UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Utilização de medicamentos por gestantes de alto risco no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – HCFMRP-USP

Michelly Martins Nagai

Ribeirão Preto

2017

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Utilização de medicamentos por gestantes de alto risco no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – HCFMRP-USP

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em **Ciências Farmacêuticas** para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos

Orientada: Michelly Martins Nagai

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 24/03/2017. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto

2017

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Martins-Nagai, Michelly

Utilização de medicamentos por gestantes de alto risco no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – HCFMRP-USP. Ribeirão Preto, 2017.

198p.; 30cm.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientador: Pereira, Leonardo Régis Leira.

1. Farmacoepidemiologia. 2. Estudo de utilização de medicamentos. 3. Gestação de alto risco.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Michelly Martins Nagai. **Utilização de medicamentos por gestantes de alto risco no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – HCFMRP-USP**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Doutor em Ciências
Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos
Orientador: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura:_____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, ***Jorge*** e ***Maria Antonia***, que nunca mediram esforços para que eu e meus irmãos tivéssemos uma boa educação e nos tornássemos pessoas de bem. A vocês, pelo amor incondicional, pelo exemplo de luta, resignação e perseverança, e pelo apoio em todos os momentos. A vocês, os meus maiores incentivadores sempre!

Ao meu marido, ***Rafael***, pelo amor, carinho, companheirismo, apoio e compreensão tornando a minha jornada mais amena. Amo você!

À ***Marília Silveira de Almeida Campos***, amiga querida, pelo carinho, paciência e prontidão para ajudar em todas as etapas deste trabalho, sobretudo com a análise estatística. Obrigada por compartilhar comigo sua sabedoria e por me ajudar a seguir em frente nos momentos mais difíceis.

À ***Dra Maria Teresa Cabrera Bellini***, pela amizade e pelo carinho tão valorosos na fase de finalização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela dádiva da vida, por sua infinita bondade e pela oportunidade diária de recomeço.

Ao ***Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira***, pela orientação, pelos ensinamentos, pela paciência, pelo respeito e pela amizade. Obrigada por ter me acolhido junto ao Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica (CPAFF) e pela confiança depositada em mim.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – FCFRP – USP, pela oportunidade de realizar este trabalho e de aprendizado.

Aos colegas do CPAFF da FCFRP – USP, pela colaboração e parceria.

À equipe profissional do Ambulatório de Gestação de Alto Risco do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - HCFMRP – USP, por partilharem comigo seu ambiente de trabalho para a realização desta pesquisa.

Às gestantes de alto risco voluntárias que participaram deste estudo, pela disponibilidade e paciência para colaborar e, principalmente, por me ajudarem a enxergar o mundo de forma mais humana.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento e Pesquisa (CNPq), pelo apoio financeiro.

“Recria tua vida, sempre, sempre.

Remove pedras e planta roseiras e faz doces. Recomeça. ”

Cora Coralina

RESUMO

MARTINS-NAGAI, M. **Utilização de medicamentos por gestantes de alto risco no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – HCFMRP-USP**. 2017. 198f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

A gestação de alto risco apresenta maior probabilidade de evolução desfavorável e está relacionada a fatores socioeconômicos, demográficos e de ordem médica. A crescente necessidade de medicamentos por gestantes de alto risco e o potencial teratogênico destes tornam os estudos epidemiológicos indispensáveis para fornecer dados para subisidiar medidas que garantam o uso racional desses medicamentos, prevenindo efeitos indesejáveis. Este estudo pretende descrever o perfil farmacoepidemiológico das gestantes de alto risco no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e correlacionar a utilização dos medicamentos com suas características socioeconômicas, demográficas e clínicas. Uma amostra de 386 gestantes foi entrevistada entre maio de 2014 e outubro de 2015. Dados socioeconômicos e demográficos; de acesso a serviços de saúde; sobre a gravidez; hábitos relacionados à saúde e informações sobre medicamentos e correlatos foram coletados. A idade média foi 28,7 anos (DP 6,2) e a mediana da renda *per capita* foi R$ 600,00 (IQ 550,00). A maioria das mulheres era branca (47,7%), possuía mais de nove anos de estudo (69,7%), não exercia atividade remunerada (54,7%), era casada ou morava com companheiro (76,9%), não possuía plano de saúde privado (87,6%), não planejou a gestação (61,9%), não era primigesta (68,8%), tinha filhos (55,7%), não teve aborto prévio (70,7%), confirmou a gestação (88,6%) e iniciou o pré-natal (86,8%) no primeiro trimestre, não fazia acompanhamento com outro médico além do ginecologista (75,1%) ou com outro professional de saúde (75,6%), recebeu orientações sobre o risco do uso de medicamentos durante a gestação (58%) e não era aderente à farmacoterapia (63%). Os diagnósticos mais prevalentes entre as entrevistadas foram hipertensão arterial (20,5%), diabetes *mellitus* (19,7%), obesidade (14,8%) e infecção no trato urinário (9,6%). A minoria consumia álcool (6%), fumava (8,8%), tomava café (39,6%), consumia adoçantes (14,2%), utilizava tinturas/produtos químicos capilares (9,6%), plantas medicinais (26%), praticava exercícios físicos (9,3%) e automedicação (12,7%). O consumo de medicamentos foi relatado por 99,7% das entrevistadas, com uma média de 5,1 (DP 2,1) por mulher. Os medicamentos mais utilizados pelas gestantes foram antianêmicos (88,9%), analgésicos (63,2%), antibacterianos de uso sistêmico (26,7%), medicamentos para distúrbios gastrintestinais (20,2%), anti-histamínicos de uso sistêmico (19,7%), anti-hipertensivos (19,4%), medicamentos para desordens relacionadas à acidez (18,1%), antinfecciosos e antissépticos ginecológicos (17,4%) e vitaminas (16,8%). De acordo com as categorias de risco para uso na gestação da *Food and Drug Administration* (FDA), 2,5% dos medicamentos utilizados são da categoria A, 25% da B, 35% da C, 11,3% da D e 1,2% da X. Segundo a classificação de risco de Briggs; Freeman e Yaffe (2015), a maioria dos medicamentos são classificados nas categorias “compatível” (25,6%) e “dados humanos sugerem baixo risco” (10,6%). Na categoria “contraindicado”, encontram-se 10% dos medicamentos. Não foram encontradas evidências de associação entre o número de medicamentos utilizados pelas gestantes e as demais características estudadas. Os dados obtidos neste estudo podem contribuir para o desenvolvimento de estratégias para melhorar o atendimento e o uso racional de medicamentos pelas gestantes de alto risco, aumentando a qualidade de vida desta população.

Palavras-chave: Farmacoepidemiologia. Estudo de utilização de medicamentos. Gestação de alto risco.

ABSTRACT

MARTINS-NAGAI, M. **Use of medicines among high-risk pregnant women at the Clinical Hospital of the Faculty of Medicine of Ribeirão Preto of the University of São Paulo - HCFMRP-USP.** 2017.198f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

High risk pregnancy is more likely to be unfavorable and is related to socioeconomic, demographic and medical factors. The increasing need for medicines by high-risk pregnant women and its teratogenic potential make epidemiological studies indispensable to provide data to subsidize measures that guarantee the rational use of these drugs, preventing undesirable effects. This study aims to describe the pharmacoepidemiological profile of high-risk pregnant women at the Clinical Hospital of the Faculty of Medicine of Ribeirão Preto of the University of São Paulo (HCFMRP-USP) and to correlate the use of medicines with their socioeconomic, demographic and clinical characteristics. A sample of 386 high-risk pregnant women was interviewed between May 2014 and October 2015. Socioeconomic and demographic data; access to health services data; pregnancy data; health-related habits data and medicines and correlated data were collected. The mean age was 28.7 years (SD 6.2) and the median per capita income was R$ 600.00 (IQ 550.00). The majority of the women were white (47.7%), had more than nine years of study (69.7%), were not emplyed (54.7%), were married or lived with a partner (76.9%), did not have a private health plan (87.6%), did not plan the pregnancy (61.9%), were not primigravida (68.8%), had children (55.7%), had no previous abortion (70.7%), confirmed gestation (88.6%) and started prenatal care (86.8%) in the first trimester, did not follow up with another physician other than the gynecologist (75.1%) or another health professional (75.6%), received guidance on the risk of using medication during pregnancy (58%) and was not adherent to pharmacotherapy (63%). The most prevalent diagnoses among the interviewees were hypertension (20.5%), diabetes mellitus (19.7%), obesity (14.8%) and urinary tract infection (9.6%). The minority consumed alcohol (6%), smoked (8.8%), drank coffee (39.6%), consumed sweeteners (14.2%), used tinctures/chemical hair products (9.6%), medicinal plants (26%), practiced physical exercises (9.3%) and self-medication (12.7%). Consumption of medicines was reported by 99.7% of the interviewees, with an average of 5.1 (SD 2.1) per woman. The medicines most used by pregnant women were antianemics (88.9%), analgesics (63.2%), systemic antibacterials (26.7%), medications for gastrointestinal disorders (20.2%), antihistamines (19.7%), antihypertensives (19.4%), medications for acidity-related disorders (18.1%), gynecological anti-infectives and antiseptics (17.4%) and vitamins (16.8%). According to the Food and Drug Administration (FDA) pregnancy risk categories, 2.5% of the drugs used are of category A, 25% of B, 35% of C, 11,3% of D and 1.2% of X. According to Briggs, Freeman and Yaffe's risk classification (2015), most medicines are classified in the categories "compatible" (25.6%) and "human data suggest low risk" (10.6%). In the "contraindicated" category, there are 10% of the medicines used. No evidence of association was found between the number of medications used by pregnant women and the other characteristics studied. The data obtained in this study may contribute to the development of strategies to improve care and rational use of medications by high-risk pregnant women, increasing the quality of life of this population.

Keywords: Pharmacoepidemiology. Drug utilization study. High risk pregnancy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Imagem da planilha com dados socioeconômicos, demográficos, relacionados ao acesso a serviços de saúde, à gestação e a cuidados com a saúde do banco de dados. Ribeirão Preto – SP, 2014 - 2015..... **24**

Figura 2. Imagem da planilha com dados relacionados ao consumo de medicamentos do banco de dados. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015..... **24**

Figura 3. Fluxograma da seleção das gestantes de alto risco para inclusão no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386)..... **29**

Figura 4. Distribuição das participantes do estudo de acordo com o local de início do pré-natal. Ribeirão Preto, 2014-2015 (n = 386)..... **37**

Figura 5. Distribuição do consumo de álcool entre as gestantes de alto risco incluídas no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386)..... **52**

Figura 6. Distribuição do consumo de cigarro (tabaco) entre as gestantes de alto risco incluídas no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386)..... **56**

Figura 7. Distribuição do consumo de café entre as gestantes de alto risco incluídas no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386)..... **58**

Figura 8. Distribuição da quantidade de cafeína consumida entre as gestantes de alto risco incluídas no estudo que ingeriram café no período gestacional. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 233)..... **58**

Figura 9. Distribuição doconsumo de adoçantes entre as gestantes de alto risco incluídas no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386)..... **63**

Figura 10. Distribuição dos tipos de adoçantes consumidos pelas gestantes de alto risco incluídas no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 55)..... **63**

Figura 11. Distribuição do uso de tintura capilar/produtos químicos capilares entre as gestantes de alto risco incluídas no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386)..... **66**

Figura 12. Distribuição da prática de exercícios físicos entre as gestantes de alto risco incluídas no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386)..... **69**

Figura 13. Distribuição dos tipos de exercícios físicos praticados pelas gestantes de alto risco incluídas no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 36)..... **69**

Figura 14. Distribuição do uso de plantas medicinais entre as gestantes de alto risco incluídas no estudo no período gestacional. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386)..... **70**

Figura 15. Distribuição de orientações sobre o risco do uso de medicamentos durante a gestação entre as gestantes de alto risco incluídas no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386)..... **104**

Figura 16. Distribuição da adesão à farmacoterapia entre as gestantes de alto risco incluídas no estudo no período gestacional. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386)..... **106**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição do tamanho amostral entre os ambulatórios de gestantes de alto risco do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – HCFMRP. Fonte: Seção de dados médicos do HCFMRP-USP – 2013..... **19**

Tabela 2. Características socioeconômicas e demográficos das gestantes de alto risco incluídas no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386)..... **31**

Tabela 3. Características gestacionais das gestantes de alto risco incluídas no estudo.Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386)..... **33**

Tabela 4. Principais diagnósticos das gestantes de alto risco incluídas no estudo, de acordo com o prontuário médico na data da entrevista. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386)..... **39**

Tabela 5. Principais diagnósticos das gestantes de alto risco incluídas no estudo por ambulatório, de acordo com o prontuário médico na data da entrevista. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015..... **40**

Tabela 6. Distribuição do consumo de plantas medicinais entre as gestantes que utilizaram plantas medicinais no período gestacional. Ribeirão Preto, 2014 - 2015 (n = 100)..... **70**

Tabela 7. Distribuição dos medicamentos utilizados entre as gestantes de acordo com a classificação ATC (segundo nível: subgrupo terapêutico). Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386)..... **76**

Tabela 8. Distribuição dos vinte medicamentos mais utilizados pelas gestantes de alto risco incluídas no estudo de acordo com a prescrição. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386)..... **78**

Tabela 9. Distribuição dos dez medicamentos mais utilizados pelas gestantes incluídas no estudo em cada um dos cinco ambulatórios de gestação de alto risco (AMIGO, AENDOB, AMEFE, AHIG, APREM) de acordo com a prescrição. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015..... **86**

Tabela 10. Distribuição dos medicamentos não prescritos entre as gestantes que realizaram a automedicação. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 49)..... **94**

Tabela 11. Distribuição dos medicamentos utilizados durante a gestação de acordo com a classificação de risco da *FDA* de 1979. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (AMIGO n = 94; AENDOB n = 72; AMEFE n = 62; AHIG n = 62; APREM n = 70; n = 160)..... **98**

Tabela 12. Distribuição dos medicamentos utilizados durante a gestação de acordo com a classificação de Briggs, Freeman e Yaffe (2015). Ribeirão Preto, 2014 – 2015 (n = 160) **101**

Tabela 13. Associação entre o número de medicamentos usados pelas gestantes de alto risco e as variáveis independentes de interesse. Ribeirão Preto, 2014 - 2015 (n = 386) **108**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOG	*American College of Obstetricians and Gynecologists*
AENDOB	Ambulatório de Endocrinologia Obstétrica
AHIG	Ambulatório de Hipertensão Gestacional
AL	Alagoas
AMEFE	Ambulatório de Malformações Fetais e Gemelares
AMIGO	Ambulatório de Moléstias Infectocontagiosas em Obstetrícia
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APREM	Ambulatório de Prematuridade e Obesidade
ATC	*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*
BRFSS	*Behavioral Risk Factor Surveillance System*
CE	Ceará
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CO	Monóxido de Carbono
CPAFF	Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica
ES	Espírito Santo
FCFRP–USP	Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
FDA	*United States Food and Drug Administration*
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HIV	*Human Immunodeficiency Virus*
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Indice de Massa Corporal
IQ	Intervalo Interquartil
ITU	Infecção no Trato Urinário
MT	Mato Grosso
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PB	Paraíba
PHPN	Programa de Humanização do Pré-Natal e Nascimento
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
PNSF	Programa Nacional de Suplementação de Ferro
PR	Paraná
PRAMS	*Pregnancy Risk Assessment Monitoring System*
RJ	Rio de Janeiro
RS	Rio Grande do Sul
SP	São Paulo

SPSS	*Statistical Package for Social Sciences®*
SUS	Sistema Único de Saúde
T-ACE	*Tolerance, Annoyed, Cut down e Eye-opener questionnaire*
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade
UBS	Unidades Básicas de Saúde
VDRL	*Venereal Disease Research Laboratory*
WHO	*World Health Organization*

SUMÁRIO

RESUMO i
ABSTRACT ii
LISTA DE FIGURAS iii
LISTA DE TABELAS v
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS vii

1. INTRODUÇÃO..... 1
1.1. Gestação de alto risco..... 2
1.2. A farmacoepidemiologa como ferramenta para o estudo de uso de medicamentos na gestação..... 5
1.3. Uso da terapêutica medicamentosa durante a gestação..... 7
1.4. Justificativa..... 13

2. OBJETIVOS..... 14
2.1. Objetivo geral..... 15
2.2. Objetivos específicos..... 15

3. MÉTODOS..... 16
3.1 Local e população de estudo..... 17
3.2 Cálculo e distribuição do tamanho amostral..... 18
3.3 Classificaçãodo estudo..... 19
3.4 Delineamento do estudo..... 20
3.4.1 Primeira etapa: construção do instrumento de coleta de dados e aprovação do projeto de pesquisa junto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FCFRP–USP) e ao CEP do HCFMRP-USP..... 20
3.4.1.1. Instrumento de coleta de dados..... 20
3.4.2. Segunda etapa: realização do projeto piloto..... 22
3.4.3. Terceira etapa: aplicação da versão final do formulário às gestantes de alto risco participantes do estudo..... 22

3.4.4. Quarta etapa: registro e análise dos resultados..... 23
3.4.4.1. Registro dos dados..... 23
3.4.4.2. Análise dos dados..... 26
3.5. Aspectos éticos..... 27

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 28
4.1. Características socioeconômicas e demográficas das participantes do estudo..... 29
4.2. Características relacionadas à gestação e acesso a serviços de saúde das participantes do estudo..... 32
4.3. Principais diagnósticos das participantes do estudo..... 38
4.3.1. Hipertensão arterial..... 41
4.3.2. Diabetes mellitus e obesidade..... 42
4.3.3. Infecção do trato urinário..... 44
4.3.4. Outros diagnósticos..... 46
4.4. Hábitos relacionados à saúde..... 49
4.4.1. Consumo de álcool..... 49
4.4.2. Consumo de cigarro (tabaco)..... 52
4.4.3. Consumo de cafeína..... 56
4.4.4. Consumo de adoçantes..... 59
4.4.5. Uso de tintura capilar/produtos químicos capilares..... 64
4.4.6. Prática de exercícios físicos..... 66
4.5. Uso de medicamentos e plantas medicinais..... 69
4.5.1. Plantas medicinais..... 69
4.5.2. Medicamentos..... 73
4.5.2.1. Classificação dos medicamentos de acordo com o sitema de classificação ATC e medicamentos mais prevalentes entre as gestantes..... 75
4.5.2.2. Classificação dos medicamentos quanto à prescrição..... 89
4.5.2.3. Classificação dos medicamentos quanto à segurança para uso na gestação de acordo com a FDA (1979) e com Briggs, Freeman e Yaffe (2015) 96

4.5.2.4. Orientações sobre os riscos do uso de medicamentos na gestação..... 102
4.5.2.5. Adesão à farmacoterapia..... 104
4.5.2.6. Associação entre o número de medicamentos usados pelas gestantes de alto risco e as variáveis independentes de interesse..... 107
4.6. Considerações finais..... 113

5. CONCLUSÕES..... 114

REFERÊNCIAS..... 116

APÊNDICES..... 156

ANEXOS..... 185

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1 Gestação de alto risco

O período gestacional envolve aspectos biológicos, afetivos, morais, históricos, socioculturais e econômicos da vida da mulher (GUIMARÃES; PODKAMENI, 2008; HOGA et al., 2007; PAIM, 2001). Durante a gravidez, a mulher vivencia mudanças físicas e emocionais ocasionadas por transformações externas e internas em seu organismo, tornando-a mais sensível e vulnerável. A gestante deve estar preparada para lidar com tais transformações que, muitas vezes, alteram sua rotina, levando-a a fazer ajustes para adaptar-se à nova condição (CAMACHO et al., 2010).

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 (BRASIL, 2012a).

Gestação de alto risco é aquela cujas probabilidades de evolução desfavorável, prejudicando a saúde da mãe e/ou do feto e/ou do recém-nascido, são maiores (CALDEYRO-BARCIA et al., 1973). Fatores socioeconômicos, demográficos e de ordem médica como antecedentes obstétricos, intercorrências clínicas maternas, estado da gravidez atual e hábitos maternos podem representar riscos em potencial para a mãe e para o feto (ZUGAIB; RUOCCO, 2005).

De acordo com o Manual Técnico da Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012a), alguns marcadores e fatores de risco gestacionais presentes anteriormente à gestação envolvem características individuais e condições sociodemográficas desfavoráveis, a saber: idade maior que 35 anos ou menor que 15 anos ou menarca há menos de dois anos; altura menor que 1,45 m; peso pré-gestacional menor que 45 kg e maior que 75 kg - Índice de Massa Corporal (IMC) menor que 19 e maior que 30 kg/m^2; anormalidades estruturais nos órgãos

reprodutivos; situação conjugal insegura; conflitos familiares; baixa escolaridade; condições ambientais desfavoráveis; dependência de drogas lícitas ou ilícitas; hábitos de vida – consumo de fumo e álcool; exposição a riscos ocupacionais - esforço físico, carga horária, rotatividade de horário, exposição a agentes físicos, químicos e biológicos nocivos, estresse; história reprodutiva anterior (abortamento habitual; morte perinatal explicada e inexplicada; história de recém-nascido com crescimento restrito ou malformado; parto pré-termo anterior; esterilidade/infertilidade; intervalo interpartal menor que dois anos ou maior que cinco anos; nuliparidade e grande multiparidade; síndrome hemorrágica ou hipertensiva; diabetes *mellitus* gestacional; cirurgia uterina anterior - incluindo duas ou mais cesáreas anteriores); condições clínicas pré-existentes (hipertensão arterial; cardiopatias; pneumopatias; nefropatias; endocrinopatias - principalmente diabetes e tireoidopatias; hemopatias; epilepsia; doenças infecciosas; doenças autoimunes; ginecopatias; neoplasias, entre outras).

Ainda de acordo com o Manual Técnico de Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2012a), outros grupos de fatores de risco referem-se a condições ou complicações que podem surgir no decorrer da gestação, transformando-a em uma gestação de alto risco, tais como exposição indevida ou acidental a fatores teratogênicos; doença obstétrica na gravidez atual (desvio quanto ao crescimento uterino, número de fetos e volume de líquido amniótico; trabalho de parto pré-termo e gravidez prolongada; ganho de peso ponderal inadequado; pré-eclampsia e eclampsia; diabetes *mellitus* gestacional; corioamniorrexe prematura; hemorragias da gestação; insuficiência istmo-cervical; aloimunização; óbito fetal) e intercorrências clínicas (doenças infectocontagiosas vividas durante a presente gestação - doenças do trato respiratório, rubéola, toxoplasmose e outras; doenças clínicas diagnosticadas pela primeira vez nessa gestação - cardiopatias, endocrinopatias).

Embora as mulheres que apresentam tais fatores de risco possam necessitar de procedimentos mais complexos exclusivos dos níveis secundário e terciário de saúde, alguns casos também podem ser resolvidos no nível primário. A definição do nível de assistência necessário dependerá do problema apresentado e da intervenção exigida (BRASIL, 2012a). A equipe profissional responsável pela assistência pré-natal no nível primário de saúde deve estar apta a identificar precoce e adequadamente os problemas apresentados pela gestante, bem como os procedimentos diagnósticos e

terapêuticos necessários, e em qual nível de assistência os mesmos serão realizados (BRASIL, 2012b).

Nas gestações de alto risco observam-se taxas mais elevadas de mortalidade materna e perinatal (SOARES et al., 2012). No Brasil, o risco de morte decorrente de gravidez, parto ou puerpério é elevado. A razão de mortalidade materna no país, no ano de 2011, foi de 63 óbitos maternos por 100.000 nascidos vivos (BRASIL, 2013a). Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), do mesmo ano, mostram que as taxas de mortalidade materna em países desenvolvidos foram significativamente menores. Em países como França e Suécia, por exemplo, a razão de mortalidade materna foi de oito e quatro óbitos maternos por 100.000 nascidos vivos, respectivamente (WHO, 2012a).

Com o intuito de reverter esse quadro, o sistema de saúde brasileiro tem implantado diversas estratégias para melhorar a saúde materno-infantil nas últimas décadas. Em junho de 2000, o Ministério da Saúde criou o Programa de Humanização do Pré-Natal e Nascimento (PHPN) (BRASIL, 2000). O PHPN busca reduzir as elevadas taxas de morbimortalidade materna perinatal e neonatal, ampliar o acesso ao pré-natal, estabelecer critérios para qualificar as consultas e promover o vínculo entre a assistência ambulatorial e o parto (NASCIMENTO; PAIVA; RODRIGUES, 2007). Para isso, o programa estabelece vários critérios para o cuidado pré-natal relativos à captação precoce das gestantes, estimulando a realização de um número mínimo de procedimentos essenciais e passíveis de serem implantados em grande parte dos municípios brasileiros (SERRUYA; LAGO; CECATTI, 2004). Em 2011, o Ministério da Saúde criou a Rede Cegonha, uma rede de cuidados que assegura o direito ao planejamento reprodutivo e à atenção humanizada à gravidez, parto e puerpério às mulheres e o direito ao nascimento seguro, crescimento e desenvolvimento saudáveis à criança (BRASIL, 2011a). Baseia-se nas seguintes diretrizes: (I) garantia do acolhimento com avaliação e classificação de risco e vulnerabilidade, ampliação do acesso e melhoria da qualidade do pré-natal; (II) garantia de vinculação da gestante à unidade de referência para o parto e ao transporte seguro para o local; (III) garantia de boas práticas e segurança na atenção ao parto e nascimento; (IV) garantia de atenção à saúde das crianças de zero a 24 meses com qualidade e resolutividade; e (V) garantia de acesso às ações do planejamento reprodutivo (BRASIL, 2011a). Entretanto, apesar do acesso ao cuidado pré-natal ter melhorado bastante nos últimos anos, ainda ocorre de forma desigual

entre a população brasileira e oferecer uma assistência pré-natal de qualidade é um grande desafio (BRASIL, 2012b).

1.2 A farmacoepidemiologa como ferramenta para o estudo de uso de medicamentos na gestação

Nas últimas décadas, vem ocorrendo uma expansão na faixa de idade reprodutiva da mulher (BRASIL, 2012a). Com a inserção feminina no mercado de trabalho e o desenvolvimento de técnicas reprodutivas como fertilização *in vitro* e doação de óvulos, o número de primigestas com idade mais avançada está aumentando (DIPIRO et al., 2011; TILLET, 2015), o que pode contribuir para o aumento do número de gestantes com doenças crônicas e intercorrências clínicas e, consequentemente, da necessidade de utilização de medicamentos no período gestacional, requerendo maior atenção dos profissionais de saúde e realização de mais estudos a fim de promover o uso racional de medicamentos e evitar efeitos indesejáveis (FREDERIKSEN, 2011; TILLET, 2015).

Estudos envolvendo análise dos efeitos de medicamentos utilizados durante a gravidez encontram impedimentos éticos relacionados à exposição embrio/fetal a efeitos indesejáveis (OSORIO-DE-CASTRO et al., 2004). Geralmente, os dados disponíveis são provenientes da observação clínica de casos descritivos que associam os fatores causa e efeito. Nesse contexto, os estudos farmacoepidemiológicos são uma importante ferramenta na tentativa de conhecer melhor o perfil de utilização de medicamentos e seus efeitos sobre a população (CROZARA; RIBEIRO, 2008; ROMANO-LIEBER, 2008).

A farmacoepidemiologia é definida como o estudo do uso e dos efeitos dos medicamentos em um grande número de pessoas, estabelecendo uma ligação entre a farmacologia clínica e a epidemiologia (STROM, 2005). De acordo com a OMS, compreende o estudo do uso e das reações adversas aos medicamentos em um número significativo de pessoas com o objetivo de obter o uso racional, o menor custo efetivo e melhorar os resultados da saúde (WHO, 2003a). Considerada uma ciência nova, pode colaborar para o desenvolvimento, a prescrição e uso de novos medicamentos (PORTA; HARTZEMA; TILSON, 1998), sendo composta por três áreas

de estudo que buscam conhecer, analisar e avaliar o impacto dos medicamentos sobre as populações humanas: a farmacovigilância, os estudos de utilização de medicamentos e a farmacoeconomia (CASTRO,1997; PASHOS et al., 1998; STROM, 2005).

Segundo a OMS, a farmacovigilância compreende a ciência e as atividades relativas à detecção, determinação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer problema relacionado ao uso de medicamentos (WHO, 2002a). Um de seus principais objetivos é a detecção precoce de reações adversas (TOGNONI; LAPORTE, 1989). É considerada pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), um importante instrumento para o cuidado farmacêutico, uma vez que fornece informações sobre medicamentos, possibilitando melhor análise da relação risco/benefício do uso de fármacos, o que leva à otimização dos resultados da terapêutica (OPAS, 2002).

Outro componente da farmacoepidemiologia, os estudos de utilização de medicamentos, compreendem o estudo de processos que abrangem a comercialização, a distribuição, a prescrição e o uso de medicamentos na sociedade, com ênfase nas consequências médicas, sociais e econômicas resultantes (WHO, 1977). São capazes de detectar a prevalência de prescrições medicamentosas e analisar quantitava e qualitativamente o consumo de medicamentos, estabelecer a relação entre indicação e prescrição, além de determinar medidas necessárias para corrigir possíveis distorções relacionadas à utilização de medicamentos (CROZARA; RIBEIRO, 2008).

Recentemente, o aumento dos gastos em saúde em decorrência dos avanços tecnológicos na área levou ao surgimento de estudos para avaliar os custos e benefícios de determinado tratamento. Assim, entre as décadas de 1990 e 2000, surgiu a farmacoeconomia, a mais nova ferramenta da farmacoepidemiologia, que busca tratamentos de qualidade a custos acessíveis ao sistema de saúde e ao paciente (PASHOS et al., 1998).

A farmacoepidemiologia apresenta-se como valioso instrumento para a observação do uso de medicamentos ao longo do tempo, a identificação de problemas potenciais associados, bem como para a avaliação de efeitos de intervenções reguladoras e educativas relacionadas, tornando-se, assim, fundamental para a promoção do uso racional, seguro e custo-efetivo de medicamentos, bem como para

a elaboração de políticas públicas na área da saúde, inclusive nos casos de populações especiais, como gestantes (ROMANO-LIEBER, 2008).

1.3 Uso da terapêutica medicamentosa durante a gestação

A terapêutica medicamentosa durante a gravidez tem sido objeto de estudo de vários pesquisadores, sobretudo após o incidente causado pelo uso de talidomida por gestantes em meados do século XX, ocasionando aumento da incidência de malformações congênitas. O medicamento, prescrito para gestantes com a intenção de induzir o sono e para o tratamento de náuseas e vômitos, levou ao nascimento de mais de 8.000 crianças com focomelia (RAMOZ; PATE-SHORI, 2014). Satisfatoriamente, esses estudos vêm possibilitando a avaliação da relação risco/benefício de farmacoterapias para a gestante e para o feto (FONSECA, M.; FONSECA, E.; BERGSTEN-MENDES, 2002; TILLET, 2015).

Até o incidente causado pelo uso de talidomida em gestantes, acreditava-se que a placenta era uma barreira intransponível, capaz de proteger o feto impedindo a passagem de qualquer substância. Hoje, sabe-se que a placenta funciona como um “órgão de trocas” entre mãe e embrião/feto permitindo a passagem de diversas substâncias da circulação sanguínea materna para feto, bem como no sentido oposto, inclusive de medicamentos (BRIGGS; FREEMAN; YAFFE, 2015; ZUGAIB; RUOCCO, 2005). Assim como a talidomida, diversas substâncias que chegam ao feto através da placenta podem exercer efeitos teratogênicos sobre o mesmo (CORRER; OTUKI, 2013).

Um agente teratogênico é qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que, se presente durante o desenvolvimento embrionário ou fetal, produz alteração estrutural ou funcional irreversível. Componentes genéticos, vírus, radiação e medicamentos são alguns exemplos de agentes teratogênicos (BUHIMSCHI; WEINER, 2009). Dados da literatura mostram que os componentes genéticos são responsáveis por 90% dos efeitos teratogênicos, ao passo que medicamentos são responsáveis por cerca de 1% destes. Embora a proporção desses efeitos causada por medicamentos seja relativamente pequena, é importante destacar que a maior parte pode ser evitada pelo uso racional dos mesmos, o que aponta para

a relevância de se estudar e conhecer o uso de medicamentos na gestação (CORRER; OTUKI, 2013).

Algumas malformações congênitas estão comprovadamente associadas ao uso de medicamentos em um período gestacional precoce, como é o caso da redução de membros (dentre outros defeitos) causados pelo uso da talidomida e a associação das fendas orofaciais à utilização de fármacos anticonvulsivantes (HILL et al., 1988; MCBRIDE, 1961). Embora as fendas orofaciais sejam uma das malformações congênitas mais frequentes e tenham sido descritas pela primeira vez há quase dois séculos, sua etiologia não se encontra claramente estabelecida. Adicionalmente, a exposição a medicamentos parece ter importante ação no mecanismo que interfere no desenvolvimento embrionário, resultando na falha parcial de fusão dos processos nasais médios e outras anormalidades de desenvolvimento. Contudo, a ação teratogênica de muitas drogas comumente utilizadas é controversa (LEITE; PAUMGARTTEN; KOIFMAN, 2005).

Estatísticas norte-americanas estimam que cerca de metade das gestações não seja planejada e, portanto, muitas mulheres expõem inadvertidamente seus fetos à ação de medicamentos (GODIWALA et al., 2016). No âmbito da terapêutica medicamentosa na gravidez, as percepções dos prescritores oscilam entre a certeza de que tudo é nocivo e a relativa crença de que tudo é seguro até que se prove o contrário (OSORIO-DE-CASTRO et al, 2004). Eticamente, o uso empírico de medicamentos na gravidez pode ser visto como um "experimento" muito menos justificável do que a realização de um ensaio clínico randomizado. Isso porque expõe o feto sem gerar informação generalizável para instruir uma prática clínica futura baseada em evidência (BUITENDIJK; BRACKEN, 1991; LACROIX et al., 2000). Por outro lado, em alguns casos, como em determinadas gestações de alto risco, a intervenção terapêutica é imprescindível e expor o feto torna-se a opção mais segura devido às possíveis consequências mórbidas da condição patológica da mãe (PREVOST, 1995). Como exemplos típicos desta condição têm-se o uso de corticosteroide para melhorar a produção de surfactante no feto entre a vigésima quarta e a trigésima quarta semanas de gestação, no caso do risco de parto pré-termo e a antibioticoterapia para combater as infecções durante a gestação (GOLDENBERG; ROUSE, 1998; LAMONT, 2000; VAUSE; JOHNSTON, 2000).

Como uma forma de alertar sobre o potencial teratogênico de medicamentos e buscar por práticas prescritivas mais seguras durante a gestação, após a tragédia

causada pelo uso de talidomida em gestantes, a *United States Food and Drug Administration (FDA)* estabeleceu um sistema de classificação de medicamentos quanto aos riscos para uso na gestação em 1979 (FDA, 1979). Com base em estudos humanos e animais, foram criadas cinco categorias de risco, A, B, C, D e X (ANEXO A), com o objetivo de orientar o prescritor sobre quais medicamentos prescrever e, especialmente, sobre quais não prescrever durante este período (FONSECA, M.; FONSECA, E.; BERGSTEN-MENDES, 2002; TILLET, 2015). Todavia, ao longo dos anos, diversos profissionais passaram a questionar tais categorias de risco por considerá-las simplistas e confusas; transmitirem a impressão de que drogas da mesma categoria apresentam risco potencial semelhante; não considerarem a dose, a frequência, a via de administração da droga e o trimestre gestacional no qual houve a exposição; não levarem em conta exposições acidentais, além de não se atentarem para as características individuais de cada mulher (BRIGGS; FREEMAN; YAFFE, 2011; TILLET, 2015). Dessa forma, desde 2008, a FDA começou a propor mudanças no sistema de classificação de riscos presente nas bulas de medicamentos vendidos sob prescrição a fim de fornecerem informações mais seguras sobre o uso durante a gravidez e a lactação (TILLET, 2015). Em dezembro de 2014, a FDA (FDA, 2014) apresentou um novo formato e conteúdo para a rotulagem dos medicamentos, o qual entrou em vigor em junho de 2015 (BOOKSTAVER, et al., 2015; TILLET, 2015). O novo formato para avaliação dos riscos inclui três secções narrativas "Gravidez", "Lactação" e "Potencial reprodutivo feminino e masculino". A secção “Gravidez” é subdividida em "Resumo de riscos", "Considerações clínicas", "Dados" (humanos e animais), e "Registros de exposição na gravidez", se aplicável (BOOKSTAVER, 2015). As informações são apresentadas descrevendo detalhadamente os resultados de estudos disponíveis até o momento (FREDERIKSEN, 2011; RAMOZ; PATE-SHORI, 2014).

Embora a classificação dos fármacos de 1979 (FDA, 1979) em categorias de risco para uso na gestação seja bastante criticada e tenha sido substituída por um novo formato em 2015, uma vez que pode levar à escolha de um fármaco sem considerar de forma plena a relação risco/benefício de cada indivíduo (BOOKSTAVER et al., 2015; TILLET, 2015), está presente na maior parte dos estudos de utilização de medicamentos envolvendo gestantes disponíveis na literatura científica, inclusive em estudos recentes (GALATO et al., 2015; LUNARDI-MAIA; SCHUELTER-TREVISOL; GALATO, 2014; LUPATTELLI et al., 2014; SEVENE et al., 2012;). Alguns autores,

entretanto, estão adotando o novo formato (BRIGGS; FREEMAN; YAFFE, 2015). Pesquisadores como Briggs, Freeman e Yaffe (2015), por exemplo, utilizam recomendações próprias sobre os riscos do uso de medicamentos durante a gravidez e a lactação (ANEXO B) que levam em consideração as novas regras propostas pela FDA em 2014 (FDA, 2014). Em uma publicação contendo monografias de drogas com informações sobre o uso durante a gravidez e a lactação, os autores incluem em cada monografia três resumos contendo dados de estudos publicados sobre o uso do fármaco durante a gravidez, dados sobre os riscos fetais e dados sobre o uso durante a lactação. As recomendações são baseadas nos dados presentes nos estudos apresentados nos resumos e buscam auxiliar o leitor a determinar o nível do risco de uma droga específica (BRIGGS; FREEMAN; YAFFE, 2015).

Apesar das dificuldades para estudar o uso de medicamentos por gestantes, sobretudo por questões éticas e técnicas (OSORIO-DE-CASTRO et al., 2004), publicações de diversas partes do mundo mostram elevado consumo de medicamentos por esta população (GALATO et al., 2015; LUPATTELLI et al., 2014; MITCHELL et al., 2011; SEVENE et al., 2012). Pesquisas realizadas com gestantes na França, Índia e Estados Unidos revelam que mais de 90% das gestantes utilizaram pelo menos um medicamento durante a gravidez, diversas classes farmacológicas foram prescritas e houve prescrição de medicamentos de alto risco (categorias D e X), segundo a classificação de segurança do fármaco de 1979 da FDA (FDA, 1979). Adicionalmente, foram utilizados fármacos que não se enquadram nesta classificação de risco, ou seja, fármacos cujos riscos de utilização durante a gestação são desconhecidos (LACROIX et al., 2000; REFUERZO et al., 2005; SHARMA; KAPOOR; VERMA, 2006;). Um estudo multicêntrico mostrou que 81,2% das gestantes na Europa, América do Norte, América do Sul e Austrália consomem um ou mais medicamentos durante a gestação (LUPATTELLI et al., 2014).

No Brasil, foi realizado um estudo em seis capitais (Porto Alegre, São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Fortaleza e Manaus) com o objetivo de investigar o uso de medicamentos por gestantes que fizeram o pré-natal no Sistema Único de Saúde (SUS) abordando um elevado número de gestantes. A amostra foi composta por 5.564 mulheres com idade superior a 20 anos, que se encontravam entre a vigésima primeira e a vigésima oitava semana de gestação (MENGUE et al., 2001). Das 5.564 gestantes entrevistadas, 83% declararam utilizar pelo menos um medicamento durante a gravidez. Os grupos de medicamentos mais utilizados foram as vitaminas, os

antianêmicos, os medicamentos com ação sobre o aparelho digestivo, os analgésicos/anti-inflamatórios e os antimicrobianos. O uso de qualquer medicamento, independente da classe terapêutica, aumentou com a escolaridade das entrevistadas. Entretanto, houve diminuição da frequência do uso de medicamentos com o aumento do número de filhos. As mulheres casadas ou com companheiros tiveram maior frequência do uso de medicamentos e as variáveis idade e raça não demonstraram alterações estatisticamente significativas com o uso de medicamentos durante a gravidez.

Outros estudos mais recentes realizados no Brasil revelam proporção ainda maior de uso de medicamentos por gestantes. No estado do Mato Grosso, 92% das gestantes atendidas nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) de Rondonópolis – MT utilizaram medicamentos durante a gravidez (NASCIMENTO et al., 2016). Na região sul do país, 98,4% das puérperas internadas em um hospital do município de Tubarão – SC e 97,6% das gestantes atendidas nas UBS do município de Braço Norte – SC declararam o uso de pelo menos um medicamento durante a gestação (GALATO et al., 2015; LUNARDI-MAIA; SCHUELTER-TREVISOL; GALATO, 2014). Similarmente, 98% das gestantes atendidas na atenção primária no município de Ribeirão Preto – SP, fizeram uso de pelo menos um medicamento durante a gravidez (FONTOURA et al., 2014).

Percebe-se que apesar das dificuldades para avaliação do risco do uso de medicamentos por gestantes e da disponibilidade de poucos estudos mostrando o perfil de consumo dos mesmos, essa população utiliza grande quantidade de fármacos nas mais diversas regiões do mundo. Quando se consideram as gestantes de alto risco, observam-se estudos caracterizando o perfil epidemiológico, porém, poucas são as publicações que identificam e caracterizam os medicamentos utilizados por essas pacientes e demais fatores que possam vir a estar relacionados à utilização dos fármacos (BITTERMAN; PIVATTO, 2010; BUZZO et al., 2007; XIMENES NETO et al., 2008).

Na cidade de Taubaté – SP, Buzzo et al. (2007) realizaram um estudo retrospectivo para verificar o perfil das gestantes de alto risco atendidas em uma maternidade de um hospital geral no ano de 2006, observando as doenças mais prevalentes e as consequências destas para a gestação. Observou-se que 12,1% das pacientes eram menores de 15 anos e 13,6% possuíam mais de 40 anos. Quanto ao grau de escolaridade, 34% das gestantes tinham ensino fundamental incompleto. Com

relação ao tipo de parto, 58,3% das pacientes fizeram parto normal, 28,4% cesárea e 26% das crianças não nasceram a termo. Quanto ao tipo de enfermidade, hipertensão arterial foi a mais prevalente (21% das pacientes). Com relação à realização do pré-natal, 78% das gestantes realizaram adequadamente, ao passo que 16% não adotaram todas as medidas preconizadas pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Outro estudo envolvendo gestantes de alto risco foi realizado, no ano de 2010, na cidade de Curitiba – PR, com o objetivo de caracterizar o perfil das mulheres atendidas no alojamento conjunto de uma maternidade pública de alto risco do município no período de março a maio de 2009. Os resultados mostram que 48,2% das pacientes tinham entre 20 e 30 anos de idade; 41,9% eram casadas; 45,2% eram do lar e 60,2% fizeram parto cesariana. Além disso, as pacientes estudadas eram multigestas e multíparas e a grande maioria (84,5%) realizou o pré-natal. Verificou-se também que as doenças associadas à gestação de maior prevalência foram diabetes *mellitus* gestacional e hipertensão induzida pela gravidez (BITTERMAN; PIVATTO, 2010).

De maneira semelhante aos dois últimos estudos citados, Ximenes Neto et al. (2008) também estudaram o perfil das gestantes de alto risco do município de Sobral – CE. O estudo mostrou que 35,5% das gestantes apresentavam idade entre 20 e 25 anos; 93,3% eram alfabetizadas; 57,7% eram donas de casa; 100% realizaram pré-natal; 40% iniciaram o pré-natal até o segundo mês de gestação; 66,6% tiveram de uma a três gestações; 53,3% tiveram de um a três partos; 66,6% nunca abortaram; 24,4% foram referenciadas devido a hipertensão e edema; 24,4% tiveram diagnóstico de doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG).

Assim, ao analisar esses estudos envolvendo gestantes de alto risco, observa-se que, como na maioria das publicações existentes, a questão da utilização de medicamentos por tais gestantes ainda é pouco abordada, sobretudo no Brasil (OSORIO-DE-CASTRO et al., 2004). Porém, dados da literatura mostram que o número médio de medicamentos consumidos durante a gestação vem aumentando nos últimos anos, apontando que a questão requer maior atenção (FREDERIKSEN, 2011; MITCHELL et al., 2011). Apesar de estudos de utilização de medicamentos durante a gravidez criarem grandes desafios éticos e técnicos, a necessidade de fundamentar a prática clínica em evidências científicas adequadas é fundamental (OSORIO-DE-CASTRO et al, 2004).

1.4 Justificativa

O uso de medicamentos na gestação merece especial atenção devido aos riscos potenciais ao feto em desenvolvimento devendo ser, a princípio, evitado. Como citado anteriormente, no Brasil, há uma carência de estudos no que se refere à quantificação e à avaliação do uso de medicamentos, bem como aos tratamentos medicamentosos no período pré-natal, em especial no pré-parto (OSORIO-DE-CASTRO et al., 2004). Quando se consideram estudos envolvendo gestantes de alto risco, a carência é ainda maior.

Segundo dados da literatura, pode-se afirmar que a utilização de medicamentos no período gestacional é elevada, tanto por meio de prescrição quanto de automedicação. Em contrapartida, pouco se sabe sobre os efeitos que grande parte dos fármacos disponíveis no mercado pode provocar no embrião/feto (BRIGGS; FREEMAN; YAFFE, 2015; MITCHELL et al., 2011). Fica clara, então, a necessidade de se buscar mais informações sobre a utilização de medicamentos por gestantes, especialmente quando a gestação é considerada de alto risco, o que geralmente pode complicar o quadro clínico da mãe e do embrião/feto e requerer maior utilização de medicamentos, bem como de conhecer o perfil socioeconômico, demográfico e clínico dessas mulheres.

Conhecer o perfil farmacoepidemiológico das gestantes de alto risco é de extrema relevância pois permite planejar intervenções educativas dirigidas a essas mulheres, além de atividades de educação continuada para os profissionais de saúde que lidam com o problema, contribuindo para a melhoria do atendimento prestado, a diminuição de efeitos indesejáveis decorrentes do uso de medicamentos e favorecendo a redução da morbimortalidade materna e perinatal.

Diante do exposto, este estudo buscou descrever o perfil socioeconômico, demográfico, clínico e de utilização de medicamentos de gestantes de alto risco. Com os resultados encontrados neste trabalho, espera-se conhecer melhor as gestantes de alto risco para que, posteriormente, esse conhecimento favoreça o desenvolvimento de estratégias que visem à melhoria do atendimento, bem como do uso racional de medicamentos, levando ao aumento da qualidade de vida de cada uma.

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever e associar o perfil socioeconômico, demográfico, clínico com a utilização de medicamentos das gestantes de alto risco atendidas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

2.2 Objetivos específicos

- Descrever o perfil socioeconômico, demográfico, clínico e hábitos relacionados à saúde (consumo de álcool, cigarro, café, adoçante, tintura capilar/produtos químicos capilares, prática de exercícios físicos) das gestantes entrevistadas.
- Identificar os medicamentos e plantas medicinais utilizados pelas gestantes entrevistadas.
- Classificar os medicamentos utilizados de acordo com o *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* (ATC) da OMS.
- Classificar os medicamentos utilizados em prescritos ou não-prescritos.
- Reconhecer os medicamentos utilizados de acordo com os critérios de segurança de fármacos para uso na gestação adotados pela FDA desde 1979 (ANEXO A).
- Reconhecer os medicamentos utilizados de acordo com as recomendações de Briggs, Freeman e Yaffe (2015), considerando os novos critérios de segurança de fármacos para uso na gestação adotados pela FDA em 2015.
- Avaliar a adesão das gestantes ao tratamento medicamentoso.
- Identificar a possível associação entre as variáveis socioeconômicas, demográficas e clínicas e o perfil de consumo de medicamentos das gestantes entrevistadas.

Métodos

3. MÉTODOS

3.1 Local e população de estudo

O estudo foi realizado no Ambulatório de Gestantes de Alto Risco do HCFMRP-USP, localizado no município de Ribeirão Preto – SP cuja população estimada é de 658.059 habitantes (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE, 2014). A instituição é um hospital de alta complexidade e é referência nacional em saúde. Atende, diariamente, cerca de 3.000 pacientes ambulatoriais em diversas especialidades médicas. Estima-se que o atendimento abrange quatro milhões de habitantes do estado de São Paulo, de outros estados e até mesmo de outros países (HCFMRP-USP, 2016).

O Ambulatório de Gestação de Alto Risco do HCFMRP - USP é subdividido em cinco ambulatórios, de acordo com as características clínicas das pacientes, a saber: Ambulatório de Moléstias Infectocontagiosas em Obstetrícia (AMIGO), Ambulatório de Endocrinologia Obstétrica (AENDOB), Ambulatório de Malformações Fetais e Gemelares (AMEFE), Ambulatório de Hipertensão Gestacional (AHIG) e Ambulatório de Prematuridade e Obesidade (APREM). Cada ambulatório funciona em um dia da semana, de segunda à sexta-feira no período vespertino, com equipe composta por médicos residentes, assistentes e docente, além de psicóloga, assistente social, nutricionista e fisioterapeuta.

A população do estudo constituiu-se de gestantes de alto risco em atendimento pré-natal no HCFMRP-USP. Todas as gestantes de alto risco do município de Ribeirão Preto - SP e região assistidas pelo SUS, além de outras procedentes de outras localidades do país, realizam o pré-natal no HCFMRP-USP. Parte das pacientes é proveniente de clínicas ginecológicas e obstétricas particulares. Após serem atendidas nestes estabelecimentos de saúde de baixa complexidade e serem classificadas como gestantes de alto risco, são encaminhadas ao HCFMRP-USP, onde há continuidade do pré-natal, tratamento especializado, quando necessário, realização do parto e acompanhamento dos recém-nascidos. Outras são pacientes de ambulatórios do próprio HCFMRP-USP que tratam doenças ou condições determinantes de gestação de alto risco como, por exemplo, epilepsia.

Estas, ao receberem o diagnóstico de gravidez, são encaminhadas diretamente ao Ambulatório de Gestação de Alto Risco do hospital.

Foram incluídas as gestantes com pelo menos 18 anos de idade, com idade gestacional de, pelo menos,12 semanas e foram excluídas aquelas que não podiam se expressar individualmente.

3.2 Cálculo e distribuição do tamanho amostral

Em estudos de prevalência, a estimação do tamanho amostral pode ser realizada com base em valores hipotéticos da prevalência do evento a ser estudado, por meio da arbitração de valores de dados prévios existentes na literatura científica ou de dados obtidos a partir da realização de estudos pilotos (LUIZ; MAGNANINI, 2006). Tendo em vista a escassez de dados na literatura estimando a prevalência de uso de medicamentos por gestantes de alto risco de forma geral, adotou-se, neste estudo, a estratégia de maximizar o tamanho da amostra (n), considerando a pior situação para o cálculo amostral na qual se admite uma prevalência (P) de 50%. O intervalo de confiança (100 – α) foi fixado em 95% e o erro tolerável (ε) em 5%. A partir desses valores, o tamanho amostral foi calculado com o auxílio da fórmula abaixo, utilizada para estimar tamanhos amostrais de estudos de prevalência (LUIZ; MAGNANINI, 2006):

$$n = \frac{z^2_{\alpha/2} P(1-P)}{\varepsilon^2}$$

Com um $z_{\alpha/2} = 1{,}96$ (correspondendo a um intervalo de confiança de 95% ou a um $\alpha = 5\%$), alcançou-se um tamanho amostral (n) mínimo de 384 indivíduos. Esse número foi distribuído entre os cinco ambulatórios de gestação de alto risco do HCFMRP-USP por meio de partilha proporcional, de acordo com a média de atendimentos em cada um fornecida pelo Setor de Dados Médicos do HCFMRP-USP referentes ao ano de 2013 (Tabela 1), permitindo a manutenção da representatividade de cada um dos mesmos.

No presente estudo, foram entrevistadas no AMIGO, AENDOB, AMEFE, AHIG e APREM, 77, 85, 71, 81 e 72 gestantes respectivamente, totalizando 386 gestantes.

Tabela 1. Distribuição do tamanho amostral entre os ambulatórios de gestantes de alto risco do HCFMRP-USP. Fonte: Seção de dados médicos do HCFMRP-USP - 2013.

	Média de pacientes atendidas/mês	**Porcentagem do total de pacientes atendidas**	**Tamanho amostral para cada ambulatório**
Ambulatório			
AMIGO	85	19,9	76
AENDOB	94	22	85
AMEFE	78	18,3	70
AHIG	90	21,1	81
APREM	80	18,7	72
Total			
5 ambulatórios	427	100	384

AMIGO: Ambulatório de Moléstias Infecciosas Obstétricas; HIV: *Human Immunodeficiency Virus*; AENDOB: Ambulatório de Endocrinologia Obstétrica; AMEFE: Ambulatório de Medicina Fetal; AHIG: Ambulatório de Hipertensão Gestacional; APREM: Ambulatório de Prematuridade e Obesidade.

3.3 Classificação do estudo

Foi desenvolvido um estudo transversal descritivo. Esse modelo de estudo caracteriza-se pela observação direta de um número planejado de indivíduos em um único momento. A realização deste tipo de estudo justifica-se pela necessidade de se conhecer características individuais ou coletivas de uma determinada população (FRANCO; PASSOS, 2010; KLEIN; BLOCH, 2006).

3.4 Delineamento do estudo

O estudo foi dividido em quatro etapas, sendo distribuídas da seguinte forma:

3.4.1 Primeira etapa: construção do instrumento de coleta de dados e aprovação do projeto de pesquisa junto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FCFRP–USP) e ao CEP do HCFMRP-USP.

3.4.1.1. Instrumento de coleta de dados

Neste estudo, optou-se por utilizar um formulário, uma vez que este é um objeto de pesquisa por meio do qual o investigador é quem escreve as respostas obtidas junto aos entrevistados (LOCKERBIE; LUTZ, 1986; NOGUEIRA, 1968; PADUA, 2008). Portanto, apresenta a vantagem de ser aplicado a uma população heterogênea quanto ao nível de escolaridade, inclusive analfabetos, quando comparado ao questionário, no qual as perguntas são preenchidas pelo próprio entrevistado (CARVALHO, 1998; GIL, 2010; WITT, 1973).

Foi elaborado e estruturado um formulário (APÊNDICE A) para obtenção de informações das gestantes de alto risco por meio de entrevista estruturada, com base em um formulário utilizado em estudo prévio realizado com gestantes pelo Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica (CPAFF) no município de Ribeirão Preto – SP (FONTOURA, 2009). A versão final do formulário contempla cinco partes:

- Dados socioeconômicos e demográficos (idade, escolaridade, *status* profissional, renda, cor da pele, estado civil e local de residência);
- Acesso a serviços de saúde (acesso a plano de saúde privado, acompanhamento com médicos de outra especialidade, além do ginecologista/obstetra e acompanhamento com outro profissional de saúde, além do médico);

- Dados sobre a gestação (paridade, planejamento da gestação, idade gestacional no diagnóstico da gestação, idade gestacional no início do pré-natal, local de início do pré-natal, número de consultas de pré-natal e ultrassonografias realizadas até o momento da entrevista, e número de filhos);
- Hábitos relacionados à saúde (consumo de álcool, café, adoçante, tabagismo, prática de atividade física e utilização de tintura/produto químico capilar);
- Informações sobre medicamentos e correlatos (dados sobre medicamentos prescritos e automedicação; plantas medicinais; orientações sobre os riscos do uso de medicamentos na gestação e avaliação da adesão à farmacoterapia por meio do teste de Morisky-Green modificado (CMSA, 2006).

A fim de reduzir o viés recordatório, que muitas vezes ocorre quando são buscadas informações sobre o passado do entrevistado, foram introduzidas no instrumento de coleta de dados algumas questões classificadas como de uso-orientado. Essas questões abordaram a utilização dos medicamentos por meio dos principais sinais e sintomas relacionados à gravidez como náuseas, vômitos, pirose, infecção vaginal, dentre outros, possibilitando, assim, que a entrevistada se recordasse dos medicamentos utilizados durante a gestação atual (GOMES et al., 1999; GUERRA et al., 2008; OSÓRIO-DE-CASTRO et al., 2004; REFUERZO et al., 2005).

A adesão foi avaliada pela escala de Morisky-Green modificada, um formulário estruturado com seis perguntas fechadas, com respostas dicotômicas ("sim" ou "não") (CMSA, 2006). Ao contrário de outros métodos indiretos para avaliar a adesão que, em geral, superestimam tal parâmetro, uma vez que as respostas positivas são as corretas e o entrevistado tende a responder afirmativamente as questões elaboradas pelo entrevistador, o teste de Morisky-Green tende a subestimar a adesão, pois a resposta negativa é a correta. Apenas na penúltima questão (questão nº 5) a resposta “sim” é a correta. As gestantes que apresentaram porcentagens de acerto maior ou igual a 80% no teste, foram consideradas aderentes à farmacoterapia e as demais foram consideradas não aderentes (LEITE; VASCONCELOS, 2003). Para o cálculo, a gestante que respondeu “não” às questões de um a quatro foi considerada aderente, com 100% de acerto (número de acertos dividido por quatro). As questões 5 e 6 foram

feitas apenas àquelas mulheres que responderam “sim” em pelo menos uma das quatro primeiras questões e a porcentagem de acerto foi calculada considerando as seis questões (número de acertos dividido por seis).

3.4.2. Segunda etapa: realização do projeto piloto.

O projeto piloto, que é realizado com uma parte representativa da amostra definitiva do estudo (BOYNTON, 2004), é importante para avaliar se o instrumento de coleta de dados está estruturado de forma adequada. A realização do projeto piloto permite observar se os participantes da pesquisa compreendem as perguntas presentes no formulário e como reagem diante destas, bem como fazer uma estimativa do tempo necessário pelos entrevistados para respondê-las. O projeto piloto deste estudo foi realizado no HCFMRP-USP, após a aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP da FCFRP–USP e do HCFMRP-USP, durante os meses de março e abril de 2014. Usando esta ferramenta, foi possível observar a compreensão das perguntas do formulário pelas gestantes, assim como fazer uma estimativa do tempo necessário para respondê-las. O formulário foi aplicado a uma amostra representativa das gestantes de alto risco (n = 46) em atendimento pré-natal. Em geral, as participantes compreenderam bem as perguntas e a duração das entrevistas foi de 30 a 50 minutos. Os dados obtidos nesta etapa não foram utilizados como resultados da pesquisa.

3.4.3. Terceira etapa: aplicação da versão final do formulário às gestantes de alto risco participantes do estudo.

A coleta de dados iniciou-se após a verificação da adequação do instrumento de coleta de dados à população alvo do estudo, por meio do projeto piloto. As entrevistas foram realizadas em uma única ocasião e de forma individual entre maio de 2014 e agosto de 2015. A pesquisadora abordava a gestante no momento em que aguardava para ser atendida pelo médico, apresentando-se à mesma e convidando-

a a participar da pesquisa. Caso aceitasse e atendesse aos critérios de inclusão, a gestante era conduzida a uma sala privativa para fazer a leitura e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE B), receber a explicação detalhada da pesquisa e responder ao formulário (APÊNDICE A). As informações obtidas nas entrevistas foram complementadas com informações presentes nos prontuários das gestantes, como o diagnóstico clínico. As pacientes que não atenderam ao critério de inclusão ou as que se recusaram a participar, foram repostas pela próxima gestante que aguardava a consulta médica até que se atingisse o número de entrevistas calculado (Tabela 1).

3.4.4. Quarta etapa: registro e análise dos resultados.

3.4.4.1. Registro dos dados

Antes de iniciar a digitação dos dados, os números de 1 a 386 foram atribuídos às entrevistas com o intuito de garantir a rastreabilidade dos dados. Em seguida, foi construído um banco de dados no programa Microsoft Office Excel® 2007. Primeiramente, criou-se uma planilha para tabulação de dados socioeconômicos e demográficos, relacionados ao acesso a serviços de saúde, à gestação e a cuidados com a saúde, de forma que cada linha correspondeu a um indivíduo e cada coluna a uma variável (Figura 1).

1	Paciente	Amb	Idade	Idade_cat	Idade gest	Idgest_cat	Anos est	Anos est_cat	Rendper	Rdper_cat	Status Prof	Est civil
2	1	1	26	1	28	2	3	0	400	1	1	5
3	2	1	23	1	26	1	3	0	116,67	1	1	1
4	3	1	37	2	26	1	4	0	175	1	0	5
5	4	1	24	1	33	2	5	1	175	1	0	5
6	5	1	19	1	32	2	5	1	433,33	1	1	5
7	6	1	30	1	36	2	6	1	1000	1	0	2
8	7	1	20	1	25	1	8	1	293,33	1	1	1
9	8	1	41	2	13	0	8	1	750	1	0	5
10	9	1	27	1	37	2	6	1	666,67	1	1	5
11	10	1	32	1	32	2	4	0	133,33	1	1	5
12	11	1	32	1	32	2	9	1	1766,67	2	0	5
13	12	1	26	1	36	2	6	1	600	1	1	5
14	13	1	40	2	21	1	3	0	666,67	1	1	5
15	14	1	32	1	31	2	6	1	500	1	1	5
16	15	1	20	1	37	2	5	1	333,33	1	0	5
17	16	1	19	1	32	2	3	0		3	0	1
18	17	1	28	1	15	1	9	1	1300	1	1	1
19	18	1	28	1	34	2	4	0	500	1	1	5
20	19	1	25	1	24	1	6	1	800	2	1	1
21	20	1	33	1	33	2	8	1	2500	2	0	5
22	21	1	24	1	28	2	5	1		3	1	5

Figura 1. Imagem da planilha com dados socioeconômicos, demográficos, relacionados ao acesso a serviços de saúde, à gestação e a cuidados com a saúde do banco de dados, Ribeirão Preto – SP, 2014 - 2015.

Similarmente, uma segunda planilha foi criada para registro das informações sobre o consumo de medicamentos, de forma que cada linha correspondeu a um medicamento, ao qual foi atribuído o número do paciente, e cada coluna correspondeu às variáveis relacionadas, como categoria de risco para uso na gestação, classificação terapêutica segundo o sistema de classificação ATC, (WHO, 2012b), adesão, dentre outras (Figura 2).

1	PACIENT	AMB	MEDICAMENTO	RISCO FD/	RISCO FDA_cat	ATC	ATC_cat	N MED	N MED	D/X
2	1	1	sulfato ferroso	Não classifi	6	B03	12	4	4	1
3	1	1	ácido fólico	A	1	B03	12			
4	1	1	sulfadiazina	C	3	J01	31			
5	1	1	paracetamol	C	3	N02	41			
6	2	1	lamivudina + zidovudina	C	3	J05	33	7	7	
7	2	1	lopinavir + ritonavir	C	3	J05	33			
8	2	1	sulfato ferroso	Não classifi	6	B03	12			
9	2	1	ácido fólico	A	1	B03	12			
10	2	1	ácido acetilsalicílico	D	4	B01	11			
11	2	1	paracetamol	C	3	N02	41			
12	2	1	butilbrometo de escopolamina	C	3	A03	2			
13	3	1	sulfato ferroso	Não classifi	6	B03	12	5	4	0
14	3	1	ácido fólico	A	1	B03	12			
15	3	1	miconazol creme vaginal	C	3	G01	25			
16	3	1	antibiótico							
17	3	1	levonorgestrel 0,15 mg + etinilestradiol 0,03 mg	X	5	G03	28			
18	4	1	vit A 3000 UI + vit B1 3 mg + vit B2 3,4 mg + vit B6	Não classifi	6	A11	9	2	2	1
19	4	1	cefuroxima	B	2	J01	31			
20	5	1	sulfato ferroso	Não classifi	6	B03	12			
21	5	1	ácido fólico	A	1	B03	12			

Figura 2. Imagem da planilha com dados relacionados ao consumo de medicamentos do banco de dados, Ribeirão Preto – SP, 2014 - 2015.

Os medicamentos foram registrados segundo o nome genérico e divididos em classes terapêuticas de acordo com o sistema de classificação *ATC* (WHO, 2012b). A OMS recomenda este sistema de classificação internacional de fármacos como ferramenta para classificação dos fármacos em estudos farmacoepidemiológicos (WHO, 2012b). No sistema ATC, os princípios ativos são dispostos em cinco níveis diferentes, constituindo diferentes grupos, de acordo com seus locais de ação e suas características terapêuticas e químicas (WHO, 2012b). No presente estudo, os medicamentos foram classificados de acordo com o subnível dois (subgrupo terapêutico).

Em relação à classificação de risco para uso na gestação, os medicamentos foram classificados de acordo com as categorias de risco da FDA de 1979 (FDA, 1979), conforme mostra o ANEXO A, e segundo as recomendações de Briggs, Freeman e Yaffe (2015) que estão de acordo com as novas recomendações adotadas pela FDA, em vigor desde 2015 (FDA, 2014), de acordo com o ANEXO B. Aqueles cuja classificação não foi encontrada na literatura foram designados como “não classificados” e aqueles cujos princípios ativos não foram identificados, pelo fato da entrevistada não se lembrar da denominação do medicamento, como nos casos de relato de uso de “pomada ginecológica”, “pastilha para garganta”, “antibiótico”, dentre outros, foram designados como “não identificados”. Associações de mais de um fármaco que não apresentavam classificação de risco para o uso associado foram classificadas de acordo com a categoria de seu componente de maior risco quando todos os princípios ativos apresentavam classificação e como “não classificadas”, quando pelo menos um de seus componentes não apresentava classificação.

Seguindo a classificação adotada por Briggs, Freeman e Yaffe (2015), de acordo com a nova classificação adotada pelo FDA (FDA, 2014), para os fármacos enquadrados nas categorias “Contraindicado no primeiro trimestre”, “Contraindicado no segundo e no terceiro trimestre”, “Dados humanos sugerem risco no primeiro trimestre”, “Dados humanos sugerem risco no primeiro e no terceiro trimestre”, “Dados humanos sugerem risco no segundo e no terceiro trimestre” e “Dados humanos sugerem risco no terceiro trimestre” observou-se em qual trimestre gestacional ocorreu a utilização do medicamento. Quando o fármaco foi utilizado no período indicado pela categoria, seu uso foi considerado “Contraindicado” e quando a utilização ocorreu em outro período, foi considerado “Compatível” (ANEXO B).

3.4.4.2. Análise dos dados

Medidas-resumo foram calculadas para todas as variáveis em estudo. As variáveis quantitativas foram sumarizadas em forma de média e mediana, acompanhadas de suas medidas de variabilidade desvio-padrão e intervalo interquartil, respectivamente. Para valores de média e mediana semelhantes, a variável foi expressa na forma de média; para valores de média e mediana distantes, a variável foi expressa na forma de mediana. Além disso, algumas dessas variáveis foram categorizadas e as frequências absoluta e relativa foram descritas. Deste mesmo modo, as variáveis qualitativas foram descritas na forma de frequências. Os resultados foram apresentados em relação ao total de gestantes de alto risco entrevistadas.

Após a análise descritiva dos dados, foi realizada a estatística analítica. Foi fixado um nível de significância (α) de 5%. As variáveis quantitativas discretas, como número de medicamentos, consultas e ultrassonografias foram estudadas por meio do Modelo de Poisson. O teste Qui-quadrado foi realizado para avaliar a associação entre as variáveis qualitativas categóricas consumo de álcool, cigarro (tabaco), cafeína, adoçante, uso de tintura/produtos químicos capilares, prática de exercícios físicos, consumo de plantas medicinais, automedicação, orientações sobre os riscos de uso de medicamentos na gestação, adesão à farmacoterapia e os cinco ambulatórios de gestação de alto risco estudados. A análise de variância multivariada foi realizada para avaliar a associação entre as frequências de medicamentos nas categorias de risco da FDA de 1979 (FDA, 1979) e entre as frequências de medicamentos nas categorias de risco de Briggs, Freeman e Yaffe (2015) e os cinco ambulatórios de gestação de alto risco estudados. Modelos de regressão logística binária foram aplicados para investigar a associação entre a variável dependente “número de medicamentos”, categorizada como “0 - 4 medicamentos” e “≥ 5 medicamentos” e as variáveis socioeconômicas, demográficas e clínicas estudadas (independentes).

Os dados foram analisados no programa Statistical Package for Social Sciences® (SPSS Inc., versão 17.1.0).

3.5. Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo CEP da FCFRP-USP, processo no. 237.832/2013, CAAE 12830113.4.0000.5403 (ANEXO C), de acordo com a Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde. Obteve parecer favorável para sua realização junto ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia (ANEXO D) e aprovação do CEP do HCFMRP-USP (ANEXO E).

Resultados e Discussão

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram entrevistadas 386 gestantes. Após a realização do projeto piloto, aplicou-se a versão final do formulário às gestantes de alto risco participantes do estudo. As entrevistas foram realizadas entre os meses de maio de 2014 e agosto de 2015. Entre as 450 mulheres abordadas, 46 (10,2%) não atendiam aos critérios de inclusão do estudo e 18 (4%) não aceitaram participar. Dores e mal-estar foram as principais causas das recusas (Figura 3).

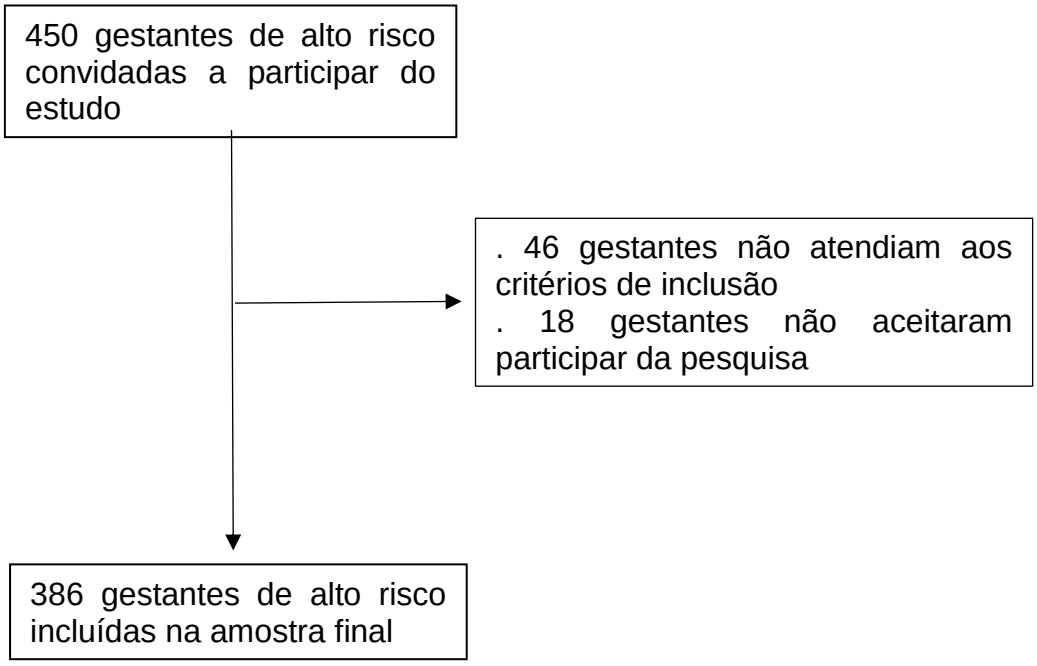

Figura 3. Fluxograma da seleção das gestantes de alto risco para inclusão no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386).

4.1 Características socioeconômicas e demográficas das participantes do estudo

Os dados socioeconômicos e demográficos das 386 gestantes entrevistadas podem ser observados na Tabela 2. A idade variou de 18 a 46 anos, com média de

28,7 anos (DP 6,2). A maior parte das gestantes (56,7%) possuía de 25 a 35 anos e 15,1% estavam com idade superior aos 35 anos no momento do estudo. Similarmente, uma pesquisa realizada para descrever o perfil de risco reprodutivo de 3.440 gestantes atendidas em um serviço de pré-natal de alto risco entre 2006 e 2008 do estado do Rio de Janeiro, revelou que a idade média das participantes foi de 27 anos e 59,6% destas estavam na faixa etária entre 20 e 35 anos (XAVIER et al., 2013). Outro estudo realizado com gestantes de alto risco no estado de Alagoas mostrou que 52,1% das 316 participantes possuíam entre 20 e 30 anos de idade (SANTOS; CAMPOS, DUARTE, 2014). Corroborando esses achados, estudos realizados em vários países revelam aumento na frequência de gestação entre mulheres com idade mais avançada e diminuição entre mulheres com menos de 20 anos (BEN SALEM et al., 2010; CAROLAN et al., 2011; MCINTYRE et al., 2009; TEARNE et al., 2015; TOMIC; GRIZEL, ZADRO, 2008). A participação cada vez mais ativa da mulher no mercado de trabalho e a busca pelo aprimoramento intelectual têm contribuído para o adiamento das gestações (BEZERRA et al., 2015). É importante destacar que a gestação tardia pode estar mais propensa a complicações e requerer acompanhamento mais cauteloso. As gestantes devem ser orientadas quanto às possíveis intercorrências e aos cuidados necessários pela equipe de saúde (GONÇALVES; MONTEIRO, 2012).

Tabela 2. Características socioeconômicas e demográficos das gestantes de alto risco incluídas no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386).

Dados sociodemográficos	N	Frequência (%)
Faixa etária (anos)		
18 – 24	109	28,2
25 - 35	219	56,7
> 35	58	15,1
Cor da pele		
Branca	184	47,7
Negra	63	16,3
Outras	139	36
Nível educacional (anos de estudo)		
Até 9	117	30,1
Mais de 9	269	69,7
Ocupação		
Exerce atividade remunerada	175	45,3
Não exerce atividade remunerada	211	54,7
Renda per capita		
Até 1 salário mínimo	255	66,1
Mais de 1 salário mínimo	114	29,5
Não relatou	17	4,4
Plano de saúde privado		
Sim	48	12,4
Não	338	87,6
Estado civil		
Com companheiro	297	76,9
Sem companheiro	89	23,1
Local de residência		
Ribeirão Preto	211	54,7
Interior de São Paulo	165	42,7
Outros estados	10	2,6

A maioria das mulheres se declarou como branca (47, 7%), possuía mais de nove anos de estudo – o que corresponde a pelo menos o ensino fundamental

completo (69,7%), não exercia atividade remunerada (54,7%), era casada ou morava com companheiro (76,9%), não possuía plano de saúde privado (87,6%) e com renda *per capita* média de até um salário mínimo médio de R$756,00 em 2014 e 2015, período da coleta de dados (66,1%), sendo a mediana de R$ 600,00 (IQ 550,00) (Tabela 2). De acordo com a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) do IBGE, a renda *per capita* média do brasileiro no período era de R$ 1319,50 (IBGE, 2016). Observa-se, assim, que a renda *per capita* média da população deste estudo estava abaixo da média nacional.

Em relação ao local de residência, 54,7% das gestantes entrevistadas moravam no município de Ribeirão Preto, 42,7% em outros municpios do interior do estado de São Paulo e 2,6% em outros estados brasileiros (Tabela 2), sendo duas em Alagoas, uma no Rio Grande do Norte, cinco em Minas Gerais e duas na Bahia (dados não mostrados na tabela). A elevada frequência (45,3%) de participantes do estudo provenientes de outros municípios e até de outros estados ressalta o fato de que o HCFMRP-USP é um hospital de alta complexidade, referência nacional e internacional em saúde e recebe pacientes de diversas regiões. Entretanto, esse dado pode sugerir vulnerabilidade do acesso à saúde reprodutiva em algumas localidades, uma vez que as gestantes de alto risco não conseguem ser atendidas pela rede de saúde de seus municípios/estados.

4.2 Características relacionadas à gestação e acesso a serviços de saúde das participantes do estudo

Os dados relacionados à gestação e acesso a serviços de saúde das gestantes de alto risco estão descritos na Tabela 3. A maioria das participantes do estudo não planejou a gestação (61,9%), não era primigesta (68,8%), não teve aborto prévio (70,7%), não fazia acompanhamento com médico de outra especialidade além do ginecologista (75,1%) ou com outro professional de saúde (75,6%). Adicionalmente, 55,7% das entrevistadas tinham filhos (dados não mostrados na tabela).

Tabela 3. Características gestacionais das gestantes de alto risco incluídas no estudo.Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386).

Dados da gestação e de sáude	Gestantes (n)	Frequência (%)
Gestação planejada		
Sim	147	38,1
Não	239	61,9
Primigesta		
Sim	122	31,6
Não	264	68,8
Aborto		
Sim	113	29,3
Não	273	70,7
Idade gestacional quando descobriu a gestação		
12 a 13 semanas	342	88,6
14 a 27 semanas	41	10,6
Não sabe	3	0,8
Idade gestacional no início do pré-natal		
12 a 13 semanas	335	86,8
14 a 27 semanas	47	12,2
28 semanas ou mais	1	0,3
Não sabe	3	0,7
Idade gestacional no momento da entrevista		
12 a 13 semanas	19	4,9
14 a 27 semanas	128	33,2
28 semanas ou mais	239	61,9
Acompanhamento com médico de outra especialidade		
Sim	96	24,9
Não	290	75,1
Acompanhamento com outro profissional de saúde		
Sim	94	24,4
Não	292	75,6

Nos Estados Unidos, cerca de metade das gestações não são planejadas (GODIWALA et al., 2016). Estudos brasileiros também mostram taxas elevadas de gestações não planejadas variando de 62,5% a 76,6% (BORGES et al., 2011; FONTOURA et al., 2014; PRIETSCH et al., 2011). É importante destacar que mulheres que não planejam a gestação estão menos propensas a realizarem o preparo pré-concepcional (BORGES et al., 2016; DOTT et al., 2010; GONG et al., 2010; WENDER-OZEGOWSKA et al., 2010) definido como “a prestação de intervenções biomédicas, comportamentais e sociais de saúde no período antes da concepção, cujo objetivo é melhorar o estado de saúde e reduzir comportamentos e fatores que contribuem para maus resultados de saúde materna e infantil” (WHO, 2012a). Tais intervenções incluem promoção de alimentação e nutrição adequadas, de ambiente seguro, prevenção e controle de doenças, aconselhamento genético, promoção de saúde mental, identificação de condições precárias de vida e de violência interpessoal, prevenção do uso de drogas lícitas e ilícitas, de gravidezes sucessivas e tratamento da infertilidade, dentre outras medidas (WHO, 2012a). Portanto, a falta de planejamento gestacional e de cuidado pré-concepcional possui impacto importante nas taxas morbimortalidade materno-infantil (BORGES et al., 2016). Deve-se considerar ainda que mulheres que não realizam o preparo pré-concepcional podem estar mais sujeitas à automedicação bem como a sofrerem intercorrências que requerem o uso de medicamentos de risco potencial ao feto durante a gestação.

Observou-se também no presente estudo que pequena parcela das gestantes entrevistadas fazia acompanhamento com médicos de outra especialidade além do ginecologista (24,9%) e com outros profissionais de saúde (24,4%). A portaria do Ministério da Saúde nº 1020 de 20 de maio de 2013 que institui as diretrizes para a organização da Atenção à Saúde na gestação de alto risco, dispõe que unidades hospitalares de referência em gestação de alto risco devem dispor de equipe multiprofissional para atendimento à gestante, puérpera e recém-nascido composta pelos seguintes profissionais: assistente social; enfermeiro obstetra; fisioterapeuta; fonoaudiólogo; médico anestesiologista; médico clínico geral; médico obstetra; médico neonatologista ou intensivista pediatra; médico pediatra; nutricionista; farmacêutico; psicólogo e técnico de enfermagem (BRASIL, 2013b). Apesar das políticas de saúde implementadas nos últimos anos visando ao modelo de atenção integral à saúde da mulher e da criança, o acesso a este modelo ainda é limitado como sugerem os

resultados encontrados. É válido ressaltar que a integração dos diferentes saberes, proposta do trabalho interdisciplinar, pressupõe a resolução conjunta de problemas e melhoria nas condições de saúde (CALDAS et al., 2013).

A maioria das gestantes estava no primeiro trimestre gestacional (12 a 13 semanas de gestação) no momento em que descobriram a gestação (88,6%) e quando iniciaram o pré-natal (86,8%) (Tabela 3). É importante destacar que várias iniciativas na área da saúde vêm sendo realizadas com o intuito de ampliar o acesso e melhorar a qualidade do pré-natal. Em 2011, foi lançada a Rede Cegonha, uma estratégia visando a implementar cuidados direcionados ao planejamento reprodutivo, à atenção humanizada à gravidez e ao nascimento e desenvolvimento da criança, pelo Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2011a). Segundo o programa, um pré-natal de qualidade deve ser iniciado ainda no primeiro trimestre da gestação e atenção redobrada deve ser dada às gestantes de alto risco. Os resultados deste estudo revelam que o início do pré-natal da maioria das gestantes entrevistadas se deu em período adequado. Em contrapartida, em um estudo realizado com gestantes de baixo risco no município de Ribeirão Preto - SP, FONTOURA (2009) observou que apenas 13,6% das participantes realizaram a primeira consulta ainda no primeiro trimestre da gestação. A discrepância dos resultados encontrados nos dois estudos pode sugerir melhoria no acesso das gestantes aos serviços de saúde ao longo dos anos, maior interesse e conscientização das mesmas sobre a importância do pré-natal e/ou pode estar relacionada à fatores de risco potenciais ao feto presentes na gestação de risco que preocupam essas mulheres e determinam início precoce do pré-natal.

Dados ainda relacionados à gestação (não mostrados na tabela), mostram que o número médio de consultas de pré-natal por gestante foi 8,2 (DP 4,4) e o número médio de ultrassonografias foi 3,5 (DP 3,2). Esses números variaram de acordo com o trimestre da gestação. As médias de consultas das gestantes que estavam no primeiro, segundo e terceiro trimestres foram 2,2 (DP 0,8), 6,1 (DP 3,3) e 9,9 (DP 4,2), respectivamente. Os números médios de ultrassonografias foram 1,9 (DP 1,5), 2,5 (DP 1,4) e 4,1 (DP 3,7) para gestantes no primeiro, segundo e terceiro trimestre respectivamente. Foram encontradas evidências de diferenças significativas entre os números médios de consultas realizadas por aquelas gestantes que estavam no primeiro, segundo e terceiro trimestre ($X^2 = 417,50$; $p < 0,05$), bem como entre os números médios de ultrassonografias ($X^2 = 90,50$; $p < 0,05$). Conforme preconiza o PHPN, instituído no ano 2000, as gestantes devem passar por, no mínimo, seis

consultas de pré-natal (BRASIL, 2000). As consultas devem ser realizadas mensalmente até a 28ª semana, quinzenalmente da 28ª até a 36ª semana e semanalmente da 36ª até a 41ª semana (BRASIL, 2012b). De acordo com o programa Rede Cegonha do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011a), o financiamento do ultrassom obstétrico está previsto para todas as gestantes atendidas pelo SUS, além de estar previsto o financiamento do ultrassom obstétrico com Doppler. Observa-se, assim, que o número médio de consultas de pré-natal e de ultrassonografias realizadas pelas gestantes no presente estudo estão em conformidade com a preconização do SUS.

Estudos realizados no Brasil, Estados Unidos e Espanha mostram que a adequação do número de consultas de pré-natal preconizado em cada país variou de 27,6% a 82,2% (CASTELLO et al., 2012; COUTINHO et al., 2003, 2010; GONÇALVES; CESAR; MENDOZA-SASSI, 2009; KOFFMAN; BONADIO, 2005; KOOGAN et al., 1998; MARTINELLI et al., 2014), sugerindo que o número de consultas oferecidas às gestantes vem aumentando ao longo dos anos, possibilitando maior acesso a cuidados preventivos e de manutenção da saúde (MARTINELLI et al., 2014). Todavia, em algumas regiões do Brasil, muito ainda precisa ser feito para melhorar a situação. Em estudo realizado no estado do Espírito Santo para descrever o perfil sociodemográfico e obstétrico de puérperas internadas em uma maternidade de alto risco, por exemplo, observa-se que apenas 15,8% das puérperas passaram por sete ou mais consultas de pré-natal. Esse dado é de grande relevância uma vez que a gestação de alto risco requer acompanhamento rigoroso como forma de reduzir a morbimortalidade materna e fetal (LEITE et al., 2009). De forma semelhante, observou-se que apenas 37% das gestantes de alto risco atendidas em um hospital universitário de Montes Claros – MG realizaram o número mínimo de consultas pré-natais preconizado pelo Ministério da Saúde (VERSIANI; FERNANDES, 2012).

Quando se avalia a qualidade das consultas de pré-natal, ainda se observam resultados insatisfatórios. Alguns estudos mostram, por exemplo, que vários procedimentos e exames necessários nem sempre são realizados. A realização dos exames de repetição preconizados pelo PHPN, como sorologia para sífilis (VDRL), urina tipo I e glicemia de jejum, variou de 0 a 30% de 2001 a 2014 em diferentes estudos brasileiros (COUTINHO et al., 2003, 2010; DOMINGUES et al., 2012; KOFFMAN; BONADIO, 2005; MARTINELLI et al., 2014; PARADA, 2008; PASSOS; MOURA, 2008; SILVEIRA; SANTOS; COSTA,2001). Além disso, outros parâmetros

como a imunização antitetânica e orientações sobre o aleitamento materno também têm apresentado índices baixos ao longo dos últimos anos, variando de 35 a 60% e de 15 a 76%, respectivamente, em estudos realizados no Brasil, Nigéria e Turquia (COUTINHO et al., 2010; DOMINGUES et al., 2012; MARAL et al., 2001; OKOLI et al., 2012; PEREIRA et al., 2010; SANTOS NETO et al., 2012; TAVERAS et al., 2004; TREVISAN et al., 2002).

A Figura 4 mostra que 77% das entrevistadas foram referenciadas ao HCFMRP-USP por Unidades Básicas de Saúde (UBS) e 4% pelo setor privado de saúde. Aquelas que iniciaram o pré-natal no HCFMRP-USP sem passar pela atenção primária e/ou secundária (19%) eram pacientes de outros ambulatórios do hospital e foram encaminhadas ao Ambulatório de Gestação de Alto Risco. Conforme preconiza o SUS, cabe à Atenção Básica captar as gestantes no território delimitado, realizar atendimento ambulatorial de pré-natal, identificar as gestantes de alto risco e encaminhá-las aos serviços de referência (BRASIL, 2012a; CALDAS et al., 2013). Os dados observados no estudo sugerem adequação na organização do fluxo de atendimento realizado entre os diferentes níveis dos serviços de saúde.

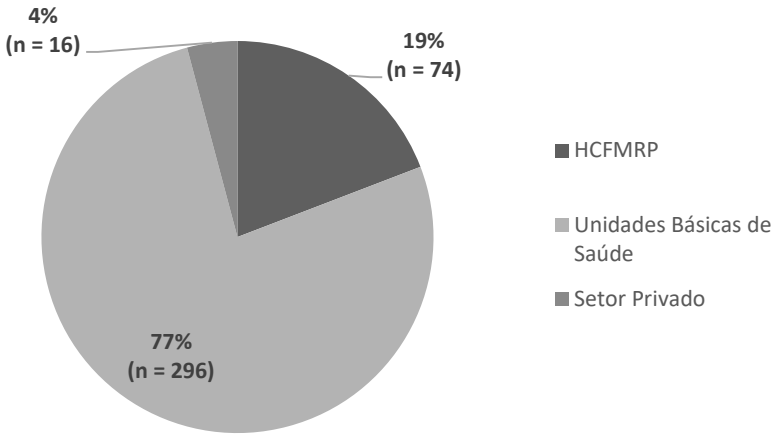

Figura 4. Distribuição das participantes do estudo de acordo com o local de início do pré-natal. Ribeirão Preto, 2014-2015 (n = 386).

4.3 Principais diagnósticos das participantes do estudo

A Tabela 4 apresenta os diagnósticos mais frequentes, de acordo com os prontuários das gestantes de alto risco entrevistadas. A relação de todos os diagnósticos presentes nos prontuários das participantes do estudo encontra-se no APÊNDICE C. Hipertensão arterial (20,5%), diabetes *mellitus* (19,7%), obesidade (14,8%) e infecção no trato urinário (ITU) (9,6%) foram os diagnósticos de maior prevalência. Outros estudos brasileiros mostram resultados semelhantes aos apresentados na Tabela 4 com algumas variações entre as regiões estudadas. Leite et al (2009) observaram que a hipertensão (45,4%), o diabetes (9%) e a ITU (9%) foram os diagnósticos mais prevalentes entre gestantes de alto risco no município de Serra – ES em 2008. Analogamente, Buchabqui, Capp e Ferreira (2006) observaram que entre as principais causas de encaminhamento de gestantes para uma maternidade de alto risco, em Pelotas – RS, estavam hipertensão (26,7%) e diabetes (10,7%), além de causas fetais (8,3%), toxoplasmose (4,4%) e HIV (2,1%). Em Maceió – AL, um estudo analisando os prontuários de gestantes de alto risco cujos partos foram realizados entre 2006 e 2010 observou que o trabalho de parto prematuro foi o diagnóstico mais prevalente (31,4%) (SANTOS et al., 2014). Similarmente, Golveia e Lopes (2004) observaram que o trabalho de parto prematuro foi o diagnóstico mais prevalente (40,8%) entre gestantes de alto risco de um hospital da cidade de São Paulo – SP, além da hipertensão (21,1%), da infecção no trato urinário (5,6%), do diabetes (2,8%) e outros também observados neste estudo.

Tabela 4. Principais diagnósticos das gestantes de alto risco incluídas no estudo, de acordo com o prontuário médico na data da entrevista. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386).

Diagnóstico	Gestantes (n)	Frequência (%)
Hipertensão	79	20,5
Diabetes mellitus	76	19,7
Obesidade	57	14,8
Infecção no trato urinário	37	9,6
Malformações fetais	29	7,5
Dislipidemia	25	6,5
Gemelaridade	25	6,5
Anemia	23	5,9
Abortamento habitual	21	5,4
Problemas uterinos	21	5,4
Hipotireoidismo	18	4,7
Sobrepeso	18	4,7
HIV	16	4,1
Rh negativo não isoimunizada	15	3,9
Candidíase	13	3,4
Parto prematuro prévio	13	3,4
Idade materna avançada	12	3,1
Iteratividade	12	3,1
Cardiopatia	11	2,8
Trabalho de parto pré-termo	11	2,8
Toxoplasmose aguda	11	2,8

HIV = *Human Immunodeficiency Virus*

A Tabela 5 mostra os diagnósticos mais frequentes em cada um dos cinco ambulatórios de alto risco (AMIGO, AENDOB, AMEFE, AHIG e APREM), de acordo com os prontuários das gestantes entrevistadas. Todos os diagnósticos presentes nos prontuários das gestantes atendidas no AMIGO, AENDOB, AMEFE, AHIG e APREM encontram-se nos APÊNDICES D, E, F, G e H respectivamente.

Tabela 5. Principais diagnósticos das gestantes de alto risco incluídas no estudo por ambulatório, de acordo com o prontuário médico na data da entrevista. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015.

Diagnóstico por ambulatório	Gestantes (n)	Frequência (%)
AMIGO (n = 77)		
Infecção do trato urinário	18	23,4
HIV	16	20,8
Anemia	11	14,3
Toxoplasmose aguda	11	14,3
AENDOB (n = 85)		
Diabetes mellitus	67	78,8
Obesidade	22	25,9
Dislipidemia	17	20
Hipotireoidismo	13	15,3
AMEFE (n = 71)		
Malformações fetais	28	39,4
Gemelaridade	24	33,8
Infecção do trato urinário	7	9,8
Epilepsia	5	7
AHIG (n = 81)		
Hipertensão	60	74
Obesidade	14	17,3
Cardiopatias	11	13,6
Sobrepeso	7	8,6
APREM (n = 72)		
Abortamento habitual	14	72
Problemas uterinos	13	18
Obesidade	11	15,3
Trabalho de parto pré-termo	8	11,1

AMIGO = Ambulatório de Moléstias Infecciosas Obstétricas; AENDOB = Ambulatório de Endocrinologia Obstétrica; AMEFE = Ambulatório de Medicina Fetal; AHIG = Ambulatório de Hipertensão Gestacional; APREM = Ambulatório de Prematuridade e Obesidade; HIV = *Human Immunodeficiency Virus*.

Conforme pode ser observado nas tabelas e nos apêndices, os diagnósticos descritos nos prontuários enquadram-se nas categorias dos fatores de risco reprodutivo para gestantes de alto risco propostas pelo Manual Técnico da Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012a).

4.3.1. Hipertensão arterial

Observou-se que o diagnóstico mais prevalente entre as gestantes entrevistadas foi o de hipertensão, 20,5% (n = 79) apresentaram essa doença, sendo a maior parte delas atendida no AHIG (n = 60) (Tabela 5). Cerca de 60% dos casos (n = 47) eram de hipertensão gestacional – dados não mostrados na tabela.

De acordo com o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), há quatro categorias de desordens hipertensivas na gestação: hipertensão crônica, pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica. A hipertensão crônica é o aumento da pressão arterial observado antes da gravidez ou com início antes de 20 semanas de gestação. A pré-eclâmpsia é caracterizada por elevação na pressão arterial após 20 semanas de gestação com presença de proteinúria (excreção de 300 mg ou mais de proteína na urina de 24 horas) e/ou desenvolvimento de danos em órgãos alvo como cefaleia, distúrbios visuais, dor abdominal, plaquetopenia, aumento de enzimas hepáticas, insuficiência renal e edema pulmonar. A hipertensão gestacional ocorre quando há um aumento na pressão arterial após 20 semanas de gestação na ausência de proteinúria ou outras complicações severas da pré-eclâmpsia. Por fim, a pré-eclâmpsia pode ocorrer em pacientes que apresentam hipertensão crônica, caracterizando a pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica (ACOG, 2013).

A prevalência mundial de desordens hipertensivas na gestação vem aumentando nos últimos anos, representando a principal causa de morbidade e mortalidade materna e perinatal (OLSON-CHEN; SELIGMAN, 2016). Nos Estados Unidos, de 6 a 8% das gestações são afetadas pela hipertensão (ANTHONY; DAMASCENO; OJJII, 2016). No Brasil, a prevalência de hipertensão no período gestacional é mais elevada, cerca de 30%, representando a principal causa de morte materna (MORAIS et al, 2013; SOUZA et al., 2010), o que corrobora os dados encontrados neste estudo.

Dentre as principais consequências da hipertensão, estão a insuficiência uteroplacentária, resultando em restrição do crescimento fetal e prematuridade, além de eclâmpsia, síndrome HELLP (H – hemólise, EL – elevação de enzimas hepáticas, LP –plaquetopenia), tromboembolismo, edema pulmonar, hemorragia cerebral, encefalopatia, insuficiência renal e hepática (MORAIS et al., 2013). Fatores de risco

como obesidade, idade nos extremos da fase reprodutiva, diabetes, nefropatias, história familiar ou pessoal de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, dietas hipoprotéicas e hipersódicas, baixa escolaridade, primigestas, neoplasia trofoblástica, gestação gemelar, doença cardiovascular pré-existente têm sido associados à hipertensão na gestação (MOURA et al., 2010). Como pode-se notar na Tabela 4, muitos desses fatores de risco estavam presentes entre as gestantes entrevistadas como diabetes (19,7%), obesidade (14,8%), gemelaridade (6,5%), idade materna avançada (3,1%) e cardiopatias (2,8%). Observou-se que 17,1% (n = 13) das gestantes diagnosticadas com diabetes, 33,3% (n =19) daquelas com diagnóstico de obesidade e 36,7% (n =4) das gestantes com cardiopatias apresentavam também o diagnóstico de hipertensão.

Outros estudos brasileiros também estão de acordo coma alta prevalência de hipertensão na gestação observada neste estudo. Em um estudo realizado em uma maternidade de alto risco do município de Curitiba – PR, a prevalência de hipertensão arterial foi de 21,1% e a hipertensão gestacional contribuiu para quase metade dos casos (BITTERMAN; PIVATTO, 2010). Xavier et al (2013) realizaram um estudo para descrever o perfil de risco reprodutivo de gestantes de alto risco atendidas em um serviço de pré-natal de alto risco do município do Rio de Janeiro - RJ e observaram que a hipertensão crônica estava entre as condições clínicas pré-existentes e intercorrências clínicas mais frequentes, além de ginecopatias, HIV e toxoplasmose, como também se verificou neste estudo.

4.3.2. Diabetes mellitus e obesidade

O diabetes mellitus foi o segundo diagnóstico mais frequente entre as participantes do estudo, presente em 19,7% (n = 76) das entrevistadas. De forma semelhante, em um estudo realizado no estado do Paraná para estimar o perfil das mulheres atendidas em uma maternidade pública de alto risco, citado anteriormente, a hipertensão e o diabetes foram as doenças de maior prevalência (BITTERMAN; PIVATTO, 2010). A maioria das gestantes com o diagnóstico de diabetes mellitus, 88,2% (n = 67), foi atendida no AENDOB, o que corresponde a 78,8% das gestantes atendidas neste ambulatório, sendo a endocrinopatia mais prevalente. As demais foram atendidas no AMIGO (n = 2), no AHIG (n = 5) e no APREM (n = 2). Entre as

gestantes entrevistadas atendidas no AENDOB, 11,9% (n = 8) apresentavam o diagnóstico de diabetes *mellitus* 1, 26,9% (n = 18) diabetes *mellitus* 2 e 61,2% (n = 41) diabetes gestacional.

O diabetes *mellitus* é uma doença metabólica crônica caracterizada por hiperglicemia. Na gestação, está associado a índices elevados de morbimortalidade perinatal, especialmente macrossomia fetal, malformações fetais, parto pré-termo, pré-eclâmpsia e natimortos, hipoglicemia neonatal, taxas mais elevadas de cesarianas e ao desenvolvimento de obesidade e resistência à insulina na vida adulta. Quando associado à gestação, pode ser classificado como diabetes gestacional se diagnosticado durante a gravidez e como diabetes pré-gestacional se diagnosticado previamente à gravidez (diabetes *mellitus* 1, diabetes *mellitus* 2 e outros) (AGHA-JAFFAR et al., 2016).

A prevalência do diabetes no período gestacional vem aumentando significativamente nos últimos anos em todo o mundo sobremaneira devido ao aumento nas taxas de obesidade e de gestações em idades avançadas, fatores de risco para o diabetes (ADANE; MISHRA; TOOTH, 2016). Neste estudo, 31,6% (n = 24) das gestantes com diabetes também apresentaram diagnóstico de obesidade. Vale destacar que a obesidade também foi um dos diagnósticos mais frequentes deste estudo, presente em 14,8% (n = 57) das entrevistadas, corroborando dados da literatura que mostram que as taxas de obesidade entre gestantes também vêm aumentando ao longo dos últimos anos em todo o mundo (DEVLIEGER et al., 2016). Um estudo realizado no Reino Unido mostra que a taxa de obesidade entre gestantes aumentou de 9,9% para 16% entre os anos 1990 e 2004 (HESLEHURST et al., 2007). Outros estudos de coorte realizados na Europa mostram que as taxas de obesidade entre gestantes variam de 1,8 a 25,3%, enquanto estudos realizados nos Estados Unidos mostram taxas mais elevadas alcançando 40% (DEVLIEGER et al., 2016; GUELINCKX et al., 2008). Alguns estudos brasileiros apontam o excesso de peso como o problema nutricional de maior prevalência no país e revelam que está presente em 25 a 30% das gestações (STULBACH et al., 2007; VITOLO; BUENO; GAMA, 2011). Assim como o diabetes, a obesidade está associada à pré-eclâmpsia, macrossomia fetal, tromboembolismo venoso, aumento da incidência de cesarianas, além de complicações puerperais, principalmente infecciosas (PAIVA et al., 2012).

No Brasil, de acordo com o Manual Técnico da Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012a), o diabetes gestacional representa a maior

parte, cerca de 90%, dos casos de diabetes na gravidez e a prevalência em mulheres atendidas pelo SUS é de 7,6%. No presente estudo, 10,6% das entrevistadas (n = 41) foram diagnosticadas com diabetes gestacional, o que corresponde a 61,2% das gestantes diabéticas participantes. Dados semelhantes sobre a prevalência do diabetes gestacional em gestantes de alto risco foram encontrados em estudos realizados nos municípios de Taubaté – SP e Sobral – CE, 6% e 8,9% respectivamente (BUZZO et al., 2007; XIMENES-NETO et al., 2008).

4.3.3. Infecção do trato urinário

O diagnóstico de infecção do trato urinário (ITU) foi o quarto mais prevalente entre as participantes do estudo, 9,6% (n = 37), sendo mais prevalente entre as gestantes atendidas no AMIGO e no AMEFE, 23,4% (n = 18) e 9,8% (n = 7), respectivamente. Este dado está de acordo com alguns estudos brasileiros que mostram que a prevalência de ITU na gestação varia de 9% a 36,5%(COELHO; SAKAE, ROJAS, 2008; GOUVEIA; LOPES, 2004; LEITE et al., 2009; NASCIMENTO; OLIVEIRA; ARAUJO, 2012). Segundo a literatura científica, as ITU representam as infecções bacterianas mais comuns na gestação, acometendo cerca de 20% das mulheres grávidas e são responsáveis por aproximadamente 10% das internações hospitalares (BAUMGARTEN et al., 2011; HACKENHAAR; ALBERNAZ, 2013; SCHNARR; SMAIL, 2008).

Por ITU entende-se a presença e replicação de bactérias no trato urinário, causando danos aos tecidos do sistema urinário. Todavia, no período gestacional, a definição do termo deve ser ampliada, considerando-se os riscos potenciais de complicações decorrentes da bacteriúria assintomática. De forma geral, a quantificação de colônias bacterianas/mL de urina cultivado maior que 10^5 é o padrão para confirmação do diagnóstico de ITU. Para o diagnóstico de bacteriúria assintomática, necessita-se de contagem de 10^5 colônias bacterianas/mL de urina em cultivos de duas amostras urinárias distintas, para evitar os resultados falsos-positivos, que podem chegar a 40% quando baseados em uma única urocultura (DUARTE et al., 2008).

A proliferação bacteriana no trato urinário provoca lesões de graus variados. De acordo com o local anatômico das complicações, as ITU são classificadadas em bacteriúria assintomática, uretrite, cistite e pielonefrite (DUARTE et al., 2008), sendo esta última a mais grave com indicação de internação hospitalar e antibioticoterapia endovenosa (BRASIL, 2012a). A bacteriúria assintomática acomete de 2 a 10% das gestantes, sendo a *Escherichia coli* o agente etiológico identificado em 80% das infecções. Quando não tratada pode evoluir para infecção sintomática em 30% dos casos (DUARTE et al., 2008; MATA et al., 2014). Para evitar os casos graves de ITU é recomendado, pela rotina de pré-natal, o rastreamento da bacteriúria assintomática e o seu tratamento durante a gestação, com a realização de pelo menos dois exames de urocultura durante o pré-natal, um na primeira consulta e outro por volta da trigésima semana de gestação (BRASIL, 2012b). Todavia, qualquer ITU durante a gravidez deve ser considerada e abordada como ITU complicada (LE et al., 2004).

Alguns estudos têm apontado que a frequência de bacteriúria assintomática em gestantes é diretamente proporcional à atividade sexual, idade, paridade, susceptibilidade individual, baixo nível socioeconômico e história de ITU na infância (DUARTE et al., 2008; FATIMA; ISHRAT, 2006; MITTAL; WING, 2005; PASTORE; SAVITZ; THORP JUNIOR, 1999). Adicionalmente, hemoglobinopatias, anemias, hipertensão arterial, diabetes mellitus, anormalidades do trato urinário e tabagismo são morbidades que presdipõem ao desenvolvimento de bacteriúria assintomática (DUARTE et al., 2008; NOWICKI, 2002; ROOS; NIELSEN; KLEMM, 2006; THURMAN et al., 2006). No presente estudo, mais da metade das gestantes entrevistadas com diagnóstico de ITU, 56,8% (n = 21), declararam possuir renda *per capita* inferior à mediana da renda *per capita* correspondente a R$ 600,00, valor inferior a um salário mínimo e à renda *per capita* média nacional de R$ 1052,00 na época da entrevista (IBGE, 2015), sugerindo situação econômica desfavorável entre a maior parte.

A associação entre ITU e defechos gestacionais desfavoráveis está descrita na literatura científica. Dentre as complicações perinatais destacam-se restrição de crescimento intra-uterino, recém-nascidos de baixo peso, prematuridade, paralisia/retardo mental e óbito perinatal (BÁNHIDY et al., 2007; GLASER; SCHAEFFER, 2015; HACKENHAAR; ALBERNAZ; TOMASI, 2011; MATA et al., 2014; MAZOR-DRAY et al., 2009). Complicações maternas incluem trabalho de parto pré-termo, ruptura prematura de membranas amnióticas (HACKENHAAR; ALBERNAZ; TOMASI, 2011; MATA et al., 2014), hipertensão, pré-eclâmpsia, anemia (CONDE-

AGUDELO; VILLAR; LINDHEIMER, 2008), corioamnionite, endometrite (SCHIEVE et al., 1994) e septicemia em alguns casos (DUARTE et al., 2006).

Diante da incidência aumentada de ITU sintomáticas durante a gestação e dos consequentes agravos nos desfechos maternos (CONDE-AGUDELO; VILLAR; LINDHEIMER, 2008; SCHIEVE et al., 1994) e perinatais (HACKENHAAR; ALBERNAZ; TOMASI, 2011), somados ao restrito arsenal terapêutico e escassas possibilidades profiláticas para o tratamento, uma vez que muitos fármacos eficazes são tóxicos ao embrião/feto, o manejo de tais infecções requer atenção especial dos profissionais responsáveis pelo pré-natal, a fim de se estabelecer o diagnóstico precocemente e iniciar a farmacoterapia adequada o quanto antes (DUARTE et al., 2008).

4.3.4. Outros diagnósticos

Além dos diagnósticos mais prevalentes já descritos anteriormente, outros diagnósticos frequentes entre as gestantes entrevistadas estavam relacionados à história de agravos em gestações anteriores sinalizando riscos na gravidez atual, como abortamento habitual e parto prematuro prévio em 5,4% (n =21) e 3,4% (n = 13), respectivamente. Adicionalmente, diagnósticos relacionados a complicações obstétricas na gestação atual como malformações fetais (7,5%, n = 29) e gemelaridade (6,5%, n = 25) também foram observados entre as gestantes. Dentre as malformações fetais, as mais frequentes foram as relacionadas ao sistema cardiovascular (31,1%), ao sistema nervoso (17,2%) e ao sistema urinário (17,2%). Por fim, entre as condições clínicas pré-existentes e intercorrências clínicas prevalentes foram encontradas também, além daquelas já descritas, os diagnósticos de dislipidemia (6,5%, n = 25), anemia (5,9%, n = 23), hipotireoidismo (4,7%, n = 18), HIV (4,1%, n = 16), candidíase (3,4%, n = 13) e cardiopatias (2,8%, n = 11).

De maneira semelhante aos dados encontrados no presente estudo, frequências significativas de abortamento habitual (2,9%), parto prematuro prévio (3,8%), gemelaridade (4,6%) foram observadas em um serviço de pré-natal de alto risco do Rio de Janeiro - RJ entre 2006 e 2008, perfazendo, junto a outras condições,

os diagnósticos mais prevalentes entre as gestantes atendidas no período (XAVIER et al., 2013).

Em relação às malformações fetais, a prevalência de gestantes cujos fetos foram diagnosticados com tais anomalias neste estudo (7,5%) é maior que a observada entre recém-nascidos vivos em muitos estudos brasileiros e do que a estimada em âmbito mundial, situada entre 3 e 5% (MENDES et al., 2015). Ramos, Oliveira e Cardoso (2008) observaram prevalência de 3,1% de malformações congênitas entre recém-nascidos no período de 2005 a 2006 em um hospital público da Bahia. No município de São Paulo - SP, Mendes et al (2015) observaram prevalência de 1,2% de malformações entre os nascidos vivos no período de 2007 e 2011. Outro estudo realizado no estado de São Paulo, utilizando a Declaração de Nascidos Vivos (DNV) de 34 municípios do Vale do Paraíba, estimou prevalência ainda menor, 0,76% de malformações entre os nascidos vivos no período de 2002 a 2003. Segundo os autores, a baixa taxa poderia estar relacionada à subnotificação e/ou à manifestação tardia das anomalias (PINTO; NASCIMENTO, 2007). Em contraste, foi observada prevalência de 23,6% de malformações fetais em um estudo realizado com o banco de dados do pré-natal em um hospital terciário do município do Rio de Janeiro - RJ (XAVIER et al., 2013). Foi sugerido no estudo que a discrepância entre a prevalência encontrada em relação às taxas observadas na maioria de outros estudos brasileiros poderia ser justificada pelo fato de o hospital ser a unidade de saúde para a qual são referenciadas as gestantes com risco fetal e/ou genético na região estudada, concentrando um maior número de casos (XAVIER et al., 2013). Analogamente, no presente estudo, a maior frequência de malformações fetais observada poderia estar associada ao fato de o HCFMRP-USP ser o centro de referência para mulheres com esse perfil de risco no município de Ribeirão Preto - SP e região.

Tal qual o ocorrido com a prevalência do diagnóstico de malformações fetais neste estudo, as prevalências dos diagnósticos de hipotireoidismo (4,7%) e HIV (4,1%) observadas nos prontuários das gestantes apresentaram-se mais elevadas que as taxas mostradas por vários estudos brasileiros. A prevalência estimada de infecção por HIV em gestantes brasileiras gira em torno de 0,4% (DOMINGUES et al., 2015; FEREZIN; BERTOLINI; DEMARCHI, 2013; MACHADO FILHO et al., 2010) e de hipotireoidismo em torno de 0,3 a 0,5% (BRASIL, 2012b). Pode-se sugerir, de forma similar à justificativa sugerida para a maior frequência de malformações fetais, que o

local de realização do estudo concentra um maior número de gestantes com esses diagnósticos por ser um hospital de referência para o atendimento de gestantes com tais enfermidades. Quando se consideram apenas gestantes de alto risco, a prevalência desses diagnósticos pode estar aumentada. Como citado anteriormente, Buchabqui, Capp e Ferreira (2006), por exemplo, encontraram uma frequência de 2,1% de infecções por HIV em uma maternidade de alto risco de Pelotas – RS.

Dentre as gestantes com o diagnóstico de dislipidemia (n = 25), 52% (n = 13) apresentavam também o diagnóstico de diabetes mellitus, 60% (n =15) de obesidade e 48% (n = 12) ambos os diagnósticos de diabetes mellitus e obesidade. A simultaneidade dos diagnósticos pode estar relacionada ao fato de que tais doenças se comportam, cada uma, como fator de risco para o desenvolvimento das outras e costumam estar associadas em um grande número de pacientes. Não foram encontrados muitos estudos brasileiros estimando a prevalência de dislipidemias na gestação a fim de comparar com o dado encontrado neste estudo. Todavia, um estudo realizado no Nordeste com o objetivo de descrever a prevalência dos fatores de risco gestacionais e sua associação com desfechos materno-fetais observou prevalência de 47,3% de dislipidemias entre gestantes atendidas em um ambulatório de baixo risco de uma maternidade pública (SANTOS et al., 2012), taxa mais elevada do que a encontrada neste estudo.

Apesar do diagnóstico de anemia (5,9%, n = 23) estarfrequente entre as gestantes deste estudo, a taxa é menordo que aquelas geralmente observadas na população de gestantes brasileiras. De acordo com o Manual Técnico da Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012a), até metade das gestantes são consideradas anêmicas. A frequência varia entre as diversas regiões do país e de acordo com características específicas da população estudada (CÔRTES; VASCONCELOS; COITINHO, 2009). Contudo, alguns estudos têm demonstrado uma redução na prevalência de anemia entre gestantes nos últimos anos sobremaneira devido a estratégias adotadas pelo Ministério da Saúde para o enfrentamento do problema como a suplementação medicamentosa de ferro desde a década de 1980, por meio do Programa de Atenção à Gestante em 1982 (BRASIL, 1982), e a fortificação de farinhas com ferro e ácido fólico com o Programa Nacional de Suplementação de Ferro em 2005 (ARAUJO et al., 2013; BRASIL, 2005a; FUJIMORI et al., 2011).

4.4 Hábitos relacionados à saúde

4.4.1. Consumo de álcool

Em relação ao consumo de álcool, a Figura 5 mostra que 6% (n = 25) das gestantes entrevistadas consumiram álcool durante a gestação, sendo 9 pacientes do AMIGO, 3 do AENDOB, 3 do AMEFE, 3 do AHIG e 7 do APREM – dados não mostrados na figura. Não foram encontradas evidências de diferença entre as prevalências de consumo de alcool pelas gestantes atendidas em cada ambulatório ($X^2 = 7,48$; $p = 0,11$). É importante ressaltar que várias gestantes atendidas em um ambulatório são concomitantemente atendidas em outros por apresentarem comorbidades que são especialidades de outro(s) ambulatório(s). Isso pode fazer com que o perfil das gestantes atendidas nos diferentes ambulatórios apresente semelhanças e, consequentemente, os padrões de consumo de álcool em cada um também sejam semelhantes.

Em quatro estudos prévios realizados no município de Ribeirão Preto - SP, dois deles utilizando o questionário T-ACE (*Tolerance, Annoyed, Cut down e Eye-opener*), instrumento destinado a investigar o consumo de álcool por meio de perguntas indiretas (SOKOL; MARTIER; AGER, 1989), observou-se que a porcentagem de mulheres que ingeriram bebidas alcoólicas durante a gestação variou de 18,2% a 23% (FABRI; FURTADO; LAPREGA, 2007; FONTOURA, 2009; FREIRE et al., 2005; SBRANA et al., 2016). Estudos realizados em outras localidades brasileiras também revelaram proporções elevadas de consumo de álcool em algum momento da gestação. Observa-se, entretanto, que tal consumo parece estar diminuindo. No estado do Rio de Janeiro, por exemplo, observou-se que 40,6% das gestantes atendidas em uma maternidade pública relataram consumir álcool durante a gestação (MORAES; REICHENHEIM, 2007). Outro estudo realizado no estado de São Paulo, observou que 33,3% das gestantes atendidas em uma maternidade pública da cidade de São Paulo consumiam álcool na gestação (MESQUITA; SEGRE, 2009). Rocha et al. (2013) observaram que 16% das gestantes atendidas no Hospital Geral de Fortaleza eram etilistas. Na região sul do Brasil, Silva et al. (2011)

observaram que 2,1% das gestantes em acompanhamento pré-natal na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, abusaram do álcool durante a gestação e 26,3% destas tiveram filhos com baixo peso ao nascer.

A prevalência do consumo de álcool durante a gestação também é elevada em diversos países. Na África do Sul, uma revisão sistemática mostrou que 20 a 43% das gestantes fizeram uso de álcool em algum momento da gestação (CULLEY et al., 2013). Um estudo transversal realizado na Dinamarca mostrou que 35% das gestantes entrevistadas consumiam álcool no início da gestação (IVERSEN et al., 2015). Nos Estados Unidos, uma pesquisa realizada com dados do *Behavioral Risk Factor Surveillance System* (BRFSS) entre 2011 e 2013 observou que 10,2% das gestantes consumiram álcool na gestação (TAN et al., 2015).

O álcool ingerido durante a gestação atravessa a barreira placentária e pode expor o feto a diversas complicações físicas e comportamentais com consequências sérias ao longo da vida. Está relacionado ao aumento dos casos de baixo peso ao nascer, aborto espontâneo, prematuridade e malformações fetais (POPOVA et al., 2016; SBRANA et al., 2016). O termo *Distúrbios do Espectro da Síndrome Alcoólica Fetal* compreende uma série de efeitos decorrentes da exposição materna ao álcool durante a gestação como anomalias estruturais, comportamentais e neurocognitivas fetais, incluindo os diagnósticos de síndrome alcoólica fetal, síndrome alcoólica fetal parcial, defeitos de nascimento relacionados ao álcool, distúrbios neurocomportamentais relacionados à exposição ao álcool (WILLIAMS; SMITH, 2015).

Apesar das diversas evidências científicas sobre os prejuízos fetais relacionados ao consumo de álcool durante a gestação, alguns estudos apresentam resultados controversos. Alguns trabalhos mostram, por exemplo, uma associação entre consumo de álcool durante a gestação e risco reduzido de parto pré-termo e recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (HENDERSON; GRAY; BROCKLEHURST, 2007; KESMODEL; OLSEN; SECHER, 2000; PFINDER et al, 2013). Um estudo de coorte realizado na Dinamarca não encontrou associação entre o consumo maior ou igual a cinco doses de álcool durante a gestação e *déficits* em processos cognitivos como planejamento, organização e autocontrole em crianças de cinco anos de idade (SKOGERBO et al., 2012). Observa-se também que não existe um consenso na literatura sobre a segurança do consumo de álcool durante a gestação em relação à quantidade a ser consumida e ao período gestacional do

consumo. Contudo, autoridades no assunto, incluindo diversos autores, associações médicas e órgãos relacionados à saúde, recomendam que a ingestão de nenhuma quantidade de álcool deve ser considerada segura durante nenhum trimestre da gestação (IVERSEN et al., 2015; WILLIAMS et al., 2015).

Como pode ser observado, o consumo de álcool encontrado no presente estudo é menor quando comparado ao consumo descrito em outros trabalhos. Tal fato pode estar relacionado à maior conscientização das gestantes em relação aos cuidados durante a gestação para evitar prejuízos à saúde do bebê. O fato de estarem vivenciando uma gestação de alto risco pode gerar cautela e medo de exposição do embrião/feto a outros fatores de risco, o que pode ter contribuído para o resultado encontrado. Todavia, deve-se atentar para o viés do método empregado no estudo para obtenção das informações. Os resultados obtidos por meio de autorrelato podem subestimar o consumo por receio das entrevistadas de admitirem tal consumo, pelo viés de recordação e até por medo de perderem a guarda da criança (LANGE et al., 2014). Métodos com maior validade, como a detecção de metabólitos em fluidos biológicos, por exemplo, são mais confiáveis para estimar a prevalência do consumo de álcool. Um estudo realizado para comparar métodos empregados para estimar a prevalência da exposição pré-natal ao álcool revelou que a exposição ao álcool encontrada pela detecção de metabólitos no mecônio, método útil para detectar a exposição ao álcool no segundo e no terceiro trimestre, foi quatro vezes maior do que a revelada por meio de entrevista (LANGE et al., 2014).

É de extrema importância que os profissionais de saúde conheçam o perfil de exposição ao álcool durante a gestação para que possam intervir orientando as gestantes sobre a necessidade de mudanças de comportamento, evitando a exposição do embrião/feto a riscos e comorbidades. Uma revisão sistemática e metanálise realizada com o objetivo de verificar as comorbidades e causas de morte em indivíduos com Distúrbios do Espectro da Síndrome Alcoólica Fetal, que incluiu estudos publicados até o ano de 2012, identificou 428 comorbidades, sendo as mais prevalentes: anormalidades no sistema nervoso periférico, transtornos de conduta, transtorno receptivo de linguagem, otite média crônica e distúrbios de linguagem expressiva (POPOVA et al., 2016). A alta prevalência de comorbidades relacionadas à exposição pré-natal ao álcool reforça a necessidade do reconhecimento de tal exposição como um problema global de saúde pública e da adoção de medidas intervencionistas pelos profissionais de saúde.

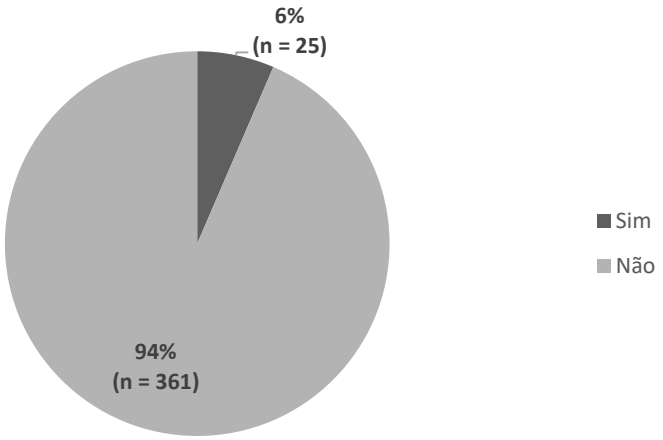

Figura 5. Distribuição do consumo de álcool entre as gestantes de alto risco incluídas no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386).

4.4.2. Consumo de cigarro (tabaco)

Como mostra a Figura 6, a proporção de mulheres que relataram fumar cigarros durante a gestação foi de 8,8% (n = 34), enquanto 7,3% (n =28) das entrevistadas declararam ter interrompido o hábito no período gestacional. Entre as mulheres que fumaram durante a gestação, 14 eram pacientes do AMIGO, 4 do AENDOB, 4 do AMEFE, 7 do AHIG e 5 do APREM. Entre aquelas que pararam de fumar durante a gestação, 6 eram atendidas no AMIGO, 3 no AENDOB, 6 no AMEFE, 7 no AHIG e 6 no APREM. Não foram encontradas evidências de diferenças entre as frequências de consumo de cigarro (tabaco) pelas gestantes atendidas em cada ambulatório (X^2 = 14,11; p = 0,08). Conforme já descrito anteriormente, várias gestantes atendidas em um ambulatório são concomitantemente atendidas em outros por apresentarem comorbidades que são tratadas em outro(s) ambulatório(s). Assim, o perfil das gestantes atendidas nos diferentes ambulatórios pode apresentar semelhanças, contribuindo para que os padrões de consumo de cigarro (tabaco) em cada um também sejam semelhantes.

Estudos brasileiros apontam resultados semelhantes aos observados no presente trabalho, como em outra pesquisa realizada no município de Ribeirão Preto

– SP, na qual observou-se que 10,6% das gestantes entrevistadas fumaram durante a gestação e 7,4% interromperam o hábito (FONTOURA, 2009). Similarmente, no estado do Ceará, 11,6% das gestantes atendidas no Hospital Geral de Fortaleza entre 2006 e 2007 fumaram no período gestacional (ROCHA et al., 2013). No Rio de Janeiro, um estudo desenvolvido com gestantes atendidas em uma maternidade pública no período de 1999 a 2006 observou menor proporção, 5,5% das mulheres fumaram em algum momento durante a gestação (FREIRE; PADILHA; SAUNDERS, 2009), ao passo que um trabalho realizado em seis capitais brasileiras (Manaus, Fortaleza, Salvador, Rio de Janeiro, São Paulo e Porto Alegre) encontrou maior taxa, 17,5% das gestantes participantes consumiram cigarros durante a gestação (KROEFF et al., 2004).

Um dado interessante encontrado neste estudo é que o diagnóstico de tabagismo foi observado em apenas 35,3% (n = 12) dos prontuários das gestantes que declararam fumar durante a gestação e o de ex-tabagista em apenas 7,1% (n = 2) dos prontuários daquelas que declararam a interrupção do hábito durante a gravidez. Este fato pode estar relacionado ao receio que as gestantes sentem de assumir frente ao profissional médico a responsabilidade de estar colocando em risco a saúde do filho, podendo-se sugerir que as mesmas já teriam conhecimento prévio sobre tais riscos.

O consumo de tabaco vem diminuindo nos últimos anos em diversos países. De acordo com o *Behavioral Health Trends in the United States: Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health*, 20,8% dos americanos com idade maior ou igual a doze anos são fumantes de tabaco. No período entre 2002 e 2008, a taxa era de 24 a 26%. Na maior parte dos países ocidentais, a prevalência do consumo de cigarros tem diminuído particularmente na gestação nos últimos anos (LAURIA; LAMBERT; GRANDOLFO, 2012). Dados do *Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS)*, um programa do Estados Unidos para monitorar os riscos associados à gestação, mostram uma redução da prevalência do consumo de cigarros durante a gestação de 15,2% para 13,8% entre os anos 2000 e 2005 (MURIN; RAFII; BILELLO, 2011). De acordo com o *Healthy People – 2020* (OFFICE OF DISEASE PREVENTION AND HEALTH PROMOTION - ODOHP, 2016), outra iniciativa do governo dos Estados Unidos para promover a saúde que busca identificar riscos à mesma e define objetivos para reduzi-los, houve um aumento na proporção de gestantes que deixaram de fumar durante a gestação de 14,2% para 18,9% entre os

anos 1998 e 2010. Estudos epidemiológicos europeus mostram que a prevalência de consumo de tabaco por gestantes europeias varia de 14% a 38% e que houve uma redução de cerca de 3% no período de 2004 a 2010 (BRION et al., 2010; DUIJTS et al., 2012; LANGLEY et al., 2012; RUCKINGER et al., 2010; TIESLER et al., 2011).

A mistura gasosa produzida pelo fumo do tabaco apresenta cerca de 5.000 substâncias químicas (TALHOUT et al., 2011). Dentre estas, a nicotina e o monóxido de carbono (CO) são as principais responsáveis pelos danos fetais. A nicotina causa vasoconstricção dos vasos do útero e da placenta, reduzindo o fluxo sanguíneo e a oferta de oxigênio e nutrientes ao feto causando prejuízos ao seu desenvolvimento. Adicionalmente, o CO apresenta maior afinidade pela hemoglobina materna e fetal do que o oxigênio impedindo sua ligação e causando hipóxia tecidual. Consequentemente, ocorre um aumento da eritropoiese, da hiperviscosidade sanguínea, do risco de infarto cerebral no neonato e desempenho prejudicado da placenta (LEOPERCIO; GIGLIOTTI, 2004).

A exposição ao tabaco durante a gestação tem sido associada ao baixo peso ao nascer, parto pré-termo, morte perinatal, problemas no desenvolvimento do sistema nervoso, síndrome da morte súbita do bebê e função pulmonar reduzida (TIESLER; HEINRICH, 2014). Estudos mostram que filhos de mães expostas ao tabaco durante a gestação apresentam maior risco de desenvolvimento de obesidade, problemas comportamentais, cardiovasculares e respiratórios na infância e na adolescência, incluindo diabetes *mellitus* tipo 2, obesidade, hipertensão, asma, bronquite, dentre outros (BANDERALI et al., 2015; HOGBERG et al., 2012; HOLLAMS et al., 2014; INO, 2010;).

Alguns estudos revelam que a interrupção do ato de fumar no primeiro trimestre da gestação pode prevenir os efeitos deletérios do tabaco ao feto, havendo redução na proporção de partos prematuros, baixo peso ao nascer, restrição do crescimento e complicações gestacionais (LUMLEY et al., 2009; MAINOUS; HUESTON et al., 1994; MCCOWAN et a., 2009; OKAH et al., 2007). Entretanto, embora a cessação do tabagismo no início da gestação traga maiores benefícios para o desenvolvimento fetal, a interrupção do consumo de tabaco em qualquer momento da gravidez tem importante impacto na saúde familiar (LEOPERCIO; GIGLIOTTI, 2004).

Pesquisas também demonstram que a quantidade de cigarros consumida é diretamente proporcional aos danos fetais. BERNSTEIN et al. (2005) observaram um

déficit de 111 gramas no peso dos conceptos de mães que fumavam de um a cinco cigarros, de 175 gramas quando o consumo era de seis a dez cigarros e de 236 gramas quando era acima de dez cigarros ao dia. Há evidências de que não só a cessação, mas a diminuição do consumo ao longo da gestação também pode aumentar o peso dos recém-nascidos e diminuir a mortalidade neonatal (PATTENDEN et al., 2006).

Alguns fatores socioeconômicos, demográficos e gestacionais podem estar associados à manutenção do hábito de fumar durante a gestação. Segundo Phelan (2014), mulheres com menos de 25 anos de idade, brancas não latinas, com baixo nível de escolaridade, solteiras, com gestação não planejada e primigestas apresentam maior probabilidade de não abandonarem o fumo no período gestacional.

O consumo de tabaco durante a gestação deve ser visto como um problema de saúde pública que compromete não só o sistema de saúde, mas também a economia da sociedade (GALÃO et al., 2009; TIESLER; HEINRICH, 2014). Cessar ou diminuir o hábito de fumar em qualquer momento da gestação é fundamental para melhorar o desenvolvimento fetal (PHELAN, 2014). A intervenção ativa dos profissionais de saúde orientando as gestantes a fim de reduzir tal hábito é de extrema importância. Segundo Campbell e Murphy (2009), a orientação médica aumenta as taxas de abandono ao fumo no período gestacional em até 3%. Em um estudo recente realizado em Israel, O'Keeffe et al. (2016) observaram que 39% das gestantes participantes aderiram às recomendações feitas por profissionais de saúde sobre mudanças de estilo de vida durante a gestação, cessando o consumo de tabaco e álcool.

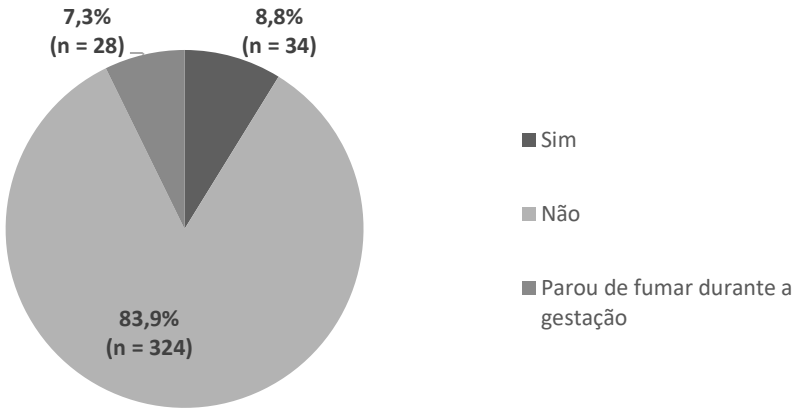

Figura 6. Distribuição do consumo de cigarro (tabaco) entre as gestantes de alto risco incluídas no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386).

4.4.3. Consumo de cafeína

A cafeína, substância psicoativa mais popular mundialmente (NAWROT et al., 2003), está presente em diversos alimentos como café, chá, refrigerantes, chocolate, produtos que contêm cacau e em medicamentos. Tem como sua principal fonte o café, uma das bebidas mais consumidas entre os mais diversos povos (HIGDON; FREI, 2006).

A cafeína atravessa facilmente a barreira placentária e pode acumular-se nos tecidos fetais, uma vez que tanto a placenta quanto o feto não possuem a enzima responsável pelo seu metabolismo (CHEN et al., 2014). Adicionalmente, a meia-vida da substância é aumentada e seu *clearance* é retardado durante a gestação pelo fato de seu metabolismo diminuir do primeiro ao terceiro trimestre, expondo o feto a concentrações elevadas. Níveis elevados de cafeína podem diminuir a perfusão sanguínea materna nos espaços intervilositários da placenta, prejudicando o suprimento adequado de nutrientes ao feto, podendo culminar em restrição do crescimento fetal (CHEN et al, 2014).

De fato, vários estudos associam o consumo de cafeína na gestação à redução do crescimento fetal, prematuridade, restrição de crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer, aborto espontâneo e malformações (CHEN et al., 2014; HOYT et al, 2014; PACHECO et al, 2007; VIK et al., 2003). Todavia, resultados de outros

trabalhos são controversos. Adams, Kelsberg e Safranek (2016), por exemplo, observaram que reduzir o consumo diário de cafeína para 180 mg após a décima sexta semana de gestação não afeta o peso ao nascer. Aliado a isso, observaram que o consumo de 300 mg ou mais de cafeína diariamente não reduz significativamente o peso ao nascer quando comparado ao consumo de nenhuma quantidade. Corroborando tais resultados, um estudo duplo cego realizado na Dinamarca não encontrou associação entre a redução do consumo de cafeína na gestação e o baixo peso ao nascer e a duração da mesma (BECH et al., 2007). Tais inconsistências entre os resultados podem estar relacionadas às metodologias utilizadas em cada estudo, com destaque para as dificuldades de mensurar a ingestão de cafeína, e a outros fatores clínicos que podem enviesar os resultados.

Apesar dos resultados controversos de vários estudos sobre os efeitos da cafeína no período gestacional, a OMS recomenda um consumo diário de cafeína de até 300 mg na gestação (WHO, 2002b). O ACOG (2010) e diversos estudos recentes recomendam que o consumo não ultrapasse 200 mg ao dia (GREENWOOD et al., 2014).

Conforme mostra a Figura 7, mais da metade das gestantes participantes deste estudo, 233 (60,4%), consumiram café durante a gestação. Dentre estas, 224 (96,1%) consumiram até 200 mg de cafeína ao dia, o que equivale a aproximadamente 380 mL de café de acordo com o *Committee on Toxicity of Chemicals in Food Consumer Products and the Environment* (2001), enquanto 9 (3,9%) tiveram um consumo diário acima de 200 mg (Figura 8). O consumo diário médio foi de 65 mL, o que corresponde a cerca de 26,3 mg de cafeína ao dia. Os números de gestantes que consumiram café durante a gestação atendidas no AMIGO, AENDOB, AMEFE, AHIG e APREM foram 51, 45, 52, 43 e 42 respectivamente. Não foram encontradas evidências de diferenças entre as frequências de consumo em cada ambulatório ($X^2 = 9,90$; $p = 0,06$). Conforme já descrito anteriormente, o perfil das gestantes atendidas nos diferentes ambulatórios pode apresentar semelhanças, contribuindo para que os padrões de consumo de café em cada um também sejam semelhantes.

Estudos realizados no Brasil e em outros países mostram elevadas prevalências de consumo de cafeína na gestação. Em um estudo descritivo realizado em Portugal, observou-se que 75,86% das gestantes consumiram café (PEDROSO; VAZ, 2015). Fontoura (2009) observou que 97% das gestantes entrevistadas em um estudo transversal no município de Ribeirão Preto – SP consumiram cafeína durante a gestação por meio da ingestão de café, chá, refrigerante e/ou chocolate. Em outro

estudo descritivo brasileiro realizado no município do Rio de Janeiro - RJ, Pacheco et al. (2008) encontraram que 96% das gestantes consumiram algum alimento fonte de cafeína durante o primeiro trimestre gestacional, bem como observaram que 8,3% destas consumiram até 300 mg de cafeína ao dia.

Faz-se necessário considerar que, no presente estudo, a investigação considerando apenas o consumo de café pode ter subestimado o número de mulheres que consumiram cafeína, assim como a quantidade consumida. Ademais, a quantidade referida em número de xícaras pode variar devido à falta de padronização da medida. Também não se pode deixar de mencionar que a variação da concentração de cafeína nos diferentes tipos de café contribui para dificultar a medida da quantidade diária consumida da substância.

Tendo em vista os possíveis riscos que a cafeína pode desencadear no período gestacional, é de extrema importância que os profissionais de saúde monitorem seu consumo durante a gestação.

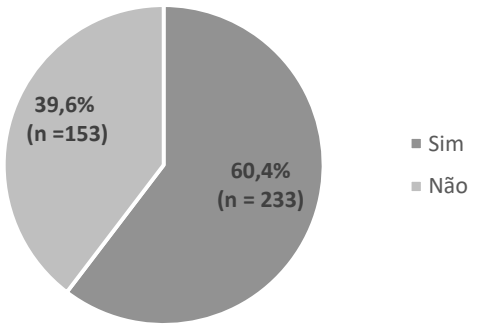

Figura 7. Distribuição do consumo de café entre as gestantes de alto risco incluídas no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386).

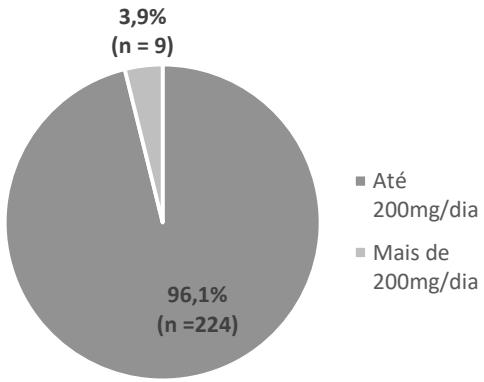

Figura 8. Distribuição da quantidade de cafeína consumida entre as gestantes de alto risco incluídas no estudo que ingeriram café no período gestacional. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 233).

4.4.4. Consumo de adoçantes

Os dados encontrados no presente estudo revelam que 14,2% das gestantes entrevistadas fizeram uso de algum tipo de adoçante durante a gestação. Foram encontradas evidências de diferença na prevalência de consumo de adoçantes pelas gestantes entre os cinco ambulatórios ($X^2 = 84,11$; $p < 0,05$), havendo maior chance de uso pelas mulheres atendidas no AENDOB quando comparadas àquelas atendidas no AMIGO (OR = 30,31; IC95% = 6,99; 131,59), no AMEFE (OR = 18,32; IC95% = 5,34; 62,87), no AHIG (OR = 10,11; IC95% = 3,96; 25,74) e no APREM (OR = 8,89; IC95% = 3,48; 22,74). Essa diferença pode ser justificada uma vez que 76,4% (n = 42) das entrevistadas que consumiram adoçantes eram diabéticas e 32,8% (n = 18) eram obesas ou apresentavam sobrepeso, condições mais frequentes entre as gestantes atendidas no AENDOB (Tabela 5). A sacarina e o ciclamato de sódio foram os mais utilizados, sendo consumidos por 45,5%, a sucralose por 32,7%, a estévia por 5,5% e o aspartame por 1,8%. Entre as consumidoras de adoçante, 76,4% (n = 42) eram diabéticas e 32,8% (n = 18) eram obesas ou apresentavam sobrepeso. Adicionalmente, entre as gestantes que não declararam o uso de adoçantes, 31 relataram fazer uso de alimentos e/ou bebidas *diet/light* as quais podem conter adoçantes.

Um estudo realizado no município de Ribeirão Preto - SP encontrou consumo menos frequente, 2,3% das gestantes consumiram adoçantes durante a gestação, sendo que 43,7% utilizaram aspartame e 31,3% ciclamato de sódio e sacarina (FONTOURA, 2009). O consumo mais frequente no presente estudo pode estar relacionado ao fato de que a população deste estudo foi composta por gestantes de alto risco e possuía representantes diabéticas, com sobrepeso e obesas, ao passo que a população do estudo citado anteriormente era constituída por gestantes de baixo risco.

Nota-se também que foram utilizados outros tipos de adoçante, tais como estévia e sucralose, não observados previamente no estudo anterior (FONTOURA et al., 2009).Tal fato pode estar relacionado ao aumento da disponibilidade de informações sobre a relação risco/benefício do uso de tais substâncias atualmente, tendo em vista que foram lançadas recentemente em comparação com as demais, proporcionando maior segurança aos profissionais de saúde para indicar o uso,

principalmente em relação à sucralose cujos estudos mostram elevado perfil de segurança (BRUSICK et al., 2010). Ademais, pode-se pensar também na maior oferta de tais produtos no mercado atualmente. Outros estudos brasileiros com gestantes de baixo risco também encontraram prevalências de consumo de adoçante menores, 4,8% (COTTA et al., 2009) e 8% (COSTA; PAULINELLI; FORNES, 2010).

Os adoçantes são substitutos naturais ou artificiais do açúcar, conferindo sabor doce aos alimentos com menor número de calorias por grama. São compostos por substâncias edulcorantes e por um agente de corpo responsável por fornecer durabilidade, boa aparência e textura ao produto final (TORLONI et al., 2007). Seu uso é bastante disseminado entre a população devido às mudanças de comportamento existentes atualmente na sociedade que buscam por padrões estéticos associados ao baixo peso corporal, além de serem utilizados para o controle de condições clínicas como obesidade, sobrepeso e diabetes com a finalidade de perda de peso e/ou controle da ingestão de açúcar (SAUNDERS et al., 2010; SHANKAR et al., 2013;). O uso destas substâncias no período gestacional, muitas vezes, faz-se necessário devido a condições clínicas das gestantes.

A segurança sobre o uso de adoçantes na gestação é controversa. Enquanto alguns trabalhos não associam o uso a efeitos teratogênicos e riscos fetais (JENSEN; KAMBY, 1982; KLINE et al., 1981; LONDON, 1988;) outros sugerem riscos de carcinogênse em animais (SOFFRITTI et al., 2006, 2007), de parto prematuro (ENGLUND-OGGE et al., 2012; HALLDORSSON et al., 2010), de distúrbios metabólicos, sobrepeso, doenças alérgicas e inflamatórias em longo prazo nos filhos de mães que consomem adoçantes no período gestacional (ARAUJO; MARTEL, KEATING, 2014; AZAD et al., 2016; MASLOVA et al., 2013). Dois grandes estudos de coorte realizados recentemente na Dinamarca, por exemplo, encontraram que filhos de mães que consumiram refrigerantes adoçados com adoçantes no período gestacional apresentaram maior proporção de casos de asma e rinite alérgica aos 18 meses e aos sete anos de vida, quando comparados aos demães que consumiram apenas refrigerantes adoçados com açúcar (MASLOVA et al., 2013) e maior risco de parto prematuro (HALLDORSSON et al., 2010).

Para direcionar o uso de tais substâncias na gestação, tal como ocorre com os medicamentos, os adoçantes recebem uma classificação de risco para uso na gestação pela FDA com base em estudos experimentais realizados com animais e em estudos observacionais realizados com humanos.

A sacarina, adoçante mais utilizado pelas gestantes deste estudo, é o adoçante artificial mais utilizado mundialmente (SAUNDERS et al., 2010). Estudos com animais e humanos mostram que a sacarina atravessa a barreira placentária e pode acumular-se no concepto (COHEN-ADDAD et al., 1986; TORLONI et al., 2007). Não foi observada associação entre aumento da incidência de malformações em abortos espontâneos de mulheres que consumiram a substância no período gestacional (FRITZ; HESS, 1968; KLINE, 1981; LONDON, 1988; PITKIN et al., 1971). Apesar de seu uso ter sido banido nos Estados Unidos na década de 1980 devido a estudos animais sugerindo associação à incidência de câncer, estudos clínicos recentes não observaram tal associação em humanos (SHANKAR et al., 2013). Seu uso está aprovado durante a gestação pelo FDA, sendo classificada na categoria de risco C. A Sociedade Brasileira de Diabetes também aprova seu consumo com moderação na gestação (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

Junto à sacarina, o ciclamato de sódio também foi utilizado pela maioria das participantes deste estudo. Isso pode ser justificado pelo fato de grande parte dos produtos disponíveis no mercado apresentarem concomitantemente em suas formulações as duas substâncias. Seu uso é associado à sacarina para atenuar o sabor residual desagradável desta (TORLONI et al., 2007). O ciclamato foi retirado do mercado norte-americano na década de 1970 devido a estudos evidenciando potencial carcinogênico em animais (SHANKAR et al., 2013). Outros estudos, entretanto, apontam que tal achado não é observado em humanos (TORLONI et al., 2007). Não existem estudos controlados avaliando os possíveis efeitos do ciclamato sobre o feto (TORLONI et al., 2007), logo sua classificação de risco de acordo com a FDA é C.

A sucralose foi descoberta na década de 1970 e seu uso foi aprovado pela FDA em 1998. Diversos estudos têm demonstrado que a substância apresenta um ótimo perfil de segurança podendo ser utilizada inclusive por crianças e gestantes (SHANKAR et al., 2013). Não há evidências de potencial carcinogênico e genotóxico. Além disso, como é absorvida em quantidades insignificantes pelo trato gastrointestinal, apresenta pouca reatividade e acúmulo em humanos e em modelos animais, podendo ser utilizada em longo prazo com segurança (BRUSICK et al., 2010). Também não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento fetal em modelos animais (KILLIE et al., 2000). Sua classificação de risco de acordo com o

FDA é B. No Brasil, seu uso com moderação é aprovado pela Sociedade Brasileira de Diabetes durante a gestação (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

Apesar do consumo de sucralose ter sido elevado no presente estudo, 32,7% das gestantes utilizaram este adoçante, seu uso foi menor que o de sacarina/ciclamato, relatado por 45,5% das gestantes. Apesar de os riscos associados à sucralose serem menores de acordo com a FDA, pode-se sugerir que fatores como o maior preço do produto e falta de conhecimento sobre a disponibilidade do mesmo no mercado, tendo em vista que a sacarina/ciclamato são mais populares, e sobre os menores ricos associados podem ter contribuído para o menor consumo.

Não existem estudos em humanos avaliando o risco do uso de estévia, um adoçante natural extraído da planta *Stevia Rebaudiana Bertoni,* durante a gestação. Estudos em animais revelam não haver efeitos adversos no desenvolvimento fetal e na fertilidade (MORI et al., 1981; YODYINGYUAD; BUNYAWONG, 1991). Sua classificação de risco de acordo com o FDA é C e, apesar da escassez de estudos avaliando sua segurança (SAUNDERS et al., 2010), seu uso está aprovado nos Estados Unidos desde 1995 (BRIGGS; FREEMAN; YAFFE, 2015). No Brasil, seu uso é permitido desde 1986, sendo aprovado para consumo com moderação na gestação pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016). É importante destacar que pelo fato da substância ser de origem natural, pode-se ter a ideia equivocada de que seu consumo seja isento de prejuízos à saúde. Assim como ocorre com os demais adoçantes, seu uso deve ser feito com cautela e com orientação profissional.

O aspartame foi descoberto em 1965 e seu uso foi liberado pelo FDA em 1981. Alguns estudos sugerem que o consumo no período gestacional apresenta riscos mínimos (FRANZ, 1986; LONDON, 1988; STUTERVANT, 1985). A principal preocupação em relação à segurança de sua utilização na gravidez está relacionada aos possíveis efeitos causados pelo acúmulo de seus metabólitos no organismo (SAUNDERS et al., 2010; TORLONI et al., 2007). Após sua absorção, o aspartame é metabolizado em metanol, aspartato e fenilalanina. O acúmulo de metanol poderia causar acidose e toxidade ocular em consequência de sua degradação a ácido fórmico e formaldeído. Todavia, a quantidade necessária de aspartame para desencadear tal efeito é bastante elevada (2000 mg/kg) (STEGINK et al., 1981; WAISBREN; LEVY, 1990). A insegurança em relação ao acúmulo de aspartato se deve ao risco associado de necrose hipotalâmica em estudos animais (STEGINK,

1987; STUTERVANT, 1985). Contudo, há evidências de que o aminoácido não se acumula nos tecidos fetais (STUTERVANT, 1985). Por fim, a fenilalanina pode acumular-se em mulheres com fenilcetonúria, doença caracterizada pela ausência da enzima hepática fenilalanina-hidroxilase responsável por converter a fenilalanina em tirosina. O excesso de fenilalanina pode atravessar a barreira placentária e é potencialmente tóxica para o tecido cerebral do feto (SAUNDERS et al., 2010; TORLONI et al., 2007). Assim, gestantes com fenilcetonúria devem evitar o consumo de aspartame. A classificação de risco do aspartame segundo a FDA é B para as gestantes de forma geral e C para aquelas que apresentam fenilcetonúria. A Sociedade Brasileira de Diabetes aprova seu uso com moderação durante a gravidez (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

O uso de adoçantes no período gestacional deve ser feito com cautela, sob orientação de profissionais de saúde, respeitando a recomendação de ingestão diária aceitável a fim de minimizar riscos potenciais ao feto e com a finalidade de controlar condições clínicas das gestantes que requerem tal uso.

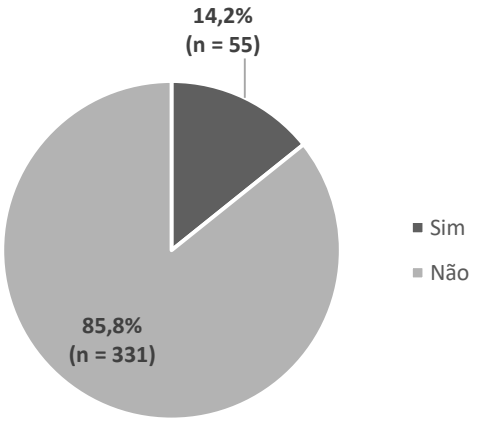

Figura 9. Distribuição do consumo de adoçantes entre as gestantes de alto risco incluídas no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386).

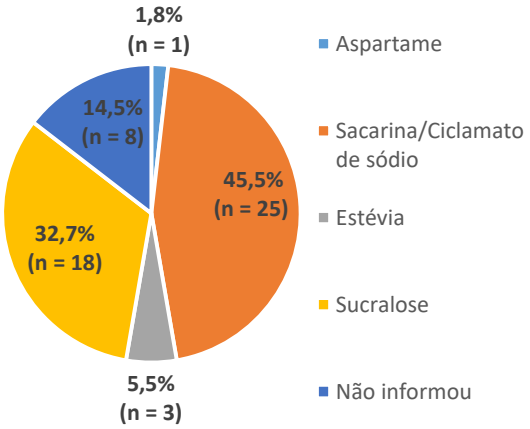

Figura 10. Distribuição dos tipos de adoçantes consumidos pelas gestantes de alto risco incluídas no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 55).

4.4.5. Uso de tintura capilar/produtos químicos capilares

Como mostra a Figura 11, o uso de tintura capilar e/ou produtos químicos capilares, descritos principalmente como relaxantes capilares, durante o período gestacional foi relatado por 9,6% (n = 37) das gestantes. Dentre estas, 14 mulheres eram atendidas no AMIGO, 8 no AENDOB, 2 no AMEFE, 5 no AHIG e 8 no APREM. Entre as 349 mulheres que não relataram o uso de tais produtos, 62,2% (n = 217) declararam ter interrompido a prática após a descoberta da gestação, o que corresponde a uma proporção de 56,2% do número total de participantes do estudo, sendo 43 atendidas no AMIGO, 52 no AENDOB, 40 no AMEFE, 46 no AHIG e 36 no APREM. Não foram encontradas evidências de diferenças entre as frequências de uso de tintura capilar/produtos químicos capilares pelas gestantes atendidas em cada ambulatório (X^2 = 15,03; valor p = 0,06). Conforme já mencionado anteriormente, o perfil das gestantes atendidas nos diferentes ambulatórios pode apresentar semelhanças, contribuindo para que os padrões de uso de tintura capilar/produtos químicos capilares em cada um também sejam semelhantes.

Os riscos associados ao uso de tais produtos no período gestacional têm sido tema de discussão. Algumas substâncias químicas presentes na composição desses cosméticos, como compostos nitrogenados, amônia, peróxido de hidrogênio, corantes e chumbo têm sido relacionadas ao desenvolvimento de câncer em modelos animais (HOLLY et al., 2002; LA VECCHIA; TAVANI, 1995). O sistema nervoso fetal ainda em formação, apresentando rápido crescimento e divisão celular, pode se tornar vulnerável a tais substâncias que podem atravessar a barreira placentária (HOLLY et al., 2002). Na literatura científica, não há um consenso sobre o assunto, pois alguns estudos não associam o uso de tais produtos no período gestacional ao desencadeamento de problemas fetais, principalmente carcinogênicos e mutagênicos, enquanto outros estudos sugerem tal relação.

Dois estudos caso-controle foram realizados nos Estados Unidos para investigar a associação entre tumor cerebral (HOLLY et al., 2002) e tumor de *Wilms*, um tumor renal maligno (OLSHAN et al., 1993), e a exposição materna a tintura capilar e a outros produtos químicos capilares. Em nenhum dos dois trabalhos foram encontradas evidências consistentes de associação entre a exposição materna aos

produtos químicos e risco aumentando de tumor cerebral (HOLLY et al., 2002) e tumor de *Wilms* (OLSHAN et al., 1993).

Estudos mais recentes, entretanto, mostram resultados opostos. Uma revisão sistemática realizada recentemente para identificar fatores de risco associados ao início e à progressão de tumores cerebrais primários, com estudos publicados até 2010, observou aumento do risco de início de tumores cerebrais associado à exposição materna a tintura capilar durante a gestação (QUACH et al., 2016). Um estudo caso-controle multicêntrico realizado na Itália, observou um risco duas vezes maior de neuroblastoma, tumor extracranial mais comum na infância (SPIX et al., 2006), em filhos de mães expostas a tintura capilar no período gestacional. O risco foi ainda maior em crianças com idade entre 0 e 17 meses (PARODI et al., 2014). No Brasil, outro estudo caso-controle realizado em 13 estados brasileiros para investigar a associação entre a exposição materna a tintura capilar e produtos para alisamento capilar observou risco aumentado de leucemia linfocítica aguda em crianças menores de dois anos de idade cujas mães foram expostas a tais produtos no primeiro trimestre da gestação e risco aumentado de leucemia mieloide aguda quando as mães foram expostas a tais produtos durante a amamentação (COUTO et al., 2013).

Sabe-se que o uso de tais produtos por mulheres atualmente é elevado (QUACH et al., 2016). São poucos os estudos que mostram a prevalência de tal uso no período gestacional. Comparando os resultados deste estudo com uma pesquisa prévia realizada no município de Ribeirão Preto - SP, observa-se que houve uma diminuição do uso. Fontoura (2009) observou que 15,9% das gestantes entrevistadas em seu estudo fizeram uso de tintura capilar durante a gestação. No presente estudo, 9,6% das gestantes relataram o uso. Pode-se sugerir que houve maior conscientização das gestantes em relação aos riscos da utilização de tais produtos devido, por exemplo, a maior orientação por parte dos profissionais de saúde envolvidos com o pré-natal. Percebe-se tal conscientização principalmente quando se observa que 56,2% das entrevistadas declararam ter interrompido o uso depois da descoberta da gestação. Por outro lado, é importante considerar que até o momento da descoberta da gestação, o uso pode ter ocorrido e colocado em risco a saúde fetal.

Tendo em vista que não existe um consenso em relação aos riscos associados à utilização de tintura capilar e/ou produtos químicos capilares durante o período gestacional e que muitos estudos sugerem riscos à saúde fetal (COUTO et al., 2013; PARODI et al., 2014; SPIX et al., 2006) é importante ter cautela. A

Sociedade Brasileira de Dermatologia não recomenda a utilização de produtos químicos capilares durante a gestação, bem como durante a amamentação, pois não há estudos que garantem a segurança do uso nestes períodos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2010). O planejamento da gestação fazendo com que a mulher interrompa o uso já antes de engravidar, evitando a exposição fetal no início da gestação, associado à orientação dos profissionais de saúde com intuito de conscientizar as gestantes sobre os riscos ao feto podem ser boas medidas para prevenir tais riscos. Neste estudo, dentre as mulheres que interromperam o uso durante a gestação (n = 217), 134 não planejaram a gestação. Esse dado pode sugerir que mesmo com a maior a conscientização dessas mulheres sobre os riscos ao feto interrompendo o uso dos produtos, pode ter ocorrido exposição antes da descoberta da gestação.

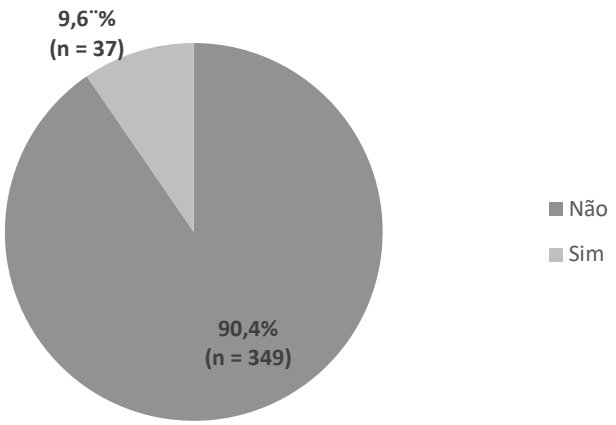

Figura 11. Distribuição do uso de tintura capilar/produtos químicos capilares entre as gestantes de alto risco incluídas no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386).

4.4.6. Prática de exercícios físicos

Como apresentado na Figura 12, 9,3% (n = 36) das participantes deste estudo praticaram algum tipo de exercício físico durante a gestação. Dentre estas, 9 eram atendidas no AMIGO, 11 no AENDOB, 5 no AMEFE, 5 no AHIG e 6 no APREM –

dados não mostrados na figura. Não foram encontradas evidências de diferenças entre as frequências de prática de exercícios físicos pelas gestantes atendidas em cada ambulatório ($X^2 = 3,29$; $p = 0,51$). Conforme já mencionado anteriormente, o perfil das gestantes atendidas nos diferentes ambulatórios pode apresentar semelhanças, contribuindo para que os padrões de prática de exercícios físicos em cada um também sejam semelhantes.De acordo com a Figura 13, dentre aquelas que praticavam exercícios físicos, 77,8% (n = 28) relataram fazer caminhada, 8,3% (n= 3) hidroginástica, 5,5% (n = 2) pilates, 5,5% (n = 2) musculação, e 2,8% (n = 1) outras atividades. Quanto à frequência da prática dos exercícios, a maior parte das gestantes, 52,8% (n = 19), praticavam três ou mais vezes por semana, sendo que 47,2% (n = 17) praticavam até duas vezes por semana - dados não mostrados na figura.

Define-se como atividade física qualquer movimento corporal voluntário produzido pelos músculos esqueléticos o qual resulta em gasto energético maior do que o gasto em repouso, incluindo diversas atividades, como trabalho, locomoção, afazeres domésticos, atividades recreativas e o exercício (WHO, 2004). O exercício físico, em contrapartida, é caracterizado como toda atividade física estruturada, planejada e repetitiva que tem por objetivo a melhoria da saúde e a manutenção de um ou mais componentes da aptidão física, representando uma subcategoria da atividade física (CASPERSEN, POWELL, CHRISTENSON, 1985). Ambos os fatores podem influenciar na evolução da gestação, bem como nos desfechos materno-fetais.

Por muitos anos, pensou-se que o exercício físico pudesse promover resultados adversos ao feto, como o parto pré-termo ou restrições no crescimento fetal (DAVIES et al., 2003). A partir da década de 1990, começaram a surgir mudanças em relação às recomendações de atividades físicas durante a gestação, que passou a ser estimulada e até mesmo indicada pelos guias e protocolos do ACOG (NASCIMENTO et al., 2014). Em 2002, o ACOG reconheceu a prática de atividade física na gestação como uma atividade segura, indicada para todas as gestantes saudáveis (ACOG, 2002). Foi, então, elaborado um guia estabelecendo as contraindicações absolutas e relativas para a prática de exercícios por gestantes e algumas recomendações a respeito de tal prática. Alguns exemplos de contraindicações absolutas são: doença miocárdica descompensada, insuficiência cardíaca congestiva, tromboflebite, embolia pulmonar recente, doença infecciosa aguda, risco de parto prematuro, sangramento uterino, isoimunização grave, doença hipertensiva descompensada, suspeita de

estresse fetal e paciente sem acompanhamento pré-natal. Entre as contraindicações relativas encontram-se: hipertensão essencial, anemia, doenças tireoidianas, diabetes mellitus descompensado, obesidade mórbida e histórico de sedentarismo extremo (ACOG, 2002).

De forma geral, o ACOG defende que a prática de exercício físico durante a gravidez deve ser de intensidade moderada, por pelo menos 30 minutos, quase todos os dias, ou mesmo todos os dias. Recomendam-se atividades aeróbicas e/ou de resistência, evitando práticas que aumentem o risco de trauma abdominal, queda ou lesões articulares e podem ser realizadas tanto por mulheres ativas como sedentárias antes de engravidar. No entanto, a indicação da intensidade, duração e frequência e das modalidades de exercícios a serem praticados deve ser definida de acordo com as particularidades de cada mulher (NASCIMENTO et al., 2014; SANTOS et al., 2015).

Diversos estudos mostram não haver evidências de desfechos desfavoráveis para o feto e/ou recém-nascido quando os exercícios físicos são praticados em intensidade leve a moderada (HEGAARD et al., 2007; KASAWARA et al., 2013; NASCIMENTO; SURITA; CECATTI, 2012; STREULING et al., 2011). Dentre os vários benefícios proporcionados pela prática de exercícios físicos na gestação, observam-se o controle do ganho de peso; a melhora do condicionamento físico; a prevenção da incontinência urinária, a redução da incidência de câimbras, edemas e fadiga; a prevenção do diabetes gestacional, da pré-eclâmpsia e de doenças cardiovasculares; a melhora nas condições de irrigação da placenta e do trabalho de parto, melhora dos quadros de depressão e ansiedade (NASCIMENTO et al., 2014).

Apesar dos inúmeros benefícios proporcionados pela prática de exercícios físicos no período gestacional, tal prática ainda é pouco disseminada entre as gestantes. Como observado no presente estudo, outros trabalhos demonstram que pequena proporção das mulheres grávidas realiza exercícios físicos. Na cidade de Ribeirão Preto - SP, Fontoura (2009) observou que 18% das gestantes de baixo risco atendidas pelo SUS praticaram exercícios durante a gestação. Um estudo transversal realizado com gestantes no segundo trimestre gestacional na Cidade de Botucatu - SP revelou que 77% das participantes eram insuficientemente ativas durante a gestação (CARVALHAES et al., 2013). Tavares et al. (2009), em uma coorte com 118 gestantes em Campina Grande – PB, encontraram um reduzido nível de atividade física durante todo o período gestacional o qual chegou ao sedentarismo em 100% da amostra na 32ª semana. Outra pesquisa realizada na região sul do Brasil observou

que apenas 4,7% das gestantes foram classificadas como ativas durante a gestação (DOMINGUES; BARROS; MATIJASEVICH, 2008).

É importante ressaltar que o fato da população deste estudo ser composta por gestantes de alto risco pode ter contribuído para reduzir ainda mais a prática de exercícios físicos durante a gestação, uma vez que muitas apresentavam condições clínicas que contraindicam tal prática. Todavia, aquelas cujas condições de saúde permitem a realização de exercícios físicos devem ser encorajadas a praticá-los.

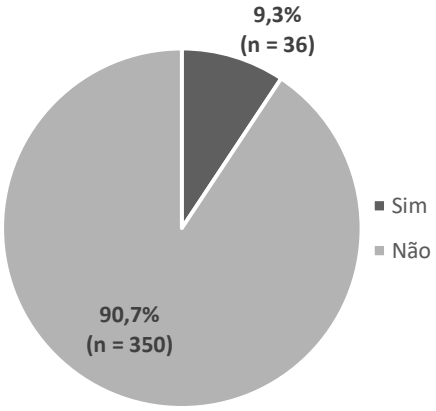

Figura 12. Distribuição da prática de exercícios físicos entre as gestantes de alto risco incluídas no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386).

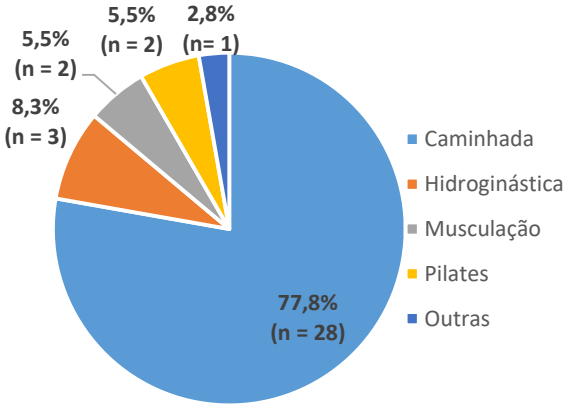

Figura 13. Distribuição dos tipos de exercícios físicos praticados pelas gestantes de alto risco incluídas no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 36).

4.5 Uso de medicamentos e plantas medicinais

4.5.1. Plantas medicinais

Conforme mostra a Figura 14, 26% (n = 100) das gestantes entrevistadas fizeram uso plantas medicinais durante a gestação sob a forma de chá. Entre estas, 16 eram atendidas no AMIGO, 22 no AENDOB, 28 no AMEFE, 16 no AHIG e 18 no APREM. Não foram encontradas evidências de diferenças entre as frequências de uso de plantas medicinais pelas gestantes atendidas em cada ambulatório ($X^2 = 9,45$; valor p = 0,06). Como já citado anteriormente, o perfil das gestantes atendidas nos

diferentes ambulatórios pode apresentar semelhanças, contribuindo para que os padrões de consumo de plantas medicinais em cada um também sejam semelhantes. Em relação aos tipos de plantas medicinais utilizadas, 42% (n = 42) das gestantes consumiram camomila, 35% (n = 35) mate, 32% (n = 32) capim-cidreira, 26% (n = 26) erva-doce e 18% (n = 18) hortelã. Outras plantas medicinais também foram utilizadas. A Tabela 6 mostra as plantas medicinais consumidas, a frequência absoluta e a frequência relativa de gestantes que utilizaram cada planta medicinal.

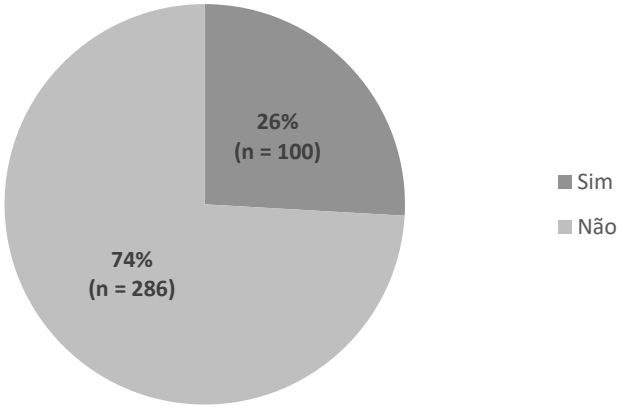

Figura 14. Distribuição do uso de plantas medicinais entre as gestantes de alto risco incluídas no estudo no período gestacional. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386).

Tabela 6. Distribuição do consumo de plantas medicinais entre as gestantes que utilizaram plantas medicinais no período gestacional. Ribeirão Preto, 2014 - 2015 (n = 100).

Planta medicinal (nome vulgar)	**Planta medicinal (nome científico)**	**Gestantes que consumiram a planta medicinal* n (%)**
Camomila	*Matricaria recutita*	42 (42)
Capim-cidreira	*Cymbopogon citratus*	32 (32)
Erva-doce	*Foeniculum vulgare Miller.*	26 (26)
Hortelã	*Mentha piperita*	18 (18)
Boldo	*Coleus barbatus*	2 (2)
Outras		12 (12)

*Cada gestante pode ter utilizado mais de uma planta medicinal.

Segundo o Ministério da Saúde do Brasil, planta medicinal é qualquer espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos (BRASIL, 2009). Estudos realizados em diversas partes do mundo mostram que o consumo de plantas medicinais por gestantes é comum (HALL; GRIFFITHS; MCKENNA, 2011; HOLST et al., 2009; NORDENG et al., 2011). Alguns estudos mostram que a prevalência do consumo varia de 12 a 44% na Austrália (FORSTER et al.,2006; FRAWLEY et al., 2013; KENNEDY et al., 2013; PINN; PALLETT, 2002), de 36 a 58% na Europa (HOLST et al., 2009; NORDENG et al., 2011; NORDENG; HAVNEN, 2004) e pode chegar a 51% na Ásia (RAHMAN et al., 2008). Nos Estados Unidos e no Canadá as prevalências de consumo são estimadas em 6% e 9%, respectivamente (KENNEDY et al., 2013; LOUIK et al., 2010; MOUSSAILLY; ORAICHI, BERARD, 2009).

O consumo de plantas medicinais pela população brasileira, sobretudo na forma de chás, também é comum, inclusive no período gestacional (OLIVEIRA, 2011; PIRES; ARAUJO, 2011). Pontes et al (2009) observaram, em conformidade com o que se encontrou no presente estudo, que 25% das gestantes atendidas na Estratégia Saúde da Família em um município da Paraíba fizeram uso de plantas medicinais durante a gestação. Adicionalmente, o capim-cidreira também esteve entre as plantas mais consumidas, sendo utilizado por 18,7% das participantes do estudo.

Diversas alterações fisiológicas próprias do período gestacional como náuseas, vômitos, anorexia, pirose, constipação intestinal, edema, cãibras, cólicas, enjoos e vertigens causam desconfortos durante a gestação. Muitas vezes, na tentativa de amenizar tais sintomas, as gestantes recorrem ao uso de plantas medicinais, principalmente na forma de chás (SILVA, 2014). Um estudo multinacional revelou que gripes, resfriados, náuseas, problemas relacionados ao sono, constipação e preparação para o parto são as principais razões de uso de plantas medicinais na gestação (KENNEDY et al., 2013). O desejo de alívio imediato dos desconfortos presentes na gravidez, bem como a facilidade para adquirir os vegetais (muitas gestantes possuem as plantas no próprio quintal) e o baixo custo dos produtos contribuem para o uso indiscriminado. Além disso, a ideia baseada no senso comum de que plantas são naturais e livres de efeitos tóxicos também predispõe ao uso indiscriminado (ARCANJO et al., 2013; SILVA et al., 2014).

Apesar da crença comum de que plantas medicinais são naturais e sempre seguras, há pouco embasamento científico suportando tal crença (TANG et al., 2016). De fato, muitos estudos mostram o contrário. Pesquisas têm demonstrado efeitos

adversos potenciais à mãe e ao feto causados pelo uso de plantas medicinais na gestação, sobretudo efeitos hepatotóxicos e carcinogênicos, estresse fetal, baixo peso ao nascer e malformações (CHUANG et al.,2006; ERNST, 2002; MABINA; PITSOE; MOODLELY,1997; WANG et al.,2013). Ademais, os efeitos abortivo, teratogênico e embriotóxico de diversas plantas medicinais também estão descritos na literatura científica (ARCANJO et al., 2013; RODRIGUES et al., 2011), sugerindo que o uso deve ser realizado com cautela no período gestacional. Ainda assim, observa-se que tal prática é bastante realizada no Brasil e, na maioria das vezes, ocorre sem orientação médica (RODRIGUES et al., 2011).

Algumas características maternas têm sido associadas ao consumo de plantas medicinais no período gestacional. Tais fatores variam entre as diferentes populações estudadas. Em um estudo prospectivo realizado na China para investigar o padrão e os fatores associados ao consumo de plantas medicinais durante a gestação e no pós-parto, observou-se que o consumo de álcool na gestação estava associado ao consumo de plantas medicinais no mesmo período (TANG et al., 2016). De maneira semelhante, em um estudo multinacional realizado na Europa, América do Norte, América do Sul e Austrália para determinar a prevalência do uso de plantas medicinais e fatores associados, Kennedy et al. (2013) observaram que o consumo de álcool também estava associado ao uso de plantas medicinais. Adicionalmente, observaram que consumir ácido fólico, não consumir cigarros durante a gestação, ser estudante e dar à luz ao primeiro filho eram características maternas associadas ao consumo de plantas medicinais. No Reino Unido, Holst et al. (2009), observaram que mulheres multigestas e com maior nível educacional apresentaram maior tendência de utilizar plantas medicinais na gestação. Similarmente, maior nível educacional foi associado ao consumo de plantas medicinais no período gestacional e no pós-parto em Taiwan (CHUANG et al., 2009). Em contrapartida, gestantes primigestas na Austrália estavam mais propensas ao consumo de plantas medicinais do que as multigestas (FORSTER et al., 2006).

Os tipos de plantas medicinais consumidos pelas gestantes também variam de acordo com a região estudada (KENNEDY et al., 2013). Alguns estudos brasileiros mostram que o boldo, a camomila, a arruda, o sene, a canela, a hortelã e o capim-cidreira estão entre as plantas medicinais mais utilizadas pelas gestantes (PONTES et al., 2012; OLIVEIRA, 2011; SILVA, 2014). Conforme apresentado na Tabela 6, o

padrão de consumo de plantas medicinais pelas gestantes deste estudo é semelhante aos dados observados em tais estudos.

De acordo com dados da literatura, a camomila, o mate, o capim-cidreira, a erva-doce e a hortelã, plantas medicinais com elevadas frequências de consumo neste estudo, são potencialmente tóxicas no período gestacional (CAMARGO, 2015). A camomila é emenagoga e relaxante do útero, o capim-cidreira apresenta ação relaxante do útero, a erva-doce é emenagoga e abortiva e a hortelã é emenagoga e teratogênicia (CAMARGO, 2015). O boldo, consumido por um número menor de gestantes neste estudo, também apresenta propriedades emenagoga e abortiva (CAMARGO, 2015).

O uso de plantas medicinais no período gestacional requer cautela devido aos potenciais riscos ao binômio mãe-embrião/feto. Fatores como a concentração de princípios ativos, o que pode variar entre plantas da mesma espécie, e a quantidade consumida da planta podem influenciar a ocorrência dos efeitos indesejados (ARCANJO, 2013). Considera-se mais seguro, sempre que possível, evitar o uso sobretudo no primeiro trimestre da gestação (BORGES; OLIVEIRA, 2015; CAMARGO, 2015). Aos profissionais da saúde, cabe informar as mulheres sobre os riscos, desaconselhando o uso.

4.5.2. Medicamentos

Até o momento da entrevista, 99,7% (n = 385) das participantes do estudo utilizaram pelo menos um medicamento durante a gestação. Foram utilizados 160 medicamentos contendo 157 princípios ativos identificados. Algumas das entrevistadas referiram-se aos medicamentos utilizados apenas como “antialérgico” (n = 2), “antibiótico” (n = 40), “antinflamatório” (n = 1), “descongestionante” (n = 1), "medicamento para infecção no útero" (n = 1), “pastilha para garganta” (n = 1), “pílula do dia seguinte” (n = 1), “polivitamínico” (n = 2), “pomada ginecológica” (n = 17), "spray para garganta” (n = 1), “vitamina” (n = 1) e “xarope” (n = 4), não sendo possível identificar o princípio ativo e, consequentemente, proceder à classificação de risco para uso na gestação. O APÊNDICE I mostra todos os medicamentos consumidos pelas gestantes com as respectivas classificação de risco para uso na gravidez de

acordo com a FDA (1979), classificação de risco segundo Briggs, Freeman e Yaffe (2015); classificação de acordo com o sistema de classificação ATC (WHO, 2012b); frequência absoluta e relativa de uso, bem como a frequência de uso com prescrição.

Cada gestante utilizou até 15 medicamentos, sendo o número médio de 5,1 (DP = 2,1) medicamentos por mulher. Os números médios de medicamentos utilizados pelas gestantes atendidas no AMIGO, AENDOB, AMEFE, AHIG e APREM foram, respectivamente, 5,5 (DP = 2,1), 5,2 (DP = 2), 4,6 (DP = 2,1), 5 (DP = 2), 5,1 (DP = 2,2). Não foram encontradas evidências de que haja diferença entre tais médias (X^2 = 7,10; p = 0,13). É importante ressaltar que várias gestantes atendidas em um ambulatório são concomitantemente atendidas em outro(s) por apresentarem comorbidades que são tratadas em outros ambulatórios. Isso pode fazer com que o perfil das gestantes atendidas nos diferentes ambulatórios apresente semelhanças e, consequentemente, os números médios de medicamentos utilizados por mulher em cada um desses ambulatórios também sejam semelhantes. Quando foram excluídos sulfato ferroso, ácido fólico e polivitamínicos, os quais são comumente utilizados por gestantes (COLLABORATIVE GROUP ON DRUG USE IN PREGNANCY, 1992; DOMINGUES et al., 2012; LUNET et al., 2008; POPA et al., 2013; OMS, 2013), dos medicamentos utilizados pelas participantes do presente estudo, observou-se que 95,6% (n = 369) destas fizeram uso de pelo menos um medicamento no período gestacional, sendo o número médio de 3,4 medicamentos (DP = 0,09) por entrevistada.

Dados de outros estudos mostram que o consumo de medicamentos por gestantes também é elevado. Cerca de 90% das mulheres nos Estados Unidos fazem uso de pelo menos um medicamento no período gestacional (MITCHELL et al., 2011). Um estudo multinacional mostrou que 81,2% das gestantes na Europa, América do Norte, América do Sul e Austrália consomem um ou mais medicamentos durante a gestação (LUPATTELLI et al., 2014). No Brasil, estudos mostram que essa proporção varia de 86,6 a 98% (FONTOURA et al., 2014; GALATO et al., 2015; GUERRA et al., 2008; KASSADA et al., 2015; ROCHA et al., 2013). Em relação ao número médio de medicamentos consumidos por gestantes, estudos de utilização de medicamentos realizados no Brasil e no mundo revelam que o número médio de medicamentos utilizados varia de 0,7 a 4,3 (ENGELAND et al., 2008; FONTOURA et al., 2014; GALATO et al., 2015; LUNARDI-MAIA; SCHUELTER-TREVISOL; GALATO, 2014; SEVENE et al., 2012). Ainda assim, no presente estudo, os números observados são

ligeiramente maiores, 99,7% das gestantes consumindo medicamentos com uma média de 5,1 por mulher. Pode-se sugerir o aumento esteja relacionado às condições que determinam a gestação de alto risco as quais podem requerer maior uso de medicamentos, uma vez que a população do estudo foi constituída exclusivamente por gestantes de alto risco. Nos estudos previamente citados, as populações estudadas eram, em sua maioria, constituídas por gestantes de baixo risco.

4.5.2.1. Classificação dos medicamentos de acordo com o sitema de classificação ATC e medicamentos mais prevalentes entre as gestantes

A Tabela 7 apresenta a distribuição dos medicamentos utilizados pelas gestantes de acordo com o sistema de classificação ATC (WHO, 2012b). As classes de medicamentos mais utilizadas foram as classes dos antianêmicos (88,9%), analgésicos (63,2%), antibacterianos de uso sistêmico (26,7%), medicamentos para distúrbios gastrintestinais (20,2%), anti-histamínicos de uso sistêmico (19,7%), anti-hipertensivos (19,4%), medicamentos para desordens relacionadas à acidez (18,1%), antinfecciosos e antissépticos ginecológicos (17,4%) e vitaminas (16,8%).

Tabela 7. Distribuição dos medicamentos utilizados entre as gestantes de acordo com a classificação ATC (segundo nível: subgrupo terapêutico). Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386).

Classificação ATC	Gestantes que usaram o medicamento n (%)
B03– Antianêmicos	343 (88,9)
N02 – Analgésicos	244 (63,2)
J01 – Antibacterianos de uso sistêmico	103 (26,7)
A03 – Medicamentos para distúrbios gastrintestinais	78 (20,2)
R06 – Anti-histamínicos de uso sistêmico	76 (19,7)
C02 – Anti-hipertensivos	75 (19,4)
A02 – Medicamentos para desordens relacionadas à acidez	70 (18,1)
G01 – Antinfecciosos e antissépticos ginecológicos	67 (17,4)
A11 – Vitaminas	65 (16,8)
B01 – Agentes antitrombóticos	45 (11,7)
A10 – Medicamentos usados no diabetes	43 (11,1)
G03 – Hormônios sexuais e moduladores do sistema genital	28 (7,3)
H02 – Corticosteroides de uso sistêmico	25 (6,5)
H03 – Medicamentos para tireoide	23 (6)
J05 – Antivirais de uso sistêmico	19 (4,9)
N06 – Psicoanalépticos	15 (3,9)
R03 – Medicamentos para desordens obstrutivas das vias aéreas	13 (3,4)
M01 – Antinflamatórios e antirreumáticos	11 (2,8)
N05 – Psicolépticos	10 (2,6)
A04 – Antieméticos e antinauseantes	8 (2,1)
C08 – Bloqueadores de canais de cálcio	8 (2,1)
N03 – Antiepilépticos	7 (1,8)
C07 – Agentes betabloqueadores	6 (1,6)
Não identificados	71 (18,4)
Não classificados	7 (1,8)
Outros	39 (24,4)

ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical;* *cada gestante pode ter utilizado mais de uma classe de medicamentos.

Os antianêmicos, representados pelo sulfato ferroso e o ácido fólico, foram os medicamentos mais utilizados pelas gestantes, 85,2% e 78,2% das gestantes fizeram uso de sulfato ferroso e ácido fólico respectivamente, conforme mostra a Tabela 8. Estes dados estão de acordo com resultados apresentados em outros estudos. Uma pesquisa intercontinental mostrou que 80% das gestantes brasileiras faziam uso de sulfato ferroso e ácido fólico (COLLABORATIVE GROUP ON DRUG USE IN PREGNANCY, 1992). Similarmente, Domingues et al. (2012) observaram em um estudo realizado no município do Rio de Janeiro - RJ que 90% das gestantes utilizavam sulfato ferroso. Fontoura (2009) observou que 70% das gestantes de baixo risco atendidas na rede pública de saúde do município de Ribeirão Preto – SP, faziam uso de sulfato ferroso durante o pré-natal. O consumo elevado de tais medicamentos pode estar relacionado às necessidades fisiológicas e aos benefícios do uso dos mesmos durante a gestação e aos programas governamentais de incentivo à suplementação.

Tabela 8. Distribuição dos vinte medicamentos mais utilizados pelas gestantes de alto risco incluídas no estudo de acordo com a prescrição. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386).

Medicamento	Gestantes que usaram medicamento n (%)*	Gestantes que usaram o medicamento com prescrição n (%)*
Ácido fólico	329 (85,2)	329 (100)
Sulfato ferroso	302 (78,2)	302 (100)
Paracetamol	224 (58)	203 (90,6)
Metildopa	75 (19,4)	75 (100)
Polivitamínico	67 (17,4)	66 (98,5)
Dimenidrinato	58 (15)	53 (91,4)
Dipirona	54 (14)	46 (85,2)
Butilbrometo de escopolamina	53 (13,7)	48 (90,6)
Cefalexina	43 (11,1)	43 (100)
Insulina NPH	38 (9,8)	38 (100)
AAS	37 (9,6)	37 (100)
Miconazol	33 (8,5)	33 (100)
Progesterona	28 (7,2)	28 (100)
Hidróxido de alumínio	27 (7)	25 (92,6)
Metronidazol	23 (6)	23 (100)
Levotiroxina	21 (5,4)	21 (100)
Metformina	18 (4,7)	18 (100)
Betametasona	17 (4,4)	18 (100)
Espiramicina	17 (4,4)	17 (100)
Insulina regular	17 (4,4)	17 (100)

AAS: ácido acetilsalicílico; *cada gestante pode ter utilizado mais de um medicamento.

Estima-se que 41,8% das gestantes em todo o mundo sejam anêmicas, sendo a metade dos casos decorrentes da deficiência de ferro (OMS, 2013). A anemia ferropriva está diretamente relacionada aos mecanismos de expansão do volume sanguíneo e plasmático que aumentam em torno de 50% durante a gestação e da

elevação das necessidades de ferro para o desenvolvimento do feto, da placenta e do cordão umbilical e para as perdas sanguíneas no parto e puerpério (MODOTTI et al., 2015).

Há consenso na literatura de que a reposição periconcepcional de ácido fólico previne defeitos do tubo neural, sendo motivo de controvérsia em relação a outras anomalias, como cardiopatias congênitas, anomalias do trato urinário, fendas faciais, defeitos nos membros e estenose pilórica (GOH et al., 2006; GOH; KOREN, 2008; LUMLEY et al., 2011). Há evidências de que a ingestão de ácido fólico possa diminuir o risco de cânceres infantis, havendo redução de 60% na incidência de neuroblastoma, tumor de origem embrionária apontado como o mais prevalente tumor sólido extracraniano em crianças (FRENCH et al., 2003; GOH et al., 2007; ORTEGA-GARCIA et al., 2010) e pode associar-se com a diminuição de partos prematuros e de recém-nascidos de baixo peso (BUKOWSKI et al., 2009; CALLAWAY; COLDITZ; FISK, 2009; SHAW et al., 2004). Adicionalmente, a deficiência de ácido fólico pode estar associada à síndrome hipertensiva da gestação, ao descolamento prematuro de placenta, a abortamentos espontâneos de repetição, a partos prematuros, ao baixo peso ao nascer, à restrição de crescimento fetal, a algumas doenças crônicas cardiovasculares, cerebrovasculares, demência e depressão (SCHOLL; JOHNSON, 2000).

Com base nos resultados de estudos como os apresentados anteriormente, a suplementação de ferro e ácido fólico durante a gestação é recomendada como parte do cuidado no pré-natal para reduzir o risco de baixo peso ao nascer da criança, anemia e deficiência de ferro na gestante (OMS, 2013). No Brasil, são desenvolvidas ações de suplementação profilática contra anemia desde 2002, com a fortificação de farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico, conforme determina a RDC nº 344 de 13 de dezembro de 2002 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2002) e com o Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF) desde 2005 (BRASIL, 2005a). O PNSF consiste na suplementação profilática de ferro para todas as crianças de seis a 24 meses de idade, gestantes ao iniciarem o pré-natal, independentemente da idade gestacional até o terceiro mês pós-parto, e na suplementação de gestantes com ácido fólico (BRASIL, 2013c). De acordo com o programa, a suplementação profilática diária para gestantes deve ser de 40 mg de ferro elementar e 400 mcg de ácido fólico. Ressalta-se que a suplementação com ácido fólico deve ser iniciada pelo menos 30 dias antes da data em que se planeja

engravidar para a prevenção da ocorrência de defeitos do tubo neural e deve ser mantida durante toda a gestação para a prevenção da anemia (FEBRASGO, 2012; OMS, 2013).

A suplementação com vitaminas e polivitamínicos também é bastante utilizada no período gestacional, variando de 4 a 100% entre gestantes no Brasil e no mundo (COLLABORATIVE GROUP ON DRUG USE IN PREGNANCY, 1992; FONTOURA et al, 2014; GAGNE, 2008; NASCIMENTO et al., 2016; OLIVEIRA; FONSECA, 2007; POPA et al., 2013). No presente estudo, 16,8% das gestantes entrevistadas fizeram uso de vitaminas, sendo que a maior parte destas (98,5%) sob prescrição médica. Sabe-se que as quantidades necessárias de vitaminas e minerais no período gestacional estão aumentadas para suprir o crescimento fetal, o metabolismo e desenvolvimento tecidual materno e da placenta (BLACK, 2001; SIFAKIS; PHARMAKIDES, 2000). O incremento nas quantidades necessárias vai depender do estado nutricional da gestante, da taxa de ganho de peso, da disponibilidade de nutrição adequada e de doenças pré-existentes (DARNTON-HILL; MKPARU, 2015). Assim, tendo em vista que grande parte das mulheres em idade reprodutiva não ingere as quantidades recomendadas de vitaminas e minerais (JOHNSTON; SHARMA; ABE, 2016), um número elevado de profissionais recorre à prescrição de suprimentos vitamínicos e minerais para sanar a carência nutricional pré-existente que pode ser agravada pelas mudanças fisiológicas decorrentes da gestação (NAKAMURA; JUNIOR; PASQUALE, 2008).

Considerando o grande número de polivitaminicos e mineirais disponíveis no mercado com diferentes composições, é importante que o profissional prescritor esteja atento às diferentes formulações para que não seja fornecida quantidade insuficiente de nutrientes ao binômio mãe-filho e, ao mesmo tempo, não seja ultrapassada a ingestão diária recomendada (IDR). No Brasil, a Resolução RDC nº 269, de 22 de setembro de 2005, que aprova o “Regulamento técnico sobre a ingestão diária recomendada (IDR) de proteína, vitaminas e minerais”, fornece subsídio aos profissionais para prescreverem quantidades adequadas de tais suplementos a fim de complementar a ingestão dos nutrientes através da dieta. De acordo com esta resolução, a IDR é definida como a quantidade de proteína, vitaminas e minerais que deve ser consumida diariamente para atender às necessidades nutricionais da maior parte dos indivíduos e grupos de pessoas de umapopulação sadia (BRASIL, 2005b). O Anexo F mostra a IDR recomendada de tais nutrientes para gestantes e lactantes.

É importante estar atento à composição dos polivitamínicos e minerais, à quantidade de cada componente na fórmula, assim como à dose prescrita para que não se ultrapasse as quantidades seguras no período gestacional. Vale ressaltar que, de forma geral, vitaminas, quando não utilizadas em excesso, são incluídas na categoria de risco A da FDA. Porém, em excesso, são incluídas na categoria de risco C, com exceção da vitamina A que passa a ser classificada como medicamento de risco X (LACY et al., 2011). Deve-se, portanto, analisar cautelosamente a necessidade individual da gestante, considerando a composição e as doses empregadas.

Os analgésicos também foram utilizados por grande parte das gestantes no presente estudo (63,2%), sendo o paracetamol e a dipirona os mais consumidos conforme mostram as Tabelas 7 e 8, respectivamente. Outros estudos mostram um elevado uso de analgésicos no período gestacional. No Brasil, alguns trabalhos mostram que os analgésicos estão entre os grupos de medicamentos utilizados com maior frequência por mulheres grávidas, sendo o paracetamol o mais consumido (FONTOURA, 2009; GALATO et al., 2015; KASSADA et al., 2015). Similarmente, estudos caso-controle realizados nos Estados Unidos e no Canadá revelaram que analgésicos são amplamente utilizados por gestantes, sendo o paracetamol o mais consumido (MITCHELL, 2011; THORPE et al., 2013).

O paracetamol é visto na prática clínica como um fármaco seguro para uso na gestação pelos profissionais prescritores, sendo o analgésico de escolha para esta população (DE FAYS et al., 2015). Não existem evidências de associação do uso deste fármaco ao aumento do risco de aborto, baixo peso ao nascer ou aumento de anomalias congênitas (REBORDOSA et al., 2008a, 2009). Contudo, alguns estudos demonstram associação entre a exposição uterina ao paracetamol e prevalência de asma na infância (HENDERSON; SHAHEEN, 2013; PERSKY et al., 2008; REBORDOSA et al., 2008b), transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) e transtornos hipercinéticos (LIEW et al., 2014; THOMPSON et al., 2014), além de prejuízos no desenvolvimento neurológico (BRANDLISTUEN et al., 2013). Todavia, segundo De Fays et al. (2015), ainda não se pode estabelecer uma relação causal conclusiva entre a exposição ao fármaco e os desfechos mencionados, uma vez que não foi possível excluir em tais estudos a influência de fatores de confusão genéticos e ambientais (LIEW et al., 2014; THOMPSON et al., 2014) ou o efeito clínico observado não foi tão claro (BRANDLISTUEN et al., 2013). Estudos com desenhos metodológicos mais apropriados devem ser realizados para confirmar a possível

associação. Ainda segundo De Fays et al (2015), com base no conhecimento atual, o paracetamol deve ser considerado seguro no período gestacional e deve permanecer como tratamento de primeira linha para dor e febre.

A dipirona, por sua vez, apesar de não ter o uso aprovado pela FDA desde 1977 devido à possível associação à agranulocitose (WEINTRAUB; MANKUTA, 2006), é bastante utilizada por gestantes no Brasil (COSTA et al., 2012; FURINI et al., 2009; MENGUE et al., 2001). Estudos brasileiros mostram que a dipirona está entre os medicamentos mais consumidos por gestantes, sendo utilizada tanto por meio da automedicação quanto sob prescrição (FONTOURA et al., 2009; NASCIMENTO et al., 2016). Da Silva Dal Pizzol et al. (2009) observaram que 11,5% das gestantes atendidas em unidades de saúde do SUS de seis capitais brasileiras utilizaram dipirona durante a gravidez. No presente estudo, 14% das gestantes fizeram uso de dipirona e 85,2% destas sob prescrição, sugerindo confiança dos profissionais prescritores na segurança do medicamento. Alguns pesquisadores brasileiros chegam a incluir a dipirona na categoria de risco B para uso na gestação da FDA, apesar do fármaco não ser aprovado pela instituição (KULAY JUNIOR; KULAY; LAPA; 2012). Ainda assim, é preciso considerar que as informações sobre a segurança do uso de dipirona na gestação são escassas (WEINTRAUB; MANKUTA, 2006) e que alguns estudos e relatos de caso sugerem associação entre o uso de dipirona na gestação e tumor de Wilms na infância (SHARPE; FRANCO, 1996), oligodrâmnio e restrição do ducto arterial (WEINTRAUB; MANKUTA, 2006). Em adição, em estudo recente realizado no Brasil, Couto et al. (2015) observaram que o uso de dipirona na gestação apresentou-se como fator de risco para o desenvolvimento de leucemia em crianças menores de dois anos de idade em treze capitais brasileiras. Esses achados justificam a necessidade de maior cautela na prescrição do medicamento para gestantes e de que a automedicação seja desencorajada.

Os antimicrobianos de uso sistêmico são medicamentos amplamente utilizados na gestação (DE JONGE et al., 2013; FONSECA, M.; FONSECA, E.; BERGSTEN-MENDES, 2002; MENGUE et al.; 2001). De acordo com a literatura científica, os antibióticos correspondem a aproximadamente 80% dos medicamentos prescritos durante a gestação e cerca de 20 a 25% das mulheres grávidas utilizam tais fármacos sobretudo para tratar infecções comuns do período como infecções do trato urinário, infecções sexualmente transmissíveis e infecções do trato respiratório superior (BOOKSTAVER et al., 2015). Fontoura et al. (2014) e De Jonge et al. (2013)

observaram taxas de uso de antibióticos por gestantes de 18% e 20,8%, respectivamente. Em conformidade com os dados da literatura, neste estudo 26,8% das participantes utilizaram antibióticos, sendo a cefalexina e a espiramicina os mais utilizados (Tabela 8).

O uso de antibióticos na gestação pode ter efeitos adversos de curto e longo prazo na criança (BOOKSTAVER et al., 2015), como baixo peso ao nascer (VIDAL et al., 2013), obesidade na infância (MUELLER et al., 2015), asma (LAPIN et al., 2015) e doenças alérgicas (JEDRYCHOWSKI et al., 2006). Porém, infecções não tratadas como as do trato urinário e as sexualmente transmissíveis estão associadas a riscos fetais como aborto espontâneo, prematuridade e baixo peso ao nascer (HARBISON; POLLY; MUSSELMAN, 2015; LAMONT; BLOGG; LAMONT, 2014). Assim, é necessário avaliar a relação risco-benefício do uso deste grupo de medicamentos, considerando suas classes, cada fármaco individualmente e as mudanças fisiológicas características da gestação como aumento na taxa de filtração glomerular, no volume de distribuição e no débito cardíaco que podem levar a alterações na farmacocinética dos antibacterianos e requerer ajuste de dose e monitoramento cuidadoso (BOOKSTAVER et al., 2015).

Vale ressaltar que os antibióticos que inibem a síntese da parede celular bacteriana apresentam alta toxicidade seletiva. Logo, apresentam baixa toxicidade potencial para a mãe e para o feto. Penicilinas e cefalosporinas possuem este mecanismo de ação e são os mais adequados para uso na gestação (FONSECA, M.; FONSECA, E.; BERGSTEN-MENDES, 2002).Uma recente revisão da literatura sobre o uso de antibióticos na gestação sugere que os beta lactâmicos, vancomicina, nitrofurantoína, metronidazol, clindamicina e fosfomicina são geralmente considerados seguros e efetivos na gestação, enquanto fluoroquinolonas e tetraciclinas devem ser evitadas (BOOKSTAVER et al., 2015).Todavia, alguns trabalhos sugerem o uso de norfloxacino como boa opção para o tratamento de infecções do trato urinário em gestantes, apesar das contraindicações (DUARTE et al., 2008; LOEBSTEIN et al., 1998). Conforme mostra o APÊNDICE I, 19 pacientes incluídas neste estudo declararam ter utilizado fluoroquinolonas na gestação, duas (0,5%) utilizaram ciprofloxacino e 17 (4,4%) norfloxacino, possivelmente para o tratamento de infecções do trato urinário.

O uso de antinfecciosos e antissépticos ginecológicos também foi relatado por 17,4% (n = 67) das gestantes entrevistadas neste estudo. Considerando que 4,4% (n

= 17) das gestantes declararam o uso de “pomada ginecológica” (APENDICE 7), as quais podem conter tais fármacos em sua composição, o consumo pode ter sido ainda mais elevado. O miconazol e o metronidazol estiveram entre os mais utilizados (Tabela 8). Outros estudos de utilização de medicamentos por gestantes também mostram que o uso deste grupo de fármacos é comum na gestação. Em outro estudo realizado na cidade de Ribeirão Preto – SP, 31,8% das gestantes entrevistadas utilizaram medicamentos desta classe (FONTOURA et al., 2009). Na região nordeste do Brasil, 13,4% das gestantes entrevistadas no município de Natal – RN utilizaram nistatina e/ou metronidazol (GUERRA et al., 2008).

A necessidade da utilização de antinfecciosos e antissépticos ginecológicos na gestação pode ser consequência das próprias mudanças fisiológicas ocorridas no período. Durante a gravidez, mudanças na flora bacteriana e no pH vaginal podem ocorrer devido à queda da imunidade e às mudanças hormonais. Estas alterações podem favorecer infecções por fungos, bactérias e protozoários, causando inflamação, irritação e aumento do fluxo vaginal (NOVAKOV MIKIĆ; STOJIC, 2015). O tratamento das infecções, muitas vezes persistentes e recorrentes, é de fundamental importância pois estão associadas a maiores taxas de parto pré-termo, aborto e morbimortalidade materna e neonatal (YUDIN; MONEY, 2008). O tratamento geralmente é determinado pelo agente infectante. Para o tratamento de vaginoses bacterianas e/ou tricomoníase, estudos sugerem a utilização de metronidazol, enquanto antifúngicos imidazólicos como fluconazol, cetoconazol, clotrimazol, miconazol e outros são recomendados para o tratar a candidíase (CULLINS et al., 1999; EGAN; LIPSKY,2000; NOVAKOV MIKIĆ; STOJIC, 2015; NYGREN et al., 2008).

Os medicamentos para distúrbios gastrintestinais, anti-histamínicos de uso sistêmico e medicamentos para desordens relacionadas à acidez também estão entre os mais utilizados. Cada classe foi utilizada por cerca de 20% das entrevistadas (Tabela 8). Tais medicamentos são bastante utilizados na gestação sobretudo para o alívio de sinais e sintomas comuns do período como náuseas, vômitos, tonturas, pirose, dor abdominal, cólicas, flatulência, obstipação intestinal, dentre outros (BRASIL, 2012b). Outros estudos de utilização de medicamentos mostram consumo elevado de tais fármacos na gestação. Em uma pesquisa realizada no sul do Brasil, observou-se que 16,9% dos medicamentos utilizados pelas gestantes atendidas em Unidades Básicas de Saúde pertenciam ao subnível anatômico A (Trato Alimentar e Metabolismo) do sistema de classificação ATC, com o butilbrometo de escopolamina

e o dimenidrinato entre os medicamentos mais utilizados (LUNARDI-MAIA; SCHUELTER-TREVISOL; GALATO, 2014). Semelhantemente, outro estudo mostrou que essas classes de fármacos estavam entre as mais consumidas por gestantes atendidas na rede básica de saúde do município de Ribeirão Preto – SP, sendo que 24,3% e 11,4% das mulheres fizeram uso de bultilbrometo de escopolamina e hidróxido de alumínio, respectivamente (FONTOURA, 2009).

É importante destacar que alguns dos medicamentos mais utilizados pelas gestantes deste estudo, como os anti-hipertensivos de uso sistêmico, além de fármacos de outras classes como insulinas NPH e regular, AAS, progesterona, levotiroxina, metformina, betametasona, ao contrário dos fármacos anteriormente citados, não são comumente utilizados por gestantes de baixo risco (FONTOURA, 2009; NASCIMENTO et al., 2016). De fato, estes medicamentos são empregados para o tratamento de condições que determinam a gestação de alto risco como hipertensão arterial, diabetes *mellitus* gestacional, hipotireoidismo, risco de parto prematuro, dentre outras. A Tabela 9 mostra os medicamentos mais consumidos pelas gestantes em cada um dos cinco ambulatórios de alto risco separadamente, de acordo com a prescrição. Como se pode observar, ácido fólico, sulfato ferroso, além de paracetamol, dipirona, butilbrometo de escopolamina e dimenidrinato, os quais são comumente utilizados para o tratamento de sinais e sintomas frequentes na gravidez, foram utilizados com elevadas frequências em todos os ambulatórios. A diferença no perfil de consumo dos medicamentos está relacionada aos medicamentos destinados ao tratamento das condições mais prevalentes nas gestantes atendidas em cada ambulatório. Observa-se, por exemplo, que no AMIGO, 17,1% (n = 13) e 14,4% (n = 11) das gestantes utilizaram lopinavir + ritonavir e lamivudina + zidovudina, respectivamente, para o tratamento de HIV; no AENDOB, insulina NPH, insulina regular e metformina foram utilizadas por 41,2% (n = 35), 18,8% (n = 16) e 17,6% (n = 15) das gestantes, respectivamente, para o tratamento de diabetes *mellitus*; no AHIG, 67,9% (n = 55) fizeram uso de metildopa para tratamento de hipertensão e no APREM, 50% (n = 36) das mulheres utilizaram progesterona para prevenir o parto pré-termo.

Tabela 9 - Distribuição dos dez medicamentos mais utilizados pelas gestantes incluídas no estudo em cada um dos cinco ambulatórios de gestação de alto risco (AMIGO, AENDOB, AMEFE, AHIG, APREM) de acordo com a prescrição. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015.

Medicamento n (%)	**Gestantes que usaram o medicamento n (%)[a]**	**Gestantes que usaram o medicamento com prescrição n (%)**
AMIGO (n = 76)		
Ácido fólico	65 (85,5)	65 (100)
Sulfato ferroso	64 (84,2)	64 (100)
Paracetamol	38 (50)	33 (86,8)
Butilbrometo de escopolamina	15 (19,7)	13 (86,7)
Espiramicina	15 (19,7)	15 (100)
Dimenidrinato	14 (18,4)	12 (85,7)
Lopinavir + ritonavir	13 (17,1)	13 (100)
Lamivudina + zidovudina	11 (14,4)	11 (100)
Dipirona	10 (13,1)	7 (70)
Antibiótico[b]	10 (13,1)	10 (100)
AENDOB (n = 85)		
Ácido fólico	71 (83,5)	71 (100)
Sulfato ferroso	69 (81,2)	69 (100)
Paracetamol	53 (62,4)	51 (96,2)
Insulina NPH	35 (41,2)	35 (100)
Insulina regular	16 (18,8)	16 (100)
Metformina	15 (17,6)	15 (100)
Cefalexina	13 (15,3)	13 (100)

continua

continuação

Medicamento n (%)	Gestantes que usaram o medicamento n (%)[a]	Gestantes que usaram o medicamento com prescrição n (%)
Dipirona	11 (12,9)	9 (81,8)
Levotiroxina	11 (12,9)	11 (100)
Metildopa	10 (11,8)	10 (100)
AMEFE (N = 70)		
Ácido fólico	60 (85,7)	60 (100)
Sulfato ferroso	50 (71,4)	50 (100)
Paracetamol	36 (51,4)	32 (88,8)
Butilbrometo de escopolamina	15 (21,4)	1 (93,3)
Dimenidrinato	13 (18,6)	13 (100)
Dipirona	10 (14,3)	8 (80%)
Betametasona	10 (14,3)	10 (100)
Cefalexina	8 (11,4)	8 (100)
Antibiótico[b]	8 (11,4)	8 (100)
Miconazol	7 (10)	7 (100)
AHIG (n = 81)		
Ácido fólico	68 (84)	68 (100)
Sulfato ferroso	67 (82,7)	67 (100)
Metildopa	55 (67,9)	55 (100)
Paracetamol	50 (61,7)	47 (94)
AAS	13 (16)	13 (100)
Dipirona	12 (14,8)	11(91,7)

continua

conclusão

Medicamento n (%)	Gestantes que usaram o medicamento n (%)[a]	Gestantes que usaram o medicamento com prescrição n (%)
Dimenidrinato	11 (13,6)	10 (90,1)
Cefalexina	8 (9,9)	8 (100)
Antibiótico[b]	8 (9,9)	8 (100)
Hidróxido de alumínio	7 (8,6)	7 (100)
APREM (n = 72)		
Ácido fólico	64 (88,9)	64 (100)
Sulfato ferroso	52 (72,2)	52 (100)
Paracetamol	45 (62,5)	40 (88,9)
Progesterona	36 (50)	36 (100)
Dimenidrinato	11 (15,3)	10 (90,1)
Dipirona	11 (15,3)	11 (100)
Butilbrometo de escopolamina	11 (15,3)	11 (100)
AAS	10 (13,9)	10 (100)
Cefalexina	8 (11,1)	8 (100)
Miconazol	7 (9,7)	7 (100)

AMIGO: Ambulatório de Moléstias Infecciosas Obstétricas; AENDOB: Ambulatório de Endocrinologia Obstétrica; AMEFE: Ambulatório de Medicina Fetal; AHIG: Ambulatório de Hipertensão Gestacional; APREM: Ambulatório de Prematuridade e Obesidade; AAS: ácido acetilsalicílico; a: cada gestante pode ter utilizado mais de um medicamento; b: medicamento cujo nome não foi designado pela entrevistada, não sendo possível a identificação dos princípios ativos.

4.5.2.2. Classificação dos medicamentos quanto à prescrição

A Tabela 10 mostra a distribuição dos medicamentos não prescritos utilizados pelas participantes do estudo. Foram utilizados 25 medicamentos sem prescrição, sendo a automedicação realizada por 12,7% (n = 49) das gestantes. Entre essas, 30,6% (n = 15) foram atendidas no AMIGO, 14,3% (n = 7) no AENDOB, 16,3% (n = 8) no AMEFE, 22,5% (n = 11) no AHIG e 16,3% (n = 8) no APREM, o que corresponde a 19,7%, 8,2%, 11,4%, 13,6% e 11,1% do número total de mulheres entrevistadas em cada um dos ambulatórios respectivamente. O teste Qui-quadrado não encontrou evidências de diferenças entre as frequências de mulheres que utilizaram medicamentos não prescritos nos cinco ambulatórios estudados ($X^2 = 5,07$, $p = 0,28$). Observa-se que os medicamentos são, em sua maioria, medicamentos destinados ao tratamento de distúrbios gastrintestinais como azia, má digestão, enjoo e dores abdominais, os quais são característicos da gestação (bicarbonato de sódio e associações; bromoprida; butilbrometo de escopolamina; dimenidrinato; hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio); analgésicos (dipirona e associações; paracetamol e associações) e antinflamatórios (diclofenaco e ibuprofeno).

Corroborando os dados encontrados neste estudo, alguns trabalhos mostram que o uso de medicamentos para o alívio imediato de sintomas próprios da gravidez por meio de automedicação é comum entre gestantes (GUERRA et al., 2008; LUPATTELLI et al., 2014) e que a prevalência da automedicação varia entre diversas regiões. Estudos realizados na África mostram que 12,4% a 63,8% das gestantes se automedicam (KEBEDE; GEDIF; GETACHEW, 2009; YUSUFF; OMARUSEHE, 2011). Um estudo transversal desenvolvido no Irã mostrou que 35% das gestantes entrevistadas praticam a automedicação (BAGHIANIMOGHADAM et al., 2013). Em um estudo de utilização de medicamentos multicêntricorealizado com gestantes da Europa, América do Norte, América do Sul e Austrália observou-se que 66,9% das mulheres se automedicavam, sendo que 50,6% destas consumiam medicamentos para dor, 28,9% antiácidos, 8,3% laxantes e 7,5% consumiam antinauseantes sem prescrição (LUPATELLI et al, 2014). No Brasil, estudos transversais revelam que 8 a 50% das gestantes afirmam consumir medicamentos sem prescrição (BRUM et al., 2011; FONTOURA et al., 2009; GUERRA et al., 2008; NASCIMENTO et al., 2016; ROCHA et al., 2013).

Além da necessidade de alívio imediato do desconforto causado pelos sintomas próprios da gestação, alguns estudos sugerem que a sazonalidade também pode influenciar a automedicação, uma vez que, no inverno e em regiões mais frias, o consumo de descongestionantes nasais e medicamentos para o trato respiratório sem prescrição tende a aumentar entre as gestantes (LUPATTELLI et al., 2014). Muitas vezes, a dificuldade de acesso ao profissional médico e a necessidade de alívio imediato do desconforto, assim como ocorre com alguns sintomas próprios da gravidez, faz com que a gestante recorra à automedicação (LUPATELLI et al, 2014). No presente estudo, observou-se o consumo de cloridrato de nafazolina, “antialérgico”, “descongestionante” e “pastilha para garganta” por 2% das gestantes que se automedicaram (não foi possível identificar os princípios ativos dos medicamentos pois as gestantes que declararam o uso não recordavam a denominação dos mesmos). Todavia, pode-se supor que, caso a coleta de dados fosse realizada exclusivamente no período do inverno, tal consumo poderia ser mais elevado.

O paracetamol foi o medicamento com maior frequência de uso entre os medicamentos não prescritos, 42,9% (n = 21) das mulheres que se automedicaram fizeram uso do fármaco. Muitas destas gestantes relataram ter usado o paracetamol tendo em vista que já haviam sido aconselhadas anteriormente pelo médico sobre a segurança do medicamento, não havendo riscos para a saúde do bebê. De fato, segundo a classificação de risco da FDA, o fármaco é classificado na categoria de risco B para uso na gestação, o que sugere baixo risco. Contudo, é importante observar que as características individuais da gestante, sobretudo as condições clínicas, devem ser consideradas para avaliar a relação risco/benefício do uso de um medicamento. No caso de gestantes de alto risco, tais características são ainda mais determinantes sobre a segurança do uso de fármacos, uma vez que muitas condições podem contraindicar o uso, mesmo que o fármaco seja considerado seguro de forma geral. Portanto, nessas mulheres, a automedicação deve ser ainda mais desencorajada.

É importante também notar que o misoprostol e o femproporex, medicamentos classificados na categoria de risco X da FDA, estão entre os fármacos utilizados pelas gestantes por meio de automedicação. Esses medicamentos não devem ser utilizados na gestação pois há estudos evidenciando riscos fetais. O misoprostol, um análogo sintético da prostaglandina E_1, é utilizado para o tratamento de úlceras gastrintestinais

e, em obstetrícia e ginecologia, para a indução do trabalho de parto ou do abortamento, controle da hemorragia pós-parto e para promover modificações na cérvice uterina facilitando a realização de procedimentos como histeroscopia e colocação de dispositivo intrauterino (SOUZA et al., 2009; TANG et al., 2013). No Brasil, sua comercialização em farmácias e drogarias foi proibida em 1998 devido ao uso indiscriminado como abortivo e a utilização é restrita aos estabelecimentos hospitalares desde 1999 (SOUZA et al., 2009). O femproporex, medicamento empregado no tratamento da obesidade, chegou a ter seu uso proibido no Brasil em 2011 por meio da RDC nº 52 de 6 de outubro de 2011 da ANVISA devido a riscos cardiovasculares associados (BRASIL, 2011b). Após a suspensão da proibição pelo Senado Federal, o uso voltou a ser permitido. Entretanto, a ANVISA passou a adotar normas mais rígidas para prescrição, comercialização e dispensação do medicamento a fim de controlar o consumo indiscriminado, conforme determina a RDC n° 50, de 25 de setembro 2014 (BRASIL, 2014). Apesar da utilização de tais medicamentos ser restrita, o acesso por meios ilícitos possibilita a automedicação e coloca em risco a saúde da população (MARCON et al., 2012), inclusive de gestantes. No presente estudo, ambos os medicamentos foram utilizados pela mesma gestante que relatou ainda não ter conhecimento da gestação quando fez uso de femproporex com o objetivo de perder peso e, posteriormente, de misoprostol buscando interromper a gravidez.

Assim como o misoprostol e o femproporex, a “pílula do dia seguinte” foi outro medicamento utilizado por meio de automedicação no presente estudo o qual é contraindicado na gestação, classificado na categoria X da FDA. Não foi possível identificar o princípio ativo do medicamento pois a gestante que declarou o uso não recordava a denominação do mesmo. No Brasil, as “pílulas do dia seguinte”, ou contraceptivos orais de emergência, são constituídas por doses elevadas de progestágeno isolado ou de progestágeno combinado com estrógeno que devem ser utilizadas até 120 horas após a relação sexual desprotegida ou em caso de falha no método contraceptivo convencional, para prevenir a gravidez indesejada (POLI et al., 2012). A gestante que relatou o uso de “pílula do dia seguinte” neste trabalho também afirmou ter utilizado o medicamento quando ainda não tinha conhecimento da gestação. Percebe-se, assim, que a demora para ter conhecimento do diagnóstico da gravidez, o que muitas vezes é mais comum nas gestações não planejadas, pode favorecer a exposição da gestante à automedicação, a medicamentos contraindicados

e consequentemente submeter o embrião/feto a maiores riscos. Corroborando esses dados, Cleary et al. (2010) observaram em um estudo de coorte realizado na Irlanda que mulheres que não planejaram a gestação estavam mais expostas a medicamentos contraindicados do que aquelas que planejaram a gravidez. Não ter consciência da existência da gestação pode fazer com que a mulher se exponha à automedicação com mais frequência, por desconhecer o fato de estar submetendo o feto/embrião a riscos.

A automedicação é definida como o uso de medicamento sem a utilização de prescrição, orientação e/ou acompanhamento do prescritor (BRASIL, 1998), com a escolha do medicamento realizada pelo próprio paciente (SILVA et al., 2015). Dentre as formas pelas quais a automedicação pode ser praticada, estão a aquisição de medicamentos sem receita, o compartilhamento de medicamentos com outros integrantes da família ou do círculo social, a reutilização de sobras de medicamentos de tratamentos anteriores e a utilização de antigas prescrições (BECKHAUSER et al., 2010). Essa prática pode trazer inúmeros riscos à saúde, interferindo no diagnóstico ou agravando doenças, causando interação entre medicamentos em uso, intoxicações e risco de óbito (SILVA et al., 2015). No caso de gestantes, os riscos associados são ainda maiores tendo em vista que podem comprometer não só a saúde materna, como também o desenvolvimento do embrião/feto (LUPATTELLI et al., 2014). Ainda assim, como já mencionado anteriormente, as taxas de automedicação entre gestantes são elevadas em diversas regiões do mundo, principalmente onde há dificuldades de acesso aos serviços de saúde (YUSUFF; OMARUSEHE, 2011).

O baixo índice de automedicação observado entre as gestantes neste estudo, 12,7%, pode estar associado ao receio que a gestante de alto risco possui em expor o filho a mais um fator de risco, considerando a maior probabilidade de desfecho desfavorável de sua gestação. Saber que a gestação tem mais chances de complicações pode fazer com que a mulher tenha mais cautela ao utilizar medicamentos sem prescrição, por medo de trazer ainda mais riscos à saúde do bebê. Adicionalmente, conforme mostra a Figura 15, 58% das entrevistadas declararam ter recebido orientações de profissionais de saúde sobre os riscos do uso de medicamentos na gestação. Nota-se que a maioria das gestantes afirmou ter recebido orientações, apesar de ainda ser necessário aumentar tal proporção, isso pode ter contribuído para reduzir o índice de automedicação. Porém, é preciso considerar que

a automedicação pode ter sido subestimada considerando-se o constrangimento da entrevistada em assumir o consumo de medicamentos sem o consentimento médico.

Mulheres em idade fértil, que possuem vida sexual ativa, são susceptíveis a uma gravidez não planejada. Sendo assim, profissionais prescritores devem estar atentos a essa possibilidade, sendo mais criteriosos na seleção, dispensação de medicamentos e nas orientações sobre automedicação para esta população.

Tabela 10. Distribuição dos medicamentos não prescritos entre as gestantes que realizaram a automedicação. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 49).

Medicamentos não prescritos	**Número de gestantes que utilizaram o medicamento em cada ambulatório (n)***					**Número total de gestantes que utilizaram o medicamento n (%)**
	AMIGO	**AENDOB**	**AMEFE**	**AHIG**	**APREM**	
Paracetamol	5	4	4	3	5	21 (42,9)
Dipirona	3	2	2	1	-	8 (16,3)
Butilbrometo de escopolamina	2	-	1	1	1	5 (10,2)
Dimenidrinato	2	-	-	2	1	5 (10,2)
Bicarbonato de sódio + ácido cítrico + carbonato de sódio	2	-	2	1	-	4 (8,2)
Diclofenaco	-	1	-	1	-	2 (4,1)
Dipirona + orfenadrina + cafeína	2	-	-	-	-	2 (4,1)
Hidróxido de alumínio	1	1	-	-	-	2 (4,1)
Antialérgico[a]	-	-	-	-	1	1 (2)
Bicarbonato de sódio	-	-	-	-	1	1 (2)
Bromoprida	-	-	-	1	-	1 (2)

continua

conclusão

Medicamentos não prescritos	Número de gestantes que utilizaram o medicamento em cada ambulatório (n)*					Número total de gestantes que utilizaram o medicamento n (%)
	AMIGO	AENDOB	AMEFE	AHIG	APREM	
Cloridrato de nafazolina	-	1	-	-	-	1 (2)
Cloridrato de piperidolato + hesperidina + ácido ascórbico	-	-	1	-	-	1 (2)
Descongestionante[a]	-	-	-	-	1	1 (2)
Diazepam	1	-	-	-	-	1 (2)
Femproporex	1	-	-	-	-	1 (2)
Hidróxido de magnésio	1	-	-	-	-	1 (2)
Ibuprofeno	-	-	1	-	-	1 (2)
Carbonato de bismuto + carbonato de magnésio + carbonato de cálcio + bicarbonato de sódio	1	-	-	-	-	1 (2)
Materna[b]	1	-	-	-	-	1 (2)
Misoprostol	1	-	-	-	-	1 (2)
Paracetamol + maletato de clorfeniramina + cloridrato de fenilefrina	-	-	-	1	-	1 (2)
Pastilha para garganta[a]	-	-	-	-	1	1 (2)
Pílula do dia seguinte[a]	-	-	-	1	-	1 (2)
Pomada ginecológica[a]	1	-	-	-	-	1 (2)

AMIGO: Ambulatório de Moléstias Infecciosas Obstétricas; AENDOB: Ambulatório de Endocrinologia Obstétrica; AMEFE: Ambulatório de Medicina Fetal; AHIG: Ambulatório de Hipertensão Gestacional; APREM: Ambulatório de Prematuridade e Obesidade; AAS: ácido acetilsalicílico; [a] medicamento cujo nome não foi designado pela entrevistada, não sendo possível a identificação dos princípios ativos, [b] ver composição no APÊNDICE I; * cada gestante pode ter utilizado mais de um medicamento.

4.5.2.3. Classificação dos medicamentos quanto à segurança para uso na gestação de acordo com a FDA (1979) e com Briggs, Freeman e Yaffe (2015)

A Tabela 11 mostra a distribuição dos medicamentos utilizados de acordo com a classificação de risco para uso na gestação da FDA de 1979 (FDA, 1979) em cada ambulatório de gestação de alto risco (AMIGO n = 94, AENDOB n = 72, AMEFE n = 62, AHIG n = 62 e APREM n = 70), bem como em relação ao número total de medicamentos utilizados (n = 160). A maioria dos medicamentos consumidos pelas entrevistadas no período gestacional são das categorias C (35%) e B (25%), seguidos por medicamentos das categorias D (11,3%), A (2,5%) e X (1,2%), o que também ocorre quando são observados cada um dos ambulatórios separadamente. A Análise de Variância Multivariada não encontrou evidências de diferença entre as frequências de medicamentos nas categorias de risco A, B, C, D e X entre os cinco ambulatórios estudados (F = 5,45, p = 0,06). Adicionalmente, observa-se que 17,5% (n = 28) dos medicamentos utilizados não apresentam classificação, geralmente, por não serem aprovados para uso nos Estados Unidos, país de origem do sistema de classificação, e para 7,5% (n = 12) a categoria de risco não pôde ser identificada pelo fato da gestante entrevistada não ter se lembrado da denominação do medicamento, referindo-se ao mesmo apenas como “pomada ginecológica”, “pastilha para garganta”, dentre outros. Assim, de certa forma, esse viés de recordação observado pode ter contribuído para subestimar o número de fármacos presentes em cada uma das categorias de risco. Vale ressaltar que um número maior de medicamentos cujos riscos superam os benefícios no período gestacional podem ter sido utilizados colocando em risco a saúde do binômio mãe-feto/embrião.

É importante destacar também as frequências das gestantes que utilizaram cada categoria de medicamento. Os medicamentos das categorias A e C foram os mais utilizados, 333 (86,3%) e 308 (79,8%) gestantes utilizaram os medicamentos respectivamente. Os medicamentos da categoria B foram utilizados por 258 (66,8%) participantes do estudo e os das categorias D e X foram os menos utilizados, sendo consumidos por 66 (17,1%) e 3 (0,8%) mulheres respectivamente. Em conformidade com os resultados encontrados, outros estudos analisando o uso de medicamentos por gestantes mostram que os medicamentos das categorias D e X são os menos utilizados (DILON et al., 2015; FONTOURA et al., 2014; SEVENE et al., 2012).

Observou-se também que 68 (17,6%) mulheres utilizaram medicamentos dos quais não se recordavam do nome, cujos princípios ativos não foram, consequentemente, identificados, e 357 (92,5%) utilizaram medicamentos que não apresentam classificação de acordo com as categorias de risco da FDA. Dentre os medicamentos não classificados pela FDA, sulfato ferroso, polivitamínicos e dipirona foram os mais consumidos. Entre as gestantes que fizeram uso de medicamentos não classificados, a maioria, 84,6% (n = 302), 12,9% (n = 46) e 15,7% (n = 56), consumiram sulfato ferroso, polivitamínicos e dipirona, respectivamente. Tais medicamentos não apresentam a classificação de risco categorizada pela FDA quando se busca tal informação em fontes como o Micromedex® (2016), uma base de dados reconhecida mundialmente e utilizada como ferramenta de apoio na tomada de decisões e referência para o trabalho clínico voltado à atenção do paciente, e o *Drug Information Handbook with International Trade Names Index* (AMERICAN PHARMACISTS ASSOCIATION – AphA, 2015), o qual é referência oficial sobre medicamentos para a Associação Americana de Farmacêuticos. Todavia, segundo Kulay Júnior, Kulay e Lapa (2012), dipirona e sulfato ferroso são categorizados na categoria de risco B da classificação do FDA de 1979 (FDA, 1979). Outros fármacos utilizados pelas gestantes entrevistadas neste estudo para os quais as informações sobre a classificação de risco da FDA de 1979 (FDA, 1979) não foram encontradas nas referências anteriormente citadas, mas são categorizados, segundo Kulay Júnior, Kulay e Lapa (2012), são atosibana, bromoprida, carbonato de cálcio em associação com vitamina D, dridrogesterona, fenoterol, nimesulida (quando utilizada no primeiro e segundo trimestres de gestação) e permanganato de potássio agrupados na categoria de risco B; carbonato de cálcio, dipirona em associação com orfenadrina e cafeína, piperidolato em associação com hesperidina e ácido ascórbico, isoxsuprina, levomepromazina e secnidazol na categoria de risco C; clorpromazina e nimesulida (quando utilizada a partir do terceiro trimestre) na categoria de risco D e femproporex na categoria de risco X.

Tabela 11. Distribuição dos medicamentos utilizados durante a gestação de acordo com a classificação de risco da *FDA* de 1979. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (AMIGO n = 94; AENDOB n = 72; AMEFE n = 62; AHIG n = 62; APREM n = 70; n= 160).

Classificação de risco (FDA, 1979)	AMIGO n (%)	AENDOB n (%)	AMEFE n (%)	AHIG n (%)	APREM n (%)	Todos os ambulatórios n (%)*
A	3 (3,2)	3 (4,2)	1 (1,6)	4 (6,5)	2 (2,9)	4 (2,5)
B	27 (28,7)	25 (34,7)	18 (29)	18 (29)	21 (30)	40 (25)
C	33 (35,1)	22 (30,6)	21 (33,9)	18 (29)	26 (37,1)	54 (35)
D	12 (12,8)	6 (8,3)	5 (8,1)	7(11,3)	3 (4,3)	18 (11,3)
X	1 (1,1)	0 (0)	1 (1,6)	1 (1,6)	0 (0)	2 (1,2)
Não classificados	13 (13,8)	10 (13,9)	13 (21)	9(14,5)	11 (15,7)	28 (17,5)
Não identificados	5 (5,3)	6 (8,3)	3 (4,8)	5 (8,1)	7 (10)	12 (7,5)
Total	94 (100)	72 (100)	62 (100)	62 (100)	70 (100)	160 (100)

AMIGO: Ambulatório de Moléstias Infecciosas Obstétricas; AENDOB: Ambulatório de Endocrinologia Obstétrica; AMEFE: Ambulatório de Medicina Fetal; AHIG: Ambulatório de Hipertensão Gestacional; APREM: Ambulatório de Prematuridade e Obesidade; *cada medicamento pode ter sido utilizado em mais de um ambulatório de gestação de alto risco.

As novas regras para considerar o risco de uso de medicamentos na gestação da FDA (FDA, 2014) sugerem que sejam fornecidas informações sobre os estudos disponíveis sobre a droga e que, com base nestes dados e nas características individuais de cada mulher, o profissional seja capaz de decidir sobre o uso do medicamento, desencorajando a utilização de categorias de risco pré-definidas com as quais identificava-se a segurança de uso no período gestacional (BOOKSTAVER et al., 2015; TILLET, 2015). Desde 2009, Briggs, Freeman e Yaffe (2015) deixaram de utilizar o sistema de classificação de 1979 da FDA (FDA, 1979), dentre outros motivos, por considerá-lo simplista e confuso; transmitir a impressão de que drogas da mesma categoria apresentam risco potencial semelhante; não considerar a dose, a frequência, a via de administração da droga e o trimestre gestacional no qual houve a exposição; não levar em conta exposições acidentais, além de não se atentar para as características individuais de cada mulher. Tal qual sugerido pelo novo formato de apresentação de informações para avaliar o risco do uso de drogas durante a gravidez e a lactação pela FDA (FDA, 2014), em uma publicação com informações sobre uso de medicamentos nesses períodos, os autores buscam apresentar o maior número de dados disponíveis na literatura sobre a segurança dos fármacos e incluem em cada monografia três resumos contendo dados de estudos publicados sobre o uso do fármaco durante a gravidez, sobre os riscos fetais e sobre o uso durante a lactação. Com base nesses achados, criaram suas próprias recomendações sobre a segurança dos fármacos o que levou ao surgimento de 17 categorias de classificação, conforme mostra o ANEXO B (BRIGGS; FREEMAN; YAFFE, 2015). Observa-se assim, que embora a busca por informações mais abrangentes sobre a segurança do uso de medicamentos venha ocorrendo, tentando-se eliminar o uso das categorias de 1979 (FDA, 1979) que, para muitos, pelos motivos já citados estão ultrapassadas, (BOOKSTAVER et al., 2015; BRIGGS; FREEMAN; YAFFE, 2011; TILLET, 2015) o modelo de categorização parece persistir. A facilidade do uso das informações quando apresentadas dessa forma pode justificar a criação de uma nova categorização. Embora as novas regras propostas pela FDA (FDA, 2014) visem ao fornecimento de informações mais claras e relevantes para guiar o profissional prescritor na decisão do uso do medicamento durante a gestação (FREDERIKSEN, 2011), o uso de categorias pode ser mais prático quando se deseja obter informações de forma rápida e para sistematizar tais informações em estudos de utilização de medicamentos.

A Tabela 12 mostra a distribuição dos medicamentos utilizados de acordo com a classificação de risco adotada por Briggs; Freeman e Yaffe (2015) para uso na gestação em relação número de medicamentos utilizados em cada ambulatório de gestação de alto risco (AMIGO n = 94, AENDOB n = 72, AMEFE n = 62, AHIG n = 62 e APREM n = 70) e em relação ao número total de medicamentos utilizados (n = 160). Observa-se que, segundo as recomendações dos autores, 25,6% (n = 41) são considerados compatíveis para uso durante a gestação, 10% (n = 6) são contraindicados e 22,5% (n = 36) não são classificados. A Análise de Variância Multivariada não encontrou evidências de diferença entre as frequências de medicamentos nas categorias de risco de Briggs, Freeman e Yaffe (2015) entre os cinco ambulatórios estudados (F = 59,64, p = 0,09). Observa-se que o número de medicamentos não classificados é maior do que aquele no sistema de classificação da FDA (FDA, 1979), no qual 17,5% (n = 28) dos fármacos não foram classificados. Embora a ideia de que o risco para uso de medicamentos na gestação aumenta sucessivamente entre as categorias de A para X, fazendo com que os medicamentos das categorias D e X sejam menos seguros deva ser desencorajada (TILLET, 2015), ao observar a distribuição dos medicamentos entre os dois sistemas de classificação, nota-se distribuição semelhante de medicamentos pouco seguros segundo Briggs, Freeman e Yaffe (2015) e de medicamentos pertencentes às categorias D e X da FDA (FDA, 1979). De acordo com a classificação de Briggs, Freeman e Yaffe (2015), 20 medicamentos foram classificados como contraindicados ou apresentaram dados humanos e animais que sugerem risco, número este idêntico aos medicamentos classificados nas categorias D e X (FDA, 1979) como pode ser observado na Tabela 11.

Tabela 12. Distribuição dos medicamentos utilizados durante a gestação de acordo com a classificação de Briggs, Freeman e Yaffe (2015) (n = 160).

Classificação de Briggs, Freeman e Yaffe (2015)	AMIGO	AENDOB	AMEFE	AHIG	APREM	Todos os ambulatórios
Compatível	28	24	15	24	25	41 (25,6)
Não há dados (dados limitados) humanos - Provavelmente compatível	1	3	1	-	-	5 (3,1)
Compatível - Benefício materno > Risco embrio-fetal	12	5	3	1	4	17 (10,6)
Dados humanos sugerem baixo risco	9	12	9	10	8	14 (8,7)
Não há dados humanos (dados limitados) - Dados animais sugerem baixo risco	4	2	3	-	2	8 (5)
Não há dados humanos (dados limitados) - Dados animais sugerem moderado risco	2	-	-	-	1	2 (1,3)
Não há dados humanos (dados limitados) - Dados animais sugerem risco	2	-	-	1	-	3 (1,8)
Contraindicado	6	2	5	3	3	10 (6,3)
Não há dados humanos (dados limitados) - Dados animais não relevantes	-	2	1	-	-	2 (1,3)
Dados humanos (e animais) sugerem risco	4	2	4	3	3	10 (6,3)
Não classificados	21	14	18	16	18	36 (22,5)
Não identificados	5	6	3	4	6	12 (7,5)
Total	94	72	62	62	70	160 (100)

AMIGO: Ambulatório de Moléstias Infecciosas Obstétricas; AENDOB: Ambulatório de Endocrinologia Obstétrica; AMEFE: Ambulatório de Medicina Fetal; AHIG: Ambulatório de Hipertensão Gestacional; APREM: Ambulatório de Prematuridade e Obesidade; * cada medicamento pode ter sido utilizado em mais de um ambulatório de gestação de alto risco.

4.5.2.4. Orientações sobre os riscos do uso de medicamentos na gestação

Como mostra a Figura 15, 58% (n = 224) das gestantes entrevistadas declararam ter recebido orientações sobre o risco do uso de medicamentos durante a gestação. Dentre estas, 90,6% (n = 203) receberam orientações de médicos, 13,8% (n = 31) de enfermeiros, 4% (n = 9) de farmacêuticos e 0,9% (n = 2) de parentes, amigos ou conhecidos. Não foram encontradas evidências de diferenças entre as frequências de gestantes que receberam orientações sobre o risco do uso de medicamentos durante a gestação nos cinco ambulatórios estudados (X^2 = 2,81, p = 0,59). Em um estudo sobre a prevalência do uso de medicamentos na gestação realizado em 2002, observou-se que apenas 27,7% das gestantes foram informadas quanto aos riscos associados ao uso de fármacos no período (FONSECA, M.; FONSECA, E.; BERGSTEN-MENDES, 2002). Estudos mais recentes, entretanto, vêm mostrando aumento nesta proporção. Em 2008, 62,2% das gestantes que participaram de um estudo de utilização de medicamentos no nordeste do país relataram ter recebido informações sobre os riscos do uso de medicamentos durante a gravidez (GUERRA et al., 2008). Em outra pesquisa realizada em 2016, na região centro-oeste, 69% das gestantes foram orientadas (NASCIMENTO et al., 2016). Nesta última pesquisa citada, assim como observou-se no presente estudo, a participação de outros profissionais de saúde, além do médico, em tais orientações foi baixa, 82% das gestantes que receberam informações foram orientadas por médicos, 18% por enfermeiros e 4% por farmacêuticos e/ou familiares (NASCIMENTO et al., 2016).

Orientações sobre os riscos do uso de medicamentos durante a gestação podem ajudar a reduzir a prática da automedicação entre gestantes (GUERRA et al., 2008). No presente estudo, 12,7% (n = 49) das gestantes entrevistadas se automedicaram e, quase metade destas, 46,9% (n = 23), não receberam orientações sobre os riscos do uso de medicamentos durante a gestação. Embora não tenham sido encontradas evidências de associação entre a prática da automedicação e o recebimento de orientações sobre o uso de medicamentos durante a gestação (X^2 = 1,89; p = 0,17), há relatos na literatura de que a consciência dos riscos fetais decorrentes do uso de medicamentos gera maior cautela quanto à utilização dos mesmos (OSORIO-DE-CASTRO et al., 2004). No presente trabalho, é importante considerar que não foi possível avaliar o teor das orientações recebidas pelas

gestantes. Orientações imprecisas, enfatizando pouco os riscos fetais associados podem ter contribuído para o resultado encontrado. Assim, a educação em saúde por parte de profissionais da área abordando possíveis danos fetais decorrentes do uso de medicamentos no período pode ser uma ferramenta útil para mostrar às mulheres os riscos a que estão expondo seus filhos e diminuir as taxas de automedicação. Embora o número de mulheres esclarecidas sobre tais riscos venha aumentando, conforme demonstram alguns estudos, muitas gestantes ainda estão privadas de informações (FONSECA, M.; FONSECA, E.; BERGSTEN-MENDES, 2002; GUERRA et al., 2008; NASCIMENTO et al., 2016). É importante ressaltar também que não só gestantes, mas todas as mulheres em idade fértil devem receber tais orientações uma vez que um número consideravelmente elevado de gestações não são planejadas e, consequentemente, muitas mulheres expõem inadvertidamente seus fetos a medicamentos (GODWALA et al., 2016).

Deve-se também destacar a necessidade de melhorar a contribuição de outros profissionais de saúde, sobretudo do farmacêutico, o qual lida diretamente com a dispensação de medicamentos, na orientação das gestantes sobre o uso de medicamentos durante a gestação. Conforme mencionado anteriormente, corroborando o observado no presente estudo, dados da literatura mostram que poucas gestantes recebem orientações de outros profissionais de saúde, sobremaneira do farmacêutico (NASCIMENTO et al., 2016). Fatores como a ausência do farmacêutico em Unidades Básicas de Saúde para realizar a dispensação de medicamentos (VIEIRA; LORANDI; BOUSQUAT, 2008), ainda que a legislação defina tal prática como exclusiva do farmacêutico (BRASIL, 1973), bem como o despreparo do profissional sobre a segurança e a dispensação de medicamentos para gestantes (BALDON et al., 2006; DAMASE-MICHEL et al., 2004; PEREIRA et al., 2015) podem contribuir para este quadro. Em um estudo realizado em farmácias comunitárias no nordeste do Brasil, por exemplo, observou-se que os farmacêuticos não apresentavam conhecimentos adequados acerca dos riscos associados ao uso de medicamentos durante a gestação e não se sentiam seguros para orientar gestantes sobre o assunto (PEREIRA et al., 2015). Assim, mais do que aumentar a oferta de profissionais farmacêuticos para realizar a dispensação e a orientação de gestantes sobre o uso racional de medicamentos durante a gravidez, é preciso capacitar tais profissionais para estas atividades. Cabe a todos os profissionais de saúde informar as mulheres em idade fértil sobre o risco da utilização de medicamentos durante a

gestação, enfatizando o perigo potencial da automedicação para a mãe e para o concepto. O farmacêutico apresenta um papel importante neste contexto, pois é o último profissional da saúde a manter contato com a paciente antes do uso do medicamento durante a dispensação (RIBEIRO et al., 2013). O melhor preparo de todos os profissionais, sobretudo do farmacêutico, pode reduzir a automedicação e possibilitar ao prescritor utilizar, de forma mais segura, os recursos terapêuticos disponíveis, reduzindo os riscos associados.

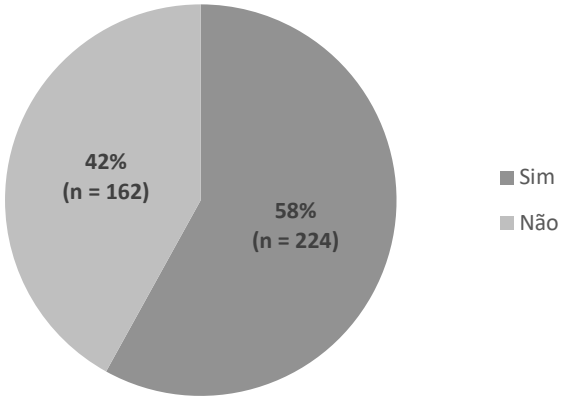

Figura 15. Distribuição de orientações sobre o risco do uso de medicamentos durante a gestação entre as gestantes de alto risco incluídas no estudo. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386).

4.5.2.5. Adesão à farmacoterapia

De forma generalizada, o conceito de adesão é entendido como a utilização de medicamentos prescritos ou outros procedimentos em pelo menos 80% de seu total, seguindo horários, doses e tempo de tratamento (LEITE; VASCONCELOS, 2003). Para muitos autores, a adesão está relacionada ao grau de comprometimento que o paciente possui com seu tratamento. Fatores como idade, gênero, etnia, depressão, custo do tratamento, complexidade do regime terapêutico, falta de conhecimento sobre a doença ou condição clínica e seu tratamento, efeitos colaterais, entre outrospodem influenciar esse comportamento (MACLAUGHLIN et al., 2005; MUNGER; VAN TASSELL; LAFLEUR, 2007).

Pesquisas mostram que cerca de 20 a 50% das pessoas com doenças crônicas no mundo não aderem ao tratamento medicamentoso prescrito (DIMATTEO, 2004; WHO, 2003b). Dados relativos a gestantes são semelhantes. Estudos multicêntricos sobre adesão a medicamentos em populações constituídas exclusivamente por gestantes realizados na Europa, América e Austrália mostram que 17 a 48% das gestantes apresentam baixa adesão à farmacoterapia proposta (JUCH et al., 2016; LUPATTELLI; SPIGSET; NORDENG, 2014; LUPATTELLI et al., 2015). No Brasil, observa-se taxa ainda maior. Um estudo avaliando a adesão a medicamentos autorreferida entre gestantes internadas no serviço de obstetrícia em um hospital universitário no nordeste do Brasil, mostrou que a maior parte das gestantes (80,1%) foram consideradas não aderentes. Corroborando esse dado, a maioria das gestantes entrevistadas no presente estudo (63%, n = 141), foram consideradas não aderentes à terapia medicamentosa (Figura 15). Não foram encontradas evidências de diferenças entre a adesão à farmacoterapia nos cinco ambulatórios estudados ($X^2 = 6,38$, $p = 0,17$).

A baixa taxa de adesão à farmacoterapia observada no presente estudo (37%, n = 245) pode estar relacionada ao receio da gestante em expor o filho a danos decorrentes da exposição a fármacos. Apesar de muitas mulheres grávidas se sentirem mais estimuladas a seguirem as terapias recomendadas em virtude dos benefícios associados à saúde do feto/embrião (LUPATTELLI; SPIGSET; NORDENG, 2014), o medo de efeitos teratogênicos pode resultar em baixa adesão à terapia medicamentosa (NORDENG; YSTROM; EINARSON, 2010). Por sua vez, é importante considerar que os medicamentos prescritos durante a gravidez podem ser primordiais para o tratamento de condições que, quando não tratadas, podem ser mais prejudiciais ao concepto do que os medicamentos em si, como, por exemplo, diabetes e hipertensão (LUPATTELLI; SPIGSET; NORDENG, 2014).

Diante do exposto, o esclarecimento adequado da gestante por parte do profissional prescritor sobre a relação risco/benefício do uso do medicamento, bem como do não tratamento da doença, pode atenuar a imagem negativa da mulher em relação ao uso do medicamento e contribuir para melhorar a adesão ao tratamento, afastando prejuízos da saúde da mãe e do filho (EINARSON; SELBY; KOREN, 2001; JASPER et al., 2001). Há evidências na literatura científica de que a consciência e a percepção da gestante de que os benefícios da farmacoterapia superam os riscos estão associados a níveis mais elevados de adesão (JUCH et al., 2016). Ademais,

outros profissionais de saúde como, por exemplo, o enfermeiro, o qual também está em contato com a gestante durante o pré-natal, e o farmacêutico, que é o último profissional a ter contato com a mulher antes do uso do medicamento (RIBEIRO et al., 2013), podem atuar empoderando-a sobre sua condição de saúde e os benefícios da farmacoterapia prescrita, favorecendo a adesão ao tratamento medicamentoso. Alguns estudos corroboram a hipótese de que quanto maior o conhecimento do indivíduo sobre a farmacoterapia, maiores as chances de adesão à mesma (LINDEN; BUTTERWORTH; PROCHASKA, 2010; WOOLF et al., 2005).

No presente estudo, 67,1% (n = 259) das gestantes declararam conhecer a indicação do(s) medicamento(s) do(s) qual(is) faziam uso e 58% (n = 224) receberam orientações sobre o risco do uso de fármacos durante a gestação. Todavia, ao contrário do que foi previamente citado, não foram encontradas evidências de associação entre orientações sobre riscos de uso de medicamentos durante a gravidez às gestantes e adesão à farmacoterapia ($X^2 = 1,75$; $p = 0,19$). Também não foram encontradas evidências de associação entre o conhecimento da indicação do uso do medicamento pelas gestantes e adesão à farmacoterapia ($X^2 = 2,07$; $p = 0,18$). Esses achados podem sugerir que o esclarecimento da gestante sobre a farmacoterapia ainda não é satisfatório, fazendo com que prevaleça a crença de que o uso do medicamento durante o período gestacional, independentemente da circunstância, não deve ser realizado. Reforça-se, assim, a necessidade de empoderar a mulher sobre suas condições de saúde e sua farmacoterapia, a fim de promover a adesão e o uso racional de medicamentos.

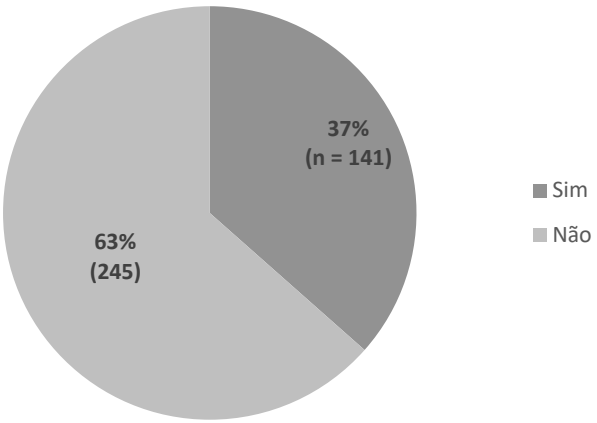

Figura 16. Distribuição da adesão à farmacoterapia entre as gestantes de alto risco incluídas no estudo no período gestacional. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386).

4.5.2.6. Associação entre o número de medicamentos usados pelas gestantes de alto risco e as variáveis independentes de interesse

Conforme exposto na Tabela 13, após aplicação do Modelo de Regressão Logística Binária não foram encontradas evidências de associação entre o número de medicamentos utilizados pelas gestantes (variável dependente categorizada como “0 - 4 medicamentos” e ≥ 5 medicamentos) e as variáveis independentes. Segundo Lucchetti et al. (2010), o uso de cinco ou mais medicamentos por um indivíduo constitui a polimedicação, também conhecida como polifarmácia. Comumente vista entre idosos (ROSA; CAMARGO, 2014), a polimedicação apresenta como possíveis consequências: não adesão ao tratamento, reações adversas, erros de medicação, aumento do risco de hospitalização e de custos com a saúde (BRICOLA et al., 2011). No caso de gestantes, o aumento do número de medicamentos utilizados pode também aumentar os riscos a que o feto/embrião está exposto (OSÓRIO-DE-CASTRO et al., 2004). A tabela mostra os valores de *odds ratio* bruto com seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%) para cada variável de exposição de interesse. Como os intervalos de confiança passam pelo valor um, não há diferença significativa em relação à categoria de referência (p >0,05). Portanto, nenhuma das variáveis independentes apresentou associação com o número de medicamentos utilizados pelas gestantes de alto risco.

Alguns estudos de utilização de medicamentos por gestantes têm observado associação entre algumas variáveis sociodemográficas e dados da gestação com o número de medicamentos utilizados. Alguns trabalhos mostram, por exemplo, que mulheres com maior nível de escolaridade, multigestas, com maior número de consultas de pré-natal utilizam mais medicamentos durante a gestação (FONTOURA et al., 2014; SHARMA; KAPOOR; VERMA, 2006). É importante considerar que esses estudos avaliam gestantes de baixo risco, sem condições de saúde mais graves que caracterizam a gestação de alto risco. Quando são analisadas gestantes de alto risco, é importante estar atento às suas condições de saúde. Estas condições podem determinar maior necessidade de medicamentos e, de certa, diminuir a influência de dados sociodemográficos e dados da gestação sobre o uso de medicamentos. Um estudo mostra que gestantes com doenças crônicas estão quatro vezes mais expostas a medicamentos das classes C, D e X (YANG et al., 2008).

Tabela 13. Associação entre o número de medicamentos usados pelas gestantes de alto risco e as variáveis independentes de interesse (n = 386).

	Número de medicamentos utilizados		Zero a 4 v 5 ou mais
	Zero a 4 n (%)	5 ou mais n (%)	OR (IC 95%)
Idade			
≤ 35 anos	133 (83,6)	195 (85,9)	0,45 (0,20; 1,01)
> 35 anos	26(16,4)	32 (14,1)	Referência
Cor da pele			
Branca	80 (50,3)	104 (45,8)	Referência
Negra	24 (15,1)	39 (17,2)	1,49 (0,61; 3,61)
Outras	55 (34,6)	84 (37)	1,36 (0,71; 2,59)
Educação (anos de estudo)			
≤ 9 anos	112 (70,4)	157 (69,2)	1,06 (0,56; 2,04)
> 9 anos	47 (29,6)	70 (30,8)	Referência
Ocupação			
Exerce atividade remunerada	72 (45,3)	103 (45,4)	0,61 (0,32; 1,16)
Não exerce atividade remunerada	87 (54,7)	124 (54,6)	Referência
Renda per capita			
≤ 1 salário mínimo	111 (69,8)	144 (63,4)	Referência
> 1 salário mínimo	43 (27,1)	71 (31,3)	1,27 (0,81; 2,01)
Não relatado	5 (3,1)	12 (5,3)	1,85 (0,63; 5,01)

continua

continuação

	Número de medicamentos utilizados		Zero a 4 v 5 ou mais
	Zero a 4 n (%)	5 ou mais n (%)	OR (IC 95%)
Plano de saúde privado			
Sim	22 (13,8)	26 (11,3)	1,31 (0,49; 3,49)
Não	137 (86,2)	201 (87,7)	Referência
Estado civil			
Com companheiro	120 (75,5)	177 (78)	0,57 (0,24; 1,37)
Sem companheiro	39 (24,5)	50 (22)	Referência
Gestação planejada			
Sim	60 (37,7)	87 (38,3)	1,18 (0,61; 2,28)
Não	99 (62,3)	140 (61,7)	Referência
Primigesta			
Sim	53 (33,3)	69 (30,4)	1,14 (0,73; 1,76)
Não	106 (66,7)	158 (69,6)	Referência
Aborto prévio			
Sim	44 (44,9)	68 (48,6)	0,73 (0,39; 1,35)
Não	54 (55,1)	72 (51,4)	Referência
Idade gestational quando descobriu a gestação			
1 a 13 semanas	141 (88,7)	201 (88,5)	Referência

continua

continuação

	Número de medicamentos utilizados		Zero a 4 v 5 ou mais
	Zero a 4 n (%)	5 ou mais n (%)	OR (IC 95%)
14 a 27 semanas	17 (10,7)	24 (10,6)	0,99 (0,51; 1,19)
Não sabe	1 (0,6)	2 (0,9)	1,40 (0,13; 15,60)
Acompanhamento com médico de outra especialidade			
Sim	33 (20,6)	61 (27)	1,46 (0,73; 2,93)
Não	127 (79,4)	165 (73)	Referência
Acompanhamento com outro profissional de saúde			
Sim	34 (21,4)	60 (26,4)	0,51 (0,26; 1,01)
Não	125 (78,6)	167 (73,6)	Referência
Consumo de álcool			
Sim	10 (6,3)	15 (6,6)	1,02 (0,26; 3,99)
Não	149 (93,7)	212 (93,4)	Referência
Consumo de cigarro			
Sim	12 (7,5)	185 (81,5)	Referência
Não	139 (87,4)	22 (9,7)	1,29 (0,47; 3,58)
Parou de fumar durante a gestação	8 (5,1)	20 (8,8)	2,59 (0,81; 8,31)

continua

continuação

	Número de medicamentos utilizados		Zero a 4 v 5 ou mais
	Zero a 4 n (%)	5 ou mais n (%)	OR (IC 95%)
Consumo de cafeína			
Sim	101 (63,5)	132 (58,1)	1,23 (0,80; 1,87)
Não	58 (36,5)	95 (41,9)	Referência
Consumo de adoçantes			
Sim	19 (11,9)	36 (15,9)	0,72 (0,39; 1,31)
Não	140 (88,1)	191 (84,1)	Referência
Uso de tintura/produtos químicos capilares			
Sim	15 (9,4)	22 (9,7)	1,11 (0,52; 2,34)
Interrompeu o uso durante a gestação	87 (54,7)	130 (57,3)	1,14 (0,73; 1,79)
Não	57 (35,9)	75 (33)	Referência
Prática de exercício físico			
Sim	14 (8,8)	22 (9,7)	0,90 (0,44; 1,86)
Não	145 (91,2)	205 (90,3)	Referência
Consumo de plantas medicinais			
Sim	38 (23,9)	62 (27,3)	0,83 (0,52; 1,34)
Não	121 (76,1)	165 (72,7)	Referência

continua

conclusão

	Número de medicamentos utilizados		Zero a 4 v 5 ou mais
	Zero a 4 n (%)	5 ou mais n (%)	OR (IC 95%)
Conhece a indicação do medicamento			
Sim	116 (72,9)	143 (62,9)	1,61 (0,87; 2,98)
Não	43 (27,1)	84 (37,1)	Referência
Adesão à farmacoterapia			
Sim	54 (34)	87 (38,3)	1,12 (0,61; 2,09)
Não	105 (66)	140 (61,7)	Referência
Automedicação			
Sim	14 (8,8)	35 (15,4)	0,48 (0,20; 1,16)
Não	145 (91,2)	192 (84,6)	Referência
Consumo de medicamentos das classes D e/ou X			
Sim	35 (22,1)	90 (39,6)	0,43 (0,23; 1,82)
Não	124 (77,9)	137 (60,4)	Referência

4.6. Considerações finais

O presente estudo contribuiu para caracterizar o uso de medicamentos entre as gestantes de alto risco no HCFMRP – USP. Os resultados aqui encontrados podem refletir a realidade de gestantes de alto risco de outras localidades com perfil socioeconômico, demográfico e clínico semelhantes.

Todavia, é preciso considerar que não foram incluídas no estudo gestantes com idade inferior a 18 anos, internadas e com dificuldades de se expressar, para as quais os resultados não devem ser generalizados. Também é necessário levar em conta o viés de memória inerente ao levantamento de dados de um período anterior ao da entrevista, fazendo com que a entrevistada pudesse não se recordar de todos os medicamentos utilizados previamente. Ademais, outros medicamentos poderiam vir a ser utilizados após a realização das entrevistas, contribuindo para subestimar o número de medicamentos consumidos.

Conclusões

5. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, foi possível descrever o perfil farmacoepidemiológico das gestantes de alto risco atendidas no HCFMRP-USP, o que pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias relacionadas à melhoria do atendimento desta população, bem como do uso racional de medicamentos pela mesma, levando ao aumento da sua qualidade de vida.

A falta de associação observada entre as variáveis socioeconômicas, demográficas e características da gestação com o número de medicamentos utilizados pela população do estudo poderia estar relacionada ao fato de que esta população possui condições de saúde mais graves quando comparadas a gestantes de baixo risco. Tais condições de saúde podem determinar maior necessidade de medicamentos e, de certa, diminuir a influência de dados socioeconômicos, demográficos e características gestacionais sobre o uso de medicamentos.

Referências

REFERÊNCIAS

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Committee Obstetric Practice. ACOG Committee opinion. Number 267, January 2002: exercise during pregnancy and the postpartum period. **Obstet. Gynecol.**, New York, v. 99, n. 1, p. 171-173, 2002.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS Committee Opinion n. 462: moderate caffeine consumption during pregnancy. **Obstet. Gynecol**., New York, v. 116, n. 2, pt. 1, p. 467–468, 2010.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. **Obstet. Gynecol.**, New York, v. 122, n. 5, p. 1122-31, 2013.

AMERICAN PHARMACISTS ASSOCIATION (APhA). **Drug information handbook with international trade names index**. 24th ed. Hudson: Lexicomp, 2015. (Lexicomp Drug Reference Handbooks).

ADAMS, T.; KELSBERG, G.; SAFRANEK, S. Clinical inquiry: does caffeine intake during pregnancy affect birth weight? **J. Fam. Pract., New York,** v. 65, n. 3, p. 205-13, 2016.

ADANE, A. A.; MISHRA, G. D.; TOOTH, L. R. Diabetes in pregnancy and childhood cognitive development: a systematic review. **Pediatrics**, Springfield, v. 137, n. 5, p. 1-15, 2016.

AGHA-JAFFAR, R. et al. Gestational diabetes mellitus: does an effective prevention strategy exist? **Nat. Rev. Endocrinol**., London, v. 12, n. 9, p. 533-546, 2016.

ANTHONY, J.; DAMASCENO, A.; OJJII, D. Hypertensive disorders of pregnancy: what the physician needs to know. **Cardiovasc. J. Afr.**, Durbanville, v. 27, n. 2, p. 104-110, 2016.

ARAUJO, C. R. M. A. et al. Níveis de hemoglobina e prevalência de anemia em gestantes atendidas em unidades básicas de saúde, antes e após a fortificação das farinhas com ferro. **Rev. Bras. Epidemiol., São Paulo, v.** 16, n. 2, p. 535-545, 2013.

ARAUJO, J. R.; MARTEL, F.; KEATING, E. Exposure to non-nutritive sweeteners during pregnancy and lactation: Impact in programming of metabolic diseases in the progeny later in life. **Reprod. Toxicol.**, Elmsford, v. 49, p. 196–201, 2014.

ARCANJO, G. M. G. et al. Estudo da utilização de plantas medicinais com finalidade abortiva. **REB,** Sorocaba, v. 6, n. 3, p. 234-250, 2013.

AVELINO, M. M. et al. Risk factors for Toxoplasma gondii infection in women of childbearing age. **Braz J Infect Dis., Salvador,** v. 8, p. 164–174, 2004.

AZAD, M. B. et al. Association between artificially sweetened beverage consumption during pregnancy and infant body mass index. **JAMA Pediatr.**, Chicago, v. 170, n. 7, p. 662-70, 2016.

BAGHIANIMOGHADAM, M. H. et al. Attitude and practice of pregnant women regarding self-medication in Yazd, Iran. **Arch. Iran. Med.**, Tehran, v. 16, n. 10, p. 580-583, 2013.

BALDON, J. P. et al. Conhecimento e atitudes de farmacêuticoscomunitários nadispensação de medicamentos para gestantes. **Pharm. Practice**, Granada, v. 4, n. 1, p. 38-43, 2006.

BANDERALI, G. et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. **J. Transl. Med.,** London, v. 13, n. 327, p. 1-7, 2015.

BÁNHIDY, F. et al. Pregnancy complications and birth outcomes of pregnant women with urinary tract infections and related drug treatments. **Scand. J. Infect. Dis**., London, v. 39, n. 5, p. 390-397, 2007.

BAUMGARTEN, M. C. S. et al. Infecção urinária na gestação: uma revisão da literatura. **Cient. Ciênc. Biol. Saúde**, Londrina, v. 13, p. 333-42, 2011. Número especial.

BECH, B. H. et al. Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomised controlled trial. **BMJ, London, v.** 334, n. 7590, p. 409, 2007.

BECKHAUSER, G. C. et al. Uso de medicamentos do nascimento aos dois anos: Coorte de Nascimentos de Pelotas, RS, 2004. **Rev. Paulista Pediatria**, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 591-600, 2010.

BEN SALEM, K. et al. Epidemiological and chronological profile of the parturientes in the extreme ages in the monastir region between 1994 and 2003. **Tunis Med.,** Tunis, v. 88, n. 8, p. 563-568, 2010.

BERNSTEIN, I. M. et al. Maternal smoking and its association with birth weight. **Obstet. Gynecol.,** New York, v. 106, n. 5, pt. 1, p. 986-991, 2005.

BEZERRA, A. C. L. et al. Desafios enfrentados por mulheres primigestas em idade avançada**. Rev. Bras. Cienc. Saúde**, São Caetano do Sul-SP, v. 19, n. 2, p. 163-168, 2015.

BITTERMAN R. B.; PIVATTO, L. F. Perfil das mulheres de uma maternidade pública de alto risco do município de Curitiba – PR. **Boletim de enfermagem**, Curitiba, v. 4, n. 1, p. 53-69, 2010.

BLACK, R. E. Micronutrients in pregnancy. **Br. J. Nutr., Wallingford,** v. 85, p. 193-197, 2001. Supplement 2.

BOOKSTAVER, P. B. et al. A review of antibiotic use in pregnancy. **Pharmacotherapy**, Malden, v. 35, n. 11, p. 1052-1062, 2015

BORGES, A. L. V. et al. Pregnancy planning: prevalence and associated aspects. **Rev. Esc. Enferm. USP**, São Paulo, v. 45, p. 1679-1684, 2011.

BORGES, A. L. V.; et al. Preparo pré-concepcional entre mulheres brasileiras e a relação com o planejamento da gravidez. **Rev. Esc. Enferm. USP,** São Paulo, v. 50, n. 2, p. 208-216, 2016.

BORGES, R. A. M.; OLIVEIRA, V. B. Riscos associados ao uso de plantas medicinais durante o período da gestação: uma revisão. **Rev. Uniandrade**, Curitiba, v. 16, n. 2, p. 101-108, 2015.

BOYNTON, P. M. Administering, analyzing and reporting your questionnaire. **BMJ**, London, v. 328, n. 7452, p. 1372-1375, 2004.

BUKOWSKI, R. et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. **PLoS Med.**, San Francisco, v. 6, n. 5, p. 1-11, 2009.

BUZZO, M. C. et al. Levantamento do perfil das gestantes de alto risco atendidas em uma maternidade de um hospital geral da cidade de Taubaté-SP. **Janus**, Lorena, v. 4, n. 5, p. 87-102, jan./jun. 2007.

BRANDLISTUEN, R. E. et al. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. **Int. J. Epidemiol.,** London, v. 42, n. 6, p. 1702–1713, 2013.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Lei n. 5.991, de 17 de dezembro de 1973.** Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. 1973. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5991.htm>. Acesso em: 14 out. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher.** Brasília, DF: Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição, 1982.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Formulação de Políticas de Saúde. **Portaria MS/GM Nº 3.916, de 30 de outubro de 1998**. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Brasília, DF, 1998. Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html>. Acesso em: 13 out. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 569, de 1º de junho de 2000. Institui o Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento, no âmbito do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 8 jun. 2000. Seção 1. p. 4 – 6.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002.** Aprova o regulamento técnico para a fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico. Brasília, DF, 18 dez. 2002. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_344_2002_COMP.pdf/b4d87885-dcb9-4fe3-870d-db57921cf73f>. Acesso em: 18 jun. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Manual operacional do Programa Nacional de Suplementação de Ferro**. Brasília, DF, 2005a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 269, de 22 de setembro de 2005.** Regulamento técnico sobre ingestão diária recomendada (IDR) para proteína, vitaminas e minerais. 2005b. Disponível em: <

http://www.brasnutri.org.br/arquivos/legislacao/RDC_269_2005.pdf>. Acesso em: 12 ago. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.** Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 136 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.459, de 24 de junho de 2011.** Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS - a Rede Cegonha. 2011a. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt1459_24_06_2011.html>. Acesso em: 13 ago. 2015.

BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 52, de 6 de outubro de 2011**. Dispõe sobre a proibição do uso das substancias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências. 2011b. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/anorexigenos/pdf/RDC%20522011%20DOU%2010%20de%20outubro%20de%202011.pdf>. Acesso em: 12 out. 2016.

BRASIL. 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, 2012a. 302 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Atenção ao pré-natal de baixo risco.** Brasília: Editora do Mínistério da Saúde, 2012b. 318 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. **Saúde Brasil 2012:** uma análise da situação de saúde e dos 40 anos do Programa Nacional de Imunizações. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013a. 536 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.020 de 29 de maio de 2013.** Institui as diretrizes para a organização da Atenção à Saúde na Gestação de Alto Risco e define os critérios para a implantação e habilitação dos serviços de referência à Atenção à Saúde na Gestação de Alto Risco, incluída a Casa de Gestante, Bebê e Puérpera (CGBP), em conformidade com a Rede Cegonha. 2013b. Disponível em:<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1020_29_05_2013.html>. Acesso em: 11 out 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Programa Nacional de Suplementação de Ferro**: manual de condutas gerais. Brasília, 2013c. 24 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 50, de 25 de setembro de 2014.** Dispõe sobre as medidas de controle de comercialização, prescrição e dispensação de medicamentos que contenham as substâncias anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências. 2014. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2723752/rdc0050_25_09_2014.pdf/eb2a4dea-c4cd-4103-88d8-2ffefec5a224?version=1.0>. Acesso em: 12 out. 2016.

BRICOLA, C. P. A. S. et al. Envelhecimento da população e polifarmácia. **Rev. Elet. Soc. Bras. Clínica Médica** , São Paulo, v. 1, n. 1, julho, 2011.

BRIGGS, G. G.; FREEMAN, R. K.; YAFFE, S. J. (Ed.). **Drugs in pregnancy and lactation**: a reference guide to fetal and neonatal risk. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/ Williams & Wilkins, 2011.

BRIGGS, G. G.; FREEMAN, R. K.; YAFFE, S. J. (Ed.) **Drugs in pregnancy and lactation**: a reference guide to fetal and neonatal risk. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, 2015.

BRION, M. J. et al. Maternal smoking and child psychological problems: disentangling causal and noncausal effects. **Pediatrics, Springfield,** v. 126, n. 1, p. 57-65, 2010.

BRUM, L. F. S. et al. Utilização de medicamentos por gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde no município de Santa Rosa (RS, Brasil). **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 16, n.5, p. 2435-2442, 2011.

BRUSICK, D. et al. The absence of genotoxicity of sucralose. **Food Chem. Toxicol., Oxford,** v. 48, n. 11, p. 3067–3072, 2010.

BUCHABQUI, J. A.; CAPP, E.; FERREIRA, J. Adequação dos encaminhamentos de gestações de alto risco na rede básica de atenção à saúde de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.,** Recife, v. 6, n. 1, p. 23-29, 2006.

BUHIMSCHI, C. S.; WEINER C. P. Medications in pregnancy and lactation: part 1. Teratology. **Obstet. Gynecol.,** New York, v. 113, n. 1, p. 166-88, 2009.

BUITENDIJK, S.; BRACKEN, M. B. Medication in early pregnancy: prevalence of use and relationship to maternal characteristics. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 165, n. 1, p. 33-40, 1991.

BUZZO, M. C. et al. Levantamento do perfil das gestantes de alto risco atendidas em uma maternidade de um hospital geral na cidade de taubaté-sp. **Janus**, Lorena, v. 4, n. 5, p. 87-102, jan./jun. 2007.

CALDAS, D. B. et al. Atendimento psicológico no pré-natal de alto-risco: a construção de um serviço. **Psicologia Hospitalar,** São Paulo, v. 11, n. 1, p. 66-87, 2013.

CALDEYRO-BARCIA, R. et al. **Frecuencia cardíaca y equilibrio acido base del feto.** Publicacion científica del Centro Latinoamericano de Perinatologia y Desarrollo Humano (CLAP). Montevideo, n. 519, p. 1 – 50, 1973.

CALLAWAY, L.; COLDITZ, P. B.; FISK, N. M. Folic acid supplementation and spontaneous preterm birth: adding grist to the mill? **PLoS Med.,** San Francisco, v. 6, n. 5, p. 1-3, 2009.

CAMACHO, K. G. et al. Vivenciando repercussões e transformações de uma gestação: perspectivas de gestantes. **Cienc. Enferm.**, Concepción, v. 16, n. 2, p. 115-125, 2010. .

CAMARA, J. T.; SILVA, M. G.; CASTRO, A. M. Prevalência de toxoplasmose em gestantes atendidas em dois centros de referência em uma cidade do Nordeste, Brasil. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 2, p. 64-70, 2015.

CAMARGO, F. C. **Promoção da saúde materno-infantil**: grupo reflexivo sobre o uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos na gravidez e lactação. 2015. 46 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2015.

CAMPBELL, R.; MURPHY, D. J. Smoking in pregnancy. **BMJ**, London, v. 338, 2009. Editorial.

CAROLAN, M. et al. Older maternal age and intervention in labor: a population-based study comparing older and younger first-time mothers in Victoria, Australia. **Birth,** Malden, v. 38, n. 1, p. 24-29, 2011.

CARVALHAES, M. A. B. L. et al. Physical activity in pregnant women receiving care in primary health care units. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 47, n. 5, p. 958-967, 2013.

CARVALHO, M. C. M. D. **Metodologia Científica:** Fundamentos e Técnicas. 8. ed. São Paulo: Papirus, 1998.

CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E.; CHRISTENSON, G. M. Physical active, exercise and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public Health Rep.,** Washington, v. 100, n. 2, p. 126-31, 1985.

CASTELLÓ, A. et al. Differences in preterm and low birth weight deliveries between Spanish and immigrant women: influence of the prenatal care received. **Ann. Epidemiol.**, New York, v. 22, n. 3, p. 175-82, 2012.

CASTRO, L. L. C. Farmacoepidemiologia: uma nova disciplina. **Divulgação em Saúde para Debate**, Rio de Janeiro, v. 18, p. 87-92, 1997.

CHEN, L. W. et al. Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with risk of low birth weight: a systematic review and dose-response meta-analysis. **BMC medicine**, London, v. 12, n. 1, p. 174, 2014.

CHUANG, C. H. et al. Chinese herbal medicine use in Taiwan during pregnancy and the postpartum period: a population-based cohort study.**Int. J. Nurs. Stud.,** Oxford, v. 46, n. 6, p. 787–795, 2009.

CHUANG, C. H. et al. Herbal medicines used during the first trimester and major congenital malformations: an analysis of data from a pregnancy cohort study. **Drug Saf.** Auckland, v. 29, n. 6, p. 537–548, 2006.

CLEARY, B. J. et al. Medication use in early pregnancy-prevalence and determinants of use in a prospective cohort of women. **Pharmacoepidemiol. Drug Saf.**, Chilchester, v. 19, n. 4, p. 408-417, 2010.

CMSA – Case Management Society of America. **Case management adherence guidelines:** guidelines from the Case Management Society of America for improving patient adherence to medication therapies. Little Rock, 2006. 212 p.

COELHO, F.; SAKAE, T. M.; ROJAS, P. F. B. 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,** Florianópolis, v. 37, n. 3, p. 44-51, 2008.

COHEN-ADDAD, N. et al. In utero-exposure to saccharin: a threat? **Cancer Lett**., Amsterdam, v. 32, n. 2, p. 151-4, 1986.

COLLABORATIVE GROUP ON DRUG USE IN PREGNANCY**.** Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. **Int. J. Gynecol. Obstet.,** New York, v. 39, n. 3, p. 185-196, 1992.

CONDE-AGUDELO, A.; VILLAR, J.; LINDHEIMER, M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, New York, v. 198, n. 1, p. 7-22, 2008.

COMMITTEE ON TOXICITY OF CHEMICALS IN FOOD CONSUMER PRODUCTS AND THE ENVIRONMENT. **Statement on the reproductive effects of caffeine**. Cidade: Food Standards Agency, 2001.

CORRER, C. J.; OTUKI, M. F. **A prática farmacêutica na farmácia comunitária.** 1 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 440 p.

CÔRTES, M. H.; VASCONCELOS, I. A. L.; COITINHO, D. C. Prevalência de anemia ferropriva em gestantes brasileiras: uma revisão dos últimos 40 anos. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 22, n. 3, p. 409- 18., 2009.

COSTA, B. M. F.; PAULINELLI, R. R.; FORNES, N. S. Fatores nutricionais podem interferir no ganho ponderal na gestação? **RBM**, São Paulo, v. 68, n. 11, p. 329-335, 2010.

COSTA, J. M. et al. Análise das prescrições medicamentosas em uma maternidade de Belo Horizonte e classificação de riscos na gestação e amamentação. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde,** v. 3, n. 1, p. 32-36, 2012.

COTTA, R. M. M. et al. Aspectos relacionados aos hábitos e práticas alimentares de gestantes e mães de crianças menores de dois anos de idade: o programa saúde da família em pauta. **O Mundo da Saúde**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 294-302, 2009.

COUTINHO, T. et al. Adequacy of the prenatal care process among users of the Unified Health Care System in Juiz de Fora-MG. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.,** Rio de Janeiro, v. 25, n. 10, p. 717-24, 2003.

COUTINHO, T. et al. Monitoring the prenatal care process among users of the Unified Health Care System in a city of the Brazilian Southeast. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.,** Rio de Janeiro, v. 32, n. 11, p. 563-569, 2010.

COUTO, A. C. et al. Pregnancy, maternal exposure to analgesic medicines, and leukemia in Brazilian children below 2 years of age. **Eur. J. Cancer Prev.**, London, v. 24, n. 3, p. 245-252, 2015.

COUTO, A. C. et al. Pregnancy, maternal exposure to hair dyes and hair straightening cosmetics, and early age leukemia. **Chem. Biol. Interact.**, Amsterdam, v. 205, n. 1, p. 46-52, 2013.

CROZARA, M. A.; RIBEIRO, E. Estudos de utilização de medicamentos. In: STORPIRTIS, S., MORI, A.L.P.M.; YOCHIY, A.; RIBEIRO, E.; PORTA, V. (Org). **Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. cap. 28, p. 267-279.

CULLEY, C. L. et al. Alcohol exposure among pregnant women in sub-Saharan Africa: A systematic review. **J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.**, Toronto, v. 20, n. 3, p. 321–333, 2013.

CULLINS, V. A. et al. Treating vaginitis. **Nurse Pract.,** Trenton, v. 24, n. 10, p. 46–65, 1999.

DA SILVA DAL PIZZOL, T. et al. Dipyrone use during pregnancy and adverse perinatal events. **Arch. Gynecol. Obstet.**, Berlin, v. 279, n. 3, p. 293-297, 2009.

DAMASE-MICHEL, C. et al. Drug counselling in pregnancy: an opinion surveyof French community pharmacists. **Pharmacoepidemiol. Drug Saf.,** Chichester, v. 13, n. 10, p. 711-715, 2004.

DARNTON-HILL, I.; MKPARU, U. C. Micronutrients in pregnancy in low- and middle-income countries. **Nutrients**, Basel, v. 7, n. 3, p. 1744-1768, 2015.

DAVIES, G. A. L. et al. Joint SOGC/CSEP clinical practice guidelines: exercise in pregnancy and the postpartum period. **Can. J. Appl. Physiol.**, Champaign, v. 28, n. 3, p. 330-341, 2003.

DE FAYS, L. et al. Use of paracetamol during pregnancy and child neurological development. **Dev. Med. Child Neurol., Oxford, v.** 57, n. 8, p. 718-724, 2015.

DE JONGE, L. et al. Antibiotics prescribed before, during and after pregnancy in the Netherlands: a drug utilization study. **Pharmacoepidemiol. Drug Saf.**, Chichester, v. 23, n.1 p. 60-68, 2013.

DEVLIEGER, R. et al. Maternal obesity in Europe: where do we stand and how to move forward? A scientific paper commissioned by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, Amsterdam, v. 201, p. 203-208, jun. 2016.

DILLON, P. Prevalence of prescribing in pregnancy using the Irish primary care research network: a pilot study. **BMC Pregnancy and Childbirth**, London, v. 15, n. 67, p. 1-9, 2015.

DIMATTEO, M. R. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. **Med. Care**., Philadelphia, v. 42, n. 3, p. 200-209, 2004.

DIPIRO, J. T. et al. **Pharmacotherapy:** a pathophysiologic approach**.** 8 ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2011.

DOMINGUES, M. R.; BARROS, A. J.; MATIJASEVICH, A. Leisure time physical activity during pregnancy and preterm birth in Brazil. **Int. J. Gynaecol. Obstet.**, New York, v. 103, n. 1, p. 9-15, 2008.

DOMINGUES, R. M. S. M.; et al. Avaliação da adequação da assistência pré-natal na rede SUS do Município do Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, p. 425-437, 2012.

DOMINGUES, R. M. S. M. et al. Prenatal testing and prevalence of HIV infectionduring pregnancy: data from the "Birth in Brazil" study, anational hospital-based study. **BMC Infect. Dis**., London, v. 15, n. 100, p. 1 -11, 2015.

DOTT, M. et al. National Birth Defects Prevention Study. Association between pregnancy intention and reproductive-health related behaviors before and after pregnancy recognition, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2002. **Matern. Child Health J**., New York, v. 14, n. 3, p. 373-81, 2010.

DUARTE, G. et al. Infecção urinária na gravidez. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.,** Rio de Janeiro**,** v. 30, n. 2, p. 93-100, 2008.

DUARTE, G. et al. Infecções gênito-urinárias na gravidez. In: ALVES FILHO, N.; CORRÊA, M. D.; ALVES JR, J. M. S.; CORRÊA JR, M. D. (Ed.). **Perinatologia básica**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 129-141.

DUIJTS, L. et al. Fetal exposure to maternal and paternal smoking and the risks of wheezing in preschool children: the generation R study. **Chest**, Chicago, v. 141, n. 4, p. 876–885, 2012.

EGAN, M. E.; LIPSKY, M. S. Diagnosis of vaginitis. **Am. Fam. Physician**, Kansas City, v. 62, n. 5, p. 1095–1104, 2000.

EINARSON, A.; SELBY, P.; KOREN, G. Abrupt discontinuation of psychotropicdrugs during pregnancy: fear of teratogenic risk andimpact of counselling. **J. Psychiatry Neurosci.,** Ottawa, v. 26, n. 1, p. 44–48, 2001.

ENGELAND, A. et al. Prescription drug use amongfathers and mothers before and during pregnancy: a population-based cohort study of 106,000 pregnancies in Norway 2004-2006. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, London, v. 65, n. 5, p. 653-60, 2008.

ENGLUND-ÖGGE, L. et al. Association between intake of artificially sweetened and sugar-sweetened beverages and preterm delivery: a large prospective cohort study. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 96, n. 3, p. 552-9, 2012.

ERNST, E. Herbal medicinal products during pregnancy: are they safe? **BJOG,** Oxford, v. 109, n. 3, p. 227–235, 2002.

FABRI, C. E.; FURTADO, E. F.; LAPREGA, M. R. Consumo de álcool na gestação: desempenho da versão brasileira do questionário T-ACE. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, n. 6, p. 979-84, 2007.

FATIMA, N.; ISHRAT, S. Frequency and risk factors of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. **J. Coll. Physicians Surg. Pak.,** Karachi, v. 16, n. 4, p. 273-275, 2006.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). **Recomendação sobre a suplementação periconcepcional de ácido fólico na prevenção de defeitos de fechamento do tuboneural (anencefalia e outros defeitos abertos do tubo neural).** Rio de Janeiro:

FEBRASGO, 2012. Disponível em: <http://www.febrasgo.org.br/site/wp-content/uploads/2013/05/normal.pdf>. Acesso em: 14 jun. 2016.

FEREZIN, R. I.; BERTOLINI, D. A.; DEMARCHI, I. G.Prevalência de sorologia positiva para HIV, hepatite B, toxoplasmose e rubéola emgestantes do noroeste paranaense. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.,** Rio de Janeiro, v. 35, n. 2, p. 66-70, 2013.

FIGUEIRÓ-FILHO, E. A. et al. Frequência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.,** Uberaba, v. 40, n. 2, p. 181-187, 2007.

FONSECA, M. R. C. C.; FONSECA E.; BERGSTEN-MENDES, G. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica.**Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 36, n. 2, p. 205-12, 2002.

FONTOURA, A.; et al. Prevalence of medication use among low risk pregnant women: a drug utilization study**. Afr. J. Pharm. Pharmacol.**, Lagos, v. 8, n. 36, p. 883-892, 2014.

FONTOURA, A. **Utilização de medicamentos por gestantes em atendimento pré-natal no município de Ribeirão Preto-SP.**121 f. 2009. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

FORSTER; D. A. et al. Herbal medicine use during pregnancy in a group of Australian women. **BMC Pregnancy Childbirth,** London, v. 6, n. 21, p. 1-9, 2006.

FRANCO, L. J.; PASSOS, A. D. C. **Fundamentos de epidemiologia**. 2 ed. Barueri, SP: Manole, 2010. 436 p.

FRANZ, M. Is it safe to consume aspartame during pregnancy? A review. **Diabetes Educ.**, Chicago, v. 12, n. 2, p. 145-147, 1986.

FRAWLEY, J. et al. Prevalence and determinants of complementary and alternative medicine use during pregnancy: results from a nationally representative sample of Australian pregnant women. **Aust. NZJ. Obstet. Gynaecol.**, Melbourne, v. 53, n. 4, p. 347–352, 2013.

FREDERIKSEN, M. C. The new FDA pregnancy labeling requirements for drugs. **J. Midwifery Womens Health,** Malden, v. 56, n. 3, p. 303–307, 2011.

FREIRE, K.; PADILHA, P. C.; SAUNDERS, C. Fatores associados ao uso de álcool e cigarro na gestação. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.,** Rio de Janeiro, v. 31, n. 7, p. 335-341, 2009.

FREIRE, T. M. et al. Efeito do consumo de bebida alcoólica sobre o feto. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 7, p. 376-381, 2005.

FRENCH, A. E. et al. Folic acid food fortification isassociated with a decline in neuroblastoma. **Clin. Pharmacol. Ther.,** St. Louis, v. 74, n. 3, p. 288-294, 2003.

FRITZ, H.; HESS, R. Prenatal development in the rat following administration of cyclamate, saccharin and sucrose. **Experientia,** Basel, v. 24, n. 11, p. 1140-1141, 1968.

FUJIMORI, E. et al. Anemia em gestantes brasileiras antes e após a fortificação das farinhas com ferro. **Rev. Saúde Pública,** São Paulo, v. 45, n. 6, p. 1027-1035, 2011.

FURINI, A. A. C. et al. 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.,** Araraquara, v. 30, n. 2, p. 211-216, 2009.

GAGNE, J. J. et al. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Berlim, v. 64, n. 11, p. 1125-1132, 2008.

GALÃO, A. O. et al. Efeitos do fumo materno durante a gestação e complicações perinatais. **Rev. HCPA,** v. 29, n. 3, p. 218-224, 2009.

GALATO, D. et al. Perfil do uso de medicamentos durante a gravidez de puérperas internadas em um Hospital do Brasil. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, São Paulo, v. 6, p. 24-29, jan./mar. 2015.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa.** 5. ed. São Paulo: Atlas, 2010.

GLASER, A. P.; SCHAEFFER, A. J. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. **Urol. Clin. North Am., Philadelphia, v.** 42, n. 4, p. 547-560, 2015.

GODIWALA, P. et al. Pregnancy intentionality in relation to non-planning impulsivity. **J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.**, Abingdon, v. 37, n. 4, p. 130-136, 2016.

GOH, Y. I. et al. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. **J. Obstet. Gynaecol. Can.,** Toronto, v. 28, n. 8, p. 680-689, 2006.

GOH, Y. I. et al. Prenatal multivitamin supplementation and rates of pediatric cancers: a meta-analysis. **Clin. Pharmacol. Ther.**, St. Louis, v. 81, n. 5, p. 685-691, 2007.

GOH, Y. I.; KOREN, G. Folic acid in pregnancy and fetal outcomes. **J. Obstet. Gynaecol**., London, v. 28, n. 1, p. 3-13, 2008.

GOLDENBERG, R. L.; ROUSE, D. J. Prevention of premature birth. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 339, n. 5, p. 313-320, 1998.

GOMES, K. R. O. et al. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez e relações com as características maternas. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 246-254, 1999.

GONÇALVES, C. V.; CESAR, J. A.; MENDOZA-SASSI, R. A. Qualidade e equidade na assistência à gestante: um estudo de base populacional no Sul do Brasil. **Cad. Saúde Pública,** Rio de Janeiro, v. 25, n. 11, p. 2507-2516, 2009.

GONÇALVES, Z. R.; MONTEIRO, D. L. M. Complicações maternas em gestantes com idade avançada. **Femina,** Rio de Janeiro, v. 40, n. 5, p. 275-279, set./out. 2012.

GONG, R.; et al. A case-control study of the effects of pregnancy planning on neural tube defects and its primary preventive measures. **Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol**., Hoboken, v. 88, n. 9, p. 737-742, 2010.

GONTIJO DA SILVA, M.; CLARE VINAUD, M.; DE CASTRO, A. M. Prevalence of toxoplasmosis in pregnant women and vertical transmission of Toxoplasma gondii in patients from basic units of health from Gurupi, Tocantins, Brazil, from 2012 to 2014**. PLoS One,** San Francisco, v. 10, n. 11, p. 1-15, 2015.

GOUVEIA, H. G.; LOPES, M. H. B. M. Diagnósticos de enfermagem e problemas colaborativos mais comuns na gestação de risco. **Rev. Latino-am. Enfermagem,** v. 12, n. 2, p. 175-182, 2004.

GREENWOOD, D. C. et al. Caffeine intake during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and dose–response meta-analysis. **Eur. J. Epidemiol.,** v. 29, n. 10, p. 725–734, 2014.

GUELINCKX, I. et al. Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition. **Obes Rev.,** Oxford, v. 9, n. 2, p. 140–150, 2008.

GUERRA, G. C. B. et al. Utilização de medicamentos durante a gravidez na cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 1, p. 12-18, 2008.

GUIMARÃES, M. A. C.; PODKAMENI A. B. A rede de sustentação coletiva, espaço potencial e resgate identitário: projeto mãe-criadeira. **Saúde Soc**., São Paulo, v. 7, n.1, p. 117-130, 2008.

HACKENHAAR, A. A.; ALBERNAZ, E. P. Prevalence and associated factors with hospitalization for treatment of urinary tract infection during pregnancy. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 5, p. 199-204, 2013.

HACKENHAAR, A. A.; ALBERNAZ, E. P.; TOMASI, E. Infecção urinária sintomática na gestação e sua associação com desfechos neonatais e maternos desfavoráveis. **Vittalle**, Rio Grande, v. 23, n. 2, p. 19-26, 2011.

HALL, H. G.; GRIFFITHS, D. L.; MCKENNA, L. G. The use of complementary and alternative medicine by pregnant women: a literature review. **Midwifery,** Edinburgh, v. 27, n. 6, p. 817–824, 2011.

HALLDORSSON, T. I. et al. Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study in 59,334 Danish pregnant women. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 92, n. 3, p. 626-33, 2010.

HARBISON, A. F.; POLLY, D. M.; MUSSELMAN, M. E. Antiinfective therapy for pregnant or lactating patients in the emergency department**. Am. J. Health Syst. Pharm.,** Bethesda, v. 72, n. 3, p. 189–197, 2015.

HEGAARD, H. K. et al. Leisure time physical activity during pregnancy and impact on gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia, preterm delivery and birth weight: a review. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, Copenhagen, v. 86, n. 11, p. 1290-1296, 2007.

HENDERSON, A. J.; SHAHEEN, S. O. Acetaminophen and asthma. **Paediatr. Respir. Rev.,** London, v. 14, n. 1, p. 9-16, 2013.

HENDERSON, J.; GRAY, R.; BROCKLEHURST, P. Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. **BJOG**, Oxford, v. 114, n. 3, p. 243-52, 2007.

HESLEHURST, N. et al. Trends in maternal obesity incidence rates, demographic predictors, and health inequalities in 36 821 women over a 15-year period. **BJOG**, Oxford, v. 114, n. 2, p. 187–194, 2007.

HIGDON, J. V.; FREI, B. Coffee and health: a review of recent human research. **Crit. Rev. Food Sci. Nutr.,** London, v. 46, n. 2, p. 101-23, 2006.

HILL, L. et al. Maternal drug histories and congenital malformations: limb reduction defects and oral clefts. **J. Epidemiol. Community Health**, London, v. 42, p. 1-7, 1988.

HOGA, L. A. K.; REBERTE L. M. Pesquisa-ação como estratégia para desenvolver grupo de gestantes: a percepção dos participantes. **Rev. Esc. Enferm. USP**, São Paulo, v. 41, n. 4, p. 559-566, 2007.

HOGBERG, L. et al. Effects of maternal smoking during pregnancy on offspring blood pressure in late adolescence. **J. Hypertens.**, London, v. 30, n. 4, p. 693–699, 2012.

HOLLAMS, E. M. et al. Persistent effects of maternal smoking during pregnancy on lung function and asthma in adolescents. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, New York, v. 189, n. 4, p. 401–407, 2014.

HOLLY, E. A. et al. West Coast study of childhood brain tumours and maternal use of hair-colouring products. **Paediatr. Perinat. Epidemiol.**, Oxford, v. 16, n. 3, p. 226-35, 2002.

HOLST, L. et al. The use and the user of herbal remedies during pregnancy. **J. Altern. Complement. Med.**, New York, v. 15, n. 7, p. 787–792, 2009.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Relatório de atividades 2015. São Paulo: HCFMRP-USP, 2016. Disponível em < http://www.hcrp.fmrp.usp.br/sitehc/upload/RelatoriodeAtividades_HCRP%202015.pdf >. Acesso em: 15 dez. 2016.

HOYT, A. T. et al. National Birth Defects Prevention Study. Maternal caffeine consumption and small for gestational age births: results from a population-based case-control study. **Matern Child Health J.**, New York, v. 18, n. 6, p. 1540-1551, 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Estimativas da população residente no brasil e unidades da federação com data de referência em 1º de julho de 2014.** Disponível em: <http://ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2014/estimativas_2014_TCU.pdf>. Acesso em: 26 mai. 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa nacional por amostra de domicílios: síntese de indicadores 2015 / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento.** Rio de Janeiro: IBGE, 2016. 108p. Disponível em: http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv98887.pdf. Acesso em: 13 nov. 2016.

INO, T. Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity: metaanalysis. **Pediatr. Int.,** Carlton South, v. 52, n. 1, p. 94–99, 2010.

IVERSEN, M. L. et al. Alcohol consumption and binge drinking in early pregnancy. A cross-sectional study with data from the Copenhagen Pregnancy Cohort. **BMC Pregnancy and Childbirth**, London, v. 15, n. 327, p. 1-10, 2015.

JASPER, J. D. et al. Effects of framing on teratogenic risk perception in pregnant women. **Lancet**., London, v. 358, n. 9289, p. 1237–1238, 2001.

JEDRYCHOWSKI, W. et al. The prenatal use of antibiotics and the development of allergic disease inone year old infants. A preliminary study. **Int. J. Occup. Med. Environ. Health,** Lodz, v. 19, n. 1, p. 70–76, 2006.

JENSEN, O. M.; KAMBY, I. C. Intrauterine exposure to saccharin and risk of bladder cancer in man. **Int. J. Cancer,** Geneve, v. 29, n. 5, p. 507-509, 1982.

JOHNSTON, E. O.; SHARMA, A. J.; ABE, K. Association between maternal multivitamin use and preterm birth in 24 states, pregnancy risk assessment monitoring

system, 2009-2010. **Matern Child Health J**., New York, v. 20, n. 9, p. 1825-1834, 2016.

JUCH, H. et al. Medication adherence among pregnant women with hypothyroidism-missed opportunities to improve reproductive health? A cross-sectional, web-based study. **Patient Educ. Couns.,** Limerick, v. 99, n. 10, p. 1699-1707, 2016.

KASAWARA, K. T. et al. Maternal and perinatal outcomes of exercise in pregnant women with chronic hypertension and/or previous preeclampsia: a randomized controlled trial. **ISNR Obstet .Gynecol.,** New York, v. 2013, p. 1-8, 2013.

KASSADA, D. S. et al. Prevalência e fatores associados ao uso de medicamentos por gestantes atendidas na atenção primária. **Texto Contexto Enferm.**, Florianópolis, v. 24, n. 3, p. 713-721, jul./set. 2015.

KEBEDE, B.; GEDIF, T.; GETACHEW, A. Assessment of drug use among pregnant women in Addis Ababa, Ethiopia. **Pharmacoepidemiol. Drug Saf.**, Chichester, v. 18, n. 6, p. 462-468, 2009.

KENNEDY, D. A. et al.Herbal medicine use in pregnancy: results of a multinational study. **BMC Complement. Altern. Med.,** London, v. 13, n. 355, p. 1-10, 2013.

KESMODEL, U.; OLSEN, S. F.; SECHER, N. J. Does alcohol increase the risk of preterm delivery? **Epidemiology,** Hagerstown, v. 11, n. 5, p. 512-518, 2000.

KILLIE, J. W. et al. Sucralose: Assessment of teratogenic potential in the rat and the rabbit. **Food Chem. Toxicol.,** Oxford, v. 38, p. S43–52, 2000. Supplement. 2.

KLEIN, C. H.; BLOCH, K. V. Estudos seccionais. In: MEDRONHO, R. A. et al. (Orgs.). **Epidemiologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2006. p. 125-150.

KLINE, J. et al. Epidemiologic detection of low dose effects on the developing fetus. **Environ. Health. Perspect**., Research Triangle Park, v. 42, p. 119-26, 1981.

KOFFMAN, M. D.; BONADIO, I. C. Avaliação da atenção pré-natal em uma instituição filantrópica da cidade de São Paulo. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, Recife, v. 5, n. 1, p. 23-32, 2005.

KOGAN, M. D. et al. The changing pattern of prenatal care utilization in the United States, 1981-1995, using different prenatal care indices. **JAMA,** Chicago, v. 279, n. 20, p. 1623-1628, 1998.

KROEFF, L. R. et al. Fatores associados ao fumo em gestantes avaliadas em cidades brasileiras. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 38, n. 2, p. 261-267, 2004.

KULAY JUNIOR, L.; KULAY, M. N. C.; LAPA, A. J. **Medicamentos na gravidez e na lactação**: guia prático: fitoterápicos, imunobiológicos, medicamentos dinamizados, meios de contraste, oligoelementos, probióticos, vitaminas. 3 ed. Barueri: Manole, 2012. 480p.

LACROIX, I. et al. Prescription of drugs during pregnancy in France. **Lancet**, London, v. 356, n. 9243, p. 1735-1736, 2000.

LACY, C. F. et al. **Drug information handbook with international trade names index**. 20th ed. Hudson: Lexicomp, 2011.

LAMONT, H. F.; BLOGG, H. J.; LAMONT, R. F. Safety of antimicrobialtreatment during pregnancy: a current review of resistance, immunomodulation and teratogenicity. **Expert Opin. Drug Saf.,** London, v. 13, n. 12, p. 1569–1581, 2014.

LAMONT, R. F. Antibiotics for the prevention of preterm birth. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 342, n. 8, p. 581-583, 2000.

LANGE, S. et al. A comparison of the prevalence of prenatal alcohol exposure obtained via maternal self-reports versus meconium testing: a systematic literature review and meta-analysis. **BMC Pregnancy Childbirth**, London, v. 14, n. 127, p. 1-11, 2014.

LANGLEY, K. et al. Maternal and paternal smoking during pregnancy and risk of ADHD symptoms in offspring: testing for intrauterine effects. **Am. J. Epidemiol.**, Baltimore, v. 176, n. 3, p. 261–268, 2012.

LAPIN, B. et al. Relationship between prenatal antibiotic use and asthma in at-risk children. **Ann. Allergy Asthma Immunol.,** McLean, v. 114, n. 3, p. 203-207, 2015.

LAPPALAINEN, M., HEDMAN, K. Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity. **Ann. Ist. Super. Sanita**, Roma, v. 40, n. 1, p. 81-88, 2004.

LAURIA, L.; LAMBERTI, A.; GRANDOLFO, M. Smoking behaviour before, during, and after pregnancy: the effect of breastfeeding. **Scientific World Journal**, New York, p. 1-9, 2012.

LA VECCHIA, C.; TAVANI, A. Epidemiological evidence on hair dyes and the risk of cancer in humans. **Eur. J. Cancer Prev.**, Oxford, v. 4, n. 1, p. 31–43, 1995.

LE, J. et al. Urinary tract infections during pregnancy. **Ann. Pharmacother.**, Cincinnati, v. 38, n. 10, p. 1692-1701, 2004.

LEITE, F. M. C. et al. Perfil sociodemográfico e obstétrico de puérperas internadas em uma maternidade de alto risco no município da Serra, ES. **Rev. Bras. Pesq. Saúde,** Vitória, v. 11, n. 1, p. 22-26, 2009.

LEITE, I. C. G.; PAUMGARTTEN, F. J. R.; KOIFMAN, S. Fendas orofaciais no recém-nascido e o uso de medicamentos e condições de saúde materna: estudo caso-controle na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. **Rev. Bras. Saude Mater. Infantil,** Recife, v. 5, n. 1, p. 35-43, jan./mar. 2005.

LEITE, S. N.; VASCONCELLOS, M. P. C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Cien. Saúde Colet.**, Rio de Janeiro, v.8, n.3, p. 772-85, 2003.

LEOPERCIO, W.; GIGLIOTTI, A. Tabagismo e suas peculiaridades durante a gestação: uma revisão crítica. **J. Bras. Pneumol.**, São Paulo , v.30, n. 2, p. 176-185, mar./abr. 2004.

LIEW, Z. et al. Acetaminophenuse during pregnancy, behavioral problems, andhyperkinetic disorders. **JAMA Pediatr.,** Chicago, v. 168, n. 4, p. 313–320, 2014.

LINDEN, A.; BUTTERWORTH, S. W.; PROCHASKA, J. O. Motivational interviewing-based health coaching as a chronic care intervention. **J. Eval. Clin. Pract.,** Oxford, v. 16, n. 1, p. 166-174, 2010.

LOCKERBIE, L.; LUTZ, W. Community health surveys. **A pratical guide for health workers**: Questionnaire desing**.** International Epidemiological Assotiation, n. 4, 1986. 121 p.

LOEBSTEIN, R. et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. **Antimicrob. Agents Chemother.,** Washington, v. 42, n. 6, p. 1336-1339, 1998.

LONDON, R. S. Saccharin and aspartame. Are they safe to consume during pregnancy? **J. Repro. Med.**, Chicago, v. 33, n. 1, p. 17-21, 1988.

LOUIK, C. et al. Use of herbal treatments in pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.,** New York, v. 202, n. 5, p. 431–439, 2010.

LUCCHETTI, G. et al. Fatores associados à polifarmácia em idosos institucionalizados. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, p. 51-58, 2010.

LUIZ, R. R.; MAGNANINI, M. M. F. O tamanho da amostra em investigações epidemiológicas. In: MEDRONHO, R. A. et al. (Orgs.). **Epidemiologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2006. p. 295-307.

LUMLEY, J. et al. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Oxford, v. 3, 2009.

LUMLEY, J. et al. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. **Cochrane Database Syst. Rev.,** Oxford, v. 4, 2011.

LUNARDI-MAIA, T.; SCHUELTER-TREVISOL, F.; GALATO, D. Medication use during the first trimester of pregnancy: drug safety and adoption of folic acid and ferrous sulfate. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 12, p. 541-547, 2014.

LUNET, N. et al. Adequacy of prenatal care as a major determinant of folic acid, iron, and vitamin intake during pregnancy. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 5, p. 1151-1157, 2008.

LUPATTELLI, A. et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. **BMJ Open**, London, v. 4, n. 2, p. 1-11, 2014.

LUPATTELLI, A. et al. Patterns and factors associated with low adherence to psychotropic medications during pregnancy--a cross-sectional, multinational web-based study. **Depress. Anxiety**, New York, v. 32, n. 6, p. 426-436, 2015.

LUPATTELLI, A.; SPIGSET, O.; NORDENG, H. Adherence to medication for chronic disorders during pregnancy: results from a multinational study. **Int. J. Clin. Pharm.**, Dordrecht, v. 36, n. 1, p. 145-153, 2014.

MABINA, M. H.; PITSOE, S. B.; MOODLEY, J. The effect of traditional herbal medicines onpregnancyoutcome.TheKingEdwardVIIIHospitalexperience. **S. Afr. Med. J**., Cape Town, v. 87, n. 8, p. 1008–1010, 1997.

MACHADO FILHO, A. C. et al. Prevalência de infecção por HIV, HTLV, VHBe de sífilis e clamídia em gestantes numaunidade de saúde terciária na Amazônia ocidental brasileira. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.,** Rio de Janeiro, v.32 n. 4, p. 176-83, 2010.

MACLAUGHLIN, E. J. et al. Assessing medication adherence in the elderly: whichtools to use in clinical practice? **Drugs Aging,** Auckland, v. 22, n. 3, p. 231-255, 2005.

MAINOUS, A. G.; HUESTON, W. J. The effect of smoking cessation during pregnancy on preterm delivery and low birthweight. **J. Fam. Pract.** v. 38, n. 3, p. 262–266, 1994.

MARAL, I. et al. Tetanus immunization in pregnant women: evaluation of maternal tetanus vaccination status and factors affecting rate of vaccination coverage. **Public Health,** Amsterdam, v. 115, n. 5, p. 359-364, 2001.

MARCON, C. et al. Uso de anfetaminas e substâncias relacionadas na sociedade contemporânea. **Disciplinarum Scientia, Série: Ciências da Saúde**, Santa Maria, v. 13, n. 2, p. 247-263, 2012.

MARTINELLI, K. G. et al. Adequação do processo da assistência pré-natal segundo os critérios do Programa de Humanização do Pré-natal e Nascimento e Rede Cegonha. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 2, p. 56-64, 2014.

MASLOVA, E. et al. Consumption of artificially-sweetened soft drinks in pregnancy and risk of child asthma and allergic rhinitis. **PLoS One**, San Francisco, v. 8, n. 2, p. 1-10, 2013.

MATA, K. S. et al. Complicações causadas pela infecção do trato urinário na gestação. **Revista espaço para a saúde**, Londrina, v. 15, n. 4, p. 57-63, out./dez. 2014

MAZOR-DRAY, E. et al. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? **J. Matern. Fetal Neonatal Med.**, London, v. 22, n. 2, p. 124-128, 2009.

MCBRIDE, W. G. Thalidomide and congenital abnormalities. **The Lancet**, London**,** v. 278, n. 7216, p. 1358, 1961.

MCCOWAN, L. M. et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. **BMJ**, London, v. 338, 2009.

MCINTYRE, S. H. et al. Effect of older maternal age on the risk of spontaneous preterm labor: a population-based study. **Health Care Women Int**., London, v. 30, n. 8, p. 670-689, 2009.

MENDES, C. Q. S. et al.Prevalência de nascidos vivos com anomalias congênitas no município de São Paulo. **Rev. Soc. Bras. Enferm. Ped.,** São Paulo, v. 15, n. 1, p. 7-12, 2015.

MENGUE, S. S. et al. Uso de medicamentos por gestantes em seis cidades brasileiras. **Rev. Saúde Pública,** São Paulo, v. 35, n. 5, p. 415-420, 2001.

MESQUITA, M. A., SEGRE, C. A. M. Freqüência dos efeitos do álcool no feto e padrão de consumo de bebidas alcoólicas pelas gestantes de maternidade pública da cidade de são paulo. **Rev. Bras. Crescimento Desenvolvimento Hum.**, São Paulo, v. 19, n. 1, p. 63-77, 2009.

MICROMEDEX® 2.0. 2016. Disponível em: <http://www-micromedexsolutions-com.ez67.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>. Acesso em: 09 nov. 2016.

MITTAL, P.; WING, D. A. Urinary tract infections in pregnancy. **Clin. Perinatol., Philadelphia,** v. 32, n. 3, p. 749-64, 2005.

MITCHELL, A. A. et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, New York, v. 205, n. 1, p. 1-16, 2011.

MODOTTI, M. T. C. F. et al. Anemia ferropriva na gestação: controvérsias na suplementação do ferro. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 48, n. 4, p. 401-407, 2015.

MORAES, C. L.; REICHENHEIM, M. E. Rastreamento de uso de álcool por gestantes de serviços públicos de saúde do Rio de Janeiro. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, n. 5, p. 695-703, 2007.

MORAIS, F. M. et al. Uma revisão do perfil clínico-epidemiológico e das repercussões perinatais em portadoras de síndrome hipertensiva gestacional. **Rev. EIXO,** Brasília, v. 2, n. 1, p. 69-82, jan./jun. 2013.

MORI, N. et al. Effect of stevioside on fertility in rats. **J. Food Hyg. Soc. Jpn.**, v. 22, p. 409-414, 1981.

MOURA, E. R. F. et al. Fatores de risco para síndrome hipertensiva específica da gestação entre mulheres hospitalizadas com pré-eclâmpsia. **Cogitare Enferm.,** Curitiba, v. 15, n. 2, p. 250-255, 2010.

MOURA, F. L. et al. Prevalence and risk factors for Toxoplasma gondii infection among pregnant and postpartum women attended at public healthcare facilities in the City of Niterói, State of Rio de Janeiro, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.,** Uberaba, v. 46, p. 200-207, 2013.

MOUSSALLY, K.; ORAICHI, D.; BERARD, A. Herbal products use during pregnancy:prevalence and predictors. **Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.**, Chichester, v. 18, n. 6, p. 454–461, 2009.

MUELLER, N. T. et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. **Int. J. Obes.,** London, v. 39, n. 4, p. 665-670, 2015.

MUNGER, M. A.; VAN TASSELL, B. W.; LAFLEUR, J. Medication non adherence:an unrecognized cardiovascular risk factor. **MedGenMed.,** New York, v. 9, n, 3, p. 58, 2007.

MURIN, S.; RAFII, R.; BILELLO, K. Smoking and smoking cessation in pregnancy. **Clin. Chest Med.**, Philadelphia, v. 32, n. 1, p. 75-91, 2011.

NAKAMURA, M. U.; KULAY JUNIOR, L.; PASQUALE, M. Uso de fármacos na gravidez: benefício e custo. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 1, p. 1-4, 2008.

NASCIMENTO, A. M. et al. Avaliação do uso de medicamentos por gestantes em Unidades Básicas de Saúde de Rondonópolis, Mato Grosso. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**, v. 7, n. 1, p. 96-113, 2016. Disponível em: < http://gestaoesaude.unb.br/index.php/gestaoesaude/article/view/1271/pdf>. Acesso em: 17 nov. 2016.

NASCIMENTO, E. R.; PAIVA, M. S.; RODRIGUES, Q. P. Avaliação da cobertura e indicadores do Programa de Humanização do Pré-Natal e Nascimento no município de Salvador, Bahia, Brasil. **Rev. Bras. Saúde Mat. Infant.,** Recife, v. 7, n. 2, p. 191-197, 2007.

NASCIMENTO, S. L.; SURITA, F. G.; CECATTI, J. G. Physical exercise during pregnancy: a systematic review. **Curr. Opin. Obstet. Gynecol.,** London, v**.** 24, n. 6, p. 387-94, 2012.

NASCIMENTO, S. L. D. et al. Recommendations for physical exercise practice during pregnancy: a critical review. **Rev. Bras. Ginecol.Obst.**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 9, p. 423-431, 2014.

NASCIMENTO, W. L. S.; OLIVEIRA, F. M.; ARAUJO, G. L. S. Infecção do trato urinário em gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde. **Ensaios e Ciências: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, Campo Grande, v. 16, n. 4, p. 111-123, 2012.

National survey on drug use and health. 2014. Disponível em: <https://nsduhweb.rti.org/>. Acesso em: 30 jul.2016

NAWROT, P. et al. Effects of caffeine on human health. **Food Addit. Contam.**, London, v. 20, n. 1, p. 1-30, 2003.

NOGUEIRA, O. **Pesquisa social:** introdução às suas técnicas. São Paulo: Cia. Ed. Nacional, 1968.

NORDENG, H. et al. Use of herbal drugs during pregnancy among 600 Norwegian women in relation to concurrent use of conventional drugs and pregnancy outcome. **Complement. Ther. Clin. Pract.**, Amsterdam, v. 17, n. 3, p. 147–151, 2011.

NORDENG, H.; HAVNEN, G. C. Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women. **Pharmacoepidemiol. Drug Saf.,** Chichester, v. 13, n. 6, p. 371–380, 2004.

NORDENG, H.; YSTROM, E.; EINARSON, A. Perception of risk regarding the use of medications and other exposures during pregnancy. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Berlin, v. 66, n. 2, p. 207-214, 2010.

NOVAKOV MIKIĆ, A.; STOJIC, S. Study results on the use of different therapies for the treatment of vaginitis in hospitalised pregnant women. **Arch. Gynecol. Obstet**., Berlin, v. 292, n. 2, p. 371-376, 2015.

NOWICKI, B. Urinary tract infection in pregnant women: old dogmas and current concepts regarding pathogenesis. **Curr. Infect. Dis. Rep.**, Philadelphia, v. 4, n. 6, p. 529-535, 2002.

NYGREN, P. et al. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the US preventive services task force. **Ann. Intern. Med.,** Philadelphia, v. 148, n. 43, p. 220–233, 2008.

OFFICE OF DISEASE PREVENTION AND HEALTH PROMOTION (ODOHP). **Healthy People 2020 Objectives**. 2016. Disponível em: <http://www.healthypeople.gov>. 12 out. 2016.

OKAH, F. A. et al. Cumulative and residual risks of small for gestational age neonates after changing pregnancy-smoking behaviors. **Am. J. Perinatol.**, New York, v. 24, n. 3 191–196, 2007.

O'KEEFFE, L. M. et al. Positive lifestyle changes around the time of pregnancy: a cross-sectional study. **BMJ**, London, v. 6, n. 5, p. 1-6, 2016.

OKOLI, U. et al. Prenatal care and emergency obstetric care services provided at primary healthcare facilities in rural Nigeria. **Int. J. Gynaecol. Obstet.,** New York, v. 117, n. 1, p. 61-65, 2012.

OLIVEIRA, J. R. **Estudo etnofarmacológico de plantas medicinais utilizadas por usuárias gestantes do IV Distrito Sanitário do Recife – PE.** 2011. 62 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2011.

OLIVEIRA, A. C. P.; FONSECA, T. M. M. Estudo epidemiológico sobre o uso de medicamentos durante a gravidez na população atendida pelo serviço de obstetrícia do hospital municipal de confresa - MT. **Interseção**, v. 1, n. 1, p. 73-78, 2007.

OLSHAN, A. F. et al. Risk factors for Wilms tumor. Report from the National Wilms Tumor Study. **Cancer**, New York, v. 72, n. 3, p. 938-44, 1993.

OLSON-CHEN, C.; SELIGMAN, N. S. Hypertensive Emergencies in Pregnancy. **Crit. Care Clin.,** Philadelphia, v. 32, n. 1, p. 29-41, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Diretriz: Suplementação diária de ferro e ácido fólico em gestantes.** Genebra: OMS, 2013. 29p.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Atenção Farmacêutica no Brasil: trilhando caminhos: relatório 2001-2002.** Brasília, DF, 2002. 46 p.

ORTEGA-GARCIA, J. A. et al. Case control study of periconceptional folic acid intake and nervous system tumors in children. **Childs Nerv. Syst.,** Berlim, v. 26, n. 12, p. 1727-1733, 2010.

OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. et al. Uso indicado e uso referido de medicamentos durante a gravidez. **Cad. Saúde Pública,** Rio de Janeiro**,** v. 20, n. 1, p. 73-82, 2004.

PACHECO, A. H. R. et al. Consumo de cafeína entre gestantes e a prevalência do baixo peso ao nascer e da prematuridade: uma revisão sistemática. **Cad. Saúde Pública,** Rio de Janeiro, v. 23, n. 12, p. 2807-2819, 2007**.**

PACHECO, A. H. R. et al. Consumo de cafeína por grávidas usuárias de uma Unidade Básica de Saúde no município do Rio de Janeiro. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.,** Rio de Janeiro, v. 30, n. 5, p. 232-40 23, 2008.

PADUA, E. M. M. O trabalho monográfico como iniciação à pesquisa científica. In: CARVALHO, M. C. M. D. (Ed). **Metodologia Científica: Fundamentos e Técnicas**. 19ª ed. São Paulo: Papirus, 2008. p. 147 – 170.

PAIM, H. H. S. Marcas no corpo: gravidez e maternidade em grupos populares. In: Duarte L. F. D.; Leal O. F (Org.). **Doença, sofrimento e perturbações:** perspectivas etnográficas. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2001. p. 31-47.

PAIVA, L. V. et al. Obesidade materna em gestações de alto risco e complicações infecciosas no puerpério. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 58, n. 4, p. 453-458, 2012.

PARADA, C. M. Avaliação da assistência pré-natal e puerperal desenvolvidas em região do interior do Estado de São Paulo em 2005. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.,** Recife, v. 8, n. 1, p. 113-124, 2008.

PARODI, S. et al. Risk of neuroblastoma, maternal characteristics and perinatal exposures: the SETIL study. **Cancer Epidemiol.**, Amsterdam, v. 38, n. 6, p. 686-94, 2014.

PASHOS, C. L.; KLEIN, E. G.; WANKE, L. A (Ed.). **ISPOR Lexicon. International Society for Pharmacoecnonomics and Outcome Research.** Princeton: ISPOR, 1998.

PASSOS, A. A.; MOURA, E. R. Process indicators in the Program for Humanization of Prenatal and Childbirth in Ceará State, Brazil: analysis of a historical series (2001-2006). **Cad. Saúde Pública,** Rio de Janeiro, v. 24, n. 7, p. 1572-1580, 2008.

PASTORE, L. M.; SAVITZ, D. A.; THORP JUNIOR, J. M. Predictors of urinary tract infection at the first prenatal visit. **Epidemiology,** Cambridge, v. 10, n. 3, p. 282-287, 1999.

PATTENDEN, S. et al. Parental smoking and children's respiratory health: independent effects of prenatal and postnatal exposure. **Tob. Control,** London, v. 15, n. 4, p. 294-301, 2006.

PEDROSO, R. M.; VAZ, A. M. O consumo de cafeína na gestação e o recém-nascido de baixo peso. **Revista INFAD de Psicología**, Badajoz, v. 1, n. 1, p. 53-56, 2015.

PEREIRA, J. S. et al. Conhecimento farmacêutico na dispensação de medicamentos para gestantes em um município baiano. **Rev. Saúde e Desenvolv.**, Curitiba, v. 8, n. 4, p. 104-117, 2015.

PEREIRA, R. S. V. et al. Fatores associados ao aleitamento materno exclusivo: o papel do cuidado na atenção básica. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 12, p. 2343-2354, 2010.

PERSKY, V. et al. Prenatal exposure to acetaminophen and respiratory symptoms in the first year of life. **Ann. Allergy Asthma Immunol.**, McLean, v. 101, n. 1, p. 271-278, 2008.

PFINDER, M. et al. Preterm birth and small for gestational age in relation to alcohol consumption during pregnancy: stronger associations among vulnerable women? Results from two large Western-European studies. **BMC Pregnancy Childbirth,** London, v. 13, n. 49, p. 1-10, 2013.

PHELAN, S. Smoking cessation in pregnancy. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.,** Philadelphia, v. 41, n, 2, p. 255–266, 2014.

PINN, G.; PALLETT, L. Herbal medicine in pregnancy. **Complement. Ther. Nurs. Midwifery,** Edinburgh, v. 8, n. 2, p. 77–80, 2002.

PINTO, C. O.; NASCIMENTO, L. F. C. Estudo de prevalência de defeitos congênitos no Vale do Paraíba Paulista. **Rev. Paul. Pediatr.**, São Paulo, v. 25, n. 3, p. 233-239, 2007.

PIRES, A. M.; ARAUJO, P. S. Percepção de risco e conceitos sobre plantas medicinais, fitoterápicos emedicamentos alopáticos entre gestantes. **Rev. Baiana de Saúde Pública**, Salvador, v. 35, n. 2, p. 320-333, 2011.

PITKIN, R. M. et al. Placental transmission and fetal distribution of saccharin. **Am. J. Obstet. Gynecol.,** St. Louis, v. 111, n. 2, p. 280-286, 1971.

POLI, M. E. H. A importância do uso da pílula de emergência naprevenção da gravidez indesejada. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 6, p. 295-300, 2012.

PONTES, S. M. et al. Utilização de plantas medicinais potencialmente nocivas durante a gestação na cidade de Cuité-PB. **Comun. Ciênc. Saúde,** Brasília, v. 23, n. 4, p. 305-311, 2012.

POPA, A. D. et al. Nutritional knowledge as a determinant of vitamin and mineral supplementation during pregnancy. **BMC Public Health**, London, v. 13, n. 1105, p. 1-10, 2013.

POPOVA, S. et al. Comorbidity of fetal alcohol spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. **Lancet,** London, v. 387, n. 978–87 , 2016.

PORTA, M. S.; HARTZEMA, A. G.; TILSON, H. H. The contribution of epidemiology to the study of drug uses and effects. In: HARTZEMA, A. G.; PORTA, M. S.; TILSON, H. H. (Ed.). **Pharmacoepidemiology**: an introduction. 3 ed. Cincinatti: Harvey Whitney Books, 1998. cap.1, p.1-28.

PREVOST, R. R. Treatment of pregnancy-related illnesses. **Am. Pharmacy**, Washington DC, v. 35, n. 10, p. 25-32, 1995.

PRIETSCH, S. O. M. et al. Gravidez não planejada no extremo Sul do Brasil: prevalência e fatores associados. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 10, p. 1906-1916, 2011.

QUACH, P. et al. A systematic review of the risk factors associated with the onset and progression of primary brain tumours. **Neurotoxicology**, Amsterdam, 2016. In press.

RAHMAN, A. A. et al. Prevalence and pattern of use of herbal medicines during pregnancy in tumpat district, kelantan. **Malays. J. Med. Sci.,** Kubang Kerian, v. 15, n. 3, p. 40–48, 2008.

RAMOS, A. P.; OLIVEIRA, M. N. D.; CARDOSO, J. P. Prevalência de malformações congênitas em recém-nascidos em hospital da rede pública. **Rev. Saúde. Com**, Jequié, v. 4, n. 1, p. 27-42, 2008.

RAMOZ, L. L.; PATE-SHORI, N. M. Recent changes in pregnancy and lactation labeling: retirement of risk categories. **Pharmacotherapy**, Malden, v. 34, n. 4, p. 389–395, 2014.

REBORDOSA, C. et al. Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, New York, v. 198, n. 2, p. 178.e1-178e7, 2008a.

REBORDOSA, C. et al. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: A birth cohort study. **Int. J. Epidemiol.,** London, v. 37, n. 3, p. 583-590, 2008b.

REBORDOSA, C. et al. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes. **Int. J. Epidemiol.,** London, v. 38, n. 3, p. 706-14, 2009.

REBOUÇAS, E. C. et al. Seroprevalence of Toxoplasma infection among pregnant women in Bahia, Brazil. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg**., London, v. 105, n. 11, p. 670-671, 2011.

REFUERZO, J. S. et al. Use of over-the-counter medications and herbal remedies in pregnancy. **Am. J. Perinatol.**, New York, v. 22, n. 6, p. 321-324, 2005.

RIBEIRO, A. S. et al. Risco potencial do uso de medicamentos durante a gravidez e a lactação. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, Brasília, v. 25, n. 1, p. 62-67, 2013.

ROCHA, R. S. et al. Consumo de medicamentos, álcool e fumo na gestação e avaliação dos riscos teratogênicos. **Rev. Gaúcha Enferm.**, Porto Alegre, v. 34, n. 2, p. 37-45, 2013.

RODRIGUES, H. G. et al. Efeito embriotóxico, teratogênico e abortivo de plantas medicinais. **Rev. Bras. Pl. Med.**, Botucatu, v. 13, n. 3, p. 359-366, 2011.

ROMANO-LIEBER, N.S. Princípios de Farmacoepidemiologia. In: STORPIRTIS, S., MORI, A.L.P.M.; YOCHIY, A.; RIBEIRO, E.; PORTA, V. (Org). **Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. cap.4, p. 35-45.

ROOS, V.; NIELSEN, E. M.; KLEMM, P. Asymptomatic bacteriuria Escherichia coli strains: adhesins, growth and competition. **FEMS Microbiol. Lett.**, Amsterdam, v. 262, n. 1, p. 22-30, 2006.

ROSA, G. R.; CAMARGO, E. A. F. Polimedicação em idosos**. Interciência e Sociedade**, Mogi Guaçu, v. 3, n. 2, p. 72–78, 2014.

RUCKINGER, S. et al. Prenatal and postnatal tobacco exposure and behavioral problems in 10-year-old children: results from the GINI-plus prospective birth cohort study. **Environ. Health Persp.**, Research Triangle Park, v. 118, n. 1, p. 150–154, 2010.

SANTOS, D. T. A.; CAMPOS, C. S. M.; DUARTE, M. L. Perfil das patologias prevalentes na gestação de alto risco em uma maternidade escola de Maceió, Alagoas, Brasil. **Rev. Bras. Med. Fam. Comunidade**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 30, p. 13-22, jan./mar. 2014.

SANTOS NETO, E. T. et al. O que os cartões de pré-natal das gestantes revelam sobre a assistência nos serviços do SUS da Região Metropolitana da Grande Vitória, Espírito Santo, Brasil. **Cad. Saúde Pública,** Rio de Janeiro, v. 28, n. 9, p. 1650-1662, 2012.

SANTOS, T. **Padrão de atividade física e saúde na gravidez e pós-parto: implementação de um programa de atividade física na gravidez.** 2015. 146 f. Dissertação (Mestrado em Atividade Física em Populações Especiais) - Instituto Politécnico de Santarém, Escola Superior de Desporto de Rio Maior, Rio Maior, 2015.

SAUNDERS, C. Revisão da literatura sobre recomendações de utilização de edulcorantes em gestantes portadoras de diabetes mellitus. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 4, p. 199-184, 2010.

SBRANA, M. et al. Alcohol consumption during pregnancy and perinatal results: a cohort study. **Sao Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 134, n. 2, p. 146-152, 2016

SCHIEVE, L.A. et al. Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. **Am. J. Public Health,** New York, v. 84, n. 3, p. 405-410, 1994.

SCHNARR, J.; SMAIL, F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. **Eur. J. Clin. Invest.,** Oxford, v. 38, p. 50-57, 2008. Suplemment 2.

SCHOLL, T. O.; JOHNSON, W. G. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. **Am. J. Clin. Nutr**., Bethesda, v. 71, n. 5, p. 295-303, 2000. Supplement 5.

SERRUYA, S. J.; LAGO, T. G.; CECCATI, J. G. Avaliação preliminar do programa de humanização do pré-natal e nascimento no Brasil. **Rev. Bras. Ginecol. Obst.,** Rio de Janeiro, v. 26, n. 7, p. 517-525, 2004.

SEVENE, E. et al. Drug exposure and pregnancy outcome in Mozambique. **Pediatr. Drugs**, Cham, v. 14, n. 1, p. 43-49, 2012.

SHANKAR, P.; AHUJA, S.; SRIRAM, K. Non-nutritive sweeteners: Review and update. **Nutrition,** Tarrytown, v. 29, n. 11-12, p. 1293–1299, nov./dez. 2013.

SHARMA, R.; KAPOOR, B.; VERMA, U. Drug utilization pattern during pregnancy in North India. **Ind. J. Med. Sci.,** Mumbai, v. 60, n.7, p. 277-287, 2006.

SHARPE, C. R.; FRANCO, E. L. Use of dipyrone during pregnancy and risk of Wilms' tummor. **Epidemiology,** Hagerstown, v. 7, n. 5, p. 533–535, 1996.

SHAW, G. M. et al. Occurrence of low birthweight and pretermdelivery among California infants before and after compulsory food fortification with folic acid. **Public Health Rep.,** Washington, v. 119, n. 2, p. 170-173, 2004.

SIFAKIS, S.; PHARMAKIDES, G. Anemia in pregnancy. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, New York, v. 900, p. 125–136, 2000.

SILVA, I. et al. Associação entre abuso de álcool durante a gestação e o peso ao nascer. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 45, n. 5, p. 1-6, 2011.

SILVA, L. B. et al. Consumo de medicamentos e prática da automedicação por acadêmicos da área de saúde da universidade estadual de Londrina. **Rev. Espaço para a Saúde**, Londrina, v. 16, n. 2, p. 27-36, abr./jun. 2015.

SILVA, L. S. **Utilização de plantas medicinais e seus riscos na gestação: orientação do enfermeiro quanto ao uso indiscriminado.** 2014. 26 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Enfermagem) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, Campina Grande – PB, 2014.

SILVEIRA, D. S.; SANTOS, I. S.; COSTA, J. S. D. Atenção pré-natal na rede básica: uma avaliação da estrutura e do processo. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, p. 131-139, 2001.

SKOGERBO, A. et al. The effects of low to moderate alcohol consumption and binge drinking in early pregnancy on executive function in 5-year-old children. **BJOG**, Oxford, v. 119, n. 1191, p. 1201-1210, 2012.

SOARES, V. M. N. et al. Causas de mortalidade materna segundo níveis de complexidade hospitalar. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.,** Rio de Janeiro, v. 34, n. 12, p. 536-543, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Cuidados com o cabelo durante a gravidez.** Disponível em: <http://201.49.216.136/cuidados-com-o-cabelo-durante-a-gravidez/> Acesso em 08/08/2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016.** São Paulo, SP, 2016.

SOFFRITTI, M. et al. First experimental demonstration of the multipotential carcinogenic effects of aspartame administered in the feed to Sprague-Dawley rats. **Environ. Health Perspect., United States,** v. 114, n. 3, p. 379–85, 2006.

SOFFRITTI, M. et al. Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. **Environ. Health Perspect.,** v. 115, n. 9, p. 1293–7, 2007.

SOKOL, R.J.; MARTIER, S.S.; AGER, J.W. The T-ACE questions: practical prenatal detection of risk drinking. **Am. J. Obstet. Gynecol.,** St. Louis, v. 160, n. 4, p. 863-868, 1989.

SOUZA, A. R. et al. Tratamento antihipertensivo na gravidez. **Acta Med. Port.**, Lisboa, v. 23, n. 1, p. 77-84, 2010.

SOUZA, A. S. R. et al. Farmacocinética e farmacodinâmica do misoprostol em Obstetrícia. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 12, p. 679-684, 2009.

SPIX, C. et al. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhod Cancer Information System project. **Eur. J. Cancer,** Oxford, v. 42, n. 13, p. 2081–2091, 2006.

STEGINK, L. D. et al. Plasma phenylalanine levels in phenylketonuric hetorozygous and normal adults administered aspartame at 34 mg/Kg body weight. **Toxicology,** Amsterdam, v. 20, n. 1, p. 81-90, 1981.

STEGINK, L. D. The aspartame story: a model for the clinical testing of food additive**. Am. J. Clin. Nutr**., Bethesda, v. 46, p. 204-15, 1987. Supplement 1.

STREULING, I. et al. Physical activity and gestational weight gain: a meta-analysis of intervention trials. **BJOG.**, Oxford, v. 118, n. 3, p. 278-84, 2011.

STROM B. L. What is pharmacoepidemiology? In: STROM B. L. (ed.). **Pharmacoepidemiology.** 3 ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2005. p. 3 -15.

STULBACH, T. E.; BENÍCIO, M. H. D.; ANDREAZZA, R.; KONO, S. Determinantes do ganho ponderal excessivo durante a gestação em serviço público de pré-natal de baixo risco. **Rev. Bras. Epidemiol.,** São Paulo, v. 10, n. 1, p. 99-108, 2007.

STURTEVANT, F. W. Use of aspartame in pregnancy. **Int. J. Fert.**, Port Washington, v. 30, n. 1, p. 85-87, 1985.

TABILE, P. M. et al. Toxoplasmose Gestacional: uma revisão da literatura. **Rev. Epidemiol. Control. Infect.**, Santa Cruz do Sul, v. 5, n. 3, p. 158-162, 2015.

TALHOUT, R. et al. Hazardous compounds in tobacco smoke. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, Basel, v. 8, n. 2, p. 613–628, 2011.

TAN, C. H. et al. Alcohol use and binge drinking among women of childbearing age - United States, 2011-2013. **MMWR. Morb. Mortal .Wkly. Rep.**, Atlanta, v. 64, n. 37, p. 1042-1046, 2015.

TANG, J. et al. WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. **Int. J. Gynaecol. Obstet.,** New York, v. 121, n. 2, p. 186-189, 2013.

TANG, L. et al. Consumption of Chinese herbal medicines during pregnancy and postpartum: A prospective cohort study in China. **Midwifery,** Edinburgh, v. 34, p. 205-210, 2016.

TAVARES, J. S. et al. Padrão de atividade física entre gestantes atendidas pela estratégia saúde da família de Campina Grande - PB. **Rev. Bras. Epidemiol.,** São Paulo, v. 12, n. 1, p. 10-19, 2009.

TAVERAS, E. M. et al. Mothers' and clinicians' perspectives on breastfeeding counseling during routine preventive visits. **Pediatrics,** Springfield, v. 113, n. 5, p. 405-411, 2004.

TEARNE, J. E. Older maternal age and child behavioral and cognitive outcomes: a review of the literature**. Fertil. Steril.,** New York, v. 103, n. 6, p. 1381-1391, 2015.

THOMPSON, J. M. et al. Associations between acetaminophenuse during pregnancy and ADHD symptomsmeasured at ages 7 and 11 years. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 9, n. 9, p. 1-6, 2014.

THORPE, P. G. et al. Medications in the first trimester of pregnancy: most common exposures and critical gaps in understanding fetal risk. **Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.**, Chichester, v. 22, n. 9, p. 1013-1018, 2013.

THURMAN, A. R. et al. Bacteriuria in pregnant women with sickle cell trait. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, New York, v. 194, n. 5, p. 1366-70, 2006.

TIESLER, C. M. et al. Passive smoking and behavioural problems in children: results from the LISAplus prospective birth cohort study. **Environ. Res.**, Amsterdam, v. 111, n. 8, p. 1173–1179, 2011.

TIESLER, C. M.; HEINRICH, J. Prenatal nicotine exposure and child behavioural problems. **Eur. Child Adolesc. Psychiatry**, Heidelberg, v. 23, n. 10, p. 913-929, 2014.

TILLETT, J. Medication use during pregnancy and lactation: the new FDA drug labeling. **J. Perinat. Neonatal Nurs.,** Philadelphia, v. 29, n. 2, p. 97-99, 2015.

TOGNONI, G.; LAPORTE, J. R. Estudos de utilização de medicamentos e de farmacovigilância. In: LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G.; ROSENFELD, S. (Org.). **Epidemiologia do medicamento:** princípios gerais. São Paulo: HUCITEC; Rio de Janeiro: ABRASCO, 1989. cap.2, p. 43-56.

TOMIC, V.; GRIZEL, J. B.; ZADRO, M. Perinatal outcome in primiparous women aged 35 and older: a case-control study. **Med. Arh.,** Sarajevo, v. 62, n. 1, p. 18-29 2008.

TORLONI, M. R. et al. O uso de adoçantes na gravidez: uma análise dos produtos disponíveis no Brasil. **Rev, Bras. Ginecol. Obstet.,** Rio de Janeiro, v. 29, n. 5, p. 267-75, 2007.

TREVISAN, M. R. et al. Pré-natal care profile among Public Health Service users from Caxias do Sul. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**., Rio de Janeiro, v. 24, n. 5, p. 293-209, 2002.

UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Labeling and prescription drug advertising:** content and format for labeling for human prescription drugs. Fed. Regist. 44:37434–37467, 1979.

UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling.** Fed. Regist. 79(233):72064–72103, 2014.

VAUSE, S.; JOHNSTON, T. Management of preterm labour. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.**, Lodon**,** v. 83, n. 2, p. 79-85, 2000.

VERSIANI, C. C.; FERNANDES, L. L. Gestantes de alto risco internadas na maternidade de um Hospital Universitário. **Rev. Norte Min. Enferm**., Montes Claros, v. 1, n. 1, p. 68-78, 2012.

VIDAL, A. C. et al. Associations between antibiotic exposure during pregnancy, birth weight and aberrant methylation at imprinted genes among offspring. **Int. J. Obes. (Lond.)**, London, v. 37, n. 7, p. 907-913, 2013.

VIEIRA, M. R. S.; LORANDI, P. A.; BOUSQUAT, A. Avaliação da assistência farmacêutica à gestante na rede básica de saúde do Município de Praia Grande, São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 6, p.1419-1428, 2008.

VIK, T. et al. High caffeine consumption in the third trimester of pregnancy: gender-specific effects on fetal growth. **Paediatr. Perinat. Epidemiol.**, Oxoford, v. 17, n. 4, p. 324-31, 2003.

VÍTOLO, M. R.; BUENO, M. S. F.; GAMA, C. M. Impacto de um programa de orientação dietética sobre a velocidade de ganho de peso de gestantes atendidas em unidades de saúde. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 1, p. 13-9, 2011.

WAISBREN, S. E.; LEVY, H. L. Effects of untreated maternal hyperphenylalaninemia on the fetus: further study of families identified by routine cord blood screening. **J. Pediatr.,** St. Louis, v. 116, n. 6, p. 926-929, 1990.

WANG, C. C. et al. Pregnancy outcomes, embryonic and fetal development in maternal exposure to Chinese medicines**. Birth Defects Res. C. EmbryoToday,** Hoboken, v. 99, n. 4, p. 275–291, 2013.

WEINTRAUB, A.; MANKUTA, D. Dipyrone-induced oligohydramnios and ductus arteriosus restriction. **Isr. Med. Assoc. J.,** Ramat Gan, v. 8, n. 10, p. 722–723, 2006.

WENDER-OZEGOWSKA, E.; et al. Influence of pregnancy planning on obstetrical results in women with pregestational diabetes mellitus. **Ginekol. Pol.,** Warszawa, v. 81, n. 10, p. 762-767, 2010.

WILLIAMS, J. F.; SMITH, V. C. Fetal Alcohol Spectrum Disorders. **Pediatrics**, Springfield, v. 136, n. 5, p. 1395-1406, 2015.

WITT, A. **Metodologia de pesquisa: questionário e formulário.** 2. ed. São Paulo: Resenha Tributária, 1973. 142p.

WOOLF, S. H. et al. Promoting informed choice: transforming health care to dispense knowledge for decision making. **Ann. Intern. Med.,** Philadelphia, v. 143, n. 4, p. 293-300, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The selection of essential drugs.** Report of a WHO expert committee. Genebra: WHO, 1977. 36 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Uppsala Monitoring Centre. **The importance of pharmacovigilange:** safe monitoring of medicinal products, 2002a. 48 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The world health report 2002.** Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, Switzerland: WHO, 2002b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Introduction to drug utilization research.** WHO International Working Centre for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services, 2003a. 48 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adherence to long-term therapies:** evidence for action. Geneva: WHO; 2003b. 211p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global strategy on diet, physical activity and health.** Geneva: WHO; 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Meeting to develop a global consensus on preconception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity.** Geneva: WHO; 2012a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013**. Oslo, 2012b. 284p.

XAVIER, R. B. et al. Risco reprodutivo e renda familiar: análise do perfil de gestantes. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 4, p. 1161-1171, 2013.

XIMENES NETO, F. R. G. et al. Perfil de gestantes de alto risco de um município do norte cearense/Brasil. **Biblioteca Lascasas**, v. 4, n. 2, 2008. Disponível em: <http://www.index-f.com/lascasas/documentos/lc0327.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2014.

YANG, T. et al. Maternal characteristics associated with pregnancyexposure to FDA category C, D, and X drugsin a Canadian population. **Pharmacoepidemiol. Drug Saf.,** Chichester, v. 17, n. 3, p. 270-277, 2008.

YODYINGYUAD, V.; BUNYAWONG, S. Effect of stevioside on growth and reproduction. **Hum. Reprod.,** Oxford, v. 6, n. 1, p. 158-165, 1991.

YUDIN, M. H.; MONEY, D. M. Screening and managementof bacterial vaginosis in pregnancy. **J. Obstet. Gynaecol. Can.,** Toronto, v. 30, n. 8, p. 702–716, 2008.

YUSUFF, K. B.; OMARUSEHE, L. D. Determinants of self medication practices among pregnant women in Ibadan, Nigeria. **Int. J. Clin. Pharm.,** Dordrecht, v. 33, n. 5, p. 868-875, 2011.

ZUGAIB, M; RUOCCO, R. M. S. A. **Pré-Natal.** Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da USP. 3. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. 396p.

Apêndices

APÊNDICE A - Instrumento de coleta de dados.

FORMULÁRIO

Nº da entrevista: _____ Data da Entrevista: ____/____/_____

Nome:_____ Cidade:_____

Nº Registro:_____ Diagnóstico de acordo com o prontuário:_____

Idade gestacional:_____

DADOS SOCIOECONÔMICOS E DEMOGRÁFICOS

1. Data de Nascimento: ____/____/_____ Idade:_____

2. Qual a sua escolaridade?

a) Não lê nem escreve d) Fundamental completo g) Superior incompleto

b) Saber ler e escrever e) Médio incompleto h) Superior completo

c) Fundamental incompleto f) Médio completo i) Pós-graduação

3. Qual a sua ocupação? _____

4. Qual a sua Renda Familiar? _____

5. Quantas pessoas dependem dessa renda? _____

6. Quanto à raça, como você se classifica? a) Amarela b) Branca c) Negra d) Parda e) Indígena f) Outra: _____

7. Qual o seu estado civil? a) Solteira b)Casada c) Viúva d) Separada/Divorciada e) Mora com companheiro

ACESSO A SERVIÇOS DE SAÚDE

8. Você possui convênio de saúde particular? a) Não b) Sim. Qual?_____

9. Você faz acompanhamento com médico(s) de outra especialidade(s)? a) Não b)Sim

Qual(is)?_____Onde?_____

10. Você faz acompanhamento com outro profissional da saúde (fisioterapeuta, nutricionista, psicólogo...)?

a) Não b)Sim Qual(is)?_____ Onde?_____

DADOS ESPECÍFICOS SOBRE A GRAVIDEZ

11. Esta é a sua primeira gestação? a) Não b) Sim Quantas vezes engravidou? _____

12. Você já teve aborto (s)? a) Não b) Sim Quantos? _____

13. Quantos filhos você tem? _____

14. Sua gravidez atual foi planejada? a) Não b) Sim

15. Com quantas semanas você descobriu que estava grávida? ____

16. Onde você iniciou o pré-natal? _____ Com quantas semanas? _____

17. Quantas consultas com o GO você já fez desde que iniciou o pré-natal? ____

18. Você realizou alguma ultra-sonografia durante essa gravidez? a) Não b) Sim. Quantas? ____

CUIDADOS COM A SAÚDE

19. Você consome ou consumiu bebida alcoólica durante a gestação? a) Sim b) Não

	Até 3 x semana	Diariamente	Somente no final de semana
Vinho			
Cerveja			
Licor			
Whisky			
Cachaça			

20. Você fuma cigarro, charuto, cachimbo ou cigarro de palha? a)Não b)Ex-fumante c)Sim.__cigarros/dia

21. Você realiza atividade física? a) Sim b) Não

	1 dia/sem	2 dia/sem	3-4 dias/sem	5-6 dias/sem	diariamente
Caminhada					
Corrida					
Hidroginástica					
Dança Ginastica					
Yoga					
Musculação					
Outros					

22. Você utiliza algum tipo de adoçante? a) Não b) Sim. Qual(is)? _____

23. Você toma café? a) Não b) Sim. Quantas xícaras por dia? _____

24. Você utiliza algum tipo de coloração capilar? a) Sim b) Não c) Sim, mas não estou utilizando durante a gestação

INFORMAÇÕES SOBRE MEDICAMENTOS E CORRELATOS

25. Você utilizou ou está utilizando medicamento(s) durante esta gestação? a) Não b)Sim

26. Informações sobre medicamentos utilizados na gestação:

	Qual o nome do medicamento?	Em qual período da gestação o medicamento foi utilizado (1º, 2º e/ou 3º trimestre)?	O Sra. sabe para que é indicado este medicamento?
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

27. Além dos medicamentos acima, você utilizou ou está utilizando, durante essa gravidez, medicamento(s) para:

Sintomatologia / Patologias mais comuns	**NOME DO MEDICAMENTO**	**Prescrito**	**Automedi-cação**	**Frequência de uso**
Dor Cabeça				
Dor Garganta				
Febre				
Queimação				
Resfriado				
Cólica				
Enjôo				
Vomito				
Tosse				
Corrimento				
Infecção				
Algum outro motivo				

28. Durante essa gravidez você utilizou ou está utilizando algum chá ou planta medicinal?

a) Não b) Sim. Qual(is)? _____ c) Por qual motivo? _____

29. Você recebeu alguma orientação sobre a utilização de medicamentos durante a gravidez?

a) Não b) Não sabe c)Sim. Por quem? _____

30. Adesão ao tratamento:

Escala de Morisky modificada (CASE MANAGEMENT SOCIETY OF AMERICA, 2006)	
1. Você alguma vez, esquece de tomar o seu remédio?	☐ NÃO ☐ SIM
2. Você, às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar o seu remédio?	☐ NÃO ☐ SIM
3. Quando você se sente bem, alguma vez, você deixa de tomar o seu remédio?	☐ NÃO ☐ SIM
4. Quando você se sente mal com o remédio ás vezes deixa de tomá-lo?	☐ NÃO ☐ SIM
Caso haja resposta afirmativa a alguma das respostas anteriores:	
5. Você foi informado sobre a importância e benefício de usar o medicamento?	☐ NÃO ☐ SIM
6. Você se esquece de repor os medicamentos antes que terminem?	☐ NÃO ☐ SIM

APÊNDICE B -Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

À gestante de alto risco:

Este termo é um convite para que a senhora participe voluntariamente da pesquisa: **"Análise da utilização de medicamentos por gestantes de alto risco em atendimento pré-natal no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - HCFMRP"**. Esta pesquisa irá nos auxiliar a compreender a utilização de medicamentos durante a gestação de alto risco e a conhecer o perfil das gestantes, gerando informações que permitam reduzir a mortalidade da mãe e do feto e/ou recém-nascido. Gostaríamos de contar com a sua colaboração e convidá-la a responder algumas questões, que não tomarão mais do que 15 minutos do seu tempo, sobre:

- data de nascimento, estado civil, escolaridade, profissão, renda, número de dependentes, se a casa em que mora é própria, alugada ou financiada;
- se utiliza exclusivamente o Sistema Único de Saúde (SUS) ou se possui algum plano de saúde privado;
- qual a causa do alto risco da gestação: problemas de saúde pré-existentes e/ou que surgiram durante a gestação;
- quais medicamentos utilizou durante a gravidez e se recebeu informações sobre esses medicamentos;
- se a gravidez atual é a primeira, tempo de gestação, se foi planejada, se utilizava métodos contraceptivos;
- qual a semana da gestação quando foi feito o diagnóstico, em qual semana iniciou o pré-natal;
- quantas consultas de pré-natal e quantas ultrassonografias já realizou;
- qual o tipo de parto previsto;
- se faz uso de café, adoçante, cigarro, álcool ou alguma outra substância;
- se faz algum outro tipo de tratamento complementar de saúde;

A senhora terá direitos assegurados pela resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, de forma que sua autorização e participação não são obrigatórias. A participação nesta pesquisa não envolve nenhum tipo de risco previsível e quaisquer dúvidas sobre a pesquisa poderão ser esclarecidas a qualquer momento. Mesmo que a senhora decida não autorizar a sua participação, não sofrerá nenhum prejuízo em relação ao seu atendimento regular pela equipe de saúde.

Garantimos que sua identidade não será divulgada de forma alguma e que as informações obtidas serão utilizadas apenas em trabalhos científicos. Pela sua autorização, a senhora não receberá qualquer valor em dinheiro, mas terá a garantia que não terá nenhuma despesa relacionada ao estudo. Caso a senhora autorize a sua participação no estudo, deverá assinar e datar este

documento, elaborado em duas vias: uma que ficará com a senhora e outra que ficará com os pesquisadores.

Eu, _____, após

ter recebido as devidas informações e estando ciente dos meus direitos, concordo em participar deste estudo.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de 2014.

Assinatura do voluntário: _____

Pesquisadores responsáveis:

Farm. Michelly Martins Nagai

Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira

Contato: Departamento de Ciências Farmacêuticas – Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Av. do Café s/no - Campus Universitário - Monte Alegre - Ribeirão Preto
Telefone:(16) 3602 0254 – email para contato: michelly@fcfrp.usp.br
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP@fcfrp.usp.br
Fone: (16) 3602-4213 ou 3602-4216 Fax: (16) 3602: 4892

APÊNDICE C - Diagnósticos das gestantes de alto risco incluídas no estudo, de acordo com o prontuário médico na data da entrevista. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386).

Diagnósticos agrupados	**n**	**%(n/386)**
Abortamento habitual	21	5,4
Acidente vascular encefálico prévio	3	0,78
Adenoma hipofisário secretor de ACTH	1	0,25
Alteração na proteína S	1	0,25
Ancilostomose	1	0,25
Anemia	23	5,96
Artéria umbilical única	1	0,25
Asma	4	1,03
Baixo peso materno	2	0,52
Bartholinite tratada	1	0,25
Candidíase	13	3,37
Cardiopatia	11	2,85
Catarata	1	0,25
Choque intraparto e abdôme agudo hemorrágico no puerpério	1	0,25
Cirrose hepática por hepatite autoimune	1	0,25
Cirurgia bariátrica	3	0,78
Cisto anexial	2	0,52
Citomegalovírus	2	0,52
Colangite esclerosante	1	0,25
Colecistectomia	1	0,25
Colo do útero aberto	1	0,25
Condilomatose genital	10	2,59
Convulsões	1	0,25
Coombs positivo	1	0,25
Corionicidade desconhecida	1	0,25
Deficiência na proteína S	2	0,52
Depressão	5	1,29
Depressão pós-parto prévia	1	0,25
Descolamento prematuro da placenta	1	0,25
Diabetes	76	19,69
Dislipidemia	25	6,48
Doença de Graves	1	0,25
Drogadição	6	1,55
Duplo J à direita	2	0,52
Eclâmpsia na gestação anterior	1	0,25
Edema agudo de pulmão	1	0,25
Elipocitose hereditária (esplenectomia em 2003)	1	0,25
Endocervicite tratada	1	0,25

Endometriose	1	0,25
Epilepsia	7	1,81
Esclerose sistêmica	1	0,25
Espongilite anguilosante	1	0,25
Esteatose hepática	2	0,59
Etilismo	3	0,78
Ex-drogadição	2	0,52
Fertilização in vitro	2	0,52
Feto com mitocondriopatia em gestação anterior	1	0,25
Feto morto em gestação anterior	1	0,25
Fibromialgia	1	0,25
Ganho de peso excessivo	8	2,07
Gastrite	1	0,25
Gemelaridade	25	6,48
Geofagia	1	0,25
Gestação com DIU	1	0,25
Gestação pós ICSI (Injeção intracitoplasmática de espermatozoides)	1	0,25
Gestante mosaico para Síndrome Turner	1	0,25
HBsAg positivo	1	0,25
HCV positivo (Hepatite C)	1	0,25
Hemiparesia à esquerda	1	0,25
Hepatite B	3	0,78
Hiperbilirrubinemia A/E	1	0,25
Hiperêmese gravídica	2	0,52
Hiperplasia adrenal	1	0,25
Hipertensão arterial	79	20,47
Hipertensão pulmonar leve/moderada	1	0,25
Hipertireoidismo	4	1,03
Hipotireoidismo	18	4,66
História de hepatite B prévia	1	0,25
HIV	16	4,14
HPV	3	0,78
HTLV positivo	1	0,25
Idade materna avançada	12	3,11
Imagem vesical fetal a/e resolvido	1	0,25
Iminência de eclâmpsia	2	0,52
Incompetência istmo-cervical	1	0,25
Insuficiência renal	2	0,52
Irritação das vias aéreas e reação alérgica	1	0,25
Iteratividade	12	3,11
ITU	39	10,1
Leiomiomatose	3	0,78
Linfoma	3	0,78
Litíase renal	7	1,81

Lúpus	1	0,25
Má adesão ao pré-natal	8	2,07
Má história obstétrica	2	0,52
Malformação	29	7,51
Mau cerebral grau IV materno,	1	0,25
Miastenia gravis	1	0,25
Microalbuminúria	1	0,25
Migrânea	1	0,25
Mioma	13	3,37
Mutação da protrombina	2	0,52
Mutação no fator V de Leiden	1	0,25
Nefrectomia direita	1	0,25
Nefrolitíase	3	0,78
Neurofibromatose	1	0,25
Neuropatia diabética	1	0,25
NIC I, NIC II, NIC III	4	1,04
NIC III	2	0,52
NIC III ionizado há 2 anos	1	0,25
Nódulo mamário	3	0,78
Nódulos tireoidianos à esquerda	1	0,25
Obesidade	57	14,77
Oligoâmnio	4	1,04
Paracoccidioidomicose	1	0,25
Parceiro HIV positivo	1	0,25
Parceiro sorodiscordante	2	0,52
Parto prematuro prévio	13	3,37
Pênfigo gestacional	1	0,25
Placenta espessa	1	0,25
Placenta prévia	1	0,25
Placentomegalia	1	0,25
Plaquetopenia	4	1,04
Polidramnio	10	2,59
Politransfusão	1	0,25
Possui apenas um rim	1	0,25
Pré-eclâmpsia	5	1,29
Pré-eclâmpsia em parto anterior	1	0,25
Prolapso mitral	1	0,25
PTI (púrpura trombocitopênica imune) crônica	1	0,25
Púrpura trombocitopênica refratária com esplenectomia	1	0,25
Ressecamento da pele	1	0,25
Restrição do crescimento uterino	1	0,25
Retinopatia diabética	1	0,25
Retocolite ulcerativa	1	0,25
Rh negativo não isoimunizada	15	3,89

Rim pélvico materno	1	0,25
Rinite	1	0,25
Rubéola	3	0,78
Rubéola susceptivel	2	0,52
SAAF	4	1,04
Sangramento vaginal	4	1,04
Sarcoidose	1	0,25
Sepse tratada	2	0,52
Sífilis	6	1,55
Sífilis tratada em gestação anterior	1	0,25
Síndrome Conversiva	1	0,25
Síndrome de Cushing tratada	1	0,25
Síndrome do pânico	1	0,25
Síndrome dos ovários policísticos	1	0,25
Síndrome genética/risco para síndrome genética	2	0,52
Síndrome poliglandular auto-imune tipo III	1	0,25
Sinusite tratada	2	0,52
Sobrepeso	18	4,66
Tabagismo	7	1,81
Tabagismo / ex-tabagismo	7	1,81
Talassemia	2	0,52
Taquicardia secundária à anemia	1	0,25
Toxoplasmose	19	4,9
Toxoplasmose susceptível	53	13,7
Trabalho de parto prematuro	11	2,85
Trabalho de parto prematuro	11	2,85
Trabalho de parto prematuro prévio	1	0,25
Translucência nucal aumentada	1	0,25
Transplante de medula óssea	2	0,52
Transtorno de ansiedade	1	0,25
Transtorno de personalidade	2	0,52
Transtorno psiquiátrico	1	0,25
Trauma de bacia prévio	1	0,25
Traumatismo cranioencefálico grave prévio	1	0,25
Tremor distônico idiopático	1	0,25
Tricomoníase	3	0,78
Trigemelaridade tricoriônica	1	0,25
Trombofilia	5	1,29
Trombose prévia	1	0,25
Tuberculose renal tratada	1	0,25
Úlcera crônica em membro inferior esquerdo	1	0,25
Útero bicorno	1	0,25

APÊNDICE D - Diagnósticos das gestantes de alto risco atendidas no ambulatório de Moléstias Infecciosas Obstétricas (AMIGO), de acordo com o prontuário médico na data da entrevista. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 77).

Diagnóstico	**Gestantes (n)**	**Frequência (%)**
Acidente vascular encefálico prévio	1	1,3
Ancilostomose	1	1,3
Anemia materna	11	14,3
Asma	1	1,3
Baixo peso materno	1	1,3
Candidíase tratada	1	1,3
Catarata	1	1,3
Cirrose hepática por hepatite autoimune	1	1,3
Citomegalovírus	2	2,6
Colonização por Streptococus agalactiae	1	1,3
Condilomatose genital	6	7,8
Depressão	3	3,9
Diabetes mellitus	2	2,6
Dislipidemia	2	2,6
Drogadição	5	6,5
Duplo J à direita	1	1,3
Edema agudo de pulmão	1	1,3
Endocervicite tratada	1	1,3
Epilepsia	1	1,3
Esclerose sistêmica	1	1,3
Esteatose hepática	1	1,3
Etilismo	3	3,9
Ex-tabagista	1	1,3
Ganho excessivo de peso	2	2,6
Gemelaridade dicoriônica	1	1,3
HBsAg positivo	1	1,3
HCV positivo (Hepatite C)	1	1,3
Hepatite B	3	3,9
Hiperbilirrubinemia A/E	1	1,3

Hiperêmese gravídica resolvida	1	1,3
Hipertensão arterial sistêmica	5	5,2
Hipotireoidismo	1	1,3
HIV	16	20,8
HPV	2	2,6
HTLV positivo	1	1,3
Idade materna avançada	3	3,9
Imagem vesical fetal a/e resolvido	1	1,3
Irritação das vias aéreas e reação alérgica	1	1,3
Iteratividade	1	1,3
ITU	18	23,4
Leiomiomatose uterina	2	2,6
Litíase renal	5	6,5
Má adesão ao pré-natal	4	5,2
Má história obstétrica	1	1,3
Miastenia gravis	1	1,3
Nefrectomia direita	1	1,3
NIC I, NIC II, NIC III	4	5,2
Nódulos mamários bilaterais BIRADS 3	1	1,3
Obesidade	7	9,1
Paracoccidioidomicose	1	1,3
Parceiro HIV positivo	1	1,3
Parceiro sorodiscordante	2	2,6
Parto prematuro prévio	1	1,3
Plaquetopenia materna	2	2,6
Polidramnio	1	1,3
Pré-eclâmpsia	2	2,6
Púrpura trombocitopênica refratária com esplenectomia	1	1,3
Ressecamento da pele	1	1,3
Restrição do crescimento uterino	1	1,3
Rh negativo não isuimonizada	4	5,2
Rubéola	2	2,6
Sangramento vaginal	3	3,9
Sepse tratada	2	2,6

Sífilis	3	3,9
Síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF)	1	1,3
Sobrepeso	1	1,3
Tabagismo	4	5,2
Taquicardia secundária à anemia	1	1,3
Toxoplasmose aguda	11	14,3
Toxoplasmose susceptível	20	25,9
Trabalho de parto prematuro inibido	1	1,3
Transtorno de personalidade (histriônico, borderline)	1	1,3
Traumatismo cranioencefálico grave prévio	1	1,3
Tricomoníase	2	2,6
Tuberculose renal tratada	1	1,3
Varicela	1	1,3

APÊNDICE E - Diagnósticos das gestantes de alto risco atendidas no Ambulatório de Endocrinologia Obstétrica (AENDOB), de acordo com o prontuário médico na data da entrevista. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 85).

Diagnóstico	**Gestantes (n)**	**Frequência (%)**
Adenoma hipofisário secretor de ACTH	1	1,2
Anemia materna	5	5,9
Candidíase	6	7,1
Cirurgia bariátrica prévia	1	1,2
Condilomatose genital	2	2,4
Deficiência na proteína S	1	1,2
Depressão pós-parto prévia	1	1,2
Descolamento prematuro da placenta	1	1,2
Diabetes mellitus 1	8	9,4
Diabetes mellitus 2	18	22,4
Diabetes mellitus gestacional	41	48,2
Dislipidemia	17	20
Doença de Graves	1	1,2
Duplo J à direita (rim em ferradura)	1	1,2
Esteatose hepática	1	1,2
Ganho de peso excessivo	2	2,4
Hiperêmese gravídica	1	1,2
Hiperplasia adrenal	1	1,2
Hipertensão arterial sistêmica	10	11,8
Hipertireoidismo	4	4,7
Hipotireoidismo	13	15,3
Idade materna avançada	5	5,9
Iteratividade	4	2,7
ITU	5	5,9
Má adesão ao pré-natal	2	2,4
Má história obstétrica	1	1,2
Migrânea	1	1,2
Mioma	2	2,4
Neurofibromatose	1	1,2

Obesidade	22	25,9
Parto prematuro prévio	3	3,5
Pênfigo gestacional	1	1,2
Placentomegalia	1	1,2
Plaquetopenia	1	1,2
Polidrâmnio	3	3,5
Prolapso mitral	1	1,2
Retocolite ulcerativa	1	1,2
Rh negativo não isoimunizada	3	3,5
Síndrome Conversiva	1	1,2
Síndrome de Cushing tratada	1	1,2
Síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF)	1	1,2
Síndrome do pânico	1	1,2
Síndrome dos ovários policísticos	1	1,2
Síndrome poliglandular autoimune tipo III	1	1,2
Sinusite tratada	2	2,4
Sobrepeso	5	5,9
Tabagismo 4	2	2,4
Toxoplasmose susceptível	16	18,8
Translucência nucal aumentada	1	1,2
Transplante de medula óssea	1	1,2
Transtorno de ansiedade	1	1,2
Tremor distônico idiopático	1	1,2
Tricomoníase	1	1,2
Trombose prévia	1	1,2
Vaginose bacteriana	1	1,2

APÊNDICE F - Diagnósticos das gestantes de alto risco atendidas no Ambulatório de Medicina Fetal (AMEFE), de acordo com o prontuário médico na data da entrevista. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 71).

Diagnóstico	**Gestantes (n)**	**Frequência (%)**
Abortamento de repetição	4	5,6
Anemia materna	1	1,4
Acidente vascular encefáflico prévio	1	1,4
Artéria umbilical única	1	1,4
Baixo peso materno	1	1,4
Candidíase	3	4,2
Condilomatose vaginal	1	1,4
Convulsões	1	1,4
Coombs positivo	1	1,4
Corionicidade desconhecida	1	1,4
Epilepsia	5	7
Espongilite anguilosante	1	1,4
Ex-drogadição	1	1,4
Feto com mitocondriopatia em gestação anterior	1	1,4
Feto morto em gestação anterior	1	1,4
Fibromialgia	1	1,4
Gastrite	1	1,4
Gemelaridade	24	33,8
Gestante mosaico para Síndrome Turner	1	1,4
Hipertensão (Síndrome hipertensiva da gestação)	1	1,4
Idade materna avançada	2	1,8
Iteratividade	2	1,8
ITU	7	9,8
Malformação (outras)	5	7
Malformação no sistema cardiovascular	9	12,8
Malformação no sistema nervoso	5	7
Malformação no sistema urinário	5	7
Malformação óssea	4	5,6
Mal cerebral grau IV materno	1	1,4
Miomatose uterina	2	1,8

Nefrolitíase à esquerda	1	1,4
Obesidade	3	4,2
Oligoâmnio	4	5,6
Parto prematuro prévio	1	1,4
Placenta espessa	1	1,4
Polidramnio	5	7
Rh negativo não-isoimunizada	2	2,8
Sífilis tratada em gestação anterior	1	1,4
Síndrome genética/risco para síndrome genética	2	2,8
Sobrepeso	3	4,2
Tabagismo	2	2,8
Toxoplasmose susceptível	10	14,1
Trabalho de parto prematuro inibido	2	2,8
Trigemelaridade tricoriônica	1	1,4
Vaginose bacteriana	1	1,4

APÊNDICE G - Diagnósticos das gestantes de alto risco atendidas no Ambulatório de Hipertensão Arterial Gestacional (AHIG), de acordo com o prontuário médico na data da entrevista. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 81).

Diagnóstico	**Gestantes (n)**	**Frequência (%)**
Aborto de repetição	3	3,7
Acidente vascular cerebral aos 25 anos	1	1,2
Alteração na proteína S	1	1,2
Anemia	4	4,9
Asma leve controlada	1	1,2
Cardiopatia	11	13,6
Choque intraparto e abdôme agudo hemorrágico no puerpério	1	1,2
Cirurgia bariátrica e Síndrome de Dumping	1	1,2
Colecistectomia	1	1,2
Condilomatose perianal tratada	1	1,2
Depressão	2	2,4
Diabetes	5	6,2
Dislipidemia	5	6,2
Drogadição (cocaína)	1	1,2
Eclâmpsia na gestação anterior	1	1,2
Epilepsia	1	1,2
Ganho excessivo de peso	3	3,7
Geofagia	1	1,2
Hemiparesia à esquerda	1	1,2
Hipertensão arterial gestacional	50	61,7
Hipertensão arterial prévia	10	12,3
Hipertensão pulmonar leve/moderada	1	1,2
Hipotireoidismo	1	1,2
História de hepatite B prévia	1	1,2
Idade materna avançada	2	2,4
Iminência de eclâmpsia	2	2,4
Insuficiência renal	1	1,2
Iteratividade	5	6,2

ITU	2	2,4
Leiomiomatose	1	1,2
LIEAG (lesão intraepitelial escamosa de alto grau - HPV) prévia	1	1,2
Litíase renal	2	2,4
Lúpus	1	1,2
Má-adesão ao pré-natal	2	2,4
Microalbuminúria	1	1,2
Mutação da protrombina	1	1,2
Mutação no fator V de Leiden	1	1,2
NIC III ionizado há 2 anos	1	1,2
Nódulo mamário à esquerda (a esclarecer)	1	1,2
Obesidade	14	17,3
Parto prematuro prévio	1	1,2
Placenta prévia	1	1,2
Polidrâmnio	1	1,2
Politransfusão	1	1,2
Pré-eclâmpsia	3	3,7
Rh negativo não-isoimunizada	3	3,7
Rubéola	1	1,2
Sífilis inadequadamente tratada	1	1,2
Síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF)	1	1,2
Sobrepeso	7	8,6
Tabagismo	3	3,7
Toxoplasmose susceptível	6	7,4
Trabalho de parto prematuro prévio	1	1,2
Transtorno de personalidade	1	1,2
Transtorno psiquiátrico	1	1,2
Trauma de bacia prévio	1	1,2
Trombofilia	5	6,2
Úlcera crônica em membro inferior esquerdo	1	1,2
Vaginose tratada	1	1,2

APÊNDICE H - Diagnósticos das gestantes de alto risco atendidas no Ambulatório de Prematuridade (APREM), de acordo com o prontuário médico na data da entrevista. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 72).

Diagnóstico	**Gestantes (n)**	**Frequência (%)**
Abortamento habitual	14	19,4
Anemia	2	2,8
Asma	2	2,8
Bartholinite tratada	1	1,4
Candidíase	3	4,2
Cirurgia bariátrica	1	1,4
Cisto anexial	2	2,8
Colangite esclerosante	1	1,4
Colo do útero aberto	1	1,4
Colonização por Streptococcus agalactiae	1	1,4
Deficiência Proteína S	1	1,4
Diabetes mellitus	2	2,8
Dislipidemia	1	1,4
Elipocitose hereditária (esplenectomia em 2003)	1	1,4
Endometriose	1	1,4
Ex-drogadição	1	1,4
Ex-tabagista	1	1,4
Fertilização *in vitro*	2	2,8
Ganho excessivo de peso na gestação	1	1,4
Gestação com DIU	1	1,4
Gestação pós ICSI (injeção intracitoplasmática de espermatozoides)	1	1,4
Hipertensão arterial	3	4,2
Hipotireoidismo	3	4,2
Incompetência istmo-cervical	1	1,4
Insuficiência renal crônica	1	1,4
ITU	5	6,9
Mioma	9	12,5
Linfoma	3	4,2

Má-formação	1	1,4
Mutação no gene da Protrombina	1	1,4
Nefrolitíase	2	2,8
Neuropatia diabética	1	1,4
NIC III	2	2,8
Nódulo mamário	1	1,4
Nódulos tireoidianos à esquerda	1	1,4
Obesidade	11	15,3
Parto prematuro prévio	7	9,7
Plaquetopenia	1	1,4
Possui apenas um rim	1	1,4
Pré-eclâmpsia em parto anterior	1	1,4
PTI (púrpura trombocitopênica imune) crônica	1	1,4
Retinopatia diabética	1	1,4
Rh negativo não isoimunizada	3	4,2
Rim pélvico materno	1	1,4
Rinite	1	1,4
Rubéola susceptível	2	2,8
Sangramento vaginal	1	1,4
Sarcoidose	1	1,4
Sífilis	2	2,8
Síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF)	1	1,4
Sobrepeso	2	2,8
Tabagismo	1	1,4
Talassemia	2	2,8
Toxoplasmose susceptível	9	12,5
Trabalho de parto prematuro	8	11,1
Transplante de medula óssea em 2009	1	1,4
Útero bicorno	1	1,4
Vaginose bacteriana tratada	1	1,4

APÊNDICE I - Distribuição dos medicamentos utilizados pelas gestantes de alto risco incluídas no estudo de acordo com a prescrição, classificação de risco para uso na gravidez de acordo com o FDA (1979), classificação de risco segundo Briggs e Freeman (2015) e classificação ATC. Ribeirão Preto – SP, 2014 – 2015 (n = 386).

Medicamento	**Gestantes que usaram o medicamento n (%)**	**Com prescrição n (%)**	**Classificação FDA (1979)**	**Clasificação Briggs, Freeman e Yaffe (2015)**	**ATC**
Acetilcisteína	1 (0,3)	1 (100)	B	2	R05
Ácido acetilsalicílico	37 (9,6)	37 (100)	D	0	B01
Ácido fólico	329 (85,2)	329 (100)	A	0	B03
Ácido ursodesoxicólico	1 (0,3)	1 (100)	B	0	A05
Adeforte*	1 (0,3)	1 (100)	Não classificado	Não classificado	A11
Alprazolam	1 (0,3)	1 (100)	D	16	N05
Amiodarona	1 (0,3)	1 (100)	D	16	C01
Amoxicilina	13 (3,4)	13 (100)	B	0	J01
Amoxicilina + clavulanato de potássio	2 (0,5)	2 (100)	B	0	J01
Antialérgico[a]	2 (0,5)	1 (50)	Não identificado	Não identificado	-
Antibiótico[a]	40 (10,4)	40 (100)	Não identificado	Não identificado	-
Antinflamatório[a]	1 (0,3)	1 (100)	Não identificado	Não identificado	-
Atazanavir	1 (0,3)	1 (100)	B	2	J05
Atosibana	3 (0,8)	3 (100)	Não classificado	17	G02

Azatioprina	2 (0,5)	2 (100)	D	0	L04
Azitromicina	1 (0,3)	1 (100)	B	4	J01
Beclometasona	1 (0,3)	1 (100)	C	0	R03
Betametasona	17 (4,4)	17 (100)	C	2	H02
Bicarbonato de sódio	3 (0,8)	2 (66,7)	C	17	A02
Bicarbonato de sódio + ácido cítrico + carbonato de sódio	9 (2,3)	5 (55,6)	C	17	A02
Brometo de ipratrópio	1 (0,3)	1 (100)	B	3	R03
Bromoprida	14 (3,6)	13 (92,9)	Não classificado	17	A03
Budesonida	3 (0,8)	3 (100)	C	2	R03
Butilbrometo de escopolamina	53 (13,7)	48 (90,6)	C	3	A03
Butilbrometo de escopolamina + dipirona	4 (1)	4 (100)	C	17	A03
Butilbrometo de escopolamina + paracetamol	7 (1,8)	7 (100)	C	3	A03
Captopril	1 (0,3)	1 (100)	D	0	C09
Carbamazepina	5 (1,3)	5 (100)	D	2	N03
Carbonato de bismuto + carbonato de magnésio + carbonato de cálcio + bicarbonato de sódio	2 (0,5)	1 (50)	D	17	A02
Carbonato de cálcio	2 (0,5)	2 (100)	Não classificado	17	A12
Carbonato de cálcio + vitamina D3	1 (0,3)	1 (100)	Não classificado	17	-
Carbonato de lítio	1 (0,3)	1 (100)	D	16	N05
Cefalexina	43 (11,1)	43 (100)	B	0	J01
Ceftriaxona	3 (0,8)	3 (100)	B	0	J01
Cefuroxima	12 (3,1)	12 (100)	B	0	J01
Cetoconazol	1 (0,3)	1 (100)	C	1	G01

Ciclobenzaprina	1 (0,3)	1 (100)	B	4	M03
Cilostazol	1 (0,3)	1 (100)	C	6	C04
Ciprofloxacino	2 (0,5)	2 (100)	C	3	J01
Clindamicina	1 (0,3)	1 (100)	B	0	J01
Clobazam	1 (0,3)	1 (100)	C	6	N05
Clonazepam	2 (0,5)	2 (100)	D	3	N05
Clopidogrel	1 (0,3)	1 (100)	B	1	B01
Cloridrato de meclizina	9 (2,3)	9 (100)	B	0	R06
Cloridrato de nafazolina	1 (0,3)	0 (0)	C	11	R01
Cloridrato de piperidolato + hesperidina + ácido ascórbico	5 (1,3)	4 (80)	Nâo classificado	17	-
Cloroquina	1 (0,3)	1 (100)	C	2	P01
Clorpromazina	1 (0,3)	1 (100)	Não classificado	0	N05
Colecalciferol	1 (0,3)	1 (100)	C	0	A11
Combiron *	7 (1,8)	7 (100)	Não classificado	17	A11
Complexo B*	2 (0,5)	2 (100)	Não classificado	17	A11
Damater*	5 (1,3)	5 (100)	Não classificado	17	A11
Dersani hidrogel cicatrizante*	1 (0,3)	1 (100)	A	0	D03
Descongestionante[a]	1 (0,3)	0 (0)	Não identificado	Não identificado	-
Dexametasona	1 (0,3)	1 (100)	C	2	M01
Dexametasona creme	2 (0,5)	2 (100)	C	2	D07
Dexclorfeniramina	5 (1,3)	5 (100)	B	0	R06
Diazepam	3 (0,8)	2 (66,7)	D	10	N05
Diclofenaco	7 (1,8)	5 (71,4)	C	10	M01

Didrogesterona	1 (0,3)	1 (100)	Não classificado	17	G03
Dimenidrinato	58 (15)	53 (91,4)	B	0	R06
Dimenidrinato + piridoxina	8 (2,1)	8 (100)	B	0	R06
Dipirona	54 (14)	46 (85,2)	Não classificado	Não classificado	N02
Dipirona + orfenadrina + cafeína	2 (0,5)	0 (0)	Não classificado	Não classificado	M03
Duloxetina	1 (0,3)	1 (100)	C	10	N06
Enalapril	1 (0,3)	1 (100)	D	0	C09
Enoxaparina	15 (3,9)	15 (100)	B	0	B01
Escitalopram	1 (0,3)	1 (100)	C	10	N05
Espiramicina	17 (4,4)	17 (100)	B	6	J01
Femproporex	1 (0,3)	0 (0)	Não classificado	Não classificado	A08
Fenobarbital	2 (0,5)	2 (100)	D	16	N03
Fenoterol	1 (0,3)	1 (100)	Não classificado	Não classificado	R03
Ferro elementar	1 (0,3)	1 (100)	Não classificado	Nâo classificado	B03
Formoterol + budesonida	3 (0,8)	3 (100)	C	10	R03
Gingko biloba	1 (0,3)	1 (100)	C	4	N06
Heparina	9 (2,3)	9 (100)	C	0	B01
Hidroclorotiazida	2 (0,5)	2 (100)	B	1	C03
Hidrocortisona	1 (0,3)	1 (100)	C	16	H02
Hidróxido de alumínio	27 (7)	25 (92,6)	C	Não classificado	A02
Hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio + carbonato de cálcio	2 (0,5)	2 (100)	D	Não classificado	A02
Hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio + simeticona	5 (1,3)	5 (100)	C	Não classificado	A02
Hidróxido de magnésio	5 (1,3)	4 (80)	D	Não classificado	A02

Ibuprofeno	1 (0,3)	0 (0)	C	0	M01
Imunoglobulina anti-D	3 (0,8)	3 (100)	C	0	J06
Insulina asparte	2 (0,5)	2 (100)	B	1	A10
Insulina glargina	1 (0,3)	1 (100)	C	0	A10
Insulina glulisina	1 (0,3)	1 (100)	C	1	A10
Insulina NPH	38 (9,8)	38 (100)	B	0	A10
Insulina regular	17 (4,4)	17 (100)	B	0	A10
Isoxsuprina	1 (0,3)	1 (100)	Não classificado	11	-
Lamivudina	2 (0,5)	2 (100)	C	2	J05
Lamivudina + zidovudina	11 (2,8)	11 (100)	C	2	J05
Laneli*	1 (0,3)	1 (100)	Não classificado	Não classificado	A11
Levomepromazina	1 (0,3)	1 (100)	Não classificado	Não classificado	N05
Levotiroxina	21 (5,4)	21 (100)	A	0	H03
Lidocaína	1 (0,3)	1 (100)	B	0	N01
Lopinavir + ritonavir	13 (3,4)	13 (100)	C	2	J05
Loratadina	4 (1)	4 (100)	B	4	R06
Materna*	27 (7)	26 (96,3)	Não classificado	Não classificado	A11
Medicamento para infecção no útero[a]	1 (0,3)	1 (100)	Não identificado	Não identificado	-
Meropenem	1 (0,3)	1 (100)	B	4	J01
Metformina	18 (4,7)	18 (100)	B	3	A10
Metildopa	75 (19,4)	75 (100)	B	0	C02
Metoclopramida	7 (1,8)	7 (100)	B	0	A03
Metoprolol	4 (1)	4 (100)	C	10	C07

Metronidazol	23 (6)	23 (100)	B	3	G01
Miconazol	33 (8,5)	33 (100)	C	0	G01
Miconazol + tinidazol	2 (0,5)	2 (100)	C	5	G01
Misoprostol	1 (0,3)	0 (0)	X	10	A02
Natele*	17 (4,4)	17 (100)	Não classificado	Não classificado	A11
Neomicina + bacitracina	1 (0,3)	1 (100)	D	3	D06
Nifedipino	7 (1,8)	7 (100)	C	3	C08
Nimesulida	2 (0,5)	2 (100)	Não classificado	Não classificado	M01
Nistatina	15 (3,9)	15 (100)	C	0	G01
Nitrofurantoína	4 (1)	4 (100)	B	0	J01
Norfloxacino	17 (4,4)	17 (100)	C	3	J01
Noripurum*	2 (0,5)	2 (100)	Não classificado	Não classificado	A11
Novofer*	1 (0,3)	1 (100)	Não classificado	Não classificado	A11
Omeprazol	15 (3,9)	15 (100)	C	3	A02
Ondansetrona	8 (2,1)	8 (100)	B	3	A04
Oseltamivir	1 (0,3)	1 (100)	C	2	J05
Paracetamol	224 (58)	203 (90,6)	C	3	N02
Paracetamol + codeína	1 (0,3)	1 (100)	C	16	N02
Paracetamol + maletato de clorfeniramina + cloridrato de fenilefrina	1 (0,3)	0 (0)	C	16	R05
Pastilha para garganta[a]	1 (0,3)	0 (0)	Não identificado	Não identificado	-
Penicilina	7 (1,8)	7 (100)	B	0	J01
Permanganato de potássio	1 (0,3)	1 (100)	Não classificado	Não classificado	D08
Pílula do dia seguinte[a]	1 (0,3)	0 (0)	Não identificado	Não identificado	-

Piridostigmina	1 (0,3)	1 (100)	C	4	N07
Piridoxina	2 (0,5)	2 (100)	A	0	A11
Pirimetamina	2 (0,5)	2 (100)	C	2	P01
Plantago ovata	1 (0,3)	1 (100)	B	Não classificado	A06
Polivitamínico[a]	2 (0,5)	2 (100)	Não identificado	Não identificado	-
Pomada ginecológica[a]	17 (4,4)	16 (94,1)	Não identificado	Não identificado	-
Prednisona	7 (1,8)	7 (100)	D	16	H02
Progesterona micronizada	28 (7,2)	28 (100)	D	Não classificado	G03
Prometazina	1 (0,3)	1 (100)	C	0	N05
Propranolol	1 (0,3)	1 (100)	C	10	C07
Quetiapina	1 (0,3)	1 (100)	C	2	N05
Ranitidina	2 (0,5)	2 (100)	B	0	A02
Ritonavir	1 (0,3)	1 (100)	B	2	J05
Salbutamol	2 (0,5)	2 (100)	C	0	R03
Secnidazol	1 (0,3)	1 (100)	Não classificado	Não classificado	P01
Sertralina	11 (2,8)	11 (100)	C	10	N06
Simeticona	3 (0,8)	3 (100)	C	0	A02
Sinvastatina	2 (0,5)	2 (100)	X	10	C10
Spray para garganta[a]	1 (0,3)	1 (100)	Não identificado	Não identificado	-
Sulfadiazina	3 (0,8)	3 (100)	C	0	J01
Sulfassalazina	1 (0,3)	1 (100)	B	3	A07
Sulfato ferroso	302 (78,2)	302 (100)	Não classificado	Não classificado	B03
Tansulosina	1 (0,3)	1 (100)	B	4	G04

Tenofovir	2 (0,5)	2 (100)	B	2	J05
Tenofovir + lamivudina	1 (0,3)	1 (100)	C	2	J05
Terbutalina	4 (1)	4 (100)	B	4	R03
Tiamazol	2 (0,5)	2 (100)	D	16	H03
Tinidazol	1 (0,3)	1 (100)	C	5	G01
Tramadol	6 (1,6)	6 (100)	C	16	N02
Vita mamy*	1 (0,3)	1 (100)	Não classificado	Não classificado	A11
Vitamina[a]	1 (0,3)	1 (100)	Não identificado	Não identificado	-
Xarope[a]	4 (1)	4 (100)	Não identificado	Não identificado	-

***Composição dos medicamentos: Adeforte** (palmitato de retinol - vit A 10000 UI; colecalciferol - vit D 8000 UI; acetato de racealfatocoferol - vit E 15 mg - quantidades presentes em 10 gotas); **Combiron** (400 mg de sulfato ferroso, 100 mg de acido ascorbico, 2 mg de acido folico, 25 mcg de cianocobalamina, 4 mg de cloridrato de tiamina, 1 mg de riboflavina, 1 mg de cloridrato de piridoxina, 10 mg de nicotinamida e 2 mg de pantotenato de calcio); **Complexo B** (mononitrato de tiamina 15 mg, riboflavina 3 mg; nicotinamida 15 mg; cloridrato de piridoxina 5 mg; pantotenato de cálcio 10 mg); **Damater** (vitamina A 2700 ui, vit D 400 ui, vit E 30mg, vit C 70 mg, vit B1 3mg, vit B2 2mg, vit B6 2,2mg, vit B12 3mg, ácido fólico 2mg, ferro como fumarato ferroso 30mg, zinco como óxido de zinco 15mg, carbonato de cálcio); **Dersani** hidrogel cicatrizante (ácidos graxos, vitaminas A e E, propilenoglicol, edetato dissódico, carbômer, hidróxido de sódio e água purificada); **Laneli** (vit A 2664 UI, vit D 400 UI, vit E 10mg, vit C 70 mg, vit B1 3 mg , vit B2 3,4 mg, vit B6 4 mg, vit B12 2,2 mcg, nicotinamida 17 mg, ferro como fumarato ferroso 30 mg, zinco como óxido de zinco 15 mg, carbonato de cálcio); **Materna** (vit A 3000 UI, vit B1 3 mg, vit B2 3,4 mg, vit B6 10 mg, vit B12 12 mcg, niacinamida 20 mg, vit C 100 mg, vit D3 250 UI, vit E 30 UI, biotina 30 mcg, ácido fólico 1 mg , ácido pantotenico como pantotenato de cálcio 10 mg, calcio como carbonato de calcio 250 mg, cromo como cloreto de cr hexaidratado 25 mcg, cobre como óxido cúprico 2 mg, ferro como fumarato ferroso 60 mg, iodo como iodeto de potássio 150 mcg, magnesio como óxido de magnésio 50 mg, manganes como sulfato de manganês 5 mg, molibdenio como molibdato de sódio 25 mcg, selênio como selenato de sódio 25 mcg, zinco como óxido de zinco 25 mg); **Natele** (vit A como palmitato de retinol 2664 UI, vit D 400 UI, E 10 UI, C 70 mg, B1 3mg, B2 3,4mg, nicotinamida 17mg, B6 4mg, ácido fólico 0,6mg, B12 2,2mcg, ferro como fumarato ferroso 30mg, zinco como óxido de zinco 15mg, cálcio como carbonato de 125mg); **Noripurum** (hidróxido de Ferro III Polimaltosado 435 mg*, mononitrato de tiamina 4 mg, riboflavina 1 mg, cloridrato de piridoxina 1 mg, nicotinamida 10 mg, pantotenato de cálcio 2 mg, ácido ascórbico 100 mg, ácido fólico 2 mg, cianocobalamina 25 mcg, *equivalente a 132 mg de Fe elementar); **Novofer** (400 mg de sulfato ferroso, 45 mg de ácido ascórbico, 4 mg de cloridrato de tiamina, 1 mg de riboflavina, 1 mg de cloridrato de piridoxina, 6 mcg de cianocobalamina, 10 mg de nicotinamida, 0,2 mg de ácido fólico e 5 mg de pantotenato de cálcio); **Vita mamy** (colecalciferol 5mcg + palmitato de retinol 800mcg + cloridrato de tiamina 1,4mg + riboflavina 1,4mg + niacina 18mg + ácido pantotênico 3,5mg + cloridrato de piridoxina 1,9mg + ácido fólico 355mcg + cianocobalamina 2,6mcg + ácido ascórbico 55mg + acetato de tocoferol 10mg + biotina 15mcg + cobre 500mcg + cromo 15mcg + ferro 27mg + manganês 1mg + selênio 15mcg + zinco 11mg).

a: medicamentos cujos nomes não foram relatados pelas entrevistadas. Como a composição não foi identificada, não foi possível verificar a classificação.

Anexos

ANEXO A - Classificação da Segurança do Fármaco durante a gravidez segundo o *U.S Food and Drug Administration* (FDA), 1979.

Categoria A	Os estudos realizados não demonstraram efeito sobre o feto no primeiro trimestre nem evidência de risco nos demais trimestres e a possibilidade de dano fetal parece remota.
Categoria B	Estudos de reprodução animal não demonstraram risco para o feto, mas não há nenhum estudo adequado em mulheres grávidas, ou os estudos de reprodução animal mostraram um efeito adverso (a exceção de uma diminuição na fertilidade) que não foi confirmado em estudos com mulheres no primeiro trimestre de gestação (e não há nenhuma evidência do risco nos trimestres seguintes).
Categoria C	Estudos de reprodução animal demonstraram efeito adverso no feto. Não há estudos adequados em seres humanos ou não estão disponíveis. O fármaco pode ser utilizado na eventualidade de os benefícios serem superiores aos riscos.
Categoria D	Há evidencia de risco para o feto humano baseado em reação adversa observada em experiências, após comercialização ou estudos em humanos. O fármaco pode ser utilizado se os benefícios forem maiores, em caso de risco de vida, doença grave ou na impossibilidade do uso de outros fármacos.
Categoria X	Os estudos nos animais ou em seres humanos demonstraram anormalidade (s) fetal (is) ou há evidência do risco para o feto humano baseada em reação adversa em experiência humana ou após comercialização, e o risco de utilização do fármaco em gestantes só compensa se o benefício for maior que os riscos. A droga é contraindicada em mulheres que estão ou podem se tornar grávidas.

ANEXO B - Recomendações de Briggs, Freeman e Yaffe (2015) para uso do fármaco na gestação de acordo com as novas regrasde segurança adotadas pela FDA, em vigor desde 2015 (FDA, 2014).

Recomendação	Descrição
Compatível	A experiência da gravidez humana, tanto para a própria droga ou drogas da mesma classe ou com mecanismos semelhantes de ação, é suficiente para demonstrar que o risco embrionária e fetal é muito baixo ou inexistente. Dados de reprodução animal não são relevantes
Não há dados ou dados humanos são limitados – Provavelmente compatível	Pode haver ou não experiência de uso durante a gestação humana, mas as características do fármaco sugerem que não representa um risco embriofetal significativo. Por exemplo, outros medicamentos da mesma classe ou com mecanismos semelhantes são compatíveis ou o medicamento não obtém concentrações sistémicas significativas. Quaisquer dados de reprodução em animais não são relevantes.
Compatível - Benefício Maternal >> Risco embrionário e fetal	Pode ou não haver experiência de uso durante a gestação humana, mas o benefício potencial materno supera de longe o risco embriofetal conhecido ou desconhecido. Dados de reprodução em animais não são relevantes.

Dados humanos sugerem baixo risco	Existe uma experiência limitada de uso durante a gravidez humana, quer para a própria droga ou drogas da mesma classe ou com semelhantes mecanismos de ação, incluindo o primeiro trimestre, sugerindo que a droga não representa um risco significativo de desenvolvimento de toxicidade (restrição de crescimento, anomalias estruturais, déficits funcionais/comportamentais, ou morte) a qualquer momento na gravidez. Os dados de uso durante a gestação humana limitados superam quaisquer dados de reprodução em animais.
Não há dados ou dados humanos são limitados–Dados animais sugerem risco baixo	Não existe nenhuma experiência de uso da droga na gestação humana ou as poucas exposições não foram associados ao desenvolvimento de toxicidade (restrição de crescimento, anomalias estruturais, déficits funcionais/comportamentais, ou morte). A droga não causa toxicidade no desenvolvimento (em doses que não causam toxicidade materna) em todas as espécies animais estudadas em doses ≤ 10 vezes a dose humana baseada na área de superfície corporal (ASC) ou AUC*.
Não dados ou dados humanos são limitados - Dados animais sugerem risco moderado	Não existe nenhuma experiência de uso da droga durante a gestação humana ou as poucas exposições não foram associados ao desenvolvimento de toxicidade (restrição de crescimento, anomalias estruturais, déficits

	funcionais/comportamentais, ou morte). A droga causa toxicidade no desenvolvimento (em doses que não causam toxicidade materna) em uma espécie animal em doses ≤ 10 vezes a dose humana baseada na área de superfície corporal (ASC) ou AUC*.
Não há dados ou dados humanos são limitados - Dados animais sugerem risco	Não existe nenhuma experiência de uso da droga durante a gestação humana ou as poucas exposições não foram associados ao desenvolvimento de toxicidade (restrição de crescimento, anomalias estruturais, déficits funcionais/comportamentais, ou morte). A droga causa toxicidade no desenvolvimento (em doses que não causam toxicidade materna) em duas espécies animais em doses ≤ 10 vezes a dose humana baseada na área de superfície corporal (ASC) ou AUC*.
Não há dados ou dados humanos são limitados - Dados animais sugerem alto risco	Não existe nenhuma experiência de uso da droga durante a gestação humana ou as poucas exposições não foram associados ao desenvolvimento de toxicidade (restrição de crescimento, anomalias estruturais, déficits funcionais/comportamentais, ou morte). A droga causa toxicidade no desenvolvimento (em doses que não causam toxicidade materna) em três ou mais espécies animais em doses

	≤ 10 vezes a dose humana baseada na área de superfície corporal (ASC) ou AUC*.
Contraindicado no primeiro trimestre	Exposição humana à droga ou a outras drogas da mesma classe ou com mecanismos de ação semelhantes no 1º trimestre tem sido associada ao desenvolvimento de toxicidade (restrição de crescimento, anomalias estruturais, funcionais/déficits comportamentais, ou morte). A droga não deve ser utilizada no primeiro trimestre.
Contraindicado no segundo e terceiro trimestres	Exposição humana à droga ou a outras drogas da mesma classe ou com mecanismos de ação semelhantes no segundo e terceiro trimestres tem sido associada ao desenvolvimento de toxicidade (restrição de crescimento, anomalias estruturais, funcionais/déficits comportamentais, ou morte). A droga não deve ser utilizada no segundo e terceiro trimestres.
Contraindicado	Exposição humana à droga ou a outras drogas da mesma classe ou com mecanismo de ação semelhante, em qualquer momento durante a gestação, tem sido associada ao desenvolvimento de toxicidade (restrição de crescimento, anomalias estruturais, déficits funcionais/comportamentais, ou morte). Dados de reprodução em animais, se disponíveis, confirmam o risco. A droga não deve ser usada durante a gestação.

Não há dados ou dados humanos são limitados –Não há dados animais relevantes	Não há dados de uso da droga durante a gestação em humanos ou dados relevantes em animais, ou a experiência de uso durante a gestação, que pode ou não incluir o primeiro trimestre, é limitada. O risco na gravidez não pode ser avaliado.
Dados humanos sugerem risco no primeiro trimestre	Evidências sugerem que o uso da droga ou de drogas semelhantes durante a gestação humana pode estar associado ao desenvolvimento de toxicidade embriofetal (restrição de crescimento, anomalias estruturais, déficits funcionais/comportamentais, ou morte) no primeiro trimestre, mas não no segundo e no terceiro. Os dados de uso na gravidez humana superam quaisquer dados de reprodução em animais
Dados humanos sugerem risco no primeiro e terceiro trimestres	Evidências sugerem que o uso da droga ou de drogas semelhantes durante a gestação humana pode estar associado ao desenvolvimento de toxicidade embriofetal (restrição de crescimento, anomalias estruturais, déficits funcionais/comportamentais, ou morte) no primeiro e terceiro trimestres, mas não no segundo. Os dados de uso na gravidez humana superam quaisquer dados de reprodução em animais.
Dados humanos sugerem risco no segundo e no terceiro trimestres	Evidências sugerem que o uso da droga ou de drogas semelhantes durante a gestação humana pode estar associado ao desenvolvimento de toxicidade embriofetal (restrição de

	crescimento, anomalias estruturais, déficits funcionais/comportamentais, ou morte) no segundo e terceiro trimestres, mas não no primeiro. Os dados de uso na gravidez humana superam quaisquer dados de reprodução em animais.
Dados humanos sugerir risco no terceiro trimestre	Evidências sugerem que o uso da droga ou de drogas semelhantes durante a gestação humana pode estar associado ao desenvolvimento de toxicidade embriofetal (restrição de crescimento, anomalias estruturais, déficits funcionais/comportamentais, ou morte) no terceiro trimestre ou próximo ao parto, mas não primeiro e segundo trimestres. Os dados de uso na gravidez humana superam quaisquer dados de reprodução em animais.
Dados humanos (dados animais, se disponíveis) sugerem risco	Dados de uso do fármaco ou de outros da mesma classe ou com mecanismo de ação semelhante e dados de reprodução animail, se disponíveis, sugerem que pode haver um risco de toxicidade para o desenvolvimento (restrição de crescimento, anomalias estruturais, déficits funcionais/comportamentais, ou morte) durante a gravidez. Normalmente, a exposição durante a gravidez deverá ser evitada, mas o risco pode ser aceitável se a condição materna determinar o uso da droga.

ANEXO C - Aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo**.**

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO - FCFRP/

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise da utilização de medicamentos por gestantes de alto risco em atendimento pré-natal no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - HCFMRP

Pesquisador: Michelly Martins Nagai
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 12830113.4.0000.5403
Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 237.832
Data da Relatoria: 04/04/2013

Apresentação do Projeto:
O projeto aborda o importante tema de uso de medicação nas mulheres grávidas. O estudo do uso de medicamentos em gestantes é algo de extrema relevância para saúde.

Objetivo da Pesquisa:
Tem como objetivos identificar o perfil farmacoepidemilógico das gestantes de alto risco atendidas no período pré-natal no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP/USP), bem como estudar a correlação entre a utilização dos medicamentos e as características socioeconômicas e demográficas apresentadas por tais pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Abaixo

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
A pesquisa apresenta uma introdução bem fundamentada, onde detalha os estudos de uso de medicação em grávidas e as dificuldades relacionadas ao tema. Apresenta ainda um rol de referências compatíveis com o estudo e justifica a importância do estudo.
A pesquisa será realizada no ambulatório de gestante de alto risco do HCRP, onde são acompanhadas mulheres grávidas com diabetes, hipertensão arterial grave, doenças infecciosas e outras. Estas pacientes serão entrevistadas para saber se fazem uso de alguma medicação durante

Endereço: Avenida do café s/nº
Bairro: Monte Alegre **CEP:** 14.040-903
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-4213 **Fax:** (16)3602-4892 **E-mail:** cep@fcfrp.usp.br

a gravidez. Em seguida, serão classificadas essas medicações para saber se há riscos ao feto por conta de seu uso. Serão investigadas 500 gestantes.
Os pesquisadores têm como principal ferramenta na metodologia a aplicação de um instrumento de coleta de dados que será ainda construído em um projeto piloto. Entretanto, o instrumento é apresentado junto ao arquivo do TCLE. Pelo exposto, compreendo que o instrumento final a ser aplicado não será este que foi apresentado. Dessa forma, após o piloto, solicitamos que apresente ao CEP/FCFRP a versão final do instrumento de coleta de dados que será aplicado às participantes. O TCLE é compatível. É apresentado cronograma e orçamento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Todos os termos foram apresentados.

Recomendações:
Apresentar ao CEP/FCFRP a versão final do instrumento de coleta de dados quando este estiver definido.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
O projeto pode ser aprovado e a pesquisa iniciada após a emissão da declaração de concordância da instituição co-participante (CEP-HC/FMRP).

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

Considerações Finais a critério do CEP:
Aprovado pelo CEP/FCFRP em sua 114ª reunião ordinária. Em atendimento às Resoluções vigentes, deverá ser encaminhado ao CEP, através da Plataforma Brasil, o relatório final da pesquisa conforme modelo de Relatório aprovado pelo Comitê, bem como comunicada qualquer alteração, intercorrência ou interrupção da mesma. Informamos que conforme Carta Circular 003/2011 da CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso e também o pesquisador responsável deverão rubricar todas as páginas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ¿ TCLE, apondo sua assinatura na última página do referido Termo. Ainda, de acordo com a Resolução 196/96, item IV.2, letra d, ¿o TCLE deverá ser elaborado em duas vias, sendo uma retida pelo sujeito da pesquisa ou por seu representante legal e uma arquivada pelo pesquisador¿. Sugerimos que o TCLE seja apresentado ao sujeito da pesquisa em documento impresso frente e verso. Lembramos ainda que deverá ser apresentado ao CEP/FCFRP a versão final do instrumento de coleta de dados quando este estiver definido.

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO - FCFRP/

RIBEIRAO PRETO, 04 de Abril de 2013

Assinador por:
Maria Regina Torqueti
(Coordenador)

Endereço: Avenida do café s/nº
Bairro: Monte Alegre **CEP:** 14.040-903
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-4213 **Fax:** (16)3602-4892 **E-mail:** cep@fcfrp.usp.br

ANEXO D - Parecer para desenvolvimento do projeto de pesquisa junto ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo**.**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

FMRP - USP
Faculdade de Medicina

Ribeirão Preto, 04 de março de 2013.

Ilmo. Sr.
Prof. Dr. Leonardo Regis Leira Pereira

Prezado Pesquisador,

O projeto intitulado "**Análise da utilização de medicamentos por gestantes de alto risco em atendimento pré-natal no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**", protocolado sob nº 56/2013, de sua autoria, recebeu parecer favorável para ser desenvolvido junto ao Departamento, devendo ser enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, antes do inicio da coleta de dados.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Antonio Alberto Nogueira
Presidente da Comissão de Pesquisa do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – FMRP-USP

ANEXO E - Aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa doHospital das Clínicas de Ribeirão Preto - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo**.**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FMRP-USP
RIBEIRÃO PRETO

Ribeirão Preto, 10 de abril de 2013

Projeto de pesquisa: "Análise da utilização de medicamentos por gestantes de alto risco em atendimento pré-natal no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - HCFMRP"

Pesquisadores responsáveis: Michelly Martins Nagai e Prof. Dr. Leonardo Regis Leira Pereira

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP

"O CEP do HC e da FMRP-USP concorda com o parecer ético emitido pelo CEP da Instituição Proponente, que cumpre as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 196/96. Diante disso, o HCFMRP-USP, como instituição co-participante do referido projeto de pesquisa, está ciente de suas co-responsabilidades e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos desta pesquisa, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

Ciente e de acordo:

Drª Marcia Guimarães Villanova
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa - HCFMRP-USP

Prof. Dr. José Alexandre de Souza Crippa
Coordenador Técnico Científico da Unidade
de Pesquisa Clínica – HCFMRP-USP

Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e
Registro Plataforma Brasil/CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

ANEXO F - Ingestão diária recomendada de proteínas, minerais e vitaminas para gestantes e lactantes segundo a Resolução RDC nº 269 de 22 de setembro de 2005.

Nutriente	Unidade	Gestante	Lactante
Proteína (1)	g	71	71
Vitamina A (2)(a)	micrograma RE	800	850
Vitamina D (2)(b)	micrograma	5	5
Vitamina C (2)	mg	55	70
Vitamina E (2)(c)	mg	10	10
Tiamina (2)	mg	1,4	1,5
Riboflavina (2)	mg	1,4	1,6
Niacina (2)	mg	18	17
Vitamina B6 (2)	mg	1,9	2,0
Ácido fólico (2)	micrograma	355	295
Vitamina B12 (2)	micrograma	2,6	2,8
Biotina (2)	micrograma	30	35
Ácido pantotênico (2)	mg	6	7
Vitamina K (2)	micrograma	55	55
Colina (1)	mg	450	550
Cálcio (2)	mg	1200	1000
Ferro (2)(d)	mg	27	15
Magnésio (2)	mg	220	270
Zinco (2)(e)	mg	11	9,5
Iodo (2)	micrograma	200	200
Fósforo (1)	mg	1250	1250
Flúor (1)	mg	3	3
Cobre (1)	micrograma	1000	1300
Selênio (2)	micrograma	30	35
Molibdênio (1)	micrograma	50	50
Cromo (1)	micrograma	30	45
Manganês (1)	mg	2,0	2,6

a: 1 micrograma retinol = 1 micrograma RE; 1 micrograma beta-caroteno = 0,167 micrograma RE; 1 micrograma de outros carotenóides provitamina A = 0,084 micrograma RE; 1 UI = 0,3 micrograma de retinol equivalente (2); b: 1 micrograma de colicalciferol = 40 UI; c: mg alfa-TE; 1,49 UI = 1mg d-alfa-tocoferol (1); d: 10% de biodisponibilidade; e: biodisponibilidade moderada - calculada com base em dietas mistas contendo proteína de origem animal; 1: INSTITUTE OF MEDICINE. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes. National Academic Press, Washington D.C., 1999-2001; 2: FAO/OMS. Human Vitamin and Mineral Requirements. In: Report 7th Joint FAO/OMS Expert Consultation.