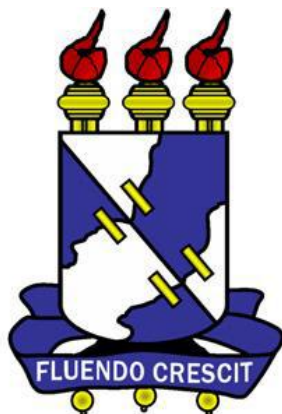


**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



ANTONIO EMANUEL SOARES VIEIRA

**REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM GESTANTES INTERNADAS
EM UMA UNIDADE DE ALTO RISCO NA CIDADE DE ARACAJU/SE**

**Aracaju
2013**

ANTONIO EMANUEL SOARES VIEIRA

**REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM GESTANTES INTERNADAS
EM UMA UNIDADE DE ALTO RISCO NA CIDADE DE ARACAJU/SE**

Monografia apresentada ao
Colegiado de Medicina da
Universidade Federal de Sergipe
como exigência parcial para a
graduação no curso de
Medicina.

Orientadora: Profa. PhD Júlia Maria de Gonçalves Dias

**Aracaju
2013**

ANTONIO EMANUEL SOARES VIEIRA

**REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM GESTANTES INTERNADAS
EM UMA UNIDADE DE ALTO RISCO NA CIDADE DE ARACAJU/SE**

Monografia apresentada ao
Colegiado de Medicina da
Universidade Federal de Sergipe
como exigência parcial para a
graduação no curso de
Medicina.

Aprovada em ____/____/____

Autor: Antonio Emanuel Soares Vieira

Orientadora: Profa. PhD. Júlia Maria de Gonçalves Dias

**Aracaju
2013**

AGRADECIMENTOS

A Deus por me dar forças para seguir sempre em frente sem desistir dos meus objetivos, me protegendo e livrando-me de todo mal. Muito obrigado meu Jesus por mais esta conquista.

A minha orientadora que eu tanto admiro Professora Dra. Júlia Dias que nesses últimos dois anos me orientou nesta monografia, sempre me ajudando nos momentos difíceis. Muito obrigado professora acredito que Deus colocou a senhora na minha vida para me fazer um estudante mais completo. Obrigado pelos ensinamentos do mundo acadêmico. Agradeço também o professor Dr. Alfredo Dias pelo grande apoio dado a este trabalho de conclusão de curso.

Aos amigos de turma Wlisses Ramon, Thiago Gama e Ryane Vieira que me ajudaram por muito tempo indo na maternidade para colher os dados. A Roberta Cruz que deu iniciou esta pesquisa. Meus sinceros agradecimentos a vocês que me deram uma ajuda enorme na conclusão desta monografia.

As pacientes da ala rosa da Maternidade Nossa Senhora de Lourdes (MNSL) que tanto me ajudaram respondendo as minhas perguntas durante todos os dias no período de internação e que sem elas nada disso seria possível, o meu muito obrigado por essa contribuição. Obrigado também a toda equipe da MNSL.

Meu muito obrigado a Angela Santana, Ísis Aragão, Lucas Rollemberg e Karyne Trindade por toda ajuda nessa etapa final. Aos grandes amigos que fiz ao longo desses seis anos, que tanto contribuíram para meu crescimento como pessoa e como futuro médico. Enfim, obrigado a todos que participaram, direta ou indiretamente, dessa longa e duradoura jornada.

Obrigado a meus pais José Antonio e Cósmea Vieira que sempre me apoiaram nesses seis anos de curso. A meus irmãos Thiago e Anastácia por toda força e carinho destinados a minha pessoa.

Antonio Emanuel Soares Vieira

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Distribuição de frequência da idade e características gestacionais das pacientes incluídas no estudo.

Tabela 2- Associação entre RAM e variáveis epidemiológicas e clínicas.

Tabela 3- Associação entre as principais drogas utilizadas nas gestantes e presença de RAM.

Tabela 4- Distribuição de frequência de pacientes que apresentaram RAM ou não e média de medicamentos utilizados pelas pacientes com e sem RAM.

Tabela 5- Distribuição de frequência das queixas relatadas pelas pacientes.

LISTA DE ABREVIATURAS

HCG: Gonadotrofina Coriônica Humana

PAD: Pressão arterial diastólica

PAM: Pressão arterial média

PAS: Pressão arterial sistólica

PRM: Problemas relacionados a medicamentos

RAM: Reações adversas a medicamentos

RPT: Resistência periférica total

T3: Triiodotironina

T4: Tiroxina

TBG: Globulina de ligação do hormônio tireoidiano

TSH: Hormônio estimulante da tireoide

SUMÁRIO

I.INTRODUÇÃO.....	07
II. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
1. Reações Adversas a Medicamentos.....	10
2. Gravidez: conceito e modificações do organismo materno.....	15
3.Gestação de alto risco.....	19
4. Drogas e Gestação.....	21
5. Referências.....	27
III. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO.....	33
IV. ARTIGO.....	44
Resumo.....	46
Abstract.....	48
Introdução.....	49
Métodos.....	51
Resultados.....	53
Discussão.....	54
Referências.....	59
Tabelas.....	64
V. ANEXOS.....	69
1. DAM.....	69
2. Termo de consentimento livre e esclarecido.....	70

I.INTRODUÇÃO

O impacto do uso de medicamentos em uma sociedade tem vários pontos a serem discutidos. Por um lado, os medicamentos podem aumentar a expectativa de vida, erradicar certas doenças, trazer benefícios sociais e econômicos, e por outro lado podem aumentar os custos da atenção à saúde se utilizados inadequadamente e ou levar à ocorrência de reações adversas a medicamentos. De acordo com a Organização mundial de Saúde, reação adversa a medicamento (RAM) são definidas como reações nocivas e não-intencionais, que ocorrem em doses normalmente usadas para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas” (WHO, 2002).

Para minimizar os riscos de RAM e os custos com a utilização de medicamentos, estes devem ser usados de maneira racional. O uso racional implica em algumas premissas que o clínico deve ter incorporado em sua prática habitual. Estas premissas são: os pacientes devem receber o tratamento farmacológico mais adequado, ou seja, com a dose mínima eficaz e pelo período de tempo correto; é preciso ter certeza do diagnóstico e compreender a fisiopatologia da doença; é preciso compreender a farmacologia das alternativas farmacoterapêuticas disponíveis; é necessário estabelecer metas para avaliação da eficácia e da segurança do tratamento, e ter predisposição de alterar a terapêutica instituída quando esta se mostrar ineficaz ou tóxica (PFAFFENBACH; CARVALHO; BERGSTEN-MENDES, 2002).

Problemas relacionados a medicamentos (PRM) são definidos como eventos ou circunstâncias que envolvem o tratamento medicamentoso que real ou potencialmente, interferem com resultados desejáveis a saúde. Problemas relacionados a medicamentos estão associados com significativa morbidade, incapacidade de vida, mortalidade e são um regulador primário de internações hospitalares e de gastos com saúde (DRIESEN; SIMOENS; LAEKEMAN, 2006).

Uma interação medicamentosa ocorre quando os efeitos e/ou toxicidade de um fármaco são alterados em presença de outro. Embora seus resultados possam ser positivos (no caso de aumento da eficácia) ou negativos (como redução da eficácia e aumento da toxicidade) estas são imprevistas e indesejáveis na farmacoterapia (HAMMES; PFEUTZENREITER; SILVEIRA et al., 2008).

A ocorrência de erro de medicação é algo comum e pode trazer danos consideráveis aos pacientes. Alguns estudos estimaram que 2,4 a 3,6% das internações hospitalares são consequências de eventos adversos ocasionados por drogas, dos quais até 69% poderiam ter sido evitados (SCHEDLBAUER, PRASAD, MULVANEY et al., 2009).

A maior parte das interações medicamentosas potenciais não resulta em manifestações clínicas se forem prescritas de forma correta por meio, por exemplo, de orientações adequadas a respeito da dose e da sequência da administração. Porém, devido à frequência de tratamentos combinados, mesmo uma frequência baixa de complicações resultantes de interações entre medicamentos é responsável por um impacto importante na segurança da droga (INDERMITTE; ERBA; BEUTLER et al., 2007).

Gravidez é um episódio fisiológico da vida normal da mulher onde seu organismo foi lentamente preparando e adaptando-se ao longo de modificações gerais e locais levando a mulher da puberdade à maturidade sexual. A gestação caracteriza-se pela presença no organismo da mulher do ovócito fecundado. Normalmente tem a duração de 38 a 41 semanas (aproximadamente nove meses) (REZENDE, 2011).

Entende-se por gestação de alto risco aquela na qual existem maiores possibilidades de ocorrer complicações que ponham em risco a saúde ou a vida da mãe e/ou do feto com relação à média geral de todas as gestações (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Durante a gravidez ocorrem inúmeras alterações no organismo materno onde a maior parte delas ocorre em resposta a estímulos fisiológicos produzidos pelo feto. Essas alterações ocorrem desde a postura e deambulação até modificações no metabolismo, sistemas respiratório, cardiovascular, urinário e genital (REZENDE, 2011).

Estas alterações do organismo materno influenciam nos processos de absorção, metabolização, distribuição, metabolismo e excreção das drogas. A placenta com seus mecanismos de transferência e sistemas enzimáticos ativos também interferem no comportamento das drogas que vão para o feto e de seus metabólitos que retornam para o organismo materno (KULAY; LAPA, 2003).

Durante a gravidez as mulheres usam uma variedade de medicações incluindo as medicações prescritas pelo seu médico assistente e medicamentos adquiridos sem

orientação médica. As pacientes com doenças crônicas (asma, diabetes, epilepsia) continuam a tomar suas medicações durante a gravidez. Durante a gestação a mulher pode desenvolver doenças agudas ou doenças induzidas pela gravidez que também necessitam de tratamento medicamentoso. Durante este período ocorrem mecanismos de alterações farmacocinéticas das drogas, porém, para a grande maioria dos fármacos utilizados na gravidez há pouca ou nenhuma informação disponível sobre a utilização destes em gestantes (GAIL, 2005).

Após o acidente com a talidomida houve uma grande preocupação com as medicações utilizadas durante a gestação. A partir desse fenômeno foram exigidos estudos para garantir a segurança das medicações durante este período. No entanto as limitações de testes com animais e com ensaios clínicos fizeram com que tivéssemos um atraso nas descobertas de medicamentos com riscos de teratogenicidade (MENGUE, 2001).

Devido à importância das interações, as prescrições de medicamentos durante a gestação devem ser avaliadas segundo risco-benefício, visando à minimização dos efeitos adversos, já que o seu uso durante a gestação compreende uma situação única, na qual a exposição à determinada droga envolve dois organismos: mãe e feto (FURINI; GOMES; SILVA et al., 2009). Outra importância está no planejamento de ações de esclarecimento para pacientes bem como na educação continuada para profissionais de saúde (FONSECA; FONSECA; BERGSTEN-MENDES, 2002).

II. REVISÃO DA LITERATURA

1 - Reações Adversas a Medicamentos

As reações adversas a medicamentos (RAM) são definidas como uma resposta nociva e não intencional ao uso de uma medicação que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos, para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para alteração da função fisiológica, constituem um tipo particular de problema relacionado a medicações que podem ocorrer apesar do uso correto destas (LIEBER; RIBEIRO, 2012).

Lazarou et al,1998, encontraram que a incidência de RAM em pacientes hospitalizados pode variar de 1,2% a 24,1%. Segundo esse mesmo estudo constatou-se a incidência de reações adversas fatais entre 0,23% e 0,41% apontando RAMs entre a 4º e 6º causa de morte nos Estados Unidos.

As reações adversas a medicamentos afetam milhões de pacientes a cada ano e são responsáveis por até 5% das internações hospitalares. Elas também representam um enorme gasto financeiro, com um custo estimado de mais de dezesseis mil dólares por internação. Enquanto alguns eventos adversos a medicamentos são imprevisíveis (como a anafilaxia de uma alergia não reconhecida), muitos outros podem ser antecipados e prevenidos. As interações medicamentosas são um tipo particularmente importante de evento adverso porque muitas vezes são previsíveis com base em relatórios anteriores, estudos clínicos, e uma compreensão dos princípios farmacológicos. Alguns efeitos adversos da droga contribuem para o risco de vida do paciente e podem levar a consequências indesejáveis, os médicos desconhecem muitas vezes graves interações medicamentosas. Além disso, os softwares usados para ajudar a evitar combinações de medicamentos perigosos podem falhar na detecção de até um terço das interações medicamentosas. Há pouca informação disponível sobre a epidemiologia de interações medicamentosas na prática clínica, e na maioria das vezes é derivado de relatos de casos, estudos voluntários, ou investigações de possíveis interações medicamentosas em estudos com pacientes hospitalizados (JUURLINK; MAMDANI; KOPP et al., 2003).

Embora haja efeitos benéficos com o uso de medicações, estes também podem envolver algum risco de interações medicamentosas, efeitos colaterais e outros problemas relacionados com a medicação. Alguns pacientes, como os idosos, correm maior risco, assim como aqueles com doenças que alteram o metabolismo de fármacos (por exemplo, insuficiência renal ou doenças do fígado). No entanto, embora as potenciais interações medicamentosas possam afetar 40-65% de todos os pacientes internados, as consequências clínicas destas são altamente variáveis. Colher um histórico preciso das drogas utilizadas pelo paciente é um fator importante na avaliação de qualquer terapia medicamentosa (GLINTBORG; EJDRUP; DALHOFF, 2005).

Os medicamentos podem interagir de diversas formas: durante o preparo, no momento da absorção, distribuição, metabolização ou na ligação ao receptor farmacológico. Os mecanismos envolvidos no processo interativo são classificados de acordo com o tipo predominante da fase farmacológica em que ocorrem. As interações farmacológicas ocorrem quando dois ou mais medicamentos são administrados na mesma solução ou misturados no mesmo recipiente e o produto obtido é capaz de inviabilizar a terapêutica clínica. Este tipo de interação ocorre fora do organismo no momento do preparo da medicação (parenterais) e normalmente ocorre turvação, alteração de cor ou precipitação da solução (SECOLI, 2001).

As interações farmacocinéticas levam a uma alteração no perfil farmacocinético do medicamento que está sendo administrado, podendo afetar sua absorção (processo de transferência do medicamento do local de administração para a corrente sanguínea), distribuição (deslocamento do medicamento da circulação sistêmica para os tecidos), metabolização (processo onde os medicamentos são transformados pelas enzimas microsossomais hepáticas em frações menores, hidrossolúveis) e excreção (processo onde a droga é eliminada do organismo). As interações farmacodinâmicas causam modificações nos efeitos bioquímicos ou fisiológicos dos medicamentos. Podem ocorrer no sítio de ação dos medicamentos (receptor farmacológico) ou através de mecanismos bioquímicos específicos, podendo levar a efeitos semelhantes ao do medicamento (sinergismo) ou efeitos contrários (antagonismo) (SECOLI, 2001).

As interações medicamentosas tem sido uma preocupação para pacientes e equipes assistenciais de saúde, o uso de múltiplos medicamentos é cada vez mais

comum para o tratamento das diversas doenças mais complexas. As consequências das interações medicamentosas podem ser várias: desde nenhum efeito colateral até efeitos que aumentem a morbidade e a mortalidade do paciente. Apesar de interações medicamentosas serem indesejadas, estudos mostram que até 11% dos sintomas apresentados por pacientes se devem as interações medicamentosas. Estas são responsáveis também por 2,8% das internações hospitalares. O impacto econômico da morbidade e mortalidade relacionada aos medicamentos nos Estados Unidos é estimado em até U\$ 130 bilhões anuais (APARAS; BAER; APARASU, 2007).

Algumas medidas podem ser tomadas para se evitar que duas drogas interajam tais como: evitar combinar duas drogas com risco de interagirem, procurando sempre ajustar a dose adequada para cada paciente, utilizar um intervalo adequado entre as doses administradas, ao se utilizar uma combinação de drogas que podem interagir ou causar algum problema relacionado ao seu uso deve-se acompanhar o paciente com exames laboratoriais a fim de se conseguir detectar precocemente tais situações (HANSTEN, 2003).

Estudos anteriores sobre interações medicamentosas têm frequentemente usado registros de farmácia, arquivos de hospitais, ou entrevistas de pacientes como estimativas de uso de medicamentos. No entanto, registros de farmácia não incluem as medicações adquiridas sem receitas, já os arquivos hospitalares e entrevistas de pacientes podem ser imprecisos, devido ao viés de memória. Consequentemente, visitas domiciliares e inspeção de medicamentos armazenados é uma maneira mais eficaz de minimizar o viés de memória do paciente e aperfeiçoar informações sobre o atual uso de medicamentos (GLINTBORG; EJDRUP; DALHOFF, 2005).

A magnitude das interações medicamentosas é variável de pessoa para pessoa e uma parte desta variabilidade genética se deve as influências farmacogenéticas, um exemplo disso são as isoenzimas do citocromo P450 que são conhecidas por estarem sob controle genético e dezenas de variantes genéticas tem sido identificadas, em particular para as enzimas dos complexos CYP2D6 e CYP2C19. Por exemplo, os pacientes que são deficientes em CYP2D6 pode ter um risco aumentado de intolerância à sinvastatina, em comparação com os pacientes com níveis normais de atividade da CYP2D6 (HANSTEN, 2003).

Em um estudo dinamarquês envolvendo 26.337 pacientes idosos, 4,4% receberam combinações de medicamentos que apresentem riscos de interações graves (ROSHOLM, 1998). Pirmohamed et al (2004) em seu estudo, observaram que, interações medicamentosas representaram 16,6% das reações adversas a medicamentos que causam a hospitalização. Algumas medidas podem ser tomadas para tentar se reduzir tais efeitos como, por exemplo, prescrição informatizada e programas de apoio à decisão clínica (VITRY, 2006).

Uma grande porcentagem de relatos de erros médicos corresponde a eventos adversos evitáveis. As interações medicamentosas são causas comuns destes eventos, com 20% a 30% de efeitos adversos a medicamentos atribuídos à interação entre drogas. O risco de comprometer a segurança do paciente é substancial e quando ocorre aumento da morbidade, o impacto econômico no sistema de saúde é considerável. Estes problemas são bem documentados na literatura e exigem investigação séria de possíveis estratégias de gestão terapêuticas (GRIZZLE; MAHMOOD; KOY et al.,2007).

Alguns medicamentos comumente usados podem causar efeitos tóxicos específicos como, por exemplo, pacientes com diabetes tratados com sulfoniluréias, tais como gliburida, correm o risco de hipoglicemia quando utilizarem antibióticos do grupo das sulfonamidas, em parte porque estes fármacos inibem o metabolismo da gliburida pelo P4502C9 citocromo (CYP 2C9) do sistema enzimático. Hipercalemia é comum entre os pacientes tratados com inibidores de enzima conversora de angiotensina (ECA), e a utilização concomitante de diuréticos poupadores de potássio (JUURLINK; MAMDANI; KOPP et al.,2003).

Durante as últimas décadas, a população tem envelhecido, causando um aumento do nível de doenças crônico-degenerativas e um consequente aumento no uso de medicações. O uso simultâneo de múltiplos medicamentos tornou-se comum, e carrega um alto risco de interações medicamentosas e problemas relacionados a medicações. Estes podem causar efeitos adversos, ou os efeitos terapêuticos dos medicamentos combinados pode mudar, com graves consequências para a saúde. Nos Estados Unidos, 25% dos pacientes ambulatoriais, apresentaram combinações de drogas onde havia risco de interações clinicamente importantes. Além disso, tem sido relatado que cerca de 40% dos pacientes hospitalizados tiveram pelo menos uma interação

droga-doença relevante (DOUBOVA; REYES-MORALES; TORRES-ARREOLA et al., 2007).

O processo de utilização da prescrição de medicamentos pode ser descrito em fases gerais, isto inclui a prescrição do medicamento, a administração deste e o acompanhamento do paciente. Em cada etapa do processo, há oportunidades para prevenir prejudiciais interações medicamentosas ou outros eventos adversos a medicamentos que possam afetar o paciente. A prestação de cuidados em saúde nos Estados Unidos tem migrado cada vez mais para a medicina ambulatorial. Vários estudos têm sido realizados para investigar a incidência de interações medicamentosas dentro dessas configurações. As estimativas variaram substancialmente entre os estudos, passando de 9,2% para 70,3% entre os doentes tratados com drogas com um potencial risco de interagirem. Quando apenas são consideradas interações medicamentosas clinicamente relevantes, a incidência diminui de 23,3% para 1,2%. A prevenção da exposição a potenciais interações medicamentosas é problemática no final do processo de prescrição, pois os resultados mostraram que os prescritores deixaram de reconhecer entre 37% e 47% das interações medicamentosas clinicamente significativas (GRIZZLE; MAHMOOD; KOY et al., 2007).

Doubova et al, 2007, em seu estudo de 1.601 pacientes idosos ambulatoriais, considerando uma média de sete diferentes drogas, constataram que 46% tinham risco de pelo menos uma interação droga-droga clinicamente importante. Consequências adversas de interações medicamentosas têm sido demonstradas em vários estudos. Interações medicamentosas podem causar 4,8% das internações atribuídas a medicamentos em idosos. Na maioria dos casos, eles são erroneamente interpretados como deterioração do paciente por causa de doença, baixa adesão ao tratamento prescrito ou infecção.

Para a maior parte das doenças o tratamento medicamentoso deve melhorar a saúde e a qualidade de vida do paciente, o uso inadequado de drogas pode trazer problemas. Tratar o paciente com medicações está se tornando cada vez mais complexo, fazendo com que essa tarefa se torne mais desafiadora. Neste contexto as interações medicamentosas e os problemas relacionados a medicamentos se tornam algo bastante

importante. Em muitos países já existem sistemas de software para identificação destas ajudando nos cuidados com os pacientes (BLIX; VIKITIL; MOGER et al., 2008).

O registro de problemas relacionados a medicamentos (PRMs) são de fundamental importância nos cuidados com o paciente. Uma boa classificação sistemática pode servir para orientar os profissionais de saúde a orientar seus pacientes como também para documentar tais resultados. Diversos sistemas de classificação de PRMs foram propostos, mas, ainda ocorre falta de acordo, que pode ser devido a definições de PRM ou quanto a sua classificação (BJÖRKMAN; SANNER; BERNSTEN, 2008).

2 - Gravidez: conceito e modificações do organismo materno

Gravidez é um evento fisiológico da vida da mulher onde exige adaptações do organismo materno voltado para nutrição e bem estar do conceito devendo durar entre 40 e 42 semanas e tendo como resultado um produto vivo, sadio com peso e idade adequados (BELFORT; ORLANDI, 1983).

O diagnóstico de gravidez é feito através de achados clínicos (amenorreia, náuseas, congestão mamária, ausculta dos batimentos cardíacos fetais, palpação dos segmentos fetais), de exames laboratoriais (dosagem de gonadotrofina coriônica humana) e de ultrassonografia (identificação do saco gestacional, vesícula vitelina, batimentos cardíacos do feto) (REZENDE 2011).

A gestação causa profundas alterações no organismo materno com o objetivo fundamental de adequá-lo às necessidades orgânicas próprias do complexo materno-fetal e do parto. Inicialmente estas alterações se devem às ações hormonais provenientes do corpo lúteo e da placenta e a partir do segundo trimestre, também ao crescimento uterino. As principais modificações da fisiologia materna ocorrem no sistema cardiocirculatório, respiratório e gastrointestinal, além das metabólicas e hematológicas (REIS; 1993).

O útero, por exemplo, sofre modificações de hipertrofia e dilatação, requerendo um aumento da vascularização pela necessidade de maior perfusão sanguínea, enquanto que na placenta, devido ao aumento progressivo, há um incremento correlato do fluxo

sanguíneo útero-placentário com a evolução da gestação, o que demanda, também, um aumento do número de vasos sanguíneos (SOUZA; FILHO; FERREIRA, 2002).

Em relação às alterações cardiovasculares encontramos aumento do coração, devido à hipertrofia do músculo cardíaco e ao aumento do volume das câmaras. Já nas primeiras semanas de gestação observa-se um aumento gradativo de frequência cardíaca que atinge o pico máximo no início do terceiro trimestre. A partir do início do primeiro trimestre observa-se uma elevação do débito cardíaco que atinge um máximo de 30 - 50% no meio da gestação, quando se estabiliza até o parto. A elevação do débito cardíaco deve-se a um aumento conjunto da frequência cardíaca e do volume sistólico (REZENDE 2011).

A pressão sanguínea arterial sofre queda. Esse decréscimo da pressão sanguínea arterial é explicado pela grande redução na resistência periférica total (RPT) secundária à vasodilatação sistêmica e à formação de uma circulação uteroplacentária de baixa resistência. Entretanto, no último trimestre de gestação, esse perfil se altera parcialmente devido ao fato de que o feto desenvolvido compromete gradualmente o retorno venoso através da veia cava inferior. Assim, o débito cardíaco diminui e a resistência vascular total aumenta e as pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) também aumentam. (OHASHI; IBRAHIM; FURTADO et al., 2010).

Durante a gravidez, ocorrem mudanças no sistema de coagulação da mãe que levam a um estado de hipercoagulabilidade, que atua na proteção das mulheres evitando a hemorragia durante o parto ou aborto. A gravidez e o puerpério aumentam o risco de eventos tromboembólicos e o risco é ainda maior quando há história de tromboembolismo venoso anterior, bem como pela associação de fatores de risco adicionais, tais como, trombofilias hereditárias ou adquiridas. O uso da terapia anticoagulante durante a gravidez é um desafio para os clínicos, mas é a única opção terapêutica em situações de alto risco, que pode proporcionar um resultado positivo tanto para a mãe e para o feto (VOICAN; VLADAREANU; ONSIAI et al., 2012)

A função respiratória sofre alterações fisiológicas importantes na gravidez, resultantes da ação hormonal, principalmente da alta porcentagem de progesterona no sangue e do aumento do volume uterino. As modificações funcionais visam dar

atendimento às crescentes necessidades metabólicas do binômio materno-fetal (REIS,1993).

A partir da 8ª semana de gestação ocorre um rápido aumento do volume sanguíneo materno. Ao termo, observa-se um aumento de aproximadamente 1.500 ml, o que representa um aumento proporcional de 35 a 40% dos valores iniciais. O volume plasmático e o volume das hemácias aumentam. O aumento do volume plasmático é relativamente maior que o das hemácias o que leva a hemodiluição com aparente diminuição dos eritrócitos e hemoglobina. Produz-se a chamada anemia fisiológica da gravidez ou pseudoanemia da gravidez, que pode ser profilaticamente evitada administrando-se ferro a mãe (SOUZA; FILHO; FERREIRA, 2002).

O aumento do volume uterino contribui para um deslocamento cefálico do estômago, modificando o ângulo da junção gastroesofágica, com prejuízo da função do esfíncter esofágico. A diminuição da função da cárdia, acompanhada do aumento da secreção do suco gástrico observado na gravidez, propiciam a ocorrência de refluxo gastroesofágico que leva a um quadro de pirose e até mesmo de esofagite. A ação da progesterona e o aumento uterino desloca o piloro para cima e para trás tornando o esvaziamento gástrico mais lento (REIS; 1993).

O fluxo plasmático renal e a filtração glomerular elevam-se rapidamente durante o primeiro trimestre de gestação, atingindo no quarto mês valores de até 50% daqueles observados nas não grávidas. Durante o último trimestre, estes valores decrescem lentamente em direção aos valores normais. O "clearance" da creatinina usualmente está aumentado, e, portanto, os limites superiores dos valores normais sanguíneos da uréia e creatinina estão mais baixos na mulher grávida. Nos últimos meses, observa-se uma dilatação dos cálices renais, pelve e ureteres, devida a ação da progesterona. Mais tarde, o crescimento uterino, que comprime as estruturas, pélvicas também contribui para a dilatação, responsável pela estase urinária que frequentemente leva a infecção do trato urinário durante a gravidez (REIS, 1993); (COELHO; SAKAE; ROJAS et al., 2008).

O iodo é um componente essencial dos hormônios da tireóide, triiodotironina (T3) e tiroxina (T4). Durante o início da gravidez, o feto é dependente de tiroxina materna, que atravessam a placenta em pequenas quantidades para manter a função normal da tireóide fetal. No nascimento, aproximadamente 30% do T4 no sangue de

cordão tem origem materna. T3 é o hormônio da tireóide ativo, e aproximadamente 80% de T3 é produzido a partir de T4 no fígado, músculo, e outros tecidos. A ligação do T3 com receptores hormonais tireoidianos em vários tecidos-alvo periféricos são importantes para a regulação do metabolismo do corpo. Aproximadamente 99,97% de T4 e 99,7% de T3 são ligados às proteínas, principalmente à globulina de ligação do hormônio tireoidiano (TBG), e em menor quantidade, a albumina e transtirretina (esta última ligando-se apenas a T4) (AIN; MORI; REFETTOFF,1987); (PITTAS; LEE,2003).

Começando no início da gravidez, crescentes níveis de estradiol materno resultam em glicosilação de TBG no fígado. Isto diminui o metabolismo periférico de TBG para resultar em um aumento aproximado de 1,5-2 vezes dos níveis de TBG sérico em comparação com mulheres não grávidas eutireoideas, criando assim uma maior necessidade de produção de T3 e T4 durante a gravidez. Outras razões para o aumento das exigências maternas de hormônios tiroideianos durante a gravidez incluem: a maior degradação de T4 e T3, o maior volume de distribuição de T4 devido a um volume do plasma aumentado; a transferência mínima de T4 da mãe para o feto através da placenta e o efeito da gonadotrofina coriônica humana (hCG) neste período. A gonadotrofina coriônica humana é uma glicoproteína produzida principalmente pela placenta e tem picos no final do primeiro trimestre. Ela se liga ao receptor do hormônio estimulante da tireóide (TSH) na membrana celular sendo um fraco estimulador, resultando no aumento da secreção de T4 e T3 e supressão parcial deste. A gonadotrofina coriônica humana em altas concentrações no soro pode ser observada em gestações múltiplas e está associada com um grau ainda maior de supressão do TSH. Embora o limite inferior para este hormônio em mulheres grávidas deva ser menor do que na população de não gestantes, existem dados limitados relatando os parâmetros específicos de referência da faixa de TSH durante a gravidez (LEUNG,2012).

A gestação é um fenômeno fisiológico e deve ser vista pelas gestantes e equipes de saúde como parte de uma experiência de vida saudável envolvendo mudanças dinâmicas do ponto de vista físico, social e emocional. Entretanto, trata-se de uma situação limítrofe que pode implicar riscos tanto para a mãe quanto para o feto e há um determinado número de gestantes que, por características particulares, apresentam maior probabilidade de evolução desfavorável, são as chamadas “gestantes de alto risco” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

3 - Gestação de alto risco

A gravidez é um evento biologicamente natural, porém especial na vida da mulher e, como tal, desenvolve-se em um contexto social e cultural que influencia e determina a sua evolução e ocorrência. Para a investigação das reações humanas e conhecimento melhor dessa influência e complexidade das vivências do ciclo grávido-puerperal, é importante considerar fatores como a história pessoal da gestante e seu passado obstétrico, o contexto da gravidez, sua idade e vínculo com o parceiro (DOURADO; PELLOSO, 2006).

As gestações de alto risco incluem fatores maternos como diabetes, hipertensão, mau passado obstétrico, e as gestações em que o feto tem malformação, anomalia cromossômica ou doença genética. Diagnóstico pré-natal de 2-5% de todas as gestações com vários defeitos congênitos e genéticos é agora um componente importante de pré-natal. Cuidados com gestações de alto risco incluem ultrassonografias e rastreio bioquímico para defeitos congênitos. Há suspeita de que o feto seja de alto risco, quando este tem anomalia cromossômica na presença de malformações (atresia duodenal, doença cardíaca congênita), anemia grave, testes bioquímicos positivos para Síndrome de Down ou infecção fetal, entre outras causas. A Confirmação de doença fetal é realizada através de amostra do tecido fetal a partir de líquido amniótico, vilos corial ou de sangue do cordão umbilical (DEKA; DADHWAL; ROY et al., 2012).

A maioria dos resultados perinatais adversos nos países em desenvolvimento são as doenças associadas à placenta e confirma-se que a avaliação do doppler prevê a maioria das ocorrências de pré-eclâmpsia precoce e restrição de crescimento intra-uterino, e seu uso nestas gestações melhora uma série de resultados perinatais. A investigação com doppler da artéria cerebral média em combinação com artéria umbilical parece melhorar a previsão de resultado adverso (MESSAWA; DAGHISTANI; AYAZ; FAROOQ, 2012).

Embora os esforços dos cientistas para criar um sistema de pontuação e tabelas para discriminar as gestantes de alto risco das de baixo risco não tenham gerado nenhuma classificação capaz de prever problemas de maneira acurada, existem fatores de risco conhecidos mais comuns na população em geral que devem ser identificados

nas gestantes, pois podem alertar a equipe de saúde no sentido de uma vigilância maior com relação ao eventual surgimento de fator complicador (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Aproximadamente 20% das gestantes apresentam maiores probabilidades de evolução desfavorável, tanto para ela como para o feto, constituindo o chamado grupo “gestantes de alto risco”. Conhecer, sob o enfoque dessas gestantes, o acontecimento da concepção, a programação e o desejo de ter um filho, mesmo tendo conhecimento de que tinham um agravo anterior a gestação, poderia contribuir com os profissionais da saúde para a melhoria do cuidado e assistência às gestantes (DOURADO; PELLOSO, 2006).

A assistência pré-natal pressupõe avaliação dinâmica das situações de risco e prontidão para identificar problemas de forma a poder atuar, de maneira a impedir um resultado desfavorável. A ausência de controle pré-natal, por si mesma, pode incrementar o risco para a gestante ou o recém-nascido. É importante ressaltar que uma gestação que está transcorrendo bem pode se tornar de risco a qualquer momento, durante a evolução da gestação ou durante o trabalho de parto. Portanto, há necessidade de reclassificar o risco a cada consulta pré-natal e durante o trabalho de parto. A intervenção precisa e precoce evita os retardos assistenciais capazes de gerar morbidade grave, morte materna ou perinatal. Os fatores de risco gestacional podem ser prontamente identificados no decorrer da assistência pré-natal desde que os profissionais de saúde estejam atentos a todas as etapas da anamnese, exame físico geral e exame gineco-obstétrico e podem ainda ser identificados por ocasião da visita domiciliar, razão pela qual é importante a coesão da equipe (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

O aconselhamento da saúde pré-concepcional deve incluir perguntas a respeito da história clínica, reprodutiva e familiar, hábitos nutricionais, exposição a medicamentos e questões psicossociais de cada mulher que especificamente tem a intenção de adquirir informações quanto aos futuros riscos reprodutivos (MARTINS, 2002).

Alguns marcadores de riscos gestacionais estão presentes anteriormente a gestação e servem para identificarmos uma possível gestação de alto risco tais como: idade superior a 35 anos, paciente usuária de álcool ou outras drogas, fumantes,

pacientes expostas a riscos ocupacionais (agentes físicos, químicos e biológicos, estresse, esforço físico), histórico de abortamento natural, parto pré-termo anterior, nuliparidade ou grande multiparidade, cirurgia uterina prévia, hipertensas, diabéticas, cardiopatas, nefropatas e pacientes portadores de neoplasias. Outros grupos de fatores de risco estão presentes durante a gestação (condições ou complicações) transformando-a numa gestação de alto risco tais como: exposição a fatores teratogênicos, doenças obstétricas (amniorrexe prematura, aloimunização, pré-eclâmpsia e eclâmpsia, hemorragias da gestação, óbito fetal), doenças infectocontagiosas vividas durante a gestação presente (infecção do trato urinário, rubéola, toxoplasmose), doenças clínicas diagnosticadas pela primeira vez nessa gestação. Baseado na história clínica da mãe, 10 a 20% das gestações são consideradas de alto risco, e, em geral, 50% da morbimortalidade perinatal estão entre aquelas gravidezes que são considerados de alto risco. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010); (TORABI; AKBARI; AMIRI, 2012).

4. Drogas e gestação

O uso de medicamentos na gestação merece especial atenção pelos riscos potenciais ao feto em desenvolvimento, devendo ser, por princípio, evitada. Os efeitos sobre o feto dependem do fármaco ou substância, da paciente, da época de exposição durante a gestação, da frequência e da dose total, redundando potencialmente em teratogenia ou com consequências farmacológicas e toxicológicas diversas (OSORIO-DE-CASTRO; PEPE; LUIZA et al,2004).

A cada ano novos medicamentos entram no mercado. O rótulo oficial para a maioria destes não contém dados de segurança relacionados com a exposição na gravidez, no entanto, milhões de mulheres durante este período apresentam condições que precisam de tratamento medicamentoso (por exemplo, infecções do trato urinário e diabetes). A falta de conhecimento sobre segurança fetal de medicamentos representa um desafio para os profissionais, coloca a mãe em risco para o tratamento inadequado da sua doença e coloca o feto em risco de toxicidade (KOREN, 2013).

A cada ano, mais de nove milhões de bebês morrem no útero ou nas primeiras semanas de vida, a maioria dessas mortes ocorrem em países em desenvolvimento, onde a teratogenêse desempenha um importante papel. De fato, o termo "agente teratogênico"

é usado para designar produtos com potencial teratogênico em doses usadas em humanos. Ele indica uma exposição a um agente físico ou químico, que pode interferir com o desenvolvimento normal das células e tecidos e resultando em anomalias e malformações. Atualmente, se consideram quatro grandes manifestações de anormalidade no desenvolvimento fetal: alteração do crescimento, déficit funcional, malformação estrutural e morte. Teratogenicidade pode ser desencadeada por diversas substâncias, tais como medicamentos e substâncias legais, como o álcool, cafeína e tabaco. Apesar da falta de informações sobre a segurança do uso de drogas durante a gravidez, a maioria das mulheres grávidas provavelmente será exposta a drogas. De fato, a exposição fetal pode ocorrer antes ou depois que uma mulher saber que ela está grávida. (RACHIDI; AWADA; AL-HAJJE et al, 2013)

Uma grande preocupação em termos de saúde pública são as injúrias que ocorrem durante a gravidez, nesta fase do ciclo de vida mulher cerca de 6 a 7% passam por algum tipo de lesão tratada com medicamentos. Alguns estudos sobre internações hospitalares mostram que durante a gestação as principais causas de internação hospitalar são: acidentes de automóveis (27,1%), quedas (21,2%) e intoxicações (16,4%). Apesar da relativa proporção de lesões que são atribuídas devido a intoxicações pouco se sabe sobre as características destas pacientes, não só as que estão em idade reprodutiva como também daquelas que se encontram grávidas. A maior parte dos estudos que se refere a intoxicações durante a gravidez são bastante restritos (série de casos ou estudo de caso simples). Estas publicações acabam sendo limitadas devido ao tamanho da amostra ser pequeno ou devido a restrições na investigação dos casos (MCCLURE; KATZ; PATRIK et al., 2010).

Um grande número de mulheres grávidas sofrem condições médicas que requerem o tratamento medicamentoso contínuo tais como a epilepsia, asma ou hipertensão arterial. No entanto, a gravidez pode induzir condições, tais como náuseas e vômitos, que podem precisar de tratamentos imediatos. A transferência de drogas pela placenta, com potencial de levar toxicidade ao feto é a preocupação prioritária nos gerenciamentos da farmacologia para gestantes. Assim, na abordagem de uma paciente grávida onde haja a necessidade de se utilizar medicações, deve ser considerado o tratamento de pacientes individuais, a mãe e o feto, de forma independente e a decisão

deve ser baseada na avaliação do risco/benefício de ambos (GEDEON C.;KOREN G., 2006).

Médicos e profissionais de saúde enfrentam um dilema em relação à prescrição de medicamentos anti-infecciosos para mulheres grávidas. Quando a infecção ocorre durante a gravidez, pode estar associada a complicações obstétricas, e médicos podem ser relutantes em prescrever agentes anti-infecciosos, pois alguns deles (por exemplo, tetraciclina) são conhecidos por serem teratogênicos ou podem ter um efeito tóxico e pós-natal no recém-nascido (p.ex., nitrofurantoína). Por outro lado, o uso de medicamentos anti-infecciosos na gravidez tem sido citado como uma das principais causas de redução da mortalidade perinatal e materna nos países industrializados (SANTOS; SHEEHY; PERREAULT, 2012).

Dos milhares de drogas disponíveis, relativamente poucas têm sido realmente demonstradas que podem afetar adversamente o feto. Por exemplo, o uso da maioria dos tradicionais anti-convulsivantes, embora necessária para o tratamento da mãe, podem causar defeitos estruturais, bem como o desenvolvimento neurocognitivo prejudicado. Assim, um potencial conflito materno e fetal traz à tona a necessidade de identificar drogas que possam efetivamente tratar a mãe sem prejudicar o feto(GEDEON;KOREN, 2006).

Uma questão importante relacionada com o uso de medicações anti-infecciosas durante a gravidez é a escolha de um regime terapêutico eficaz em situações em que são resistentes a infecções com risco de vida. No Canadá, a Comissão Canadense de Resistência aos Antibióticos incentiva os profissionais de saúde a prescrever menos medicamentos anti-infecciosos em um esforço para diminuir a resistência. No entanto, o desenvolvimento de conhecimento para a compreensão da utilização de agentes de largo espectro, durante a gravidez tem sido impasse em comparação com outras áreas da terapêutica, devido, principalmente, à dificuldade em testar medicamentos em mulheres grávidas e falta de bons dados baseada em evidência (SANTOS; SHEEHY; PERREAULT, 2012).

As alterações fisiológicas durante a gravidez podem alterar significativamente a absorção, a distribuição e eliminação dos fármacos e podem ocorrer já no primeiro trimestre ou durante o pico do terceiro. Os problemas mais práticos que reduzem a

absorção de drogas durante a gravidez são as náuseas e vômitos, que também podem contribuir para a não-adesão de alguns esquemas terapêuticos. A gravidez aumenta a produção de progesterona e posteriormente diminui o esvaziamento gástrico e motilidade intestinal. Durante este período, o volume de distribuição aparente (Vd) aumenta para drogas hidrofílicas, devido a um aumento na água corporal total em cerca de oito litros, e aumenta para fármacos lipofílicos, devido a um aumento da gordura corporal em cerca quatro quilos. No período da gravidez, a placenta serve como uma unidade funcional entre o sangue fetal e materno para fornecer alimentação, respiração e eliminação de resíduos, funções que são essenciais para a sobrevivência do feto em desenvolvimento. Teratogenicidade, ou capacidade de produzir danos ao feto ou malformação a este, ocorre devido ao uso de drogas que possuem a capacidade de atravessar a placenta, a partir da circulação materna, indo para a circulação fetal (BUCKOREELALL; CRESSEY; KING, 2012).

A passagem da barreira placentária de um fármaco depende de múltiplos fatores, tais como: a solubilidade de proteínas, ligação de lípidos e de ionização constante (pKa), mas a exposição fetal a drogas depende também da farmacocinética materna, incluindo o volume de distribuição, a taxa de metabolismo e excreção pela placenta, a diferença de pH entre fluidos maternos e fetais e o efeito de mudanças hemodinâmicas na mãe durante a gravidez. Idealmente, pode-se desejar identificar medicamentos que não atravessam a barreira placentária. No entanto, com a exceção de drogas com grandes pesos moleculares, tais como a heparina ou insulina, a maioria das drogas parece atravessar a placenta e estão associados com diferentes graus de exposição fetal (GEDEON; KOREN, 2006).

Fármacos lipofílicos atravessam facilmente a placenta. Em contraste, grandes moléculas e medicamentos altamente ligados às proteínas podem não atravessar a placenta com facilidade. A placenta, bem como o fígado fetal imaturo pode metabolizar a droga. No entanto o acúmulo da droga, ocorre devido à baixa atividade enzimática no fígado fetal subdesenvolvido e o fato de que 50% da circulação fetal da veia umbilical ignora o fígado fetal indo para as circulações cardíacas e cerebrais. Além disso, a transferência transplacentária de drogas aumenta durante o terceiro trimestre devido ao aumento do fluxo sanguíneo materno e placentário, a diminuição da

espessura e maior área de superfície da placenta (BUCKOREELALL; CRESSEY, KING, 2012).

Um agente pode ser considerado teratogênico quando produz uma alteração, maior ou menor, na morfologia e ou fisiologia normais do feto. Tais alterações, principalmente as malformações congênitas, têm maior risco de acontecer quando o medicamento com potencial teratogênico é utilizado no primeiro trimestre de gravidez (período de diferenciação embriológica). Nos outros períodos podem ocorrer danos fetais decorrentes de alterações na fisiologia materna, efeitos farmacológicos sobre o feto e interferência no desenvolvimento fetal (CARMO; NITRINI, 2004).

Diversos autores descreveram a prevalência do uso de medicações durante a gravidez, havendo variações nos métodos (medicamentos prescritos, dispensados em farmácias ou reportados em entrevistas) e nos critérios de inclusão de drogas. Em estudo realizado nos Estados Unidos, a taxa de uso de pelo menos um medicamento pela gestante foi de 56% (excluindo vitaminas e suplementos), com média de 2,2 fármacos por mulher. Outros estudos que incluíam vitaminas e suplementos obtiveram taxas mais altas, como na Holanda (79,1%), na Finlândia (96,4%), na França (99%) e nos Estados Unidos (82%, com média de 2,7). Trabalhos nacionais mostraram variações entre 83,8 e 94,5% no uso de pelo menos um medicamento durante a gestação, incluindo vitaminas e suplementos. As classes de fármacos mais comumente usados incluem preparados de ferro, ácido fólico, antibióticos, analgésicos, antiácidos, antieméticos e antiasmáticos, com pequenas diferenças entre os diversos estudos (GUERRA; SILVA; FRANÇA; ASSUNÇÃO, 2008).

Existem algumas classificações de medicamentos conforme o risco associado ao seu uso durante a gravidez. A classificação adotada pelo Food and Drug Administration (FDA – Estados Unidos) enquadra os medicamentos em cinco categorias (CARMO; NITRINI, 2004):

- Categoria A: medicamentos para os quais não foram constatados riscos para o feto em ensaios clínicos cientificamente desenhados e controlados;
- Categoria B: medicamentos para os quais os estudos com animais de laboratório não demonstraram risco fetal (mas não existem estudos adequados em humanos) e

medicamentos cujos estudos com animais indicaram algum risco, mas que não foram comprovados em humanos em estudos devidamente controlados;

- Categoria C: medicamentos para os quais os estudos em animais de laboratório revelaram efeitos adversos ao feto, mas não existem estudos adequados em humanos e medicamentos para os quais não existem estudos disponíveis;
- Categoria D: medicamentos para os quais a experiência de uso durante a gravidez mostrou associação com o aparecimento de má-formações, mas que a relação risco-benefício pode ser avaliada;
- Categoria X: medicamentos associados com anormalidades fetais em estudos com animais e em humanos e/ou cuja relação risco-benefício contra indica seu uso na gravidez.

Outro aspecto que deve ser observado quando se trata da utilização de medicamentos por mulheres grávidas é a provável alteração de características farmacocinéticas dos medicamentos no período da gestação. Segundo dados da literatura internacional pouco se sabe sobre estas alterações(CARMO; NITRINI, 2004).

5- Referências

AIN KB, MORI Y, REFETOFF S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin(TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *J Clin Endocrinol Meta.* V. 65, n.4, p. 689–96. 1987.

APARAS R; BAER R; APARASU A. Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings. *Social and Administrative Pharmacy*, v.3,p 426-443. 2007.

BELFORT P; ORLANDI O. Avaliação antenatal de risco. Rio de Janeiro:Manole; p.139-49. 1983.

BJÖRKMAN IK;SANNER MA; BERNSTEN CB . Comparing 4 classification systems for drug-related problems: Processes and functions. *Administrative Pharmacy*, v.4, p. 320–331. 2008.

BLIX HS, VIKITIL KK, MOGER TA, REIKVAM A. Identification of drug interactions in hospitals- computerized screening vs. bedside recording. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* v.33,p. 131–139. 2008.

BUCKOREELALL K; CRESSEY TR, KING JR. Pharmacokinetic Optimization of Antiretroviral Therapy; *Clin Pharmacokinet*, v. 51,p.639–659. 2012.

CARMO TA; NITRINI SMOO. Prescrições de medicamentos para gestantes: um estudo farmacoepidemiológico. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.20, n.4, p.1004-1013, jul-ago, 2004.

COELHO F; SAKAE TM; ROJAS PFB. Prevalência de infecção do trato urinário e bacteriúria em gestantes da clínica ginecológica do Ambulatório Materno Infantil de Tubarão-SC no ano de 2005. *Arquivos Catarinenses de Medicina* Vol. 37, nº 3, de 2008.

DEKA D; DADHWAL V; ROY KK; MALHOTRA N; VAID A, MITTAL S. Indications of 1342 fetal cord blood sampling procedures performed as an integral part of high risk pregnancy care. *J Obstet Gynaecol India*. v.62.n.1, p.:20-24. Feb,2012.

DOUBOVAS SV;REYES-MORALES H;TORRES-RREOLA P;SUÁREZ- ORTEGA M. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. *BMC Health Services Research*; v.7, p.147. 2007

DOURADO VG, PELLOSO SM. Gravidez de alto risco: o desejo e a programação de uma Gestação. *Acta Paul Enferm*; v.20, n.1,p. 69-74. 2007.

DRIESEN A, SIMOENS S, LAEKEMAN G. Management of drug interactions with beta-blockers: continuing education has a short-term impact. *Pharmacy Practice* v.4, n.3,p 143-150. 2006.

FDA. Food and drug administration: Pregnancy categories for prescription drugs. *FDA Drug Bull*; v.12, p24-25.1982.

FONSECA MRCC;FONSECA E; BERGSTEN-MENDES G. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica. *Rev. Saúde Pública*, v.36 no.2 São Paulo Apr. 2002.

FURINI AAC, GOMES AM, SILVA CO, VIEIRA JKG, SILVA VP, ATIQUES TSC. Estudo de indicadores de prescrição, interações medicamentosas e classificação de risco ao feto em prescrições de gestantes da cidade de Mirassol – São Paulo. *Rev Ciênc Farm Básica*, v.30, n.2, p 211-216. 2009.

GAIL AD. Pregnancy-Induced Changes in Pharmacokinetics.*Clin Pharmacokinet*; v.44, n10. 2005.

GEDEON C; KOREN G. Designing Pregnancy Centered Medications: Drugs Which Do Not Cross the Human Placenta. *Placenta*, v. 27,p.861-868. 2006.

GLINTBORG B; EJDRUP SA; DALHOFF K. Drug-drug interactions among recently hospitalised patients – frequent but mostly clinically insignificant. *European Journal Clinical Pharmacology* v. 61, p. 675–681. 2005.

GRIZZLE AJ; MAHMOOD MH; KO Y; MURPHY JE; AMSTRONG EP; SKREPNEK GH et al. Reasons Provided by Prescribers When Overriding Drug–Drug Interaction Alerts. *The America Journal of managed care*, v.13, p.573-580. 2007.

GUERRA GCB; SILVA AQB; FRANÇA LB; ASSUNÇÃO PMC; CABRAL RX; FERREIRA AAA. Utilização de medicamentos durante a gravidez na cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. *Revista Brasileira de Ginecologia Obstetrícia.*; v.30,n.1, p. 12-8. 2008

HAMMES JA, PFEUTZENREITER F, SILVEIRA F, KOENING A, WESTPHAL GA. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga droga em Unidades de Terapia Intensiva. *Rev. Bras. Ter. Intensiv.*, v.20,n.4,p.349-354. 2008.

HANSTEN DP. Drug interaction management. *Pharm World Sci*; v.25, n.3, p. 94–97. 2003.

INDERMITTE J, ERBA L, BEUTLER M, BRUPPACHER R, HAEFELI WE, HERSBERGER KE. Management of potential drug interactions in community pharmacies: a questionnaire-based survey in Switzerland. *Eur J Clin Pharmacol.*; v.63, n.3, p. 297-305. Mar 2007

JUURLINK DN; MAMDANI M; KOPP A, LAUPAIS A, REDELMEIER DA. Drug-Drug Interactions Among Elderly Patients Hospitalized for Drug Toxicity. *Journal of the American Medical Association*; v.289, n.13, p.1652-1658. 2003.

KOREN G. Treating the Mother, Protecting the Unborn: The Motherisk Approach. *J Pediatr Pharmacol Ther*; v. 18,n. 1, p.4–7. 2013

KULAY, LAPA AJ, editores. Drogas na gravidez: manual de orientação. São Paulo: Ponto: FEBRASGO; 2003.

LAZAROU J; POMERANZ BH; COREY PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients- a meta analysis of prospective studies. *Journal of the American Medical Association*, v. 279; p. 1200-5. 1998.

LEUNG AM. Thyroid function in pregnancy. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*; v. 26; 137– 140. 2012.

LIEBER NSR; RIBEIRO E. Reações adversas a medicamentos levando crianças a atendimento na emergência hospitalar. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v.15, n.2,p.265-74. 2012.

MARTINS MG. Gestação de alto risco. *Revista do Hospital Universitário/UFMA*, v.3, n.1, p.32-35, Jan-Abr, 2002.

MCCLURE CK, KATZ KD, PATRIK TE, KELSEY SF, WEISS HB. The Epidemiology of Acute Poisonings in Women of Reproductive Age and During Pregnancy, California, 2000–2004. *Matern child health J.*,2010, springer.

MENGUE SS, SCHENKEL EP, DUNCAN BB, SCHMIDT MI. Uso de medicamentos por gestantes em seis cidades brasileiras. *Rev. Saúde Pública* , v.35, n.5, p. 415-20. 2001.

MESSAWA M; DAGHISTANI MH; AYAZ A; FAROOQ MU. The role of doppler ultrasound in high risk pregnancy: A comparative study. *Niger Med J.* v.53, n.3, p. 116–120. 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS ESTRATÉGICAS. Gestação de alto risco: manual técnico. 5. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2010.

OHASHI Y, IBRAHIM H, FURTADO L, KINGDOM J, CARVALHO JCA. Avaliação hemodinâmica não invasiva de mulheres não grávidas, gestantes saudáveis e gestantes com pré-eclâmpsia usando biorretância. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Vol. 60, Nº 6, Novembro-Dezembro, 2010.

OSORIO-DE-CASTRO CGS; PEPE VLE; LUIZA VL; COSENDEY MAE; FREITAS AM; BERMUDEZ JAZ; LEAL MC. Uso indicado e uso referido de medicamentos durante a gravidez. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.20, n.4, p.1004-1013, jul-ago, 2004.

PFAFFENBACH G; CARVALHO OM; BERGSTEN-MENDES G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. *Rev Assoc Med Bras*, v.48, n.3, p. 237-41, 2002.

PITTAS, LEE. Evaluation of thyroid function. In: Hall JE, Niemann LK. Handbook of diagnostic endocrinology. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc. p.112. 2003.

RACHIDI S, AWADA S, AL-HAJJE A, BAWAB W, ZEIN S, SALEH N, SALAMEH P. Risky substance exposure during pregnancy: a pilot study from Lebanese mothers. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, v. 5, p. 123–131. 2013:

REIS GFF. Alterações Fisiológicas Maternas da Gravidez. *Revista Brasileira de Anestesiologia*; v.43, n. 1, p. 3- 9. 1993.

REZENDE J; MONTENEGRO CAB. Rezende-Obsterícia Fundamental. 12º edição. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2011. 724p.

SANTOS F, SHEEHY O, PERREAULT S, FERREIRA E, BÈRARD A. Trends in anti-infective drugs use during pregnancy. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. Vol 19(3):e460-e465; October 24, 2012.

SCHEDLBAUER A, PRASAD V, MULVANEY C, PHANSALKAR S, STANTON W, BATES DW, AVERY AJ. What Evidence Supports the Use of Computerized Alerts

and Prompts to Improve Clinicians' Prescribing Behavior? *Journal of the American Medical Informatics Association*, v.16, n.4, p. 531-8, July/August 2009.

SECOLI SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. *Rev Esc Enf USP*, v.35, n. 1, p. 28-34, mar. 2001.

SOUZA AI; FILHO MB; FERREIRA LOC. Alterações hematológicas na gravidez. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, v.24, n.1, p. 29-36. 2002.

TORABI F; AKBARI SA; AMIRI S, SOLEIMANI F; MAJD HA. Correlation between high-risk pregnancy and developmental delay in children aged 4-60 months. *Libyan J Med.*; v. 7. Sep 21. 2012.

VITRY AI. Comparative assessment of four drug interaction compendia. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 63, n.6, p. 709-714. 2006.

VOICAN I, VLADAREANU PA, ONSIAI M, NICOLESCU A,VLADAREANU A. Favorable Outcome Under Anticoagulant Therapy in a High Risk Pregnancy Case Report and Short Review of the (Recent) Literature. *Maedica (Buchar)*. December, vol. 7, n.4, p. 339-343. 2012.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION The Uppsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance. *Safety Monitoring of medicinal products*, v.48, 2002.

III. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

Instruções aos autores para a Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

A Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (Rev Bras Ginecol Obstet. ISSN 0100 7203), publicação mensal de divulgação científica da Federação das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), é dirigida a obstetras, ginecologistas e profissionais de áreas afins, com o propósito de publicar contribuições originais sobre temas relevantes no campo da Ginecologia, Obstetrícia e áreas correlatas. É aberta a contribuições nacionais e internacionais.

O material enviado para análise não pode ter sido submetido simultaneamente à publicação em outras revistas nem publicado anteriormente. Na seleção dos manuscritos para publicação, são avaliadas originalidade, relevância do tema e qualidade da metodologia utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela revista. O material referente a artigos recusados não é devolvido.

Todos os manuscritos submetidos à revista são analisados por pareceristas anônimos e o sigilo é garantido durante todo o processo de revisão. Cópias dos pareceres dos revisores são enviadas aos autores. Os manuscritos aceitos e os aceitos condicionalmente são enviados para os autores para que sejam efetuadas as modificações e para que os mesmos tomem conhecimento das alterações a serem introduzidas, a fim de que o trabalho seja aceito para publicação. Os autores devem devolver o texto com as modificações solicitadas assim que possível, devendo justificar, na carta de encaminhamento, se for o caso, o motivo do não atendimento às sugestões. Não havendo retorno do trabalho após três meses, presume-se que os autores não têm mais interesse na publicação. Caso haja retorno após esse prazo, será considerada nova submissão, e o trabalho deve ser submetido à nova análise.

Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de responsabilidade dos autores. O manuscrito enviado para publicação deve ser redigido em português.

A revista publica contribuições nas seguintes categorias:

1. Artigos Originais, trabalhos completos prospectivos, experimentais ou retrospectivos. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original têm prioridade para publicação;

2. Notas Prévias de trabalhos em fase final de coleta de dados, mas cujos resultados são originais e relevantes para justificar sua publicação;

3. Relatos de Casos, de grande interesse e bem documentados, do ponto de vista clínico e laboratorial. O texto deve ser baseado em revisão bibliográfica atualizada. O número de referências pode ser igual ao dos trabalhos completos;

4. Técnicas e Equipamentos, que são apresentações de inovações em diagnóstico, técnicas cirúrgicas e tratamentos, desde que não sejam, clara ou veladamente, propaganda de drogas ou outros produtos;

5. Artigos de Revisão e Atualização, incluindo avaliação crítica e sistematizada da literatura. A seleção dos temas é baseada em planejamento estabelecido pela editoria e editores associados. Os autores convidados devem ter publicações em periódicos sobre o tema escolhido. O número de autores das revisões pode variar entre um e quatro, dependendo do tipo de texto e da metodologia empregada. Devem ser descritos os métodos e procedimentos adotados para a realização do trabalho, podendo ser empregadas técnicas para se obterem atualizações, metanálises ou revisões sistemáticas. O texto deve ser baseado em revisão atualizada da literatura. Tratando-se de tema ainda sob investigação, a revisão deve discutir todas as tendências e linhas de investigação em curso. Apresentar, além do texto da revisão, resumo, abstract e conclusões. Ver a seção “Preparo do manuscrito” para informações quanto ao texto, página de rosto, resumo e abstract. Contribuições espontâneas podem ser aceitas. Nesse caso, devem ser enviados inicialmente um resumo ou esboço do texto, a lista de autores e respectivas publicações sobre o tema. Se houver interesse da revista, são convidados para redigir e enviar o texto definitivo. No caso de contribuições espontâneas, aplicam-se as normas citadas para os autores convidados;

6. Comentários Editoriais, sob solicitação do editor;

7. Resumos de Teses apresentadas e aprovadas nos últimos 12 meses, contados da data de envio do resumo. Devem conter, aproximadamente, 250 palavras e seguir as normas da revista quanto à estruturação, à forma e ao conteúdo. Incluir título em português e inglês e, no mínimo, três palavras ou expressões-chave. O resumo deve ser enviado em disquete, CD ou DVD com uma cópia impressa. Em arquivo separado, informar: nome completo do autor e do orientador; membros da banca; data de apresentação e a identificação do serviço ou departamento onde a tese foi desenvolvida e apresentada.

8. Cartas dos leitores para o editor, versando sobre matéria editorial ou não, mas com apresentação de informações relevantes ao leitor. As cartas podem ser resumidas

pela editoria, mas com manutenção dos pontos principais. No caso de críticas a trabalhos publicados, a carta é enviada aos autores para que sua resposta possa ser publicada simultaneamente

Informações gerais

1. A revista não aceita material editorial com objetivos comerciais.
2. Conflito de interesses: devem ser mencionadas as situações que podem influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho. Entre essas situações, menciona-se a participação societária nas empresas produtoras das drogas ou equipamentos citados ou utilizados no trabalho, assim como em concorrentes da mesma. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, consultorias etc.
3. No texto, devem ser mencionada
 - s a submissão e a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizado o trabalho.
4. Artigo que trate de pesquisa clínica com seres humanos deve incluir a declaração de que os participantes assinaram o termo de consentimento livre e informado.
5. A partir de agosto de 2007, os periódicos indexados nas bases de dados Lilacs e SciELO passaram a exigir que os ensaios controlados aleatórios (randomized controled trials) e ensaios clínicos (clinical trials) submetidos à publicação tivessem o registro em uma base de dados de ensaios clínicos. Essa decisão foi decorrente da orientação da Plataforma Internacional para Registros de Ensaios Clínicos (ICTRP) da Organização Mundial da Saúde (OMS), do InternationalCommitteeof Medical JournalEditors (ICMJE). As instruções para o registro estão disponíveis no endereço eletrônico do ICMJE (http://www.icmje.org/clin_trialup.htm) e o registro pode ser feito na base de dados de ensaios clínicos da National Library of Medicine disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct/gui>.
6. O número de autores de cada manuscrito é limitado a sete. Trabalhos de autoria coletiva (institucionais) devem ter os responsáveis especificados. Trabalhos e estudos multicêntricos podem ter número de autores compatível com o número de centros (cada situação é avaliada pela editoria e pelos revisores). Os investigadores responsáveis pelos protocolos aplicados devem ser especificados no fim do artigo. O conceito de coautoria é baseado na contribuição substancial de cada um, seja para a

concepção e planejamento do trabalho, análise e interpretação dos dados, ou para a redação ou revisão crítica do texto. A inclusão de nomes cuja contribuição não se enquadre nos critérios citados não é justificável. Todos os autores devem aprovar a versão final a ser publicada.

7. Os autores são informados, por carta, do recebimento dos trabalhos e do número de protocolo na revista. Os trabalhos que estão de acordo com as Instruções aos Autores e se enquadram na política editorial da revista, são enviados para análise de revisores indicados pelo editor.

8. Os originais em desacordo com essas instruções são devolvidos aos autores para as adaptações necessárias antes da avaliação pelo Conselho Editorial.

9. Junto com os originais, deve ser enviada carta de encaminhamento assinada por todos os autores. Podem ser enviadas cartas separadas. Na carta, deve ficar explícita a concordância com as normas editoriais, com o processo de revisão e com a transferência de copyright para a revista. O material publicado passa a ser propriedade da Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia e da Febrasgo, só podendo ser reproduzido, total ou parcialmente, com a anuência dessas entidades.

10. Para manuscritos originais, não ultrapassar 25 páginas de texto digitado. Limitar o número de tabelas e figuras ao necessário para apresentação dos resultados que são discutidos (como norma geral, limitar a cinco). Para manuscritos do tipo Relato de Caso e Equipamentos e Técnicas, não ultrapassar 15 páginas, reduzindo também o número de figuras e/ou tabelas. As Notas Prévias devem ser textos curtos, com até 800 palavras, cinco referências bibliográficas e duas ilustrações (ver “Preparo do manuscrito”, “Resultados”).

11. Enviar disquete, CD ou DVD devidamente identificado com o arquivo contendo texto, tabelas, gráficos e as legendas de outras figuras (fotos). Encaminhar também três cópias impressas do manuscrito. O trabalho pode ser enviado para a revista pelo sistema de submissão on-line no portal SciELO. O endereço eletrônico para correspondência com a revista é: rbgo@fmrp.usp.br.

Preparo dos manuscritos

As normas que seguem foram baseadas no formato proposto pelo ICMJE e publicado no artigo Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals, atualizado em Outubro de 2008 e disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

Apresentação do texto

1. Os trabalhos devem ser digitados em espaço dois em todas as seções, da página de rosto às referências bibliográficas, tabelas e legendas. Cada página deve conter aproximadamente 25 linhas em uma coluna. Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word® e a fonte Times New Roman 12. Não dar destaque a trechos do texto: não sublinhar ou usar negrito. Numerar todas as páginas iniciando pela página de rosto.

2. Não usar maiúsculas nos nomes próprios (a não ser a primeira letra) no texto ou nas referências bibliográficas. Não utilizar pontos nas siglas (DPP em vez de D.P.P.). Quando usar siglas ou abreviaturas, descrevê-las por extenso na primeira vez que forem mencionadas no texto.

3. Para impressão, utilizar folhas de papel branco, deixando espaço mínimo de 2,5 cm em cada margem. Iniciar cada seção em uma nova página: página de rosto; resumo e palavras ou expressões-chave; abstract e keywords; texto; agradecimentos; referências; tabelas individuais e legendas das figuras não digitadas.

Página de rosto

Apresentar o título do trabalho em português e em inglês; nomes completos dos autores sem abreviaturas; nome da instituição onde o trabalho foi desenvolvido, titulação, afiliação institucional dos autores, informações sobre auxílios recebidos sob forma de financiamento, equipamentos ou fornecimento de drogas. Indicar o nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor para o qual a correspondência deve ser enviada. Dar preferência para o endereço da instituição onde o trabalho foi desenvolvido. O autor tem de indicar quais informações pessoais não devem ser publicadas.

Resumo

O resumo do trabalho deve aparecer na segunda página. Para trabalhos completos, redigir um resumo estruturado, que deve ser dividido em seções identificadas: objetivo, métodos, resultados e conclusões. Deve ter aproximadamente 300 palavras. O resumo deve conter as informações relevantes, permitindo que o leitor tenha uma ideia geral do trabalho. Deve incluir descrição resumida de todos os métodos empregados e da análise estatística efetuada. Expor os resultados numéricos mais relevantes, não apenas indicação de significância estatística. As conclusões devem ser baseadas nos resultados do trabalho e não da literatura. Evitar o uso de abreviações e

símbolos. Não citar referências bibliográficas no resumo. Abaixo do resumo, indicar o número de registro e/ou identificação para os ensaios controlados aleatórios e ensaios clínicos.

Na mesma página do resumo, citar pelo menos cinco palavras ou expressões-chave que serão empregadas para compor o índice anual da revista. Devem ser baseadas no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) publicado pela Bireme, que é uma tradução do Medical Subject Headings (MeSH) da National Library of Medicine e está disponível no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br>.

Em outra página, deve ser impresso o abstract como versão fiel do texto do resumo estruturado (purpose, methods, results, conclusions). Deve ser também acompanhado da versão para o inglês das palavras ou expressões-chave (keywords). O resumo e o abstract dos Relatos de Casos e Artigos de Revisão e de Atualização não devem ser estruturados e são limitados a 150 palavras. Para Notas Prévias, não há necessidade do resumo.

Introdução

Repetir, na primeira página da introdução, o título completo em português e inglês. Nessa seção, mostre a situação atual dos conhecimentos sobre o tópico em estudo, divergências e lacunas que possam eventualmente justificar o desenvolvimento do trabalho, mas sem revisão extensa da literatura. Para Relatos de Casos, apresentar um resumo dos casos já publicados, epidemiologia da condição relatada e uma justificativa para a apresentação como caso isolado. Expor claramente os objetivos do trabalho.

Métodos

Iniciar essa seção indicando o planejamento do trabalho: se prospectivo ou retrospectivo; ensaio clínico ou experimental; se a distribuição dos casos foi aleatória ou não etc. Descrever os critérios para seleção das pacientes ou grupo experimental, inclusive dos controles. Identificar os equipamentos e reagentes empregados. Se a metodologia aplicada já tiver sido empregada, indicar as referências, além da descrição resumida do método. Descrever também os métodos estatísticos empregados e as comparações para as quais cada teste foi empregado.

Os trabalhos que apresentam como objetivo a avaliação da eficácia ou tolerabilidade de tratamento ou droga devem, necessariamente, incluir grupo controle adequado. Para informações adicionais sobre o desenho de trabalhos desse tipo, consultar ICH Harmonized Tripartite Guideline – Choice of Control Group and Related

Issues in Clinical Trials (http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/e10_e.html). Ver também item 4 das “Informações gerais”.

Resultados

Apresentar os resultados em sequência lógica, com texto, tabelas e figuras. Expor os resultados relevantes para o objetivo do trabalho e que são discutidos. Não repetir no texto dessa seção todos os dados das tabelas e figuras, mas descrever e enfatizar os mais importantes, sem interpretação dos mesmos (ver também tabelas). Nos Relatos de Casos, as seções “métodos” e “resultados” são substituídas pela descrição do caso, mantendo-se as demais.

Discussão

Devem ser realçadas as informações novas e originais obtidas na investigação. Não repetir dados e informações já mencionadas nas seções “introdução” e “resultados”. Evitar citação de tabelas e figuras. Ressaltar a adequação dos métodos empregados na investigação. Comparar e relacionar as suas observações com as de outros autores, comentando e explicando as diferenças. Explicar as implicações dos achados, suas limitações e fazer as recomendações decorrentes. Para Relatos de Casos, basear a discussão em ampla e atualizada revisão da literatura. Recomenda-se tabular informações sobre os casos já publicados para comparação.

Agradecimentos

Dirigidos a pessoas que tenham colaborado intelectualmente, mas cuja contribuição não justifica coautoria, ou para aquelas que tenham dado apoio material.

Referências

Todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Numerar as referências bibliográficas por ordem de entrada no trabalho e usar esses números para as citações no texto. Evitar número excessivo de referências, selecionando as mais relevantes para cada afirmação e dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregar citações de difícil acesso, como resumos de trabalhos apresentados em congressos ou publicações de circulação restrita. Não empregar referências do tipo “observações não publicadas” e “comunicação pessoal”. Para textos escritos originalmente em português, a referência também deve ser feita em português. Artigos aceitos para publicação podem ser citados acompanhados da expressão: “aceito e aguardando publicação”, ou “in press”, indicando-se o periódico,

volume e ano. Trabalhos aceitos por periódicos que estejam disponíveis on-line, mas sem indicação de fascículos e páginas, devem ser citados como “ahead of print”.

No caso de citações de outras publicações dos autores (autocitação), incluir entre as referências bibliográficas apenas trabalhos originais (não citar capítulos ou revisões), impressos em periódicos regulares e relacionados ao tema.

O número de referências bibliográficas deve ser aproximadamente 30. Para Notas Prévias, no máximo dez. Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das referências bibliográficas.

Para todas as referências, citar os autores até o sexto. Se houver mais de seis autores, citar os seis primeiros, seguidos da expressão et al., conforme os seguintes modelos:

Formato impresso

• Artigos em revistas

- Moran CA, Suster S, Silva EG. Low-grade serous carcinoma of the ovary metastatic to the anterior mediastinum simulating multilocularthymic cysts: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 3 cases. Am J Surg Pathol. 2005;29(4):496-9.

- Parpinelli MA, Faúndes A, Cecatti JG, Surita FG, Pereira BG, Passini Junior R, et al. Subnotificação da mortalidade materna em Campinas: 1992 a 1994. RevBrasGinecol Obstet. 2000;22(1):27-32.

- Miyatake T, Ueda Y, Yoshino K, Shroyer KR, Kanao H, Sun H, et al. Clonality analysis and human papillomavirus infection in squamous metaplasia and atypical immature metaplasia of uterine cervix: is atypical immature metaplasia a precursor to cervical intraepithelial neoplasia 3? Int J Gynecol Pathol. 2007;26(2):180-7.

• Livro

- Baggish MS, Karra MM. Atlas of pelvic anatomy and gynecologic surgery. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006.

• Capítulos de livro

- Daher S, Mattar R, Sass N. Doença hipertensiva específica da gravidez: aspectos imunológicos. In: Sass N, Camano L, Moron AF, editores. Hipertensão arterial e nefropatias na gravidez. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 45-56.

Formato eletrônico

Apenas para informações estatísticas oficiais e citação de referências de periódicos não impressos. Para estatísticas oficiais, indicar a entidade responsável, o endereço eletrônico, o nome do arquivo ou entrada. Incluir o número de telas, data e hora do acesso. Termos como “serial”, “periódico”, “homepage” e “monography”, por exemplo, não são mais utilizados. Todos os documentos devem ser indicados apenas como [Internet]. Para documentos eletrônicos com o identificador DOI (Digital Object Identifier), mencionar no final da referência, além das informações que seguem:

- Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS [Internet]. Informações de Saúde. Estatísticas vitais. Mortalidade e nascidos vivos: nascidos vivos desde 1994. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2008. [citado 2007 Fev7]. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>>

- Monografia na internet ou livro eletrônico

- Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <<http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>>

Tabelas

Imprimir tabelas em páginas separadas, com espaço duplo e fonte Arial 8. A numeração deve ser sequencial, em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Todas as tabelas devem ter título e todas as colunas da tabela devem ser identificadas com um cabeçalho. A legenda deve conter informações que permitam ao leitor entender o conteúdo das tabelas e figuras, mesmo sem a leitura do texto do trabalho. As linhas horizontais devem ser simples e limitadas a duas no topo e uma no final da tabela. Não empregar linhas verticais. Não usar funções de criação de tabelas, comandos de justificação, tabulações decimais ou centralizadas. Utilizar comandos de tabulação (tab) e não o espaçador para separar as colunas e, para nova linha, a tecla enter. No rodapé da tabela, deve constar legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados.

Figuras (gráficos fotografias e ilustrações)

As figuras devem ser impressas em folhas separadas e numeradas sequencialmente, em algarismos arábicos, conforme a ordem de aparecimento no texto. Todas as figuras devem ter qualidade gráfica adequada (usar somente fundo branco) e apresentar título e legenda, digitados em fonte Arial 8. No disquete, CD ou DVD devem ser enviadas em arquivo eletrônico separado do texto (a imagem aplicada no

processador de texto não significa que o original está copiado). Para evitar problemas que comprometam o padrão da revista, o processo de digitalização de imagens (scan) deve obedecer aos seguintes parâmetros: para gráficos ou esquemas usar 800 dpi/bitmap para traço; para ilustrações e fotos (preto e branco) usar 300 dpi/RGB ou grayscale. Em todos os casos, os arquivos devem ter extensão .tif e/ou .jpg. No caso de não ser possível a entrega do arquivo eletrônico das figuras, os originais devem ser enviados em impressão a laser (gráficos e esquemas) ou papel fotográfico (preto e branco) para que possam ser devidamente digitalizadas. Também são aceitos arquivos com extensão .xls (Excel), .cdr (CorelDraw®), .eps, .wmf para ilustrações em curva (gráficos, desenhos, esquemas). São aceitas, no máximo, cinco figuras. Se as figuras já tiverem sido publicadas, devem vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor e constando a fonte na legenda da ilustração.

Legendas

Imprimir as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a cada figura e tabela, e na ordem que foram citadas no trabalho.

Abreviaturas e siglas

Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto. Nas legendas das tabelas e figuras, devem ser acompanhadas de seu nome por extenso. As abreviaturas e siglas não devem ser usadas no título dos artigos e nem no resumo.

Envio dos manuscritos

Os documentos devem ser enviados para:

Jurandyr Moreira de Andrade

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia – Editoria Avenida Bandeirantes, 3.900, 8º andar – Campus Universitário CEP 14049-900 – Ribeirão Preto/SP Fone: (16) 3602-2803/Fax: (16) 3633-0946 E-mail: rbgo@fmrp.usp.br

A submissão pode ser efetuada por meio do sistema de “Submissão on-line” da SciELO. Para correspondência, pode ser empregado o e-mail rbgo@fmrp.usp.br.

Itens para a conferência do manuscrito

Antes de enviar o manuscrito, conferir se as Instruções aos Autores foram seguidas e verificar o atendimento dos itens listados abaixo. Os itens 1 e 7 não são necessários para trabalhos enviados via “Submissão on-line” no site SciELO.

1. Carta de encaminhamento assinada por todos os autores;
2. Citação da aprovação do projeto do trabalho por Comissão de Ética em Pesquisa (na seção “métodos”) e termo de consentimento livre e informado;
3. Conflito de interesses: se, quando aplicável, foi mencionado, sem omissão de informações relevantes;
4. Página de rosto com todas as informações solicitadas;
5. Resumo e abstract estruturados e compatíveis com o texto do trabalho;
6. Cinco ou mais palavras-chave relacionadas ao texto e respectivas keywords;
7. Mídia (disquete, CD ou DVD) contendo arquivo com o texto integral, tabelas e gráficos, corretamente identificado;
8. Verificar se todas as tabelas e figuras estão corretamente citadas no texto e numeradas, e se as legendas permitem o entendimento das mesmas;
9. Fotos devidamente identificadas e anexadas à correspondência;
10. Referências bibliográficas: numeradas na ordem de aparecimento e corretamente digitadas. Verificar se todos os trabalhos citados estão na lista de referências e se todos os listados estão citados no texto.

V. ARTIGO ORIGINAL

Reações adversas a medicamentos em gestantes de alto risco.

Adverse drug reactions in high risk pregnant women.

Antonio Emanuel Soares Vieira¹, Alfredo Dias de Oliveira Filho², Roberta Cruz da Silva³, Thiago Antonio Barros Gama⁴, Ryane Vieira Lima⁵, Wlisses Ramon Oliveira⁶, Júlia Maria de Gonçalves Dias⁷

1. Acadêmico de Medicina na Universidade Federal de Sergipe. Email: antooniomed07@yahoo.com.br.

2. Professor adjunto do departamento de Enfermagem e Farmácia da Universidade Federal de Alagoas. Email: adias1@hotmail.com.

3. Acadêmica de Medicina na Universidade Federal de Sergipe. Email: betacruzsilva@hotmail.com.

4. Acadêmico de Medicina na Universidade Federal de Sergipe. Email: thiagoabgama@yahoo.com.br.

5. Acadêmica de Medicina na Universidade Federal de Sergipe. Email: ryanevlm@gmail.com.

6. Acadêmico de Medicina na Universidade Federal de Sergipe. Email: wlissesramon@hotmail.com.

7. Professora adjunta do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Email: julia.dias@globo.com.

Endereço para correspondência: antoniomed07@yahoo.com.br.

Antonio Emanuel Soares Vieira

Avenida Franklin de Campos Sobral, 1995, Bairro Jardins, CEP: 49027-000 Aracaju -

SE.Telefone: (79) 8109-5107

Resumo

OBJETIVO: Determinar a prevalência de reações adversas a medicamentos (RAM) em gestantes internadas em serviço de atendimento à gestação de alto-risco. **MÉTODOS:** Foi realizado um estudo transversal na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes de Aracaju/SE. A população de referência foi constituída por todas as gestantes admitidas na ala de alto risco do local de estudo com feto vivo, entre os meses de agosto e outubro de 2011. Os dados foram coletados a partir de formulários de evolução clínica e de evolução da enfermagem, além de prescrições médicas e exames laboratoriais, diariamente, do primeiro dia até a alta ou transferência da paciente. Para identificação das RAM, foi utilizado um algoritmo desenvolvido no presente estudo. Para confirmação de cada RAM foram aplicados o Algoritmo de Naranjo e o Korean Algorithm for ADR Causality Assessment - versão 2.0. **RESULTADOS:** Foram incluídas 294 pacientes, a maioria com idade entre 20 e 30 anos (44,90%), com idade gestacional no terceiro trimestre (79,59%). Todas as pacientes tiveram gestação prévia e a maioria não apresentou história pregressa de abortamento (68,70%). 39 (13,3%) pacientes sofreram ao menos uma RAM durante a internação, com média de 1,1 RAM por paciente. Observou-se influência da idade da paciente sobre o surgimento de RAM ($p=0,026$), no entanto, não foram observadas associações entre o a escolha dos medicamentos ou a quantidade de medicamentos por pacientes e o surgimento de RAM ($p=0,239$).

CONCLUSÃO: Entre as variáveis estudadas houve associação significativa entre RAM e idade das pacientes. Ao associar as principais drogas utilizadas pelas gestantes e o aparecimento de RAM não foram observadas associações significativas.

PALAVRAS CHAVE: Reações Adversas a Medicamentos; Gravidez; Gestação de Alto-Risco.

Abstract

Abstract

OBJECTIVE: To determine the prevalence of adverse drug reactions (ADRs) in women admitted to a service for high-risk pregnancy. **METHODS:** We conducted a cross-sectional study at Maternidade Nossa Senhora de Lourdes Aracaju / SE. The reference population consisted of all pregnant women admitted to the ward for high-risk study site with a live fetus, between the months of August and October 2011. Data were collected from clinical forms and evolution of nursing in addition to medical prescriptions and laboratory tests, daily, from the first day until discharge or transfer of patients. For identification of ADR was used an algorithm developed in this study. For confirmation of each ADR were applied the Naranjo algorithm and Korean Algorithm for ADR Causality Assessment - version 2.0. **RESULTS:** We included 294 patients, mostly aged between 20 and 30 years (44.90%), gestational age in the third quarter (79.59%). All patients had no previous pregnancy and most had a history of abortion (68.70%). 39 (13.3%) patients experienced at least one ADR during hospitalization, with an average of 1.1 per patient ADR. It was observed influence of the age of the patient on the emergence ADR ($p = 0.026$), however, there were no associations between the the choice of drugs and the quantity of medicines by patients and the emergence of ADR ($p = 0.239$). **CONCLUSION:** Between variables was no significant association between ADR and age of patients. By associating the main drugs used by pregnant women and the emergence of ADR were not significantly associated

KEYWORDS: Adverse Drug Reactions; Pregnancy, High-Risk Pregnancy.

Reações adversas a medicamentos em gestantes de alto risco.

Adverse drug reactions in high- risk pregnant women.

Introdução

As reações adversas a medicamentos (RAM) são definidas como uma resposta nociva e não intencional ao uso de uma medicação que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos, para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para alteração da função fisiológica, constituem um tipo particular de problema relacionado a medicações que podem ocorrer apesar do uso correto destas¹.

Lazarou et al,1998, encontraram que a incidência de RAM em pacientes hospitalizados pode variar de 1,2% a 24,1%. Segundo esse mesmo estudo constatou-se a incidência de reações adversas fatais entre 0,23% e 0,41% apontando RAMs entre a 4º e 6º causa de morte nos Estados Unidos².

As reações adversas a medicamentos afetam milhões de pacientes a cada ano e são responsáveis por até 5% das internações hospitalares. Elas também representam um enorme gasto financeiro, com um custo estimado de mais de dezesseis mil dólares por internação. Enquanto alguns eventos adversos a medicamentos são imprevisíveis (como a anafilaxia de uma alergia não reconhecida), muitos outros podem ser antecipados e prevenidos. As interações medicamentosas são um tipo particularmente importante de evento adverso porque muitas vezes são previsíveis com base em relatórios anteriores, estudos clínicos, e uma compreensão dos princípios farmacológicos. Alguns efeitos

adversos da droga contribuem para o risco de vida do paciente e podem levar a consequências indesejáveis. Há pouca informação disponível sobre a epidemiologia de interações medicamentosas na prática clínica, e na maioria das vezes é derivado de relatos de casos, estudos voluntários, ou investigações de possíveis interações medicamentosas em estudos com pacientes hospitalizados³.

Entende-se por gestação de alto risco aquela na qual existem maiores possibilidades de ocorrer complicações que ponham em risco a saúde ou a vida da mãe e/ou do feto com relação à média geral de todas as gestações⁴.

As alterações do organismo materno influenciam nos processos de absorção, metabolização, distribuição, metabolismo e excreção das drogas. A placenta com seus mecanismos de transferência e sistemas enzimáticos ativos também interferem no comportamento das drogas que vão para o feto e de seus metabólitos que retornam para o organismo materno⁵.

Durante a gravidez as mulheres usam uma variedade de medicações incluindo as medicações prescritas pelo seu médico assistente e medicamentos adquiridos sem orientação médica. As pacientes com doenças crônicas (asma, diabetes, epilepsia) continuam a tomar suas medicações durante a gravidez. Durante a gestação a mulher pode desenvolver doenças agudas ou doenças induzidas pela gravidez que também necessitam de tratamento medicamentoso. Durante este período ocorrem mecanismos de alterações farmacocinéticas das drogas, porém, para a grande maioria dos fármacos utilizados na gravidez há pouca ou nenhuma informação disponível sobre a utilização destes em gestantes⁶.

Devido à importância das interações, as prescrições de medicamentos durante a gestação devem ser avaliadas segundo risco-benefício, visando à minimização dos

efeitos adversos, já que o seu uso durante a gestação compreende uma situação única, na qual a exposição à determinada droga envolve dois organismos: mãe e feto⁷ (FURINI, GOMES, SILVA et al., 2009). Outra importância está no planejamento de ações de esclarecimento para pacientes bem como na educação continuada para profissionais de saúde⁸.

O presente estudo tem como objetivo identificar a prevalência de reações adversas a medicamentos utilizados em gestantes internadas em serviço de atendimento a gestação de alto risco na cidade de Aracaju-SE.

Métodos

Foi realizado um estudo transversal na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes, na cidade de Aracaju/SE. O local de estudo possui 130 leitos, sendo 72 obstétricos (gestantes, nutrízes e parturientes) distribuídos nas Alas Azul, Verde e Rosa. Outros 46 leitos estão distribuídos assim: 20 para UTI intermediária e 26 para UTI Neonatal, atende em média 189 partos por mês, a maioria de pacientes com gestação de alto risco identificada pela triagem da própria maternidade.

A amostragem de conveniência foi constituída por todas as gestantes admitidas na ala de alto risco (ala rosa) do local de estudo com feto vivo, entre os meses de setembro e dezembro de 2011, tendo como total de 294 pacientes. Foram excluídas as pacientes que receberam alta ou foram transferidas em menos de 24 horas após admissão. O recrutamento ocorreu por meio de convite verbal a pacientes internadas no local de estudo, seguido de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) entre as pacientes que concordaram em participar do estudo.

Os dados foram coletados a partir de fichas de evolução clínica e de evolução da enfermagem, além de prescrições médicas e exames laboratoriais, e em seguida transcritos para um formulário próprio (ANEXO 1), registrando-se características sociodemográficas (idade e procedência), antecedentes obstétricos (número de gestações, partos e abortos prévios), uso de medicamentos durante a internação (fármacos utilizados e número de medicamentos) e dados clínicos (diagnóstico, queixas no internamento e achados clínicos adversos – ex.: queixas durante a internação, sinais vitais e resultados de exames laboratoriais). Os dados foram coletados diariamente, do primeiro dia até a alta ou transferência de cada paciente.

As reações adversas a medicamentos, definidas como “reações nocivas e não-intencionais, que ocorrem em doses normalmente usadas para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas⁹”, foram identificadas retrospectivamente, por meio da análise dos dados clínicos e da farmacoterapia durante a internação. Para confirmação de cada RAM, foram aplicados o Algoritmo de Naranjo e o Korean Algorithm for ADR Causality Assessment - versão 2.0¹⁰. A identificação das interações medicamentosas ocorreu por meio do banco de dados do DRUGDEX[®], da base Micromedex, sendo consideradas apenas as interações clinicamente manifestadas.

O tamanho da amostra foi calculado em um mínimo de 162 pacientes, considerando-se uma prevalência de 0,3% a 12,1% de RAM em gestantes hospitalizadas^{11,12} (Lacroix et al., 2007; Hernández-Hernández et al., 2002), precisão absoluta igual a 5% e intervalo de confiança de 95%. Foram utilizados os testes de Kruskal-Wallis e o teste de X^2 de Pearson para análise estatística. O estudo foi iniciado após a submissão e a aprovação do projeto junto ao Comitê de Ética em Pesquisa cujo o protocolo foi 138/2011 (CAAE- 0124.0.107.000-11). Os propósitos do estudo, sua metodologia e o compromisso de confidencialidade dos dados foram explicados às

pacientes, as quais não receberam incentivo de qualquer espécie, no ato da assinatura do TCLE (ANEXO 2), conforme resolução nº 196/1996, do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Este documento foi preenchido em duas vias, ficando uma em poder do pesquisador e a outra entregue à participante da pesquisa.

Resultados

Durante o período do estudo foram entrevistadas 294 pacientes sendo todas incluídas no estudo.

Avaliando as características gestacionais das pacientes do presente estudo observamos uma predominância de idade entre 20 e 30 anos (44,90%), em relação a idade gestacional prevalece o terceiro trimestre (79,59%), todas já haviam alguma gestação prévia e a maioria das pacientes não apresentaram história pregressa de abortamento (68,70%). Em relação a vitalidade fetal no momento da admissão a maior parte apresentava batimentos cardíacos fetais maior que 130 (Tabela 1).

Ao associar RAM as variáveis estudadas tais como idade, procedência, diagnóstico, gestações, abortos e partos prévios e idade gestacional no momento da internação, verificou-se que houve correlação entre o aparecimento de RAM com a idade da paciente estudada ($p=0,026$). Não foram observadas significâncias estatísticas ao associar a ocorrência de RAM com as variáveis sócio demográficas e clínicas analisadas.

Ao associar as principais drogas utilizadas pelas gestantes e o aparecimento de RAM não foram observadas associações significativas. Os autores analisaram as principais medicações utilizadas pelas gestantes incluídas no estudo: sulfato ferroso ($p=0,543$), metildopa ($p=0,543$), (todas as gestantes que utilizaram metildopa também fizeram uso concomitante de sulfato ferroso), cefalotina ($p=0,844$), nifedipino ($0,539$) e betametasona ($0,758$) (Tabela 3).

Entre as mulheres que manifestaram algum tipo de RAM (total de 39 pacientes) a média de medicamentos utilizados foi 5,71 ($\pm 2,28$). Entre as mulheres que não manifestaram RAM a média foi 5,26 ($\pm 2,10$). Não houve significância estatística entre a quantidade de medicamentos utilizados por cada gestante e o aparecimento de RAM ($p=0,239$). A média da quantidade de medicamentos nas 294 pacientes foram 5,32 ($\pm 2,13$) (Tabela 4).

Os sintomas mais relatados pelas pacientes foram os relacionados a gravidez (66,33%) e em segundo lugar os sintomas sistêmicos (13,27%) (Tabela 5).

Discussão

Waterstone et al, 2001 , encontraram que algumas variáveis demográficas encontradas em algumas gestantes como por exemplo: idade maior que 34 anos, raça não branca e exclusão social seriam preditores de maior morbidade materna¹³. Tan et al, 1994 e Lehman et al, 1987 já haviam relatado um aumento de complicações obstétricas em gestantes com mais de 35-40 anos¹⁴⁻¹⁵. Atualmente há uma tendência nos países

desenvolvidos das mulheres engravidarem mais tarde, fazendo com que haja uma necessidade maior de acompanhamento para essas gestantes. Mudanças sociais e econômicas durante a segunda metade do século passado e a orientação de mulheres para carreiras profissionais têm contribuído para este fenômeno¹⁶. Em nosso estudo observamos uma maior incidência de RAM em pacientes com idade mais avançada.

As alterações fisiológicas durante a gravidez podem alterar significativamente a absorção, a distribuição e eliminação dos fármacos e podem ocorrer já no primeiro trimestre ou durante o pico do terceiro. Os problemas mais práticos que reduzem a absorção de drogas durante a gravidez são as náuseas e vômitos, que também podem contribuir para a não adesão de alguns esquemas terapêuticos. A gravidez aumenta a produção de progesterona e posteriormente diminui o esvaziamento gástrico e motilidade intestinal. Durante este período, o volume de distribuição aparente (Vd) aumenta para drogas hidrofílicas, devido a um aumento na água corporal total em cerca de oito litros, e aumenta para fármacos lipofílicos, devido a um aumento da gordura corporal em cerca quatro quilos¹⁷. Estas alterações do organismo materno na gestação poderiam justificar a ausência de RAM em pacientes mais jovens.

Não foi observado relação entre a qualidade das medicações e a incidência de RAM. As principais drogas utilizadas foram: Metildopa (C), Cefalotina (B), Nifedipina (C), Sulfato ferroso (A), Betametasona (C). Uma justificativa para isso poderia ser o fato de que a escolha dos medicamentos prescritos durante a gestação foi bastante influenciada pelas classificações de risco durante a gravidez.

O uso de medicações durante a gravidez é frequente. Estima-se que 90% das gestantes façam uso de pelo menos um medicamento e que 60% utilizem mais de um. O número médio de drogas ingeridas por gestante varia de 3 a 5, 4^{18, 19, 20,21}. Encontramos

uma média de 5,32 medicações utilizadas na gravidez, semelhante ao encontrado na literatura e não houve associação entre quantidades de medicações ingeridas pela gestante e o aparecimento de RAM.

As penicilinas e cefalosporinas são os antibióticos de escolha durante a gravidez. Não são observados efeitos teratogênicos no homem. De acordo com o estudo de Furini et al, 2009, ao avaliar 100 prescrições de gestantes atendidas num Hospital encontrou-se uma média de 2,6 medicamentos por prescrição. A cefalotina estava entre as drogas mais prescritas para tais gestantes, este fato pode ser justificado pelo pequeno potencial de toxicidade que esta droga apresenta para gestante e para o feto⁷. Em nosso estudo encontramos uma média maior de drogas utilizadas por pacientes (5,32) quando comparamos ao estudo citado anteriormente, mas também detectamos a cefalotina como uma das medicações mais prescritas.

No estudo de Carmo, Nitirini (2004), ao avaliar 427 gestantes atendidas no pré-natal da atenção primária foi observado que 44,7% das pacientes receberam prescrição médica durante a consulta. Destas medicações prescritas o grupo farmacológico mais prescrito foram as drogas que agem no sistema hematopoiético (34,9%), destas o sulfato ferroso foi a mais prescrita (22,3%)²². Apesar da recomendação da profilaxia de ferro de rotina durante a gravidez, os seus benefícios e riscos para a mãe e a criança, além da redução do risco de anemia, ainda não estão claros, particularmente em contextos de baixa renda. Comentários de ensaios clínicos randomizados realizados pela Colaboração de Cochrane não conseguiram concluir sobre os efeitos da profilaxia de ferro de rotina durante a gravidez^{23,24}. Existe alguma evidência de que a elevada concentração de hemoglobina no final da gravidez pode estar associada a efeitos adversos^{25,26}. O Sulfato

ferroso é uma droga bastante prescrita na gestação, portanto neste estudo esperou-se que fosse uma das drogas mais prescritas.

No estudo de Carmo, Nitrini (2004), a metildopa foi prescrita para 1,1% das pacientes avaliadas²². Como nosso estudo foi conduzido em uma maternidade de alto risco foi esperado que um maior número de pacientes utilizasse esta medicação. A metildopa é a droga mais conhecida e utilizada como anti-hipertensivo durante a gestação²⁷. Por ultrapassar a barreira placentária e atuar no sistema nervoso central, a metildopa pode interferir no desenvolvimento cerebral do feto. Contudo, estudos mais recentes não demonstram efeitos adversos da metildopa quando administrada na gestação²⁸. É considerada a droga de primeira escolha para tratamento da hipertensão arterial sistêmica crônica na gravidez e também para controle da pré-eclampsia após a fase aguda²⁹.

A publicação do N.I.H. ("National Institutes of Health") dos Estados Unidos da América, elaborada como consenso, obteve ampla divulgação; obtida com base nas evidências científicas, reconheceu os benefícios da administração antenatal de corticosteróides a fetos com risco de parto prematuro, com redução da síndrome do desconforto respiratório, da mortalidade neonatal e da hemorragia intraventricular. Definiu a faixa de idade gestacional (24 a 34 semanas) em que o uso do corticóide deve ser considerado, independentemente da disponibilidade de terapia de reposição de surfactante exógeno. Após a divulgação desses trabalhos, o uso da corticoterapia em Obstetrícia, com o objetivo de acelerar a maturação pulmonar fetal, se intensificou³⁰. A sua utilização, sobretudo em gestações de alto risco, ocasionou aumento na utilização de ciclos repetitivos do medicamento³¹. Em nosso estudo 165 (56,1%) pacientes utilizaram

a betametasona, observamos a alta prevalência desta droga nas pacientes de alto risco, destas, 21 apresentaram RAM ($p=0,758$) não tendo significância estatística.

O Food and Drug Administration (FDA) classifica a nifedipina como categoria C, com relação ao seu uso durante a gravidez. De acordo com esta definição, os riscos para o feto não foram determinados nem em humanos nem em animais, mas há um potencial benefício do uso desta medicação na gravidez. Assim, os bloqueadores dos canais de cálcio, especialmente a nifedipina, podem ser administrados durante a gravidez³². Atualmente, vem sendo utilizada com uma maior frequência para o tratamento anti-hipertensivo na gestação. Porém, a prematuridade e o baixo peso ao nascer têm sido associados aos bloqueadores de canais de cálcio³³. Entretanto, as gestantes que os utilizaram não apresentaram efeito adverso perinatal e no seu desenvolvimento até os 18 meses de vida³⁴. Em nosso estudo não observamos relação entre o uso de nifedipina e aparecimento de RAM.

No estudo de Correia et al, 2011, destaca sinais e sintomas comuns na gravidez, que se exacerbam, às vezes, em uma gestação não planejada e precoce, tais como: náuseas, vômitos, cefaléia, insônia, dores musculares, câibras, constipação intestinal, diarreia, depressão, cólicas, palpitações³⁵. No presente estudo foi observado que as gestantes apresentavam principalmente queixas relacionadas a gravidez (66,33%), seguido dos sintomas sistêmicos (13,27%).

Agradecimentos

As pacientes da Maternidade Nossa Senhora de Lourdes, sem elas esse estudo não poderia ter sido realizado.

Referências:

1. Lieber NSR, Ribeiro E. Reações adversas a medicamentos levando crianças a atendimento na emergência hospitalar. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2012, 15(2), 265-74.
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients- a meta analysis of prospective studies. *Journal of the American Medical Association* 1998, 279; 1200-5.
3. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupais A, Redelmeier DA. Drug-Drug Interactions Among Elderly Patients Hospitalized for Drug Toxicity. *Journal of the American Medical Association* 2003;289(13):1652-1658.
4. Ministério da saúde. Secretaria de atenção à saúde. Departamento de ações programáticas estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico*. 5. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2010.
5. Kulay, Lapa AJ, editores. *Drogas na gravidez: manual de orientação*. São Paulo: Ponto: FEBRASGO; 2003.
6. Gail AD. Pregnancy-Induced Changes in Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 (10).
7. Furini AAC, Gomes AM, Silva CO, Vieira JKG, Silva VP, Atiques TSC. Estudo de indicadores de prescrição, interações medicamentosas e classificação de risco ao feto em prescrições de gestantes da cidade de Mirassol – São Paulo *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 2009;30(2):211-216.
8. Fonseca MRCC, Fonseca E, Bergsten-Mendes G. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica. *Rev. Saúde Pública* vol.36 no.2 São Paulo Apr. 2002.

9. WHO - World Health Organization. The Uppsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products, 48 p, 2002.
10. Son YM, Lee JR, Roh JY. Causality assessment of cutaneous adverse drug reactions. *Ann Dermatol*. 2011 Nov;23(4):432-8.
11. Hernández-Hernández D, Vargas-Rivera M, Nava-Ocampo AA, Palma-Aguirre J, Sumano-López H. Drug therapy and adverse drug reactions to terbutaline in obstetric patients: a prospective cohort study in hospitalized women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2002 Apr 5;2(1):3.
12. Lacroix I, Cabou C, Montastruc JL, Damase-Michel C. [Adverse drug reactions in pregnant women]. *Therapie*. 2007 Sep-Oct;62(5):455-60.
13. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ* 2001;322:1089-94.
14. Tan K T, Tan KH. Pregnancy and delivery in primigravidae aged 35 and over. *Singapore Med J* 1994;35:495-501.
15. Lehmann D, Chism J. Pregnancy outcome in medically complicated and uncomplicated patients aged 40 years or older. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:738-42.
16. Seidel MM (1988). A new era in reproductive terminology: in vitro fertilization, gamete intrafallopian transfer, and donated gametes and embryos. *N Engl J Med* 318:828–834.
17. Buckoreelall K, Cressey TR, King JR. Pharmacokinetic Optimization of Antiretroviral Therapy; *Clin Pharmacokinet* (2012) 51:639–659.

18. Machado ARL, Rech JR. Drogas na gestação. Rev HCPA& UFRS 1986;6(2):81-90.2.
19. Guigliani R. Medicamentos na gestação e malformações congênitas. Rev HCPA & UFRS 1985;5(1):109-12.
20. Weissbluth ML, Bakos L. Terapêutica dermatológica sistêmica e tópica na gravidez e lactação: o que pode ser usado? An bras Dermatol 1992;67(5):211-6.
21. Stockton DL, Paller AS. Drug administration to the pregnancy or lactating woman: a reference guide for dermatologists. J Am Acad Dermatol 1990;23:87-103.
22. Carmo TA, Nitrini SMOO. Prescrições de medicamentos para gestantes: um estudo farmacoepidemiológico. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 20(4):1004-1013, jul-ago, 2004.
23. Peña-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2009;(4):CD004736.
24. Villar J, Merialdi M, Gulmezoglu AM, et al. Nutritional interventions during pregnancy for the prevention or treatment of maternal mortality and preterm delivery: an overview of randomized controlled trials. J Nutr 2003;133:1606–25.
25. Lao TT, Tam KF, Chan LY. Third trimester iron status and pregnancy outcome in non-anaemic women: pregnancy unfavourably affected by maternal iron excess. Hum Reprod 2000;15:1843–8.

26. Yip R. Significance of an abnormally low or high hemoglobin concentration during pregnancy: special consideration of iron nutrition. *Am J Clin Nutr* 2000;72:272S–9S.
27. Barrilon A, Grand A, Gerbeaux A . Treatment of the heart during pregnancy. *Ann Med Intern*, 125:437-41, 1974.
28. Lewis PJ, bulpitt CJ, Zuzpan FP. A comparison of current british and american practice n management of hypertension in pregnancy. *J Obstet Gynecol*, 1:78-83, 1980.
29. Redman CWG, Ounsten MK. Safety for the child of drug treatmentfor hypertension in pregnancy. *Lancet*, i:1237, 1992.
30. NIH. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *NIH Consens Statement* 1994; 12:1-24.
31. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:810-4.
32. FDA.Food and Drug Administration: Pregnancy categories for prescription drugs. *FDA Drug Bull* 1982;12:24-5.
33. Rosenthal T, Oparil S. The effect of antihypertensive drugs on the fetus. *J Hum Hypertens* 2002;16:293-8.

34. Bortolus R, Ricci E, Chatenoud L, Parazzini F. Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development on children at 18 months. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:792-4.
35. Correia DS, Santos LVA, Calheiros AMN, Vieira MJ. Adolescentes grávidas: sinais, sintomas, intercorrências e presença de estresse. *Rev Gaúcha Enferm.*, Porto Alegre (RS) 2011 mar;32(1):40-7.

Tabelas

Tabela 1: Distribuição de frequência da idade e características gestacionais das pacientes incluídas no estudo.

VARIÁVEIS	PARTICULARES	
	NÚM. (n)	FREQ. (%)
<u>Idade</u>		
10- 20 anos	81	25,5%
20- 30 anos	132	44,90%
30- 40 anos	67	22,79%
40- 50 anos	14	4,76%
Total:	294	100,00%
<u>Idade Gestacional</u>		
Não Informado	18	6,12%
Primeiro Trimestre	1	0,34%
Segundo Trimestre	41	13,95%
Terceiro Trimestre	234	79,59%
Total	294	100,00%
<u>Batimentos Cardíacos Fetais</u>		
Não Informado	1	0,34%
110- 120	2	0,68%
120- 130	2	0,68%
130- 140	121	41,16%
140- 150	138	46,94%
150- 160	30	10,20%
Total	294	100,00%
<u>Gestações Prévias</u>		
Não Informado	4	1,36%
1- 4	169	57,49%
5- 8	99	33,67%
9- 13	22	7,48%
Total:	294	100,00%
<u>Partos Prévios</u>		
Não Informado	4	1,36%
1- 4	240	81,63%
5- 8	45	15,30%
9- 12	5	1,71%
Total:	294	100,00%
<u>Abortos Prévios</u>		
Não Informado	4	1,36%
Nenhum	202	68,70
1- 3	87	29,59%
4- 6	1	0,35%
Total	294	100,00%

IC=95%

Tabela 2: Associação entre RAM e variáveis epidemiológicas e clínicas.

.	RAM		p
	Sim	Não	
Idade	28,56±7,684	25,71±7,310	0,026
Procedência*	N (%)	N (%)	0,219
Aracaju	21 (16,3)	108 (83,7)	
Outras cidades	18 (11,7)	136 (88,3)	
Ignorada	0 (0)	11 (100)	
Diagnóstico*	N (%)	N (%)	0,104
Trab. de parto prem.	16 (17,8)	74 (82,2)	
Rot. prem. de memb.	2 (3,3)	58 (96,7)	
Pré-eclâmpsia	9 (17,6)	42 (82,4)	
ITU	6 (1,82)	27 (81,8)	
Diabetes gestacional	4 (20,0)	16 (80,0)	
Oligoâmnio/Ânidramnio	2 (15,4)	11 (84,6)	
Outros	0 (0)	27 (100)	
	Média (DP)	Média (DP)	
Gestações prévias	3,08±2,352	2,69±2,007	0,470
Partos prévios	1,63±1,909	1,28±1,673	0,509
Abortos prévios	0,42±0,722	0,41±0,765	0,991
Idade gestacional	29,05±6,913	27,91±9,187	0,964

*Teste de χ^2 de Pearson. Os demais foram usados o teste de Kruskal- Wallis.

Tabela 3: Associação entre as principais drogas utilizadas nas gestantes e presença de RAM.

Medicação	RAM		Total	p
	Sim	Não		
Sulfato Ferroso e Metildopa				
Sim	19 (14%)	111 (85,4%)	130	p=0,543
Não	20 (12,2%)	144 (87,8%)	164	
Cefalotina				
Sim	21(13,6%)	133 (86,4%)	154	p=0,844
Não	18(12,9%)	122(87,1%)	140	
Nifedipina				
Sim	14 (15,1%)	79 (84,9%)	93	p=0,539
Não	25 (12,4%)	176(87,6%)	201	
Betametasona				
Sim	21 (12,7%)	144 (87,3%)	165	p= 0,758
Não	18 (14%)	111 (86,7%)	129	

Teste de X^2 de Pearson.

Tabela 4: Distribuição de frequência de pacientes que apresentaram RAM ou não e média de medicamentos utilizados pelas pacientes com e sem RAM.

RAM	Quantidade de pacientes	Média de medicamentos por paciente	Desvio padrão
Sim	39	5,71	2,28
Não	255	5,26	2,10
Total	294	5,32	2,13

p=0,239. Teste de Kruskal-Wallis.

Tabela 5: Distribuição de frequência das queixas relatadas pelas pacientes.

Queixas	Frequência	Porcentagem
Sem queixas	34	11,56%
Sintomas sistêmicos	39	13,27%
Sintomas relacionados a gravidez	195	66,33%
Sinais de ITU	19	6,46%
Sintomas relacionados à pré-eclâmpsia	6	2,04%
Sintomas relacionados ao diabetes	1	0,34%
Total	294	100,00%

V. ANEXOS

ANEXO 1

DAM

Protocolo:

No do registro:

Idade:

Gesta:

Para:

Procedência:

Idade gestacional no internamento (USG):

Diagnóstico:

Vitalidade

fetal no internamento:

Queixas da paciente no internamento:

Medicações prescritas:

Método Propedêutico para Tratamento Medicamentoso

Data

Diagnóstico

Achados clínicos e
laboratoriais adversos

Medicamentos

Desfecho clínico da paciente:

ANEXO 2

PROJETO: REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM) EM GESTANTES
INTERNADAS EM UNIDADE DE ALTO RISCO NA CIDADE DE ARACAJU/SE

AUTOR: ANTONIO EMANUEL SOARES VIEIRA

ORIENTADORA: PROFA. PhD. JÚLIA MARIA GONÇALVES DIAS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, RG _____, abaixo qualificado, DECLARO que fui devidamente esclarecido sobre o Projeto desenvolvido por professores e alunos do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe que tem o objetivo de identificar a frequência de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) em gestantes internadas no alto-risco em uma maternidade na cidade de Aracaju/SE.

Tenho conhecimento dos aspectos relacionados à pesquisa, bem como do sigilo do meu nome em relação aos dados que aqui forneci e/ou que serão coletados e do direito de recusa e desistência em qualquer momento da pesquisa.

Assim, consinto voluntariamente em participar deste estudo, e autorizo a utilização dos dados do meu internamento nesta maternidade para os fins a que se destina a pesquisa. Aprovo a utilização de informações como parte fundamental para o desenvolvimento deste trabalho a ser posteriormente divulgado entre a comunidade científica.

Aracaju, ____/ ____/ ____

Assinatura do Declarante + Tel. para contato

Assinatura do Pesquisador

Pesquisadores Responsáveis:

Prof. MSc. Júlia Maria Gonçalves Dias, fone: (79) 9137-9856, e-mail:

julia.dias@globo.com;

Antonio Emanuel Soares Vieira (79) 8109-5107 e-mail: antoniomed07@yahoo.com.br