admission duration" OR "Admission length") AND (mh:("Postpartum Period")) OR ("Postpartum Period" OR "Period, Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium" OR "Post-natal" OR "Postnatal" OR "Post-partum") AND (db:("LILACS"))
CINAHL	#1	MH "Eclampsia" OR MH "Pre-Eclampsia" OR MH "Hypertension, Pregnancy Induced" OR TX ("Eclampsia" OR "Eclampsias" OR "Pre-Eclampsia" OR "Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia" OR "Toxemia, Pregnancy" OR "Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis" OR "Edema Proteinuria Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Edema-Proteinuria-Hypertension" OR "Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis" OR "Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria" OR "Hypertension Edema Proteinuria Gestosis" OR "Toxemia Of Pregnancy" OR "Of Pregnancies, Toxemia" OR "Of Pregnancy, Toxemia" OR "Pregnancies, Toxemia Of" OR "Pregnancy, Toxemia Of" OR "Toxemia Of Pregnancies" OR "EPH Complex" OR "EPH Toxemias" OR "EPH Toxemia" OR "Toxemia, EPH" OR "Toxemias, EPH" OR "EPH Gestosis" OR "Gestosis, EPH" OR "Toxemias, Pregnancy" OR "Preeclampsia Eclampsia 1" OR "1, Preeclampsia Eclampsia" OR "1s, Preeclampsia Eclampsia" OR "Eclampsia 1, Preeclampsia" OR "Eclampsia 1s, Preeclampsia" OR "Preeclampsia Eclampsia 1s" OR "Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Proteinuria-Edema-Hypertension" OR "Proteinuria Edema Hypertension Gestosis" OR "Hypertension, Pregnancy-Induced" OR "Hypertension, Pregnancy Induced" OR "Pregnancy-Induced Hypertension" OR "Pregnancy Induced Hypertension" OR "Hypertensions, Pregnancy Induced" OR "Induced Hypertension, Pregnancy" OR "Induced Hypertensions, Pregnancy" OR "Gestational Hypertension" OR "Hypertension, Gestational" OR "Transient Hypertension, Pregnancy" OR "Hypertension, Pregnancy Transient" OR "Pregnancy Transient Hypertension")
	#2	MH "Length of Stay" OR TX ("Length of Stay" OR "Stay Length" OR "Stay Lengths" OR "Hospital Stay" OR "Hospital Stays" OR "Stay, Hospital" OR "Stays, Hospital" OR "Prolonged stay" OR "Length-of-stay" OR "Admission duration" OR "Admission length")

PUBMED	#3	MH "Postpartum Period" OR TX ("Postpartum Period" OR "Period, Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium" OR "Post-natal" OR "Postnatal" OR "Post-partum")
	#4	#1 AND #2 AND #3
	#1	Search: (((("Eclampsia"[MeSH Terms]) OR ("Pre-Eclampsia"[MeSH Terms])) OR ("Hypertension, Pregnancy Induced"[MeSH Terms])) OR ("Eclampsia" OR "Eclampsias" OR "Pre-Eclampsia" OR "Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia" OR "Toxemia, Pregnancy" OR "Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis" OR "Edema Proteinuria Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Edema-Proteinuria-Hypertension" OR "Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis" OR "Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria" OR "Hypertension Edema Proteinuria Gestosis" OR "Toxemia Of Pregnancy" OR "Of Pregnancies, Toxemia" OR "Of Pregnancy, Toxemia" OR "Pregnancies, Toxemia Of" OR "Pregnancy, Toxemia Of" OR "Toxemia Of Pregnancies" OR "EPH Complex" OR "EPH Toxemias" OR "EPH Toxemia" OR "Toxemia, EPH" OR "Toxemias, EPH" OR "EPH Gestosis" OR "Gestosis, EPH" OR "Toxemias, Pregnancy" OR "Preeclampsia Eclampsia 1" OR "1, Preeclampsia Eclampsia" OR "1s, Preeclampsia Eclampsia" OR "Eclampsia 1, Preeclampsia" OR "Eclampsia 1s, Preeclampsia" OR "Preeclampsia Eclampsia 1s" OR "Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Proteinuria-Edema-Hypertension" OR "Proteinuria Edema Hypertension Gestosis" OR "Hypertension, Pregnancy-Induced" OR "Hypertension, Pregnancy Induced" OR "Pregnancy-Induced Hypertension" OR "Pregnancy Induced Hypertension" OR "Hypertensions, Pregnancy Induced" OR "Induced Hypertension, Pregnancy" OR "Induced Hypertensions, Pregnancy" OR "Gestational Hypertension" OR "Hypertension, Gestational" OR "Transient Hypertension, Pregnancy" OR "Hypertension, Pregnancy Transient" OR "Pregnancy Transient Hypertension"))
	#2	Search: ("Length of Stay"[MeSH Terms]) OR ("Length of Stay" OR "Stay Length" OR "Stay Lengths" OR "Hospital Stay" OR "Hospital Stays" OR "Stay, Hospital" OR "Stays, Hospital" OR "Prolonged stay" OR "Length-of-stay" OR "Admission duration" OR "Admission length")
	#3	Search: ("Postpartum Period"[MeSH Terms]) OR ("Postpartum Period" OR "Period, Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium" OR "Post-natal" OR "Postnatal" OR "Post-partum")
	#4	("Eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "hypertension, pregnancy induced"[MeSH Terms] OR ("Eclampsia"[All Fields] OR "Eclampsias"[All Fields] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR "Preeclampsia"[All Fields] OR "Pregnancy Toxemias"[All Fields] OR "Pregnancy Toxemia"[All Fields] OR "toxemia pregnancy"[All Fields] OR "edema proteinuria hypertension gestosis"[All Fields] OR "edema proteinuria hypertension gestosis"[All Fields] OR "gestosis edema proteinuria hypertension"[All Fields] OR ("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR ("hypertension"[All Fields] AND "edema"[All Fields] AND "proteinuria"[All Fields] AND "gestosis"[All Fields])) OR ("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR ("gestosis"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields] AND "edema"[All Fields] AND "proteinuria"[All Fields])) OR ("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR ("hypertension"[All Fields] AND "edema"[All Fields] AND "proteinuria"[All Fields] AND "gestosis"[All Fields])) OR "Toxemia Of Pregnancy"[All Fields] OR ("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR ("pregnancies"[All Fields] AND "toxemia"[All Fields])) OR "of pregnancy toxemia"[All Fields] OR "pregnancies toxemia of"[All Fields] OR "pregnancy toxemia of"[All Fields] OR "Toxemia Of Pregnancies"[All

		Fields] OR "EPH Complex"[All Fields] OR ("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR ("eph"[All Fields] AND "toxemias"[All Fields])) OR "EPH Toxemia"[All Fields] OR "toxemia eph"[All Fields] OR "toxemias eph"[All Fields] OR "EPH Gestosis"[All Fields] OR "gestosis eph"[All Fields] OR ("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR ("toxemias"[All Fields] AND "pregnancy"[All Fields])) OR "Preeclampsia Eclampsia 1"[All Fields] OR "1 preeclampsia eclampsia"[All Fields] OR ("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR ("1s"[All Fields] AND "Preeclampsia"[All Fields] AND "Eclampsia"[All Fields])) OR ("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR ("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR ("Eclampsia"[All Fields] AND "1s"[All Fields] AND "Preeclampsia"[All Fields])) OR ("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR ("Preeclampsia"[All Fields] AND "Eclampsia"[All Fields] AND "1s"[All Fields])) OR ("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR ("proteinuria"[All Fields] AND "edema"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields] AND "gestosis"[All Fields])) OR ("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR ("gestosis"[All Fields] AND "proteinuria"[All Fields] AND "edema"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields])) OR ("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR ("proteinuria"[All Fields] AND "edema"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields] AND "gestosis"[All Fields])) OR "hypertension pregnancy induced"[All Fields] OR "hypertension pregnancy induced"[All Fields] OR "pregnancy-induced hypertension"[All Fields] OR "pregnancy induced hypertension"[All Fields] OR ("hypertension, pregnancy induced"[MeSH Terms] OR ("hypertension"[All Fields] AND "pregnancy induced"[All Fields]) OR "pregnancy-induced hypertension"[All Fields] OR ("hypertensions"[All Fields] AND "pregnancy"[All Fields] AND "induced"[All Fields])) OR "induced hypertension pregnancy"[All Fields] OR ("hypertension, pregnancy induced"[MeSH Terms] OR ("hypertension"[All Fields] AND "pregnancy induced"[All Fields]) OR "pregnancy-induced hypertension"[All Fields] OR ("induced"[All Fields] AND "hypertensions"[All Fields] AND "pregnancy"[All Fields])) OR "Gestational Hypertension"[All Fields] OR "hypertension gestational"[All Fields] OR ("hypertension, pregnancy induced"[MeSH Terms] OR ("hypertension"[All Fields] AND "pregnancy induced"[All Fields]) OR "pregnancy-induced hypertension"[All Fields] OR ("transient"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields] AND "pregnancy"[All Fields])) OR ("hypertension, pregnancy induced"[MeSH Terms] OR ("hypertension"[All Fields] AND "pregnancy induced"[All Fields]) OR "pregnancy-induced hypertension"[All Fields] OR ("hypertension"[All Fields] AND "pregnancy"[All Fields] AND "transient"[All Fields])) OR "Pregnancy Transient Hypertension"[All Fields])) AND ("length of stay"[MeSH Terms] OR ("length of stay"[All Fields] OR "Stay Length"[All Fields] OR "Stay Lengths"[All Fields] OR "Hospital Stay"[All Fields] OR "Hospital Stays"[All Fields] OR "stay hospital"[All Fields] OR "stays hospital"[All Fields] OR "Prolonged stay"[All Fields] OR "length of stay"[All Fields] OR "Admission duration"[All Fields] OR "Admission length"[All Fields])) AND ("Postpartum Period"[MeSH Terms] OR ("Postpartum Period"[All Fields] OR "period postpartum"[All Fields] OR "Postpartum"[All Fields] OR "Postpartum Women"[All Fields] OR "women postpartum"[All Fields] OR "Puerperium"[All Fields] OR "Post-natal"[All Fields] OR "Postnatal"[All Fields] OR "Post-partum"[All Fields]))
EMBASE	#1	('eclampsia'/exp OR 'eclampsia' OR 'eclampsias' OR 'pre-eclampsia'/exp OR 'pre-eclampsia' OR 'pre eclampsia'/exp OR 'pre eclampsia' OR 'preeclampsia'/exp OR 'preeclampsia' OR 'pregnancy toxemias'/exp OR 'pregnancy toxemias' OR 'pregnancy toxemia'/exp OR 'pregnancy toxemia' OR 'toxemia, pregnancy' OR 'edema-proteinuria-hypertension gestosis' OR 'edema proteinuria hypertension gestosis' OR 'gestosis, edema-proteinuria-hypertension' OR

		'hypertension-edema-proteinuria gestosis' OR 'gestosis, hypertension-edema-proteinuria' OR 'hypertension edema proteinuria gestosis' OR 'toxemia of pregnancy' OR 'of pregnancies, toxemia' OR 'of pregnancy, toxemia' OR 'pregnancies, toxemia of' OR 'pregnancy, toxemia of' OR 'toxemia of pregnancies' OR 'eph complex' OR 'eph toxemias' OR 'eph toxemia' OR 'toxemia, eph' OR 'toxemias, eph' OR 'eph gestosis/exp' OR 'eph gestosis' OR 'gestosis, eph/exp' OR 'gestosis, eph' OR 'toxemias, pregnancy' OR 'preeclampsia eclampsia 1' OR '1, preeclampsia eclampsia' OR '1s, preeclampsia eclampsia' OR 'eclampsia 1, preeclampsia' OR 'eclampsia 1s, preeclampsia' OR 'preeclampsia eclampsia 1s' OR 'proteinuria-edema-hypertension gestosis' OR 'gestosis, proteinuria-edema-hypertension' OR 'proteinuria edema hypertension gestosis' OR 'hypertension, pregnancy-induced/exp' OR 'hypertension, pregnancy-induced' OR 'hypertension, pregnancy induced/exp' OR 'hypertension, pregnancy induced' OR 'pregnancy-induced hypertension/exp' OR 'pregnancy-induced hypertension' OR 'pregnancy induced hypertension/exp' OR 'pregnancy induced hypertension' OR 'hypertensions, pregnancy induced' OR 'induced hypertension, pregnancy' OR 'induced hypertension, pregnancy' OR 'gestational hypertension/exp' OR 'gestational hypertension' OR 'hypertension, gestational' OR 'transient hypertension, pregnancy' OR 'hypertension, pregnancy transient' OR 'pregnancy transient hypertension') AND [embase]/lim
	#2	('length of stay'/exp OR 'length of stay' OR 'stay length' OR 'stay lengths' OR 'hospital stay'/exp OR 'hospital stay' OR 'hospital stays' OR 'stay, hospital' OR 'stays, hospital' OR 'prolonged stay' OR 'length-of-stay'/exp OR 'length-of-stay' OR 'admission duration' OR 'admission length') AND [embase]/lim
	#3	('postpartum period'/exp OR 'postpartum period' OR 'period, postpartum' OR 'postpartum'/exp OR 'postpartum' OR 'postpartum women'/exp OR 'postpartum women' OR 'women, postpartum' OR 'puerperium'/exp OR 'puerperium' OR 'post-natal' OR 'postnatal' OR 'post-partum') AND [embase]/lim
	#4	1 or #2 or #3
	COCHRANE	
	#1	MeSH descriptor: [Eclampsia] explode all trees
	#2	MeSH descriptor: [Pre-Eclampsia] explode all trees
	#3	MeSH descriptor: "Hypertension, Pregnancy Induced"
	#4	"Eclampsia" OR "Eclampsias" OR "Pre-Eclampsia" OR "Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia" OR "Toxemia, Pregnancy" OR "Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis" OR "Edema Proteinuria Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Edema-Proteinuria-Hypertension" OR "Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis" OR "Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria" OR "Hypertension Edema Proteinuria Gestosis" OR "Toxemia Of Pregnancy" OR "Of Pregnancies, Toxemia" OR "Of Pregnancy, Toxemia" OR "Pregnancies, Toxemia Of" OR "Pregnancy, Toxemia Of" OR "Toxemia Of Pregnancies" OR "EPH Complex" OR "EPH Toxemias" OR "EPH Toxemia" OR "Toxemia, EPH" OR "Toxemias, EPH" OR "EPH Gestosis" OR "Gestosis, EPH" OR "Toxemias, Pregnancy" OR "Preeclampsia Eclampsia 1" OR "1, Preeclampsia Eclampsia" OR "1s, Preeclampsia Eclampsia" OR "Eclampsia 1, Preeclampsia" OR "Eclampsia 1s, Preeclampsia" OR "Preeclampsia Eclampsia 1s" OR "Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Proteinuria-Edema-Hypertension" OR "Proteinuria Edema Hypertension Gestosis" OR "Hypertension, Pregnancy-Induced" OR "Hypertension, Pregnancy Induced" OR

		"Pregnancy-Induced Hypertension" OR "Pregnancy Induced Hypertension" OR "Hypertensions, Pregnancy Induced" OR "Induced Hypertension, Pregnancy" OR "Induced Hypertensions, Pregnancy" OR "Gestational Hypertension" OR "Hypertension, Gestational" OR "Transient Hypertension, Pregnancy" OR "Hypertension, Pregnancy Transient" OR "Pregnancy Transient Hypertension"
	#5	MeSH descriptor: [Length of Stay] explode all trees
	#6	Length of Stay" OR "Stay Length" OR "Stay Lengths" OR "Hospital Stay" OR "Hospital Stays" OR "Stay, Hospital" OR "Stays, Hospital" OR "Prolonged stay" OR "Length-of-stay" OR "Admission duration" OR "Admission length"
	#7	MeSH descriptor: [Postpartum Period] explode all trees
	#8	Postpartum Period" OR "Period, Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium" OR "Post-natal" OR "postnatal" OR "post-partum"
	9#	#1 or #2 or #3 or #4
	#10	#5 or #6
	#11	#7 or #8
	#12	#9 and #10 and #11

APÊNDICE 2: Avaliação da qualidade dos estudos coorte por meio da Escala Newcastle Ottawa (NOS)

Autor	Delineam ento do estudo	Representativida de dos casos	Seleção		Resultado de interesse não presente no estudo	Comparabilidade		Resultados		Pontuação
			Seleção da coorte não exposta	Apuração da exposição		Baseado em delineamento ou análise	Avaliação do resultado	O acompanhamento foi longo o suficiente para que os resultados ocorressem	Adequação do Acompanham ento de Coortes	
*Moroy et al, 2007	Coorte	*	*	*	*	**	*	*	-	8
*Amorin et al, 2014	Coorte	*	*	*	*	**	*	*	*	9
*Magriples et all, 2019	Coorte	*	*	*	*	**	*	*	-	8
*Goes et all, 2021	Coorte	*	*	*	*	**	*	*	*	9

* Os estudos que pontuaram > 5 estrelas foram considerados de boa qualidade



4.3 CAPÍTULO 3: BEDSIDE MONITORING TO IDENTIFY CLINICALLY MANIFESTED DRUG-RELATED PROBLEMS AND MEDICATION REVIEW FOR INPATIENTS: WHAT A COHORT STUDY ON PUERPERAL WOMEN WITH PREECLAMPSIA COULD TELL US ABOUT THE IMPACT OF PHARMACIST INTERVENTIONS ON LENGTH OF STAY

Aline Santana Goes

Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social (LEPFS), Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE, Brasil

Endereço: Cidade Universitária “Prof. José Aloísio Campos”, Jardim Rosa Elze, São Cristóvão, CEP: 49100-000, Brasil.

E-mail: asgfarmacia@gmail.com

Telefone:+5579998061581

Lucas Tenório Carmo do Nascimento Bezerra

Núcleo de Estudos em Farmacoterapia, Escola de Enfermagem e Farmácia (ESEN FAR), Universidade Federal de Alagoas, Maceió, SE, Brasil.

Endereço: Campus A. C. Simões Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins - Maceió - AL, CEP: 57072-970.

E-mail: lucaastenorio@gmail.com

Telefone: +5582 998017330

Carina Carvalho Silvestre

Grupo de Estudos Interdisciplinar em Cuidado Farmacêutico (GEICF), Instituto de Ciências da Vida, Universidade Federal de Juiz de Fora *campus* Governador Valadares

Endereço: Departamento de Farmácia – Campus Governador Valadares, Rua Manoel Byrro, nº 241 – Bairro Vila Bretas. Governador Valadares/MG – CEP: 35032-620

E-mail: silvestre.carina@ufjf.br/ farm.carina@gmail.com

Telefone: +5533999799007

Divaldo Pereira de Lyra Júnior

Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social (LEPFS), Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE, Brasil.

Endereço: Cidade Universitária “Prof. José Aloísio Campos”, Jardim Rosa Elze, São Cristóvão, CEP: 49100-000, Brasil.

E-mail: lyra_jr@hotmail.com / lepfs.ufs@gmail.com

Telefone: +5579991925577

Alfredo Dias de Oliveira Filho

Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social (LEPFS), Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE, Brasil

Endereço: Cidade Universitária “Prof. José Aloísio Campos”, Jardim Rosa Elze, São Cristóvão, CEP: 49100-000, Brasil.

E-mail: adias@hotmail.com

Telefone: +5582991561951

Declaração de conflito de interesses: Os autores relatam não haver conflitos de interesse.

Autor correspondente:

Laboratório de Pesquisa e Ensino em Farmácia Social, Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE, Brasil.

Endereço: Cidade Universitária “Prof. José Aloísio Campos”, Jardim Rosa Elze, São Cristóvão, CEP: 49100-000, Brasil.

A / C Alfredo Dias de Oliveira Filho.

E-mail: alfredo.dias@pq.cnpq.br / adidas1@hotmail.com

About 15 out of every 100 patients are admitted to intensive care units due to Drug Related Problems (DRPs) [1]. A DRP is commonly known as any event that involves, or is suspected to involve, the patient's drug therapy that may interfere in a desired clinical outcome [2]. Mortality rates related to DRPs are reported to be up to 5.7%, with an average rate of 2.7% [3].

Although the determining factors for the occurrence of DRPs are widely addressed in the scientific literature, little is still known about the magnitude of the manifestation of DRPs on significant hospital outcomes, such as length of stay [1,4,5] Recently, in a study with postpartum women hospitalized with preeclampsia, Goes *et al.* (2021) observed an increased mean time of length of hospital stay - from 4.5 to 5.5 days ($p=0.0001$) - among patients exposed to at least one DRP manifested in the first 72 hours after delivery [5]. This impact varies according to the type of patient and tends to be greater according to the severity of the patient's clinical condition.

About one-third of hospital admissions related to DRPs are preventable, while another 40% are considered possibly avoidable when the Medication Review (MR) is performed [3]. MR is a process in which the healthcare professional, mainly the pharmacist, evaluates patients, their disease and pharmacotherapy while carrying out a consultation [6]. The Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) defines MR as "a structured evaluation of a patient's medicines with the aim of optimizing medicines use and improving health outcomes" [7]. Thus, the main MR objective is to enhance the efficacy and safety of medication use by verifying whether the patient needs the prescribed treatment, whether the medications are being effective or causing any harm, and finally, whether there is a need for additional medications. MR could have its impacts improved when performed cooperatively and integrated with

medication reconciliation. That is, MR includes the identification of DRPs and the recommendation of interventions [7,8].

While reducing the demand for emergency departments, there is no evidence that MR reduces mortality and hospital readmission rates [9]. To increase the MR effectiveness, some authors recommend that the pharmacist has access to all patient-related information, has a positive integration with the multidisciplinary healthcare team and prepares written recommendations for the prescriber [8]. However, information on the implementation of such recommendations, i.e. changes in the patient's drug regimen, is very heterogeneous and reveals gaps in the assessment of the impact of MR on clinical outcomes [9]. Furthermore, the search and resolution of DRPs is substantially based on potential DRPs, which may shift the focus of MR for events that are related to hospital outcomes on a lesser extent than the manifested DRPs.

Despite the high prevalence of potential DRPs described in the literature, less than 10% of patients manifest them clinically [10]. Therefore, the PCNE has adopted the terms “actual” and “potential” to describe a DRP since version 6.2 (in version 8.0 it was changed to “manifested” and “potential”), as not every medication error actually leads to a DRP. Thus, studies where MR focuses on the active search for clinically manifested DRPs are expected to be more effective in determining the effect of MR on the clinical outcomes of hospitalized patients.

In order to have a significant impact on length of hospital stay, as well as other hospital outcomes, MR should focus on the resolution of manifested DRPs. In postpartum women with preeclampsia, this intervention should preferably take place in the first days after delivery since manifested DRPs tend to occur in the first 72 hours postpartum. This means carrying out an active search for DRPs in hospital

beds instead of resorting to the patients' medical records solely. In his influential study entitled "The majority of hospitalized patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals", Blix *et al.* (2004) stated that the clinical approach – bedside evaluation of patients' DRPs – has rarely been applied and recommended the practice of it [11]. This was not the first study to observe that continuous high intensity monitoring enables pharmacists to identify more DRPs, and since then, efforts have been made towards learning the patient's anamnesis, physical examination as well as interpretation of laboratory tests, in order to enable the clinical pharmacist in identifying and recording signs, symptoms and other clinical findings during clinical rounds. These findings may or not be related to the manifestation of DRPs, therefore this differential diagnosis to elucidate whether the drug or the disease is responsible for the patient's clinical changes is necessary. [12]. Likewise, adverse clinical findings will have a direct and immediate impact on hospital outcomes such as length of stay. In general, a hospitalized patient will not be discharged until they are asymptomatic, or free of adverse clinical findings. Some clinical findings will be more important, according to the patient's clinical condition. Postpartum woman with preeclampsia, for example, will not be discharged from the hospital while presenting proteinuria and/or her blood pressure levels are not under control, although she may be discharged with a mild constipation or headache. Identifying and resolving manifested DRPs that prevent hospital discharge will therefore impact the length of hospital stay not only for postpartum women with preeclampsia, but also for patients with other diagnoses.

References

- [1]. Awad, A., Bader–El–Den, M., & McNicholas, J. (2017). Patient length of stay and mortality prediction: a survey. *Health services management research*, 30(2), 105-120.
- [2]. Foppe van Mil, J. W., Westerlund, T., Brown, L., Chen, T. F., Henman, M., Hersberger, K., ... & Schulz, M. (2016). Medical care and drug-related problems: Do doctors and pharmacists speak the same language?. *International journal of clinical pharmacy*, 38(2), 191-194.
- [3]. Ayalew, M. B., Tegegn, H. G., & Abdela, O. A. (2019). Drug related hospital admissions; a systematic review of the recent literatures. *Bulletin of Emergency & Trauma*, 7(4), 339.
- [4]. Classen, D. C., Pestotnik, S. L., Evans, R. S., Lloyd, J. F., & Burke, J. P. (1997). Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *Jama*, 277(4), 301-306.
- [5]. Goes, A. S., Oliveira, A. S., de Andrade, T. N. G., Alves, B. M. C. S., Neves, S. J. F., Dias, J. M. G., ... & de Oliveira Filho, A. D. (2021). Influence of drug-related problems on length of hospital stay of women with a history of preeclampsia: A multicenter study. *Pregnancy Hypertension*, 27, 8-13
- [6]. Zermansky, A. G., Petty, D. R., Raynor, D. K., Lowe, C. J., Freemantle, N., & Vail, A. (2002). Clinical medication review by a pharmacist of patients on repeat prescriptions in general practice: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess*, 6(20), 1-86.
- [7]. Griesse-Mammen, N., Hersberger, K. E., Messerli, M., Leikola, S., Horvat, N., van Mil, J. W., & Kos, M. (2018). PCNE definition of medication review: reaching agreement. *International journal of clinical pharmacy*, 40(5), 1199-1208.
- [8]. Blenkinsopp, A., Bond, C., & Raynor, D. K. (2012). Medication reviews. *British journal of clinical pharmacology*, 74(4), 573-580.
- [9]. Christensen, M., & Lundh, A. (2016). Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
- [10]. Gonzaga de Andrade Santos, T. N., Mendonça da Cruz Macieira, G., Cardoso Sodré Alves, B. M., Onozato, T., Cunha Cardoso, G., Ferreira Nascimento, M. T., ... & Oliveira Filho, A. D. D. (2020). Prevalence of clinically manifested drug interactions in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 15(7), e0235353.
- [11]. Blix, H. S., Viktil, K. K., Reikvam, Å., Moger, T. A., Hjemaas, B. J., Pretsch, P., ... & Walseth, E. K. (2004). The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *European journal of clinical pharmacology*, 60(9), 651-658.

[12]. Hallas, J. B. L. K. T. N., Harvald, B., Gram, L. F., Grodum, E., Brøsen, K., Haghfelt, T., & Damsbo, N. (1990). Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *Journal of internal medicine*, 228(2), 83-90.



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

5.1 CONCLUSÃO GERAL

Até a realização deste trabalho, o impacto dos problemas farmacoterapêuticos sobre o tempo de internação hospitalar em puérperas hospitalizadas com pré-eclâmpsia era desconhecido. De modo geral, os problemas farmacoterapêuticos provocaram um aumento médio de um dia no tempo de hospitalização dessas paciente, significando um aumento entre 10 e 20% da internação pós-parto. Os PFTs mais associados a este desfecho foram aqueles de falta de efetividade e aqueles que envolviam medicamentos para controle da pressão arterial, de modo diverso da literatura sobre outros tipos de pacientes, que identifica os PFTs de segurança como os mais prevalentes e mais capazes de alterar desfechos clínicos.

Os PFTs, junto com o parto cesáreo, foram os principais fatores de risco relacionados ao aumento do tempo de internação pós-parto. Contudo, a literatura sobre estes fatores é especialmente escassa em estudos com delineamentos analíticos, tais como coortes e casos-controle. A identificação destes fatores e sua capacidade preditiva relativa ao prolongamento da internação pode amparar o desenvolvimento de intervenções e protocolos que abordem tais problemas com vistas a otimizar este indicador hospitalar.

Considerando – dentre tais fatores de risco – os PFTs, intervenções farmacêuticas como a Revisão da Farmacoterapia têm o potencial para reduzir significativamente o tempo de internação pós-parto. Uma vez que o estudo de coorte presente nesta tese observou relação entre o TIH e os PFTs manifestados clinicamente, identificar e resolver PFTs manifestados que impedem a alta hospitalar, preferencialmente via busca ativa nos leitos, pode ser decisivo para o sucesso da revisão da farmacoterapia.



6. REFERÊNCIAS

ABALOS, Edgardo et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. **European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology**, v. 170, n. 1, p. 1-7, 2013.

ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in Pregnancy. 2013.

AIZENSTEIN, Moacyr Luiz; TOMASSI, Mário Henrique. Problemas relacionados a medicamentos; reações adversas a medicamentos e erros de medicação: a necessidade de uma padronização nas definições e classificações. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 2, 2011.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS et al. Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. ACOG Committee Opinion No. 767. **Obstet Gynecol**, v. 133, n. 2, p. e174-e180, 2019.

ANDERSON, Philip O. Treating hypertension during breastfeeding. **Breastfeeding Medicine**, v. 13, n. 2, p. 95-96, 2018.

AYALEW, Mohammed Biset; MEGERSA, Teshome Nedi; MENGISTU, Yewondwossen Taddese. Drug-related problems in medical wards of Tikur Anbessa specialized hospital, Ethiopia. **Journal of research in pharmacy practice**, v. 4, n. 4, p. 216, 2015.

BARTSCH, Emily et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. **Bmj**, v. 353, 2016.

BASGER, Benjamin J.; MOLES, Rebekah J.; CHEN, Timothy F. Development of an aggregated system for classifying causes of drug-related problems. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 49, n. 4, p. 405-418, 2015.

BATEMAN, Brian T. et al. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 206, n. 2, p. 134. e1-134. e8, 2012.

BATTARBEE, Ashley N. et al. Chronic hypertension in pregnancy. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 222, n. 6, p. 532-541, 2020.

BERKS, Durk et al. Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. **Obstetrics & Gynecology**, v. 114, n. 6, p. 1307-1314, 2009

BERNSTEIN, Peter S. et al. National partnership for maternal safety: consensus bundle on severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. **Anesthesia & Analgesia**, v. 125, n. 2, p. 540-547, 2017.

BLUMENFELD, Yair J. et al. Risk factors for prolonged postpartum length of stay following cesarean delivery. **American journal of perinatology**, v. 32, n. 09, p. 825-832, 2015.

BOKSLAG, Anouk et al. Effect of early-onset preeclampsia on cardiovascular risk in the fifth decade of life. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 216, n. 5, p. 523. e1-523. e7, 2017.

BOKSLAG, Anouk et al. Effect of early-onset preeclampsia on cardiovascular risk in the fifth decade of life. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 216, n. 5, p. 523. e1-523. e7, 2017.

BRAMHAM, Kate et al. Postpartum management of hypertension. **Bmj**, v. 346, 2013.

BRASIL, M. S. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestação de alto risco: manual técnico/ministério da saúde, secretaria de atenção à saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas.-5ª ed. Brasília. Editora do Ministério da Saúde**, 2010.

BRENNAN, Lesley et al. Postpartum vascular dysfunction in the reduced uteroplacental perfusion model of preeclampsia. **PLoS One**, v. 11, n. 9, p. e0162487, 2016.

BROWN, Mark A. et al. Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute treatment of severe hypertension in pregnancy. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 187, n. 4, p. 1046-1050, 2002

BROWN, Stephanie; LUMLEY, Judith. Reasons to stay, reasons to go: results of an Australian population-based survey. **Birth**, v. 24, n. 3, p. 148-158, 1997

CAMPBELL, Oona MR et al. Length of stay after childbirth in 92 countries and associated factors in 30 low-and middle-income countries: compilation of reported data and a cross-sectional analysis from nationally representative surveys. **PLoS medicine**, v. 13, n. 3, p. e1001972, 2016.

CAMPBELL, Oona MR et al. Strategies for reducing maternal mortality: getting on with what works. **The lancet**, v. 368, n. 9543, p. 1284-1299, 2006.

CANO, Fabíola Giordani; ROZENFELD, Suely. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, p. S360-S372, 2009.

CHAN, Ding-Cheng et al. Drug-related problems (DRPs) identified from geriatric medication safety review clinics. **Archives of gerontology and geriatrics**, v. 54, n. 1, p. 168-174, 2012.

CHANDIO, Ruqayya et al. RISK FACTORS ASSOCIATED WITH THE PREGNANCY INDUCED HYPERTENSION IN TEENAGE GIRLS AT PMC HOSPITAL NAWABSHAH. **Journal of Peoples University of Medical & Health Sciences Nawabshah.(JPUMHS)**, v. 10, n. 4, p. 134-139, 2020

CHAPPELL, Lucy C.; SHENNAN, Andrew H. Assessment of proteinuria in pregnancy. **bmj**, v. 336, n. 7651, p. 968-969, 2008.

CHATURVEDI, Sarika et al. Quality of obstetric referral services in India's JSY cash transfer programme for institutional births: a study from Madhya Pradesh province. **PloS one**, v. 9, n. 5, p. e96773, 2014.

CHESLEY, L. C. Blood pressure, edema and proteinuria in pregnancy. 9. Proposal for classification. **Progress in clinical and biological research**, v. 7, p. 249-268, 1976.

CIPOLLE, R. J.; STRAND, L. M.; MORLEY, P. C. Pharmaceutical Care Practice. **Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management Services**, 3e, v. 24, p. 1093–1097, 2012.

CORRER, C. J. et al. Tipos de Serviços Farmacêuticos Clínicos: O que dizem as Revisões Sistemáticas?. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 2, n. 1, p. 21-34, 2013.

CÔTÉ, Anne-Marie et al. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice?. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 199, n. 6, p. 625. e1-625. e6, 2008.

DAMEN, Nikki L. et al. Medication-related adverse events during hospitalization: a retrospective patient record review study in The Netherlands. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 26, n. 1, p. 32-39, 2017.

DE SOUZA, Séres Costa et al. Número de internações hospitalares, custos hospitalares, média de permanência e mortalidade por insuficiência cardíaca nas regiões brasileiras, no ano de 2017. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 17, n. 3, p. 376-380, 2018.

DEVKOTA, Ramesh et al. Medication utilization pattern for management of pregnancy complications: a study in Western Nepal. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 16, n. 1, p. 1-9, 2016.

DHARIWAL, Nerlyne K.; LYNDE, Grant C. Update in the management of patients with preeclampsia. **Anesthesiology clinics**, v. 35, n. 1, p. 95-106, 2017.

EASTERLING, Thomas et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 394, n. 10203, p. 1011-1021, 2019.

FINKELSTEIN, Beny Jose; BORGES JR, Laerte Honorato. Hospitals beds in Brazil, SUS inpatients, demographic migration and procedures costs/A capacidade de leitos hospitalares no Brasil, as internacoes no SUS, a migracao demografica e os custos dos procedimentos. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 12, n. 3, p. 273-281, 2020.

FOO, L. et al. Hypertension in pregnancy: natural history and treatment options. **Current hypertension reports**, v. 17, n. 5, p. 1-18, 2015.

GARG, Lalit et al. Intelligent patient management and resource planning for complex, heterogeneous, and stochastic healthcare systems. **IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics-Part A: Systems and Humans**, v. 42, n. 6, p. 1332-1345, 2012.

GOEL, Arvind et al. Epidemiology and mechanisms of de novo and persistent hypertension in the postpartum period. **Circulation**, v. 132, n. 18, p. 1726-1733, 2015.

GOES, Aline Santana et al. Influence of drug-related problems on length of hospital stay of women with a history of preeclampsia: A multicenter study. **Pregnancy Hypertension**, v. 27, p. 8-13, 2021.

GONZALEZ, Daniel; BOGGESS, Kim A.; COHEN-WOLKOWIEZ, Michael. Lessons learned in pediatric clinical research to evaluate safe and effective use of drugs in pregnancy. **Obstetrics and gynecology**, v. 125, n. 4, p. 953, 2015.

GRAHAM, Wendy J.; BELL, Jacqueline S.; BULLOUGH, Colin HW. Can skilled attendance at delivery reduce maternal mortality in developing countries?. **Safe motherhood strategies: a review of the evidence**, 2001.

GRUSKAY, Jordan A. et al. Factors affecting length of stay and complications after elective anterior cervical discectomy and fusion. **Journal of Spinal Disorders and Techniques**, v. 29, n. 1, p. E34-E42, 2016.

GUMINA, Diane L. et al. Umbilical cord blood circulating progenitor cells and endothelial colony-forming cells are decreased in preeclampsia. **Reproductive Sciences**, v. 24, n. 7, p. 1088-1096, 2017.

GYLLENSTEN, Hanna et al. Economic impact of adverse drug events—a retrospective population-based cohort study of 4970 adults. **PloS one**, v. 9, n. 3, p. e92061, 2014.

HAKKARAINEN, Katja M. et al. Prevalence, nature and potential preventability of adverse drug events—a population-based medical record study of 4970 adults. **British journal of clinical pharmacology**, v. 78, n. 1, p. 170-183, 2014.

HE, Zhifei et al. The costs and their determinant of cesarean section and vaginal delivery: an exploratory study in Chongqing Municipality, China. **BioMed research international**, v. 2016, 2016.

HOHMANN, C. et al. Development of a classification system for drug-related problems in the hospital setting (APS-Doc) and assessment of the inter-rater reliability. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 37, n. 3, p. 276-281, 2012.

ISLAM, Md et al. Hypertension: from basic research to clinical practice. In: **Hypertension: from basic research to clinical practice**. Springer, Cham, 2016. p. 1-2.

JEYABALAN, Arun. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. **Nutrition reviews**, v. 71, n. suppl_1, p. S18-S25, 2013.

JOHANSSON, Tim et al. Impact of strategies to reduce polypharmacy on clinically relevant endpoints: a systematic review and meta-analysis. **British journal of clinical pharmacology**, v. 82, n. 2, p. 532-548, 2016.

KALAYCI, Hakan et al. Is primiparity a risk factor for advanced maternal age pregnancies?. **The Journal Of Maternal-fetal & Neonatal Medicine**, v. 30, n. 11, p. 1283-1287, 2017.

KATSI, V. et al. Postpartum hypertension. **Current Hypertension Reports**, v. 22, n. 8, p. 1-11, 2020.

KAUFMANN, Carole P. et al. Determination of risk factors for drug-related problems: a multidisciplinary triangulation process. **BMJ open**, v. 5, n. 3, p. e006376, 2015.

KILPATRICK, Sarah J. et al. Severe maternal morbidity in a large cohort of women with acute severe intrapartum hypertension. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 215, n. 1, p. 91. e1-91. e7, 2016.

KJELDSEN, Lene Juel; NIELSEN, Trine Rune Høgh; OLESEN, Charlotte. Investigating the relative significance of drug-related problem categories. **Pharmacy**, v. 5, n. 2, p. 31, 2017.

KRÄHENBÜHL-MELCHER, Anita et al. Drug-related problems in hospitals. **Drug safety**, v. 30, n. 5, p. 379-407, 2007.

KUKLINA, Elena V. et al. Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007: reasons for concern?. **Stroke**, v. 42, n. 9, p. 2564-2570, 2011.

KUMAR, Pradeep; DHILLON, Preeti. Length of stay after childbirth in India: a comparative study of public and private health institutions. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 20, n. 1, p. 1-13, 2020.

LAMPERT, Markus L.; KRAEHENBUEHL, Stephan; HUG, Balthasar L. Drug-related problems: evaluation of a classification system in the daily practice of a Swiss University Hospital. **Pharmacy world & science**, v. 30, n. 6, p. 768-776, 2008.

LEENDERTSE, Anne J. et al. Preventable hospital admissions related to medication (HARM): cost analysis of the HARM study. **Value in health**, v. 14, n. 1, p. 34-40, 2011.

LI, Qin et al. Drug-related problems among hospitalized patients with COPD in mainland China. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 41, n. 6, p. 1507-1515, 2019.

LI, Xun et al. Similarities and differences between the risk factors for gestational hypertension and preeclampsia: A population based cohort study in south China. **Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health**, v. 6, n. 1, p. 66-71, 2016.

LO, Jamie O.; MISSION, John F.; CAUGHEY, Aaron B. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 25, n. 2, p. 124-132, 2013.

MAHADEVAN, Uma; MCCONNELL, Ryan A.; CHAMBERS, Christina D. Drug safety and risk of adverse outcomes for pregnant patients with inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, v. 152, n. 2, p. 451-462. e2, 2017.

MAIER, Rolf F. et al. Duration and time trends in hospital stay for very preterm infants differ across European regions. **Pediatric critical care medicine**, v. 19, n. 12, p. 1153, 2018.

MALACHIAS, Marcus Vinícius Bolívar. 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial: apresentação. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, p. XV-XIX, 2016.

MILLER, Eliza C. Preeclampsia and cerebrovascular disease: the maternal brain at risk. **Hypertension**, v. 74, n. 1, p. 5-13, 2019.

MOVVA, Ramya et al. A prospective study of incidence of medication-related problems in general medicine ward of a tertiary care hospital. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, v. 6, n. 4, p. 190, 2015.

NAKIMULI, Annettee et al. Hypertension persisting after pre-eclampsia: a prospective cohort study at Mulago Hospital, Uganda. **PloS one**, v. 8, n. 12, p. e85273, 2013.

NI, Xiao-Feng et al. Drug-Related problems of patients in primary health care institutions: a systematic review. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 2021.

NI, Yanyan; CHENG, Weiwei. Clinical characteristics of early-onset pre-eclampsia in singleton versus multiple pregnancies. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 132, n. 3, p. 325-328, 2016.

NIQUILLE, Anne; BUGNON, Olivier. Relationship between drug-related problems and health outcomes: a cross-sectional study among cardiovascular patients. **Pharmacy world & science**, v. 32, n. 4, p. 512-519, 2010.

PARIKH, Nisha I. et al. Association of pregnancy complications and characteristics with future risk of elevated blood pressure: the Västerbotten Intervention Program. **Hypertension**, v. 69, n. 3, p. 475-483, 2017.

PARIKH, Nisha I. et al. Association of pregnancy complications and characteristics with future risk of elevated blood pressure: the Västerbotten Intervention Program. **Hypertension**, v. 69, n. 3, p. 475-483, 2017.

PEMMASANI, Deepishka et al. Assessment of drug related problems and clinical pharmacist interventions in paediatric department of a tertiary care teaching hospital. **International Journal of Basic & Clinical Pharmacology**, v. 7, n. 10, p. 1934, 2018.

PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE FOUNDATION. **Classification for Drug related problems V 8.01. PCNE Classification**, p. 1–10, 2017.

PODYMOW, Tiina; AUGUST, Phyllis. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. **Hypertension in pregnancy**, v. 29, n. 3, p. 294-300, 2010

RALEIGH, Veena S. et al. Patient safety indicators for England from hospital administrative data: case-control analysis and comparison with US data. **Bmj**, v. 337, 2008.

RILEY, Laura E. et al. Improving safe and effective use of drugs in pregnancy and lactation: workshop summary. **American journal of perinatology**, v. 34, n. 08, p. 826-832, 2017.

ROUSE, Caroline E. et al. Hypertensive disorders of pregnancy: case definitions & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. **Vaccine**, v. 34, n. 49, p. 6069, 2016.

SCHNEIDER, Patrick et al. Improving the timely delivery of antihypertensive medication for severe perinatal hypertension in pregnancy and postpartum. **American journal of perinatology**, v. 38, n. 10, p. 983-992, 2021.

SHARMA, Kathryn J.; GREENE, Naomi; KILPATRICK, Sarah J. Oral labetalol compared to oral nifedipine for postpartum hypertension: a randomized controlled trial. **Hypertension in pregnancy**, v. 36, n. 1, p. 44-47, 2017.

SIBAI, B. M. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. **Obstetric Anesthesia Digest**, v. 33, n. 2, p. 77-78, 2013.

SMEDBERG, J. et al. Medication use and drug-related problems among women at maternity wards—a cross-sectional study from two Norwegian hospitals. **European journal of clinical pharmacology**, v. 72, n. 7, p. 849-857, 2016.

SMITH, Marie; WAUGH, Jason; NELSON-PIERCY, Catherine. Management of postpartum hypertension. **The Obstetrician & Gynaecologist**, v. 15, n. 1, p. 45-50, 2013.

THOMPSON, Rebecca et al. Investigating the frequency and nature of medication-related problems in the Women's Health Unit of an Australian Tertiary Teaching Hospital. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 49, n. 7, p. 770-776, 2015.

THORNTON, Charlene et al. Benchmarking the hypertensive disorders of pregnancy. **Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health**, v. 6, n. 4, p. 279-284, 2016.

TOSOUNIDOU, Sofia; GORDON, Caroline. Medications in pregnancy and breastfeeding. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 64, p. 68-76, 2020.

TOWNSEND, Rosemary; O'BRIEN, Patrick; KHALIL, Asma. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. **Integrated blood pressure control**, v. 9, p. 79, 2016.

TRANQUILLI, AL[†] et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. **Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health**, v. 4, n. 2, p. 97-104, 2014.

URBINA, Olatz et al. Patient risk factors for developing a drug-related problem in a cardiology ward. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 11, p. 9, 2015.

VAN DEN BEMT, Patricia MLA et al. Drug-related problems in hospitalised patients. **Drug safety**, v. 22, n. 4, p. 321-333, 2000.

VAN MIL, JW Foppe et al. Drug-related problem classification systems. **Annals of pharmacotherapy**, v. 38, n. 5, p. 859-867, 2004.

VIGIL-DE GRACIA, Paulino et al. Management of severe hypertension in the postpartum period with intravenous hydralazine or labetalol: a randomized clinical trial. **Hypertension in Pregnancy**, v. 26, n. 2, p. 163-171, 2007.

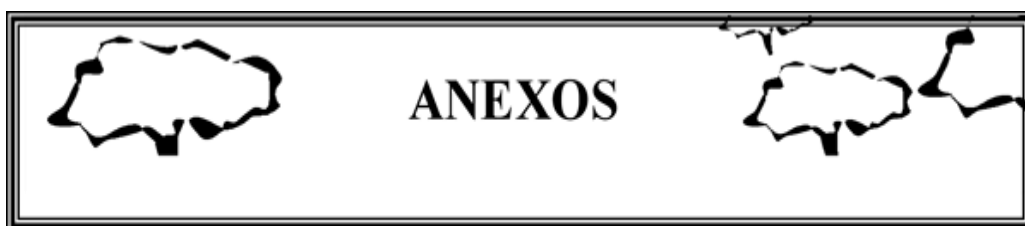
VON DADELSZEN, Peter; MAGEE, Laura A. Preventing deaths due to the hypertensive disorders of pregnancy. **Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 36, p. 83-102, 2016.

WARREN, Charlotte et al. Postnatal care. **Opportunities for Africa's Newborns**, p. 79-89, 2006.

WEISS, Marianne et al. Length of stay after vaginal birth: Sociodemographic and readiness-for-discharge factors. **Birth**, v. 31, n. 2, p. 93-101, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses**. World Health Organization, 2013.





Aline Santana <asgfarmacia@gmail.com>

Decision on submission to Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health

2 mensagens

Annemarie Hennessy <em@editorialmanager.com>

3 de novembro de 2021

05:21 Responder a: Annemarie Hennessy <an.hennessy@westernsydney.edu.au>

Para: Aline SANTANA Goes <asgfarmacia@gmail.com>

Manuscript Number: PREGHY-D-20-00083R1

Influence of drug-related problems on length of hospital stay of women with a history of preeclampsia: a multicenter study.

Dear Mrs Goes,

Thank you for submitting your manuscript to Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.

I am pleased to inform you that your manuscript has been accepted for

publication. My comments, and any reviewer comments, are below.

Your accepted manuscript will now be transferred to our production department. We will create a proof which you will

be asked to check, and you will also be asked to complete a number of online forms required for publication. If we need additional information from you during the production process, we will contact you directly.

We appreciate you submitting your manuscript to Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health and hope you will consider us again for future submissions.

Kind regards,
Annemarie
Hennessy Editor-in-
Chief

Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's

Cardiovascular Health Editor and Reviewer comments:

More information and support

FAQ: When and how will I receive the proofs of my article?

https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/6007/p/10592/supporthub/publishing/related/

You will find information relevant for you as an author on Elsevier's Author Hub:

<https://www.elsevier.com/authors>

FAQ: How can I reset a forgotten password?

https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/28452/supporthub/publishing/

[For further assistance, please visit our customer service site:](#)

<https://service.elsevier.com/app/home/supporthub/publishing/>

Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about Editorial Manager via interactive tutorials. You can also talk 24/7 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email

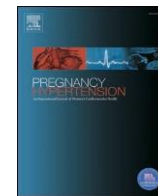
#AU_PREGHY#

To ensure this email reaches the intended recipient, please do not delete the above code



Contents lists available at ScienceDirect

Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health

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

Influence of drug-related problems on length of hospital stay of women with a history of preeclampsia: A multicenter study

Aline Santana Goes^a, Alex Santana Oliveira^a, Tâmara Natasha Gonzaga de Andrade^a, Bárbara Manuella Cardoso Sodré Alves^a, Sabrina Joany Felizardo Neves^b, Julia Maria Gonçalves Dias^c, Divaldo Pereira de Lyra Júnior^a, Alfredo Dias de Oliveira Filho^{a,b,*}

^a Laboratory of Teaching and Research in Social Pharmacy, Department of Pharmacy, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, SE, Brazil. Address: Cidade Universitária “Prof. José Aloísio Campos”, Jardim Rosa Elze, São Cristóvão CEP: 49100-000, Brazil

^b Pharmacotherapy Research Group, Institute of Pharmaceutical Sciences, Federal University of Alagoas, Maceió, AL, Brazil. Endereço: Campus A. C. Simões. Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins, Maceió, Alagoas. CEP: 57072-970

^c Department of Medicine, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, SE, Brazil. Address: Cidade Universitária “Prof. José Aloísio Campos”, Jardim Rosa Elze, São Cristóvão CEP: 49100-000, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Drug-related problems
Length of hospital stay
Postpartum
Preeclampsia

ABSTRACT

Background: Approximately 5–7 % of pregnant women have hypertension during pregnancy, requiring antihypertensive drug treatment. There have been a lack of studies evaluating how drug-related problems (DRPs) affect morbidity or mortality in the postpartum period among women with a history of preeclampsia.

Objective: To determine the influence of drug-related problems on length of hospital stay of postpartum women with a history of preeclampsia.

Methods: This cross-sectional study included postpartum women diagnosed with preeclampsia, from June to November 2016, in two teaching maternity hospitals in Brazil. The outcomes assessed were, length of hospital stay of postpartum women. The DRPs were classified through the Pharmaceutical Care Network Europe Foundation (PCNE) v 8.01.

Results: 600 women were included, and 354 (59%) were exposed to at least one DRP. The most frequent DRPs were no administration of the prescribed medication, lack of prescription of a medication, although the indication was clear, and ineffectiveness (unknown reason). In patients exposed to DRP, the average length of hospital stay after labour was 5.4 (S.D. 3.6) days versus 4.4 (S.D. 3.3) days in patients non-exposed to DRP ($p = 0.0001$). The period (in days) to achieve blood pressure control after labour was 4.5 (S.D. 3.5) 3.5 (S.D. 3.2), respectively ($p = 0.0001$). There were no deaths during the study.

Conclusion and Relevance: Drug-related problems significantly increased the length of hospital stay in postpartum women with a history of preeclampsia.

1. Introduction

Clinical trials are amongst the main methods to identify the efficacy and safety of drugs before marketing. However, for ethical reasons, pregnant and breastfeeding women are frequently excluded from such studies, which makes it essential to carry out additional research in order to assess the pharmacotherapy used in this group [1,2].

Hypertensive diseases represent the most common complications during pregnancy, mainly preeclampsia, which worsens maternal and

perinatal morbidity and mortality outcomes [3,4,5]. Preeclampsia – a condition characterized by systemic vascular endothelial dysfunction – is associated with high levels of markers of endothelial damage in the serum, as well as impaired vascular homeostasis. Its maternal complications include renal failure, liver failure, HELLP syndrome, pulmonary edema, central nervous system damage, among other complications, and rarely death [4,6,7].

Thereby, these patients are considered at high risk, even if hospitalized. Moreover, the use of drugs in this population is intensified,

* Corresponding author at: Pharmacotherapy Research Group, Institute of Pharmaceutical Sciences, Federal University of Alagoas, Maceió, Brazil. Address: Campus A. C. Simões, Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins -Maceió, AL.

E-mail address: alfredo.dias@icf.ufal.br (A.D. de Oliveira Filho).

<https://doi.org/10.1016/j.pregphy.2021.11.005>

Received 20 April 2020; Received in revised form 31 October 2021; Accepted 3 November 2021

Available online 10 November 2021

2210-7789/© 2021 Published by Elsevier B.V. on behalf of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy.

Maternal Child Health Journal

Instructions for Authors

Editorial Procedure

Double-Blind Peer Review

All manuscripts are anonymously reviewed. Each copy of a manuscript should include a separate title page with authors' names and affiliations, and these should not appear elsewhere in the manuscript. Footnotes that identify the authors should be typed on a separate page. Authors should make every effort to ensure that the manuscript contains no clues to their identities.

When you are ready to submit a manuscript to MCHJ, please be sure to upload these 2 separate files to the Editorial Manager site to ensure timely processing and review of your paper:

- A title page with the running head, manuscript title, and complete author information. Followed by (page break) the Abstract page with keywords, significance, and the corresponding author e-mail information.
- The blinded abstract and manuscript containing no author information (no name, no affiliation, and so forth) which adheres to all standards described below.

Two-tiered Review Process

The MCHJ implements a two-tiered review process. Manuscripts are first reviewed by an Editorial Board member for suitability for the Journal, general quality, and potential contribution. Editorial Board members then recommend further peer review, or rejection. Those papers recommended for full peer review are then sent for review to appropriate reviewers.

Authors should note that only papers of the very highest quality and importance to the field of maternal and child health will be considered for the Journal.

Time to Review from Submission

As a matter of equity and fairness to all authors, the policy of the Journal Editorial Board is to work through the queue in sequence. The Journal cannot prioritize authors based on their queries. Reviewers are selected deliberately to match each paper, which is a process that takes some time to ensure that each paper is handled equitably.

Reviewers are given several weeks from the initial invitation to review until the due date for the review. If a reviewer does not respond to the initial invitation, another reviewer is chosen. In the case where multiple reviewers are invited to review a paper, authors can expect a long delay before receiving news of the decision regarding their article. The Journal requires three detailed reviews to be received before a decision can be made.

Authors will be asked to classify their article in the Editorial Manager site. These classifications are crucial to the choice of reviewers for the article. The Journal encourages authors to choose classification categories with care to expedite the review process.

If the paper has significant grammar or stylistic concerns, authors will be encouraged to utilize a service such as Edanz as no copy-editing support from the publisher is available to the editors. Authors should carefully proof-read their submissions or ask colleagues to assist.

To expedite the review of your submission, please ensure that your manuscript conforms to the format details outlined below. Submissions in another format will be returned to the author for correction before proceeding to the peer review process.

Resubmission Review Process

As a matter of equity and fairness to all authors, the policy of the Journal Editorial Board is to work through the resubmitted paper queue in sequence. The Journal cannot prioritize authors based on their queries. Reviewers are selected deliberately to match each paper, which is a process that takes some time to ensure that each paper is handled equitably.

The editors of the Journal recommend that authors respond thoughtfully to the recommendations of the reviewers, carefully check their grammar and spelling, and ensure that their paper conforms to the guidelines below. The original reviewers will often be invited to review the resubmitted paper. Authors should document their changes thoroughly and explain whether they made suggested changes or declined to make those changes and why. Additional reviewers may also be invited to review the resubmitted article.

If the paper has significant grammar or stylistic concerns, authors will be encouraged to utilize a service such as Edanz as no copy-editing support from the publisher is available to the editors. Authors should carefully proof-read their submissions or ask colleagues to assist.

Page Charges

The journal makes no page charges. Reprints are available to authors, and order forms with the current price schedule are sent with proofs.

- **Springer Open Choice**

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer now provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular subscription based article, but in addition is made available publicly through Springer's online platform SpringerLink. To publish via Springer Open Choice, upon acceptance please visit the link below to complete the relevant order form and provide the required payment information. Payment must be received in full before publication or articles will publish as regular subscription model articles. We regret that Springer Open Choice cannot be ordered for published articles.
www.springeronline.com/openchoice

Publishing Open Choice involves an open access publication fee of US\$ 3000/EUR 2200 (excl. VAT). You can choose to pay by credit card or to receive an invoice.

Customers providing payment from the Americas will be charged in US\$ sales tax will be charged if applicable. Customers providing payment from Europe, Africa, and Asia will be charged in EUR. VAT is not included in the price and will be added, at a standard rate, if applicable.

- **NIH Open Access Policy**

If you receive research funding from the US National Institutes of Health (NIH), you will be required to deposit the final manuscript of your journal articles in PubMed Central and ensure their free availability (open access) within 12 months of publication. Springer complies with the NIH Open Access Policy using Method B. Please indicate your NIH funding when submitting your article for consideration to ensure that your article will be made available.

If you would rather have your article made available immediately or if your funding is from another source and you want to ensure access, please choose Springer Open Choice.

For more on the NIH Open Access Policy, please visit
<http://publicaccess.nih.gov/index.htm>

Changes to Accepted Papers

Once a paper is accepted and the final proofs are approved, no changes can be made to the final version. Any changes must be submitted as erratum. Please carefully check your paper to ensure accuracy.

Types of Papers

The Journal is interested in original research in the area of maternal and child health, both within the US and from other countries. As this is primarily a journal devoted to population health, we are not interested in clinical case studies, in papers that are exclusively clinically focused, or in research that does not have an obvious public health focus. Research or practice-based articles from communities within the United States and from countries outside the US are welcome as long as they address issues of maternal and child health that will be of interest to more than a local audience.

Manuscripts of the following types are welcome:

Original Research reports (3500 word limit) results from an empirical research study, whether quantitative or qualitative, on a focused topic, presented consistent with international guidelines for research reporting (see <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines>). *Original Research* may also take the format of a systematic review.

Reviews on specific, defined topics (3500 word limit) are welcome if they are systematic and reported in a standardized format. When justified, Reviews may exceed 35 references. Reporting guidelines have been developed for different study designs. The Journal encourages authors to follow these guidelines because they help authors describe the study in enough detail for it to be evaluated by editors, reviewers, readers, and other researchers evaluating the medical literature. Authors of review manuscripts are encouraged to describe the methods used for locating, selecting, extracting, and synthesizing data; this is mandatory for systematic reviews. The Journal encourages authors to utilize the following standards:

For Observational Studies: STROBE <http://strobe-statement.org/>

For Qualitative Studies: COREQ <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/coreq/>

For Systematic Reviews and Meta-Analyses: PRISMA <http://prisma-statement.org/>

For Randomized Trials: CONSORT <http://www.consort-statement.org/>

For Quality Improvement in Healthcare: SQUIRE <http://squire-statement.org/>

Other guidelines are available here:
http://www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html

For additional information, see <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/>

An example of an *Original Research* article is “New Evidence on Breastfeeding and Postpartum Depression: The Importance of Understanding Women’s Intentions” by Cristina Borra, Maria Iacovou, Almudena Sevilla which is available here:
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10995-014-1591-z>

Another example is “Complex Calculations: How Drug Use During Pregnancy Becomes a Barrier to Prenatal Care” by Sarah C. M. Roberts and Cheri Pies available here:
<http://link.springer.com/article/10.1007/s10995-010-0594-7>

From the Field articles (2500 word limit) report novel programs, policies, or interventions of interest to a general maternal and child health audience, and may reflect evaluations, assessments, or other systematic description. *From the Field* articles may share a local experience that has potential

applicability to other communities. Authors are encouraged to describe the context clearly to ensure readers in other areas understand what is important and what has changed. Specific types of *From the Field* articles might include:

Field or practice-based articles (2500 word limit) that describe new models, demonstrate the effectiveness of new or modified interventions, discuss the development or impact of new policies, or evaluate large or small-scale programs.

Methodological Notes (2500 word limit) report upon focused, specific methodological issues of interest to maternal and child health researchers and practitioners, and can address qualitative, quantitative, policy, or other research modalities. Methodological notes may describe innovations in data gathering, measurement, study design, assessment and evaluation.

Professional Development manuscripts (2500 word limit) present systematic descriptions and analyses of aspects of maternal and child health career paths, skills, leadership, and training.

Policy Briefs (2500 word limit) describe the development and/or implementation of particular policies at any level of administration that may relate to maternal and child health.

Brief Reports (2500 word limit) are short analyses of specific topics, usually reflecting the results of empirical research of general interest.

Graduate Education pieces (2500 word limit) describe novel educational curricula development, educational interventions, or evaluations, broadly useful to maternal and child health and related fields.

Historical Notes (2500 word limit) present historical accounting and analysis of key developments in maternal and child health and may reflect aspects of clinical care, maternal and child health programming, education, or administration, or more general public health developments in the field.

An example of a *From the Field* article is “Routine Prenatal HIV Testing: Women’s Concerns and Their Strategies for Addressing Concerns” by Pamela Rothpletz-Puglia, Deborah Storm, Carolyn Burr, and Deanne Samuels and is available here:

<http://link.springer.com/article/10.1007/s10995-011-0754-4>.

Commentary or *Letters to the Editor* (2500 word limit) reflect a systematically presented opinion around a particular issue of maternal and child health interest, often promoting new ideas or directions. For specific guidance on how to prepare these, please see

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2647072/>.

An example of a *Commentary* is “Racial and Ethnic Disparities in Birth Outcomes: A Life-Course Perspective” by Michael C. Lu and Neal Halfon and is available here:

<http://link.springer.com/article/10.1023/A%3A1022537516969>

Article Length

As a general rule, the more concise the presentation, the better. Large-scale program evaluations, complex practice-based interventions, and some quantitative research may be allowed a few additional pages, if there is strong justification provided in a separate note to the editor. There is no need to repeat in text what is presented in tables and figures, and there is no need to repeat information from one section of the narrative to another.

- *Original Research* articles, which include *Review* articles, should be limited to 3500 words with no more than 35 references.

- *From the Field* and *Commentary* or *Letters to the Editor* should be limited to 2500 words with no more than 25 references.

Manuscript Submission

Submission is a representation that the manuscript has not been published previously and is not currently under consideration for publication elsewhere. A statement transferring copyright from the authors (or their employers, if they hold the copyright) to Springer will be required before the manuscript can be accepted for publication. The Editor will supply the necessary forms for this transfer. Such a written transfer of copyright, which previously was assumed to be implicit in the act of submitting a manuscript, is necessary under the U.S. Copyright Law in order for the publisher to carry through the dissemination of research results and reviews as widely and effectively as possible.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Authors should submit their manuscripts online. Electronic submission substantially reduces the editorial processing and reviewing times and shortens overall publication times. Please follow the hyperlink “Submit online” on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

Manuscripts should be submitted through the Editorial Manager Website for Maternal and Child Health Journal at: <http://www.editorialmanager.com/maci/>

APA Style

APA Publication Manual standards must be followed. Please visit <http://www.apastyle.org/> for the guidelines.

Suggested Reviewers

Authors are asked to submit the names, current email addresses, and other contact information for three (3) suggested reviewers for their article. These potential reviewers should not be members of the authors’ departments or institutions, must not have participated in writing, editing, or reviewing the submission, and should be qualified to address the topic of the article. The editors of the Journal reserve the right to invite the suggested reviewers or other reviewers.

Integrity of Research and Reporting

Ethical standards

Manuscripts submitted for publication must contain a statement to the effect that all human and animal studies have been approved by the appropriate ethics committee and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

It should also be stated clearly in the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study. Details that might disclose the identity of the subjects under study should be omitted.

These statements should be described in the *Methods* or *Description* sections of submission. If these statements are not applicable, authors should state that the manuscript is not based upon clinical study or patient data.

The editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned requirements. Evidence of institutional review and approval may be requested if necessary.

Conflict of Interest

Authors must indicate whether or not they have a financial relationship with the organization that sponsored the research. This note should be added in a separate section before the reference list.

If no conflict exists, authors should state: The authors declare that they have no conflict of interest.

Formatting Requirements

Order of Manuscript Pages

- Title Page with all Author Contact Information and the corresponding author e-mail information.
- Blinded Abstract with Key Words and Significance Statement
- Blinded Manuscript
- Author Acknowledgements (including funding sources)
- References
- Tables, figures, footnotes, and legends should appear as separate sheets appended to the end of the manuscript.
- Figure caption sheet

Title Page

The title page should include:

- The name(s) of the author(s)
- A concise and informative title
- The affiliation(s) and address(es) of the author(s)
- The e-mail address, telephone and fax numbers of the corresponding author

Abstract

A structured abstract of up to 250 words is to be provided. The abstract should provide the context or background for the study and should state the study's purpose, basic procedures (selection of study participants, settings, measurements, analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical and clinical significance, if possible), and principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations, note important limitations, and not overinterpret findings.

Because abstracts are the only substantive portion of the article indexed in many electronic databases, and the only portion many readers read, authors need to ensure that they accurately reflect the content of the article.

- For *Original Research* articles using the headings: Objectives, Methods, Results, and Conclusions for Practice.
- For *From the Field* articles use the headings: Purpose, Description, Assessment, and Conclusion.
- Another acceptable format for all article types is: Introduction, Methods, Results, and Discussion.

Significance

Directly after the Abstract, the author should include a short paragraph (100 words or less) titled “Significance” which addresses what is already known about the topic of their article and what their article adds to the literature.

For example, the following paragraphs were included in “The educational gradient in coronary heart disease: the association with cognition in a cohort of 57,279 male conscripts” by Inger Ariansen, Laust Mortensen, Jannicke Igland, Grethe S Tell, Kristian Tambs, Sidsel Graff-Iversen, Bjørn Heine Strand, and Øyvind Næss in *J Epidemiol Community Health* available here:

<http://jech.bmj.com/content/early/2014/11/13/jech-2014-204597.full.pdf+html>

“What is already known on this subject?

The socioeconomic gradient in coronary heart disease may not be fully explained by social differences in cardiovascular risk factors. Cognitive ability has been proposed to impact this gradient independently of cardiovascular risk factors.

“What this study adds?

Adjustment for established cardiovascular disease risk factors substantially attenuated the educational gradient in coronary heart disease. Although the remaining unexplained gradient was not further attenuated by cognitive ability, cognitive ability alone moderately attenuated the educational gradient. This suggests that cognitive ability may be linked to coronary heart disease through risk factors.”

Key Words

A list of 4–5 keywords is to be provided directly below the abstract. Key words should express the precise content of the manuscript as they are used for indexing purposes.

Ethical Statement Required

Reports of original empirical research and *From the Field* articles must include a statement in the *Methods* or *Discussion* section certifying that the research was conducted in accord with prevailing ethical principles and reviewed by an Institutional Review Board or explaining the rationale for departures from those principles. The editors reserve the right to reject any submission which does not include this statement.

See the APA Publication Manual (1994) pp. 292–298.

Sections of the Text

Introduction, Objectives, Purpose

Provide a context or background for the study (that is, the nature of the problem and its significance). State the specific purpose or research objective of, or hypothesis tested by, the study or observation. Cite only directly pertinent references, and do not include data or conclusions from the work being reported.

Methods, Description

The guiding principle of the Methods section should be clarity about how and why a study was done in a particular way. The section should include only information that was available at the time the plan or protocol for the study was being written; all information obtained during the study belongs in the Results section.

A note on Statistics: Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to judge its appropriateness for the study and to verify the reported results. When possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals).

Results, Assessment

Present your results in logical sequence in the text, tables, and figures, giving the main or most important findings first. Do not repeat all the data in the tables or figures in the text; emphasize or summarize only the most important observations.

Discussion, Conclusions, Conclusions for Practice

Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them in the context of the totality of the best available evidence. Do not repeat in detail data or other information given in other parts of the manuscript, such as in the Introduction or the Results section. For experimental studies, it is useful to begin the discussion by briefly summarizing the main findings, then explore possible mechanisms or explanations for these findings, compare and contrast the results with other relevant studies, state the limitations of the study, and explore the implications of the findings for future research and for clinical practice.

Link the conclusions with the goals of the study but avoid unqualified statements and conclusions not adequately supported by the data. In particular, distinguish between clinical and statistical significance, and avoid making statements on economic benefits and costs unless the manuscript includes the appropriate economic data and analyses. Avoid claiming priority or alluding to work that has not been completed. State new hypotheses when warranted, but label them clearly.

For more detailed information and further discussion of each of these sections, please see the ICMJE Recommendations: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html>

Statistical Reporting

Manuscripts should conform to the *Statistical Analyses and Methods in the Published Literature (SAMPL) Guidelines*, which can be found at <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/sampl/>.

Manuscript Formatting Considerations

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 12-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.

- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Headings

- Please use no more than three levels of displayed headings.
 - Level 1: Centered
 - Level 2: Centered Italicized
 - Level 3: Flush left, Italicized
- For *Original Research* articles using the headings: Objectives, Methods, Results, and Conclusions for Practice.
- For *From the Field* articles use the headings: Purpose, Description, Assessment, and Conclusion.
- Another acceptable format for all article types is: Introduction, Methods, Results, and Discussion.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Scientific Style and Terminology

- The Journal prefers that authors refer to “woman/women” instead of “mother/mothers” unless the paper is directly referencing the woman’s own role as a parent.
- Generic names of drugs and pesticides are preferred; if trade names are used, the generic name should be given at first mention.
- Please use the standard mathematical notation for formulae, symbols etc.:
 - Italic for single letters that denote mathematical constants, variables, and unknown quantities.

- Roman/upright for numerals, operators, and punctuation, and commonly defined functions or abbreviations, e.g., cos, det, e or exp, lim, log, max, min, sin, tan, d (for derivative).
- Bold for vectors, tensors, and matrices.
- Units of Measurement
 - Measurements of length, height, weight, and volume should be reported in metric units (meter, kilogram, or liter) or their decimal multiples.
 - Temperatures should be in degrees Celsius. Blood pressures should be in millimeters of mercury, unless other units are specifically required by the journal.
 - Drug concentrations may be reported in either SI or mass units, but the alternative should be provided in parentheses where appropriate.

Acknowledgements

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section no longer than one paragraph before the reference list. The names of funding organizations should be written in full.

References

All references must be in APA Style. Some examples are provided below. For a complete style guide, please visit: <http://www.apastyle.org/>.

Citation

Cite references in the text by name and year in parentheses. Some examples:

- Negotiation research spans many disciplines (Thompson 1990).
- This result was later contradicted by Becker and Seligman (1996).
- This effect has been widely studied (Abbott 1991; Barakat et al. 1995; Kelso and Smith 1998; Medvec et al. 1999).

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list. Reference list entries should be alphabetized by the last names of the first author of each work. Journal names and book titles should be italicized.

- Journal article
Harris, M., Karper, E., Stacks, G., Hoffman, D., DeNiro, R., Cruz, P., et al. (2001). Writing labs and the Hollywood connection. *Journal of Film Writing*, 44(3), 213–245.
- Article by DOI
Slifka, M. K., & Whitton, J. L. (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *Journal of Molecular Medicine*, doi:10.1007/s001090000086
- Book
Calfee, R. C., & Valencia, R. R. (1991). *APA guide to preparing manuscripts for journal publication*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Book chapter

O'Neil, J. M., & Egan, J. (1992). Men's and women's gender role journeys: Metaphor for healing, transition, and transformation. In B. R. Wainrib (Ed.), *Gender issues across the life cycle* (pp. 107–123). New York: Springer.

- Online document

Abou-Allaban, Y., Dell, M. L., Greenberg, W., Lomax, J., Peteet, J., Torres, M., & Cowell, V. (2006). Religious/spiritual commitments and psychiatric practice. Resource document. American Psychiatric Association. http://www.psych.org/edu/other_res/lib_archives/archives/200604.pdf. Accessed 25 June 2007.

Tables should be numbered in one consecutive series of Arabic numerals and referred to by number in the text. Each table should have a descriptive title.

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

Each table should be inserted on a separate page at the back of the manuscript in the order noted above. A call-out for the correct placement of each table should be included in brackets within the text immediately after the phrase in which it is first mentioned. Copyright permission footnotes for tables are typed as a table note.

Figures should be numbered in one consecutive series of Arabic numerals. Each figure should have an accompanying caption. Line drawings should be of professional quality, either originals drawn in India ink or high-quality photographic reproduction. Color figures should use the CMYK color space. See section below on Artwork and Illustrations for more details.

- Each figure should appear on a separate page. The page where the figure is found should have the figure number and the word "top" [ie, Figure 1 top] typed above the figure. All figures are to be numbered using Arabic numerals. Figures should always be cited in text in consecutive numerical order. Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.)
- Figures or illustrations (photographs, drawings, diagrams, and charts) are to be numbered in one consecutive series of Arabic numerals. Figures may be embedded in the text of a Word or Wordperfect document.
- Electronic artwork submitted on disk may be in the TIFF, EPS or Powerpoint format (best is 1200 dpi for line and 300 dpi for half-tones and gray-scale art).
- Color art should be in the CMYK color space. Assistance will be provided by the system administrator if you do not have electronic files for figures; originals of artwork may be sent to the system administrator to be uploaded.
- After first mention in the body of the manuscript, a call-out for the correct placement of each figure should be included in brackets on a separate line within the text.
 - If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures. "A1, A2, A3, etc."

Figures in online appendices (Electronic Supplementary Material) should, however, be numbered separately.

Figure Caption Sheet

The figure caption sheet contains a list of only the captions for all figures used. Center the label "Figure Captions" in uppercase and lowercase letters at the top of the page. Begin each caption entry flush left, and type the word "Figure", followed by the appropriate number and a period, all in italics. In the text of the caption (not italicized), capitalize only the first word and any proper nouns. If the caption is more than one line, double-space between the lines, and type the second and subsequent lines flush left. Table notes: Copyright permission footnotes for figures are typed as part of the figure caption.

Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

Accessibility

- In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that
 - All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)
 - Patterns are used instead of or in addition to colors for conveying information (colorblind users would then be able to distinguish the visual elements)
 - Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

Electronic Supplementary Material

Springer accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

Submission

- Supply all supplementary material in standard file formats.
- Please include in each file the following information: article title, journal name, author names; affiliation and e-mail address of the corresponding author.
- To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.

Audio, Video, and Animations

- Always use MPEG-1 (.mpg) format.
- Text and Presentations

- Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.
- A collection of figures may also be combined in a PDF file.

Spreadsheets

- Spreadsheets should be converted to PDF if no interaction with the data is intended.
- If the readers should be encouraged to make their own calculations, spreadsheets should be submitted as .xls files (MS Excel).

Specialized Formats

- Specialized format such as .pdb (chemical), .wrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

Collecting Multiple Files

- It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.

Numbering

- If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables.
- Refer to the supplementary files as “Online Resource”, e.g., “... as shown in the animation (Online Resource 3)”, “... additional data are given in Online Resource 4”.
- Name the files consecutively, e.g. “ESM_3.mpg”, “ESM_4.pdf”.

Captions

- For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.
- Processing of supplementary files
- Electronic supplementary material will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your supplementary files, please make sure that

- The manuscript contains a descriptive caption for each supplementary material
- Video files do not contain anything that flashes more than three times per second (so that users prone to seizures caused by such effects are not put at risk)

Does Springer provide English language support?

Manuscripts that are accepted for publication will be checked by our copyeditors for spelling and formal style. This may not be sufficient if English is not your native language and substantial editing would be required. In that case, you may want to have your manuscript edited by a native speaker prior to submission. A clear and concise language will help editors and reviewers concentrate on the scientific content of your paper and thus smooth the peer review process.

The following editing service provides language editing for scientific articles in all areas Springer publishes in:

[Edanz English editing for scientists](#)

Use of an editing service is neither a requirement nor a guarantee of acceptance for publication.

Please contact the editing service directly to make arrangements for editing and payment.

[Edanz English editing for scientists](#)

For Authors from China

文章在投稿前进行专业的语言润色将对作者的投稿进程有所帮助。作者可自愿选择使用Springer推荐的编辑服务，使用与否并不作为判断文章是否被录用的依据。提高文章的语言质量将有助于审稿人理解文章的内容，通过对学术内容的判断来决定文章的取舍，而不会因为语言问题导致直接退稿。作者需自行联系Springer推荐的编辑服务公司，协商编辑事宜。

理文编辑

For Authors from Japan

ジャーナルに論文を投稿する前に、ネイティブ・スピーカーによる英文校閲を希望されている方には、Edanz社をご紹介します。サービス内容、料金および申込方法など、日本語による詳しい説明はエダンズグループジャパン株式会社の下記サイトをご覧ください。

エダンズグループジャパン

For Authors from Korea

영어 논문 투고에 앞서 원어민에게 영문 교정을 받고자 하시는 분들께 Edanz 회사를 소개해 드립니다. 서비스 내용, 가격 및

신청 방법 등에 대한 자세한 사항은 저희 Edanz Editing Global 웹사이트를 참조해 주시면 감사하겠습니다.

Edanz Editing Global

Springer Open Choice

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer now provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular subscription-based article, but in addition is made available publicly through Springer's online platform SpringerLink. To publish via Springer Open Choice, upon acceptance please visit the link below to complete the relevant order form and provide the required payment information. Payment must be received in full before publication or articles will publish as regular subscription-model articles. We regret that Springer Open Choice cannot be ordered for published articles.

www.springeronline.com/openchoice

Publishing Open Choice involves an open access publication fee of US\$ 3000/EUR 2200 (excl. VAT). You can choose to pay by credit card or to receive an invoice.

Customers providing payment from the Americas will be charged in US\$ sales tax will be charged if applicable. Customers providing payment from Europe, Africa, and Asia will be charged in EUR. VAT is not included in the price and will be added, at a standard rate, if applicable.

International Journal of Clinical Pharmacy**Manuscript Type Manual****May 2021****Article types and formats**

The International Journal of Clinical Pharmacy welcomes papers in the following categories: Review articles, Research articles, Short research reports, Commentaries, ESCP best practice papers (specific call) and Letters to the Editor. Case reports are not considered for publication. All submissions (including Commentaries and, if necessary, Letters) will be peer-reviewed by experts.

Please read through carefully before submitting your manuscript! All authors who wish to submit a manuscript to the International Journal of Clinical Pharmacy need to comply with the journal's standards and instructions for authors.

Article type	Maximum number of words (excluding Abstract, Keywords, Impact statements, References, Acknowledgements, Funding, Conflicts of interest, References, Figures/Tables)	Structure of maintext	Discussion structure	Abstract	Tables/ figures	Impact statements	Reporting checklist required to be uploaded during submission
Review articles (While systematic reviews and systematic scoping reviews are preferred, other forms of review may be considered)	3000	• Abstract • Keywords • Impact statements • Introduction • Aim • Method • Results • Discussion • Conclusion • Acknowledgements • Funding • Conflicts of interest • References • Figures/Tables	• Statement of key findings • Strengths and Weaknesses • Interpretation • Further research	Not exceeding 250 words Structured as: • Background • Aim • Method • Results • Conclusion	Combined maximum of 6 tables or figures	✓	✓
Research articles	3000 Qualitative research articles (including mixed-methods studies) may be 4000 words in length	• Abstract • Keywords • Impact statements • Introduction • Aim • Ethics approval • Method • Results	• Statement of key findings • Strengths and Weaknesses • Interpretation • Further research	Not exceeding 250 words Structured as: • Background • Aim • Method • Results	Combined maximum of 6 tables or figures	✓	✓

		• Discussion • Conclusion • Acknowledgements • Funding • Conflicts of interest • References • Figures/Tables		Conclusion			
Short research reports (giving preliminary or limited results of original research)	1500	• Abstract • Keywords • Impact statements • Introduction • Aim • Ethics approval • Method • Results • Discussion • Conclusion • Acknowledgements • Funding • Conflicts of interest • References • Figures/Tables	• Statement of key findings • Strengths and Weaknesses • Interpretation • Further research	Not exceeding 200 words Structured as: • Background • Aim • Method • Results Conclusion	Combined maximum of 4 tables or figures	✓	✓
Commentaries (conveying thoughts, considerations, opinions or discuss contemporary issues)	2000	• Abstract • Keywords • No specific structure for commentary • Acknowledgements • Funding • Conflicts of interest • References • Figures/Tables	No specific structure	Not exceeding 150 words; unstructured	Combined maximum of 2 tables or figures	Not needed	Not needed
Letters to the editor (commenting on a published article)	600	• No specific structure for letter • Acknowledgements • Conflicts of interest • References • Figures/Tables	No specific structure	Not needed	Combined maximum of 2 tables or figures	Not needed	Not needed

ESCP Best Practice Papers

Title of the paper

The title should include the study design (e.g. randomised controlled trial, cross-sectional survey, qualitative interviews), the study population, intervention, comparison(s) (if relevant) and outcomes.

Do not state the country, region or city where the study was conducted in the title unless this is a necessary part of the intervention. Do not use abbreviations in the title and do not include the study conclusion.

Reporting checklists

The EQUATOR (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research) Network is an international initiative that seeks to improve the reliability and value of published health research literature by promoting transparent and accurate reporting and wider use of robust reporting guidelines.

For Review articles, Research articles and Short research reports, the International Journal of Clinical Pharmacy **requires** the use of an appropriate reporting guideline.

Authors **must submit** a completed checklist for the relevant guideline, indicating the manuscript page on which each checklist item is found. Editable checklists for reporting guidelines can be found on the EQUATOR Network site, www.equator-network.org, which also gives general information on how to choose the correct guideline and why guidelines are important. Using a checklist helps to ensure that the guideline has been used correctly.

At minimum, the article must report the content addressed by each item of the identified checklist or state that the item was not considered in the study and, if relevant, the reason why not (for example, if you did not use blinding, the article should explain this). Meeting these basic reporting requirements will greatly improve the value of the paper, may facilitate/enhance the peer review process, and may enhance its chances for eventual publication.

Checklists are not simply an administrative hurdle. We ask this to be completed to check that all of the important information has been included in your article, and because it helps the editors and reviewers to complete the same check.

Some common study types and the appropriate guidelines are listed below. If you cannot find an appropriate guideline here, search the full EQUATOR database and talk to our editor.

Checklists are available for a number of study designs, including:

- Systematic reviews and meta-analyses ([PRISMA](#))
- Systematic scoping reviews ([PRISMA-SCR](#))
- Randomised trials ([CONSORT](#))
- Observational studies (cross-sectional, cohort, case controlled studies) ([STROBE](#))
- Qualitative research ([SRQR](#)) and ([COREQ](#))
- Intervention development ([TIDIER](#))
- Clinical practice guidelines ([AGREE](#)) and ([RIGHT](#))
- Quality improvement studies ([SQUIRE](#))
- Diagnostic accuracy studies ([QUADAS](#))

You may need to use more than one guideline, depending on your research. For example, if you randomly assigned participants to one of two interventions, then conducted unstructured interviews with each participant, you will need to use CONSORT, COREQ, and TIDIER together.

Keywords

Provide four to six keywords which can be used for indexing purposes. Use MESH headings

where possible. Keywords are entered directly on the submission system.

Ethics approval

If patients or professionals have been the direct subject of the study, it is a requirement that ethics approval was obtained before conducting the study. For research articles and short research reports, the approval should be stated in a section 'Ethics approval' before the Method. State the name of the ethics committee, the approval reference number and the date of approval. Avoid using statements such as 'Ethics approval was not required' etc. Please explain why ethics approval was not required stating the name of any committee giving the exemption and/or cite references to justify the exemption. For studies that rely on the internet as a data source for research using human participants, please refer to and cite the 'Ethics Guidelines for Internet-mediated Research' of the British Psychological Society, available at <https://www.bps.org.uk/news-and-policy/ethics-guidelines-internet-mediated-research-2017>

Acknowledgements

Acknowledgements, if any, should be as brief as possible and placed in separate section after the conclusion.

Funding

A funding statement should be inserted after acknowledgements, giving the research funder and the grant number; state if no funding was obtained.

Conflicts of interests

Conflicts of interest should be inserted after funding; state if there were no conflicts of interest.

References

References to books, journal articles, articles in collections and conference or workshop proceedings, and technical reports should be listed after author contributions in numbered order.

Please check a recent issue of the journal for guidance and follow these examples. Journal article

Stewart D, Klein S. The use of theory in research. *Int J Clin Pharm*. 2016;38:615-9.

Stewart D, Paudyal V, Cadogan C, et al. A survey of the European Society of Clinical Pharmacy members' research involvement, and associated enablers and barriers. *Int J Clin Pharm*. 2020;42:1073-87.

Journal article by DOI

Elliott RA, Camacho E, Jankovic D, et al. Economic analysis of the prevalence and clinical and economic burden of medication error in England. *BMJ Qual Saf* 2020. DOI: 10.1136/bmjqs-2019-010206.

Book

Blenkinsopp A, Duerden M, Blenkinsopp J. Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2018. ISBN 978-1-119-31800-2.

Book chapter

Kaae S, Traulsen JM. Qualitative methods in pharmacy practice research. In: Babar Z, editor. *Pharmacy Practice Research Methods*. Singapore: Springer; 2020. 31-54.

- Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets before the punctuation. For example, “Negotiation research spans many disciplines [3].”; “This effect has been widely studied [1-3, 7].”
- If there are more than 3 authors, give the first 3 then ‘et al’
- Always use the standard Index Medicus abbreviation of the journal title
- If a journal carries continuous pagination throughout a volume, the month and issue number may be omitted
- Only give the DOI if manuscript has not yet been published in a journal issue
- Please insert the ISBN number for report and book references
- The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text (e.g. T Moore, personal

Please check a recent issue of the journal for guidance and follow these examples.Journal article

Stewart D, Klein S. The use of theory in research. Int J Clin Pharm. 2016;38:615-9.

Stewart D, Paudyal V, Cadogan C, et al. A survey of the European Society of Clinical Pharmacy members' research involvement, and associated enablers and barriers. Int J Clin Pharm. 2020;42:1073-87.

Journal article by DOI

Elliott RA, Camacho E, Jankovic D, et al. Economic analysis of the prevalence and clinical and economic burden of medication error in England. BMJ Qual Saf 2020. DOI: 10.1136/bmjqs-2019-010206.

Book

Blenkinsopp A, Duerden M, Blenkinsopp J. Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2018. ISBN 978-1-119-31800-2.

Book chapter

- Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets before the punctuation. For example, “Negotiation research spans many disciplines [3].”; “This effect has been widely studied [1-3, 7].”
- If there are more than 3 authors, give the first 3 then ‘et al’
- Always use the standard Index Medicus abbreviation of the journal title
- If a journal carries continuous pagination throughout a volume, the month and issue number may be omitted
- Only give the DOI if manuscript has not yet been published in a journal issue
- Please insert the ISBN number for report and book references
- The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text (e.g. T Moore, personal

