

## Gestação de alto risco: caracterização do perfil de utilização de medicamentos e associação com fatores clínicos e sociodemográficos

Michelly Martins Nagai <sup>1</sup>

 <https://orcid.org/0000-0003-1138-3599>

Lorena Rocha Ayres <sup>5</sup>

 <https://orcid.org/0000-0003-4346-5281>

Maria Olívia Barboza Zanetti <sup>2</sup>

 <https://orcid.org/0000-0002-9551-4711>

Geraldo Duarte <sup>6</sup>

 <https://orcid.org/0000-0002-1689-6142>

Carla Assad Lemos <sup>3</sup>

 <https://orcid.org/0000-0002-0991-4269>

Leonardo Régis Leira Pereira <sup>7</sup>

 <https://orcid.org/0000-0002-8609-1390>

Marília Silveira de Almeida Campos <sup>4</sup>

 <https://orcid.org/0000-0003-2420-4641>

<sup>1,3,4,7</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. Av. do Café, s.n. Vila Monte Alegre. Ribeirão Preto, SP, Brasil. CEP: 14.040-900. E-mail: carla.lemos@usp.br

<sup>2</sup> Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, SP, Brasil.

<sup>5</sup> Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil.

<sup>6</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, SP, Brasil.

### Resumo

*Objetivos:* descrever o perfil de utilização de medicamentos e de adesão, e a associação com as características clínicas e sociodemográficas de gestantes de alto risco atendidas em um hospital universitário.

*Métodos:* trata-se de um estudo transversal com dados coletados mediante um questionário estruturado aplicado à 386 gestantes.

*Resultados:* a maior parte das participantes era acompanhada apenas pelo ginecologista (75,1%), iniciou o pré-natal no primeiro trimestre gestacional (86,8%), não planejou a gravidez (61,9%) e realizou em média 8,2 (DP=4,4) consultas de pré-natal. Os diagnósticos mais frequentes foram hipertensão arterial (20,5%) e diabetes mellitus (19,7%). A prevalência de uso de medicamentos foi 99,7%, com média de 5,1 (DP=2,1) medicamentos por mulher e 12,7% de automedicação. Os antianêmicos (88,9%) e analgésicos (63,2%) foram as classes farmacológicas mais prevalentes e 17,9% das gestantes referiram uso de fármacos com risco gestacional relevante. Apenas 36,5% das gestantes foram consideradas aderentes ao tratamento, 32,9% declararam desconhecer a indicação dos medicamentos em uso e 42% não receberam orientações sobre o uso de medicamentos durante a gestação. Não há evidências de associação entre o número de medicamentos utilizados e os aspectos clínicos e sociodemográficos.

*Conclusão:* é necessário desenvolver estratégias para melhorar o atendimento desta população e o uso racional de medicamentos, com ênfase no fortalecimento do cuidado multiprofissional.

**Palavras-chave** Gravidez de alto risco, Uso de medicamentos, Farmacoepidemiologia



## Introdução

A gestação deve ser vista como um acontecimento fisiológico inerente à saúde da mulher que opta pela maternidade. Contudo, o estado gravídico promove alterações nos processos metabólicos e, em algumas gestantes, pode acarretar condições clínicas desfavoráveis para a saúde materna, do feto ou do recém-nascido, o que é denominado gestação de alto risco.<sup>1</sup>

Certos fatores contribuem para um prognóstico gestacional desfavorável, entre os quais podem-se destacar: idade materna, condições sociodemográficas nocivas, história reprodutiva prévia, doença obstétrica na gravidez atual e problemas de saúde prévios ou adquiridos durante a evolução gestacional, como hipertensão, diabetes, obesidades, entre outras.<sup>2</sup>

O manejo farmacológico de sintomas, complicações e comorbidades durante a gravidez é uma ocorrência comum, sendo que esta abordagem se torna ainda mais necessária em gestantes de alto risco. Desta forma, o uso de medicamentos por gestantes tem sido objeto de estudo de vários pesquisadores, sobretudo após a década de 1950, com o marcante incidente causado pelo uso de talidomida. Este medicamento era utilizado no manejo de náuseas e vômitos durante a gravidez, e foi responsável pelo nascimento de cerca de 10 mil crianças com má formação congênita considerada rara, a focomelia.<sup>3</sup>

Estudos clínicos envolvendo análise dos efeitos de medicamentos utilizados durante a gravidez encontram impedimentos éticos relacionados à exposição embrio/fetal a efeitos indesejáveis. Consequentemente, a maior parte dos medicamentos são colocados no mercado sem um perfil de segurança bem estabelecido em relação ao uso por gestantes. Nesse contexto, os estudos farmacoepidemiológicos são uma importante ferramenta para conhecer melhor o perfil de utilização de medicamentos e seus efeitos sobre esta população.<sup>4</sup>

Considerando o número limitado de publicações abordando o uso de medicamentos por gestantes de alto risco no Brasil e os fatores associados, o presente estudo teve como objetivo descrever o perfil de utilização de medicamentos e de adesão à farmacoterapia e a associação com as características clínicas e sociodemográficas das gestantes de alto risco atendidas em um hospital universitário.

## Métodos

Trata-se de um estudo descritivo transversal realizado no Ambulatório de Gestantes de Alto Risco do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), localizado no município de Ribeirão Preto – SP, entre maio de

2014 e agosto de 2015. Tal ambulatório é composto por uma equipe multiprofissional e é subdividido em cinco especialidades, a saber: moléstias infectocontagiosas em obstetria; endocrinologia obstétrica; malformações fetais e gemelares; hipertensão gestacional; prematuridade e obesidade.

A condução da pesquisa foi aprovada com parecer registrado no Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (CAAE nº 12830113.4.0000.5403).

A população do estudo constituiu-se de gestantes de alto risco em atendimento pré-natal no HCFMRP-USP, com idade mínima de 18 anos e idade gestacional de, pelo menos, 12 semanas. Adotou-se como critério único de exclusão a impossibilidade de a gestante conseguir se expressar individualmente.

O tamanho amostral foi estimado considerando o cálculo para estudos de prevalência.<sup>5</sup> Adotou-se um coeficiente de confiança de 95% e uma precisão absoluta de 5% para a estimativa de proporção. Para maximização da variância, tal proporção foi considerada igual a 50% em cada estrato, resultando em um tamanho amostral mínimo de 384 pacientes, distribuído entre as cinco especialidades do ambulatório de gestantes de alto risco de forma proporcional à média de atendimentos de cada uma.

Entrevistas individuais foram conduzidas para a coleta dos dados: sociodemográficos (idade, escolaridade, status profissional, renda, raça, estado civil e local de residência); de 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); sobre a gestação (paridade, planejamento 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); informações sobre medicamentos e correlatos (dados sobre medicamentos prescritos e automedicação – uso de medicamentos sem prescrição ou indicação de um profissional de saúde, conhecimento da indicação e adesão ao tratamento).

Os medicamentos foram listados conforme a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC)<sup>6</sup> e a categoria de risco gestacional proposta pela agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA).<sup>7</sup> Nessa última, os fármacos são distribuídos nas seguintes categorias: A (risco ausente): fármaco não demonstrou risco para o feto no primeiro trimestre da gravidez em estudos controlados com mulheres grávidas; B (nenhuma evidência de risco em humanos): sem estudos controlados em mulheres grávidas ou estudos animais não demonstraram risco fetal ou revelaram riscos não confirmados em estudos controlados com mulheres grávidas; C (risco não pode ser excluído): sem estudos

em animais e em mulheres grávidas ou estudos em animais revelaram riscos não confirmados em estudos com mulheres grávidas; D (evidência positiva de risco): evidências positivas de risco fetal humano, porém os benefícios potenciais podem justificar o risco em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida da mulher, e não há outras drogas mais seguras; X (uso contraindicado na gravidez): estudos em animais e mulheres grávidas demonstraram evidência de risco para o feto maior do que qualquer benefício para a gestante.

A adesão foi avaliada pela escala de *Morisky-Green* modificada, um formulário estruturado com seis perguntas fechadas, com respostas dicotômicas (“sim” ou “não”).<sup>8</sup> 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.<sup>9</sup>

Medidas-resumo foram calculadas para todas as variáveis em estudo. Adotou-se um nível de significância de 5% e um intervalo de confiança 95% para a estatística analítica. O modelo de regressão logística foi utilizado para investigar a associação entre a variável dependente “número de medicamentos”, categorizada como “0-4 medicamentos” e “≥ 5 medicamentos”, e as variáveis independentes (sociodemográficas e clínicas), pela qual foram calculados os *odds ratios* (OR) e seus respectivos intervalos de confiança que permitem avaliar a existência e o tamanho da associação entre as variáveis. O Modelo de regressão logística foi realizado considerando que as gestantes são atendidas em diferentes ambulatórios, os quais foram considerados conglomerados não hierárquicos. Dessa forma, ao realizar o modelo de regressão logística foi utilizada uma matriz de correlação que informa ao modelo o conglomerado ao qual cada gestante pertence e ajusta matematicamente suas características, produzindo os efeitos estimados (OR) de cada variável estudada ajustado para as diferenças de distribuições que cada conglomerado pode apresentar. O valor de corte de cinco ou mais medicamentos foi escolhido para caracterizar a situação de polifarmácia.<sup>10</sup>

## Resultados

Foram entrevistadas 386 gestantes. Entre as 450 mulheres abordadas, 46 (10,2%) não atendiam aos critérios de inclusão e 18 (4%) não aceitaram participar. Dores e mal-estar foram as principais causas das recusas.

A idade variou de 18 a 46 anos, com média de 28,7 anos (DP=6,2). Cerca de 30% das gestantes possuíam 9 anos ou menos de estudo, 47,7% eram brancas, a maioria não trabalhava (54,7%), tinham renda *per capita* inferior a um salário-mínimo (66,1%), eram dependes exclusivamente do Sistema Único de Saúde (SUS) (87,6%) e possuíam um companheiro (76,9%) (Tabela 1). A maior

parte das participantes do estudo também referiu não fazer acompanhamento com médico de outra especialidade além do ginecologista (75,1%; n=290) ou com outro profissional de saúde (75,6%; n=292).

**Tabela 1**

Características sociodemográficas das gestantes incluídas no estudo (N=386).		
Dados sociodemográficos	N	%
Faixa etária (anos)		
18-24	109	28,2
25-35	219	56,7
>35	58	15,1
Raça		
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		
Trabalha	175	45,3
Não trabalha	211	54,7
Renda <i>per capita</i> *		
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

\*O salário-mínimo no ano de início da coleta de dados era de R\$ 724 (US\$ 307,69).

Nesse estudo 31,6% das participantes eram primigestas; 61,9% não haviam planejado a gravidez e 29,3% tinham histórico de aborto prévio. Dentre as entrevistadas, 86,8% (n=335) iniciaram o pré-natal no primeiro trimestre da gestação, 12,2% (n=47) no segundo trimestre e uma gestante referiu ter iniciado o acompanhamento no último trimestre gestacional. Três

mulheres não souberam referir o momento do início do pré-natal. Uma parcela destas gestantes (10,6%; n=41) descobriu a gravidez já no segundo trimestre. 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).

No momento da entrevista, 61,9% (n=239) das mulheres estavam no último trimestre, 33,2% (n=128) no segundo e 4,9% (n=19) encontravam-se no primeiro trimestre gestacional.

Os diagnósticos mais frequentes apresentados pelas gestantes de alto risco, de acordo com os dados dos prontuários na data da entrevista, foram hipertensão arterial e diabetes mellitus (Tabela 2).

**Tabela 2**

Principais diagnósticos das gestantes de alto risco incluídas no estudo, de acordo com o prontuário médico na data da entrevista (N=386).

Diagnóstico	Gestantes (N)	%
Hipertensão	79	20,5
Diabetes mellitus	76	19,7
Toxoplasmose susceptível	61	15,8
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 isoimmunizada	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

Em relação ao uso de medicamentos, 99,7% (n=385) das gestantes haviam utilizado ao menos um medicamento durante a gestação até o momento da entrevista, variando de 0 a 15 e com média de 5,1 medicamentos por mulher (DP=2,1). Foram utilizados 160 medicamentos contendo

157 fármacos diferentes. A automedicação foi referida por 12,7% (n=49) das gestantes. As classes de medicamentos mais utilizadas foram os antianêmicos (88,9%) e os analgésicos (63,2%) (Tabela 3).

**Tabela 3**

Distribuição dos medicamentos utilizados entre as gestantes de acordo com a classificação ATC (segundo nível: subgrupo terapêutico).

Classificação ATC	N	%
B03 – Antianêmicos	343	88,9
N02 – Analgésicos	244	63,2
J01 – Antibacterianos de uso sistêmico	103	26,7
A03 – Medicamentos para distúrbios gastrointestinais	78	20,2
R06 – Anti-histamínicos de uso sistêmico	76	19,7
C02 – Anti-hipertensivos	75	19,4
A02 – Medicamentos para distúrbios relacionados à acidez	70	18,1
G01 – Antifúngicos 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	6,0
J05 – Antivirais de uso sistêmico	19	4,9
N06 – Psicoanalépticos	15	3,9
R03 – Medicamentos para distúrbios obstrutivos das vias aéreas	13	3,4
M01 – Anti-inflamatórios e antirreumáticos	11	2,8
N05 – Psicofarmacológicos	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.

Dentre os medicamentos mais referidos pelas gestantes, destaca-se o ácido fólico, o sulfato ferroso e o paracetamol (Tabela 4).

De acordo com a classificação de risco para uso de medicamentos na gestação proposta pelo FDA, a maioria dos medicamentos consumidos pelas entrevistadas são das categorias C (35%, n=54) e B (25%, n=40), seguidos por medicamentos das categorias D (11,3%, n=18), A (2,5%, n=4) e X (1,2%, n=2). Por não serem aprovados para uso nos Estados Unidos, 17,5% (n=28) dos medicamentos utilizados não estão incluídos na classificação. Adicionalmente, para 7,5% (n=12) dos medicamentos, a categoria de risco não pôde

ser identificada, uma vez que a gestante não se lembrava do nome, referindo-se ao mesmo apenas como “pomada ginecológica”, “pastilha para garganta”, dentre outros.

**Tabela 4**

Distribuição dos vinte medicamentos mais utilizados entre as gestantes de alto risco incluídas no estudo, conforme a prescrição ou automedicação.

Medicamento	Usaram o medicamento*		Usaram o medicamento com prescrição*	
	n	%	n	%
Ácido fólico	329	85,2	329	100,0
Sulfato ferroso	302	78,2	302	100,0
Paracetamol	224	58,0	203	90,6
Metildopa	75	19,4	75	100,0
Polivitamínico	67	17,4	66	98,5
Dimenidrinato	58	15,0	53	91,4
Dipirona	54	14,0	46	85,2
Escopolamina	53	13,7	48	90,6
Cefalexina	43	11,1	43	100,0
Insulina NPH	38	9,8	38	100,0
Ácido acetilsalicílico	37	9,6	37	100,0
Miconazol	33	8,5	33	100,0
Progesterona	28	7,2	28	100,0
Hidróxido de alumínio	27	7,0	25	92,6
Metronidazol	23	6,0	23	100,0
Levotiroxina	21	5,4	21	100,0
Metformina	18	4,7	18	100,0
Betametasona	17	4,4	18	100,0
Espiramicina	17	4,4	17	100,0
Insulina regular	17	4,4	17	100,0

\*cada gestante pode ter utilizado mais de um medicamento.

Vale também destacar que 86,3% (n=333), 79,8% (n=308) e 66,8% (n=258) das gestantes utilizaram ao menos um medicamento das categorias A, C e B, respectivamente. Os medicamentos das categorias D e X foram menos utilizados, sendo consumidos por 17,1% (n=66) e 0,8% (n=3) das mulheres, respectivamente.

Apenas 36,5% das gestantes (n=141) foram consideradas aderentes ao tratamento farmacológico prescrito pelo médico, 32,9% (n=127) declararam desconhecer a indicação do(s) medicamento(s) do(s) qual(is) faziam uso e 42% (n=162) não receberam orientações sobre o uso de medicamentos durante a gestação.

Após aplicação do Modelo de Regressão Logística ajustado pelo ambulatório em que a gestante foi atendida, não foram encontradas evidências de associação entre o número de medicamentos utilizados pelas gestantes e os aspectos clínicos e sociodemográficos ( $\chi^2$  Wald=6,271;  $p=0,180$ ;  $R^2=0,53$ ) (Tabela 5).

## Discussão

Apesar da alta prevalência de uso de medicamentos entre as participantes, apenas 36% das gestantes foram consideradas aderentes ao tratamento farmacológico. Os antianêmicos, cujos benefícios e indicações durante a gravidez já são conhecidos,<sup>2</sup> foi a classe mais utilizada, o que pode significar um acompanhamento pré-natal regular. No entanto, a baixa adesão ao tratamento farmacológico é preocupante, uma vez que nas gestações de alto risco, a terapia farmacológica, quando prescrita adequadamente considerando os riscos e os benefícios, é importante para manutenção da saúde da mãe e do feto. A automedicação referida por 12,7% das gestantes também chama a atenção, pois muitos fármacos têm potencial teratogênico sendo contraindicados por colocarem a gravidez em risco.<sup>2</sup>

A inserção feminina no mercado de trabalho e o desenvolvimento de novas técnicas reprodutivas promoveram a expansão da idade reprodutiva da mulher e o aumento no número de primigestas com idade avançada. Estudos revelam uma tendência mundial à elevação na frequência de gestações em mulheres mais velhas, em detrimento a uma diminuição em mulheres com menos de 20 anos.<sup>2</sup> Tal tendência foi observada nesse estudo, que encontrou menor prevalência de gestantes mais jovens (28,2%). No entanto, deve-se considerar que isto pode ter relação com o viés de inclusão de gestantes de alto risco, que frequentemente apresentam idade mais avançada. A população do estudo consistiu em uma maioria de mulheres com companheiros, predominantemente brancas, com baixa renda, economicamente dependentes do companheiro e assistencialmente dependentes exclusivamente do SUS.

A maior parte das gestações não foram planejadas (61,9%), o que pode ter repercutido no risco gestacional, uma vez que o preparo pré-concepcional é importante para o desenvolvimento de uma gravidez saudável e impacta nas taxas de morbimortalidade materno-infantil.<sup>11</sup> Ademais, a mulher que desconhece a gravidez está mais sujeita ao uso de medicamentos potencialmente prejudiciais ao embrião/feto. O risco é ainda maior quando consideramos que uma parcela relevante das gestantes tinha histórico de aborto prévio (29,3%). Por outro lado, a maioria das mulheres estava no primeiro trimestre gestacional quando confirmou a gravidez (88,6%) e, ainda nesse período, iniciou o pré-natal (86,8%), o que é considerado o ideal.<sup>12</sup> O número médio de consultas de pré-natal e de ultrassonografias realizadas pelas gestantes também estão em conformidade com a preconização do SUS.<sup>13</sup>

Várias iniciativas na área da saúde vêm sendo realizadas no Brasil com o intuito de ampliar o acesso e melhorar a qualidade do pré-natal. Em 2011, foi lançada pelo Ministério da Saúde a Rede Cegonha,

uma estratégia governamental que visa implementar cuidados direcionados ao planejamento reprodutivo, ao parto qualificado, à atenção humanizada na gravidez e puerpério, e ao nascimento seguro e desenvolvimento saudável da criança.<sup>12</sup> A avaliação dos resultados da Rede Cegonha aponta um aumento significativo no número de mulheres com acesso à tecnologia apropriada ao parto e uma redução de práticas consideradas prejudiciais.<sup>13</sup> O início precoce e a regularidade do acompanhamento assistencial das gestantes participantes deste estudo podem sugerir melhorias no acesso aos serviços de saúde, maior conscientização sobre a importância do pré-natal, bem como indicar o conhecimento das gestantes sobre os fatores de risco potenciais ao feto, o que determina a rápida busca pelo serviço de saúde.

Em contrapartida, o fato de algumas entrevistadas serem provenientes de outras regiões e estados, sugere que, em algumas localidades, ainda há uma certa vulnerabilidade no acesso à saúde da mulher e nos mecanismos de integração na rede de atenção à saúde. Ademais, embora as unidades hospitalares de referência em gestação de alto risco devam dispor de equipe multiprofissional no atendimento à gestante, puérpera e recém-nascido,<sup>14</sup> apenas 24,9% das entrevistadas referiram fazer acompanhamento com médicos de outra especialidade (além do ginecologista) e 24,4% com outros profissionais de saúde. Vale ressaltar que a integração dos diferentes saberes, proposta do trabalho interprofissional, pressupõe que um profissional, isoladamente, não consegue abordar todas as dimensões do cuidado.

Tabela 5

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

Variáveis	Número de medicamentos utilizados				0 - 4 versus ≥5 OR (IC95%)*
	0 - 4		≥5		
	n	%	n	%	
<b>Idade (anos)</b>					
≤35	133	83,6	195	85,9	0,45 (0,20 - 1,01)
>35	26	16,4	32	14,1	Referência
<b>Raça</b>					
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	37,0	1,36 (0,71 - 2,59)
<b>Educação (anos de estudo)</b>					
≤9	112	70,4	157	69,2	1,06 (0,56 - 2,04)
>9	47	29,6	70	30,8	Referência
<b>Ocupação</b>					
Trabalha	72	45,3	103	45,4	0,61 (0,32 - 1,16)
Não trabalha	87	54,7	124	54,6	Referência
<b>Renda per capita</b>					
≤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)
<b>Plano de saúde privado</b>					
Sim	22	13,8	26	11,3	1,31 (0,49 - 3,49)
Não	137	86,2	201	87,7	Referência
<b>Estado civil</b>					
Com companheiro	120	75,5	177	78,0	0,57 (0,24 - 1,37)
Sem companheiro	39	24,5	50	22,0	Referência
<b>Gestação planejada</b>					
Sim	60	37,7	87	38,3	1,18 (0,61 - 2,28)
Não	99	62,3	140	61,7	Referência
<b>Primigesta</b>					
Sim	53	33,3	69	30,4	1,14 (0,73 - 1,76)
Não	106	66,7	158	69,6	Referência
<b>Aborto prévio</b>					
Sim	44	44,9	68	48,6	0,73 (0,39 - 1,35)
Não	54	55,1	72	51,4	Referência

Idade gestacional quando confirmou a gestação (semanas)					
1-13	141	88,7	201	88,5	Referência
14-27	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	27,0	1,46 (0,73 - 2,93)
Não	127	79,4	165	73,0	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
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

\* ajustado pelo ambulatório em que a gestante foi atendida.

O estímulo ao trabalho em equipe é fundamental para promover a integralidade e à resolutividade das ações e ofertar serviço de melhor qualidade às mulheres, aos seus acompanhantes e aos recém-nascidos.<sup>4,8,13</sup>

Em relação aos diagnósticos, a hipertensão, o diabetes mellitus, a susceptibilidade à toxoplasmose, a obesidade e as infecções foram os mais prevalentes, de forma similar ao observado em outros estudos brasileiros.<sup>15,16</sup> É sabido que estes diagnósticos são fatores contribuintes para complicações no período gestacional, visto que agravam o prognóstico materno e infantil.<sup>15,16</sup>

No tocante ao uso de medicamentos por gestantes, as respostas farmacológicas podem ser diferentes do previsto em função de alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas na mãe e no feto. É perceptível a diferença de intensidade e duração do efeito de alguns fármacos durante a gravidez, decorrente do status fisiológico da gestante: lentificação do esvaziamento gástrico, diminuição da motilidade intestinal, aumento da volemia e do débito cardíaco, redução relativa de proteínas plasmáticas, aumento potencial do metabolismo hepático, aumento da perfusão renal, filtração glomerular e diurese.<sup>17</sup>

Em relação ao feto, a placenta foi vista por muitos anos como uma barreira fisiológica que o protegia de qualquer ação farmacológica, contudo, atualmente é sabido que, especialmente a partir da terceira semana embrionária, muitos fármacos conseguem ultrapassar a barreira placentária e atingir a circulação sanguínea do feto que, por não ter todos os órgãos plenamente desenvolvidos (depuração incompleta) e pela distribuição diferenciada, está mais sujeito aos efeitos negativos de xenobióticos.<sup>3</sup> A exposição pode provocar danos letais (abortivos); danos morfológicos, bioquímicos, fisiológicos ou comportamentais (teratogenicidade); ou outros danos de naturezas diversas, com aparecimento imediato ou tardio.<sup>17,18</sup>

Consequentemente, o prescritor deve ser criterioso na escolha da farmacoterapia para a gestante, priorizando a abordagem não farmacológica. A automedicação também deve ser desestimulada. Contudo, inúmeras vezes e especialmente em gestações de alto risco, o uso de medicamentos é essencial para o manejo de sintomas, de problemas de saúde pré-existent ou adquiridos durante a gravidez e/ou mesmo para tratar doenças ou malformações no feto.<sup>17</sup>

Quase a totalidade das gestantes participantes deste estudo referiu ter utilizado ao menos um medicamento durante a gravidez até o momento da entrevista. Esta prevalência é semelhante a relatada em outras pesquisas brasileiras e mesmo mundiais.<sup>3,19-21</sup> Contudo, neste número deve-se considerar a influência dos medicamentos/suplementos que fazem parte do pré-natal e são recomendados em protocolos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Ministério da Saúde, como ácido fólico e sulfato ferroso.<sup>12</sup> A classe de antianêmicos foi justamente a mais referida pelas gestantes, sendo que o sulfato ferroso foi utilizado por 85,2% e o ácido fólico por 78,2% das mulheres.

A necessidade fisiológica e o benefício do uso de antianêmicos durante a gestação são conhecidos, dado que a mulher grávida apresenta um *déficit* de ácido fólico e uma perda cerca de três vezes maior de ferro. Assim, a suplementação é recomendada como parte do cuidado no pré-natal para reduzir o risco de baixo peso ao nascer e de malformações congênitas do tubo neural, além de anemia ferropriva e megaloblástica na gestante.<sup>17,22</sup>

A suplementação com vitaminas e polivitamínicos também é bastante utilizada no período gestacional e 16,8% das 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 durante

a gestação estão aumentadas para suprir o crescimento fetal, o metabolismo e desenvolvimento tecidual materno e da placenta.<sup>22</sup> Como grande parte das mulheres em idade reprodutiva não ingere as quantidades recomendadas de vitaminas e minerais, muitos profissionais recorrem à prescrição de suplementos para sanar a carência nutricional pré-existente que pode ser agravada pelas mudanças fisiológicas decorrentes da gestação.<sup>23</sup>

Considerando as diferentes composições de polivitamínicos e minerais disponíveis no mercado, é importante que o prescritor e o farmacêutico estejam atentos ao fornecimento da quantidade adequada de nutrientes, sem ultrapassar a ingestão diária recomendada. Alguns nutrientes em excesso, como a vitamina A durante as primeiras semanas de gestação, podem ter efeito teratogênico.<sup>23</sup>

A alta frequência de uso de ao menos um medicamento durante a gestação pode ser vista como um indicador de acompanhamento pré-natal regular. Contudo, a média de medicamentos utilizados por mulher e a variabilidade de fármacos deve ser analisada com mais cautela. A automedicação, referida por 12,7% (n=49) das gestantes, também preocupa, apesar do valor ser baixo em comparação a outros estudos com gestantes de alto risco realizados no Brasil, nos quais a prevalência ficou em torno de 30%.<sup>24,25</sup>

Os analgésicos foram utilizados com ou sem prescrição por grande parte das gestantes (63,2%), o que é justificável pelas dores musculoesqueléticas posicionais, pélvicas e lombares da gestação. Por sua relativa segurança, o paracetamol constitui primeira linha no tratamento de dor e febre durante todo o período gestacional, o que se reflete na alta prevalência de uso encontrada neste trabalho (58%). Alguns estudos demonstram associação entre a exposição uterina ao paracetamol e prevalência de asma na infância, transtorno do *déficit* de atenção e hiperatividade, transtornos hipercinéticos e prejuízos neurológicos.<sup>17</sup> Contudo, não há evidências conclusivas e o paracetamol permanece considerado um fármaco seguro na gravidez.

A dipirona, por sua vez, apesar de não ter o uso aprovado pela FDA devido à associação à agranulocitose, é bastante utilizada por gestantes no Brasil. Neste estudo, 14% das gestantes utilizaram dipirona e 85,2% destas sob prescrição, sugerindo confiança dos prescritores na segurança do medicamento. Um estudo brasileiro apontou 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 13 capitais.<sup>26</sup> Logo, é importante haver cautela na prescrição do medicamento para gestantes e a automedicação deve ser desencorajada.

Apesar de não ter sido uma situação prevalente, é importante inferir a presença de dez relatos de uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), sendo sete

deles com prescrição médica. A inibição da síntese de prostaglandinas associada à esta classe farmacológica tem provocado, com frequência, o fechamento prematuro do ducto arterioso fetal no terceiro trimestre gestacional, o que pode ocasionar hipertensão arterial pulmonar no recém-nascido. Ademais, a redução de prostaglandinas também pode provocar disfunção renal no feto, inibição da agregação plaquetária na mãe e no feto e prolongamento do trabalho de parto. Dessa forma, o uso de AINEs, especialmente no terceiro trimestre, é fortemente desaconselhado.<sup>24</sup>

Durante a gravidez, alguns fatores favorecem a ocorrência de infecções por fungos, bactérias e protozoários, especialmente no trato urinário, tais como: alterações na flora bacteriana, no pH e na umidade vaginal, queda da imunidade, mudanças hormonais, compressão mecânica do útero, dilatação das pelves renais e ureteres. O tratamento com antimicrobianos é fundamental, pois as infecções estão associadas a maiores taxas de parto pré-termo, aborto e morbimortalidade materna e neonatal.<sup>27</sup> Tais fatos justificam a elevada prevalência encontrada de uso de antibacterianos sistêmicos (26,7%) e anti-infecciosos e antissépticos ginecológicos (17,4%). Considerando que 4,4% das gestantes declararam apenas o uso de “pomada ginecológica” sem relatar seus componentes, as quais podem conter tais fármacos em sua composição, o consumo pode ter sido ainda mais elevado.

A cefalexina (11,1%) foi o antibiótico mais utilizado, tendo indicação para infecções de trato urinário (ITU). As cefalosporinas são seguras e bem toleradas no decorrer da gravidez, sendo a cefalexina a mais indicada. A nitrofurantoína e as ampicilinas também podem ser empregadas, contudo, as fluoroquinolonas, frequentemente prescritas para ITU fora da gestação, não são recomendadas, pois há uma possível associação com toxicidade renal, defeitos cardíacos e toxicidade do sistema nervoso central no feto. A espiramicina também foi bastante utilizada pelas gestantes do estudo (4,4%), sendo o tratamento de escolha para a prevenção de transmissão vertical de toxoplasmose.<sup>17,27</sup> O miconazol (8,5%) e o metronidazol (6%) estiveram entre os anti-infecciosos e antissépticos ginecológicos mais utilizados. Além da segurança das classes de antimicrobianos, deve-se considerar também que o aumento na taxa de filtração glomerular, volemia e débito cardíaco na gestação podem levar a alterações farmacocinéticas em antibióticos, que requerem ajuste de dose ou monitoramento e avaliação cuidadosos.<sup>27</sup>

Medicamentos utilizados na gestação para o alívio de sintomas comuns do período, como náuseas, vômitos, tonturas, pirose, dor abdominal, cólicas, flatulência e obstipação intestinal, também estiveram presentes entre os mais utilizados (medicamentos para distúrbios gastrintestinais, anti-histamínicos

de uso sistêmico e medicamentos para distúrbios relacionados à acidez). Contudo, estes sintomas devem ser manejados preferencialmente por meio de medidas não farmacológicas: elevação da cabeceira da cama; refeições fracionadas; redução de consumo de alimentos ácidos, condimentados e gordurosos; uso de sapatos e roupas confortáveis; postura adequada; exercícios moderados; acupuntura; entre outros.<sup>17</sup>

Pirose e refluxo gastroesofágicos são sintomas comuns especialmente no terceiro trimestre da gestação e que podem ser minimizados com o uso de antagonistas de receptor H<sub>2</sub>, inibidores da bomba de prótons e antiácidos, o que explica a presença de hidróxido de alumínio (7%) entre os fármacos mais utilizados.<sup>17,28</sup> O dimenidrinato (15%) é útil no controle da náusea e vômito no início da gestação, com ou sem piridoxina (vitamina B6). A escopolamina (13,7%) também esteve presente entre os mais utilizados, possivelmente para o manejo de náuseas e cólicas no início da gestação ou em associações com analgésicos. Esses medicamentos são considerados seguros na gravidez, com exceção da escopolamina, que deve ser evitada pela ausência de estudos que comprovem a sua segurança.<sup>28</sup>

É importante destacar que alguns dos medicamentos mais utilizados pelas gestantes deste estudo, como metildopa, insulinas NPH e regular, ácido acetilsalicílico, progesterona, levotiroxina, metformina e betametasona, ao contrário dos fármacos anteriormente citados, não são regularmente utilizados na gestação. Contudo, são comumente 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.

Um dado alarmante obtido no estudo é a elevada frequência de uso de fármacos das categorias C, D ou X, segundo a FDA. No entanto, é importante ressaltar que a FDA vem propondo mudanças neste sistema de categorização de risco, por julgá-lo simplista. O ideal seria considerar também a dose, a duração da exposição, a via de administração e a idade embrionária quando da exposição, além da susceptibilidade genética e outras características individuais da mulher.<sup>28,29</sup> Na atualização publicada em 2014, as letras foram suprimidas e sugeriu-se que o prescritor considere os dados disponíveis sobre o medicamento, as características da gestante, a real necessidade de empregar a farmacoterapia e pondere o risco versus o benefício para decidir sobre o uso.<sup>17</sup>

Qualquer classificação de risco dos fármacos na gestação é incompleta, dado que é impraticável controlar todas as condições de exposição, estado de saúde e histórico familiar da gestante e exposições concomitantes. Desta forma, a classificação proposta neste trabalho, utilizando

o sistema de letras, ainda é amplamente utilizada no meio científico, especialmente na farmacoepidemiologia.<sup>17,29</sup>

Apesar do risco associado ao uso de medicamentos durante a gravidez, é inegável o benefício da terapia farmacológica em gestantes de alto risco para a manutenção da saúde da mãe e do feto. Neste sentido, a adesão ao tratamento prescrito pelo médico se faz fundamental e a baixa adesão obtida no presente estudo é alarmante. A gestante deve ser orientada pela equipe multiprofissional para que tenha a percepção de que os benefícios da farmacoterapia prescrita superam os riscos, emponderando-a sobre sua condição de saúde e favorecendo a adesão ao tratamento. Aspectos como o acesso ao medicamento, interferências culturais, complexidade do tratamento, esquecimentos e confusões com os esquemas posológicos também podem impactar na baixa adesão e devem ser trabalhados. O achado de que uma porcentagem expressiva das gestantes não conhecia o motivo da indicação dos medicamentos e não recebeu orientações sobre eles reforça o papel educativo da equipe de saúde na promoção da adesão.<sup>30</sup>

Alguns estudos de utilização de medicamentos por gestantes relatam associação entre variáveis sociodemográficas e clínicas com o número de medicamentos utilizados. Há relatos, por exemplo, de que mulheres com maior nível de escolaridade, não-primigestas, com maior número de consultas de pré-natal utilizam mais medicamentos durante a gestação.<sup>3</sup> O fato de nenhuma associação ter sido evidenciada neste estudo pode ter relação com a população, que possui condições de saúde mais graves quando comparadas a gestantes de baixo risco. Tais condições podem determinar maior necessidade de medicamentos e, de certa forma, diminuir a influência de dados socioeconômicos, demográficos e características gestacionais sobre o uso de medicamentos.

Uma limitação do estudo é o viés de recordação inerente ao levantamento de dados de um período anterior ao da entrevista, ademais, outros medicamentos podem ter sido utilizados após as entrevistas, fatores que podem ter contribuído para subestimar o número de fármacos referidos.

Este trabalho foi capaz de descrever o perfil farmacoepidemiológico das gestantes de alto risco, o que pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias relacionadas à melhoria do atendimento desta população, bem como ao uso racional de medicamentos. Uma estratégia relevante é fortalecer a atuação da equipe multiprofissional, uma vez que profissionais fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, psicólogos, farmacêuticos e nutricionistas podem contribuir muito no manejo farmacológico e não farmacológico de sintomas e problemas de saúde na gestação, além de favorecerem a adesão ao tratamento. Ressalta-se que o farmacêutico ainda pode auxiliar os prescritores no gerenciamento da farmacoterapia, ponderando a segurança,

as variações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, e as variáveis clínicas e sociodemográficas das gestantes.

### Contribuição dos autores

Nagai MM responsável pela realização do projeto. Campos MSA e Ayres LR auxiliaram na coleta de dados e análise estatística. Zanetti MOB e Lemos CA contribuíram na redação e submissão do manuscrito. Duarte G e Pereira LRL orientaram a realização do projeto e auxiliaram na revisão do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo e declaram não haver conflito de interesse.

### Referências

1. Sampaio AFS, Rocha MJF, Leal EAS. High-risk pregnancy: Clinical-epidemiological profile of pregnant women attended at the prenatal service of the public maternity hospital of Rio Branco, Acre. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2018; 18 (3): 55-66.
2. Ministério da Saúde (BR). *Gestação de alto risco: manual técnico.* 5ª ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012 [acesso em 2020 ago 18]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_tecnico\\_gestacao\\_alto\\_risco.pdp](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_gestacao_alto_risco.pdp)
3. Costa DB, Coelho HLL, Santos DB. Utilização de medicamentos antes e durante a gestação: Prevalência e fatores associados. *Cad Saúde Pública.* 2017; 33 (2): e00126215.
4. Storpirtis S, Mori ALPM, Yochiy A, Ribeiro E, Porta V. *Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica.* 1a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
5. Medronho RA, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL. *Epidemiologia.* São Paulo: Atheneu; 2009.
6. World Health Organization (WHO). *ATC/DDD: international language for drug utilization research.* Noruega: WHO; [acesso em 2020 ago 20]. Disponível em: <http://www.whocc.no>
7. United States Food And Drug Administration. *Labeling and prescription drug advertising: content and format for labeling for human prescription drugs.* *Fed Regist.* 1979; 44: 37434-67.
8. Case Management Society of America (CMAG). *Case management adherence guidelines: guidelines from the Case Management Society of America for improving patient adherence to medication therapies.* Version 2.0; 2006. 212 p. [acesso em 2022 ago 5]. Disponível em: <https://www.miccsi.org/wp-content/uploads/2016/01/CMAG2.pdf>
9. Leite SN, Vasconcellos MPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciêns Saúde Coletiva.* 2003; 8 (3): 772-85.
10. Nascimento RCRM, Álvares J, Guerra Junior AA, Gomes IC, Silveira MR, Costa EA, et al. Polifarmácia: uma realidade na atenção primária do Sistema Único de Saúde. *Rev Saúde Pública.* 2017; 51 (Suppl. 2): 1-12.
11. Borges ALV, Santos OA, Nascimento NC, Chofakian CBN, Gomes-Sponholz FA. Preconception health behaviors associated with pregnancy planning status among Brazilian women. *Rev Esc Enferm.* 2016; 50 (2): 208-15.
12. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 1.459, de 24 de junho de 2011. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS - a Rede Cegonha. Brasília (DF): DOU 27 de junho 2011. [acesso em 2020 set 20]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt1459\\_24\\_06\\_2011.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt1459_24_06_2011.html)
13. Leal MC, Bittencourt SA, Esteves-Pereira AP, Ayres BVS, Silva LBRAA, Thomaz EBAF, et al. Avanços na assistência ao parto no Brasil: resultados preliminares de dois estudos avaliativos. *Cad Saúde Pública.* 2019; 35 (7): e00223018.
14. Ministério da Saúde (BR). 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. Brasília (DF): DOU 31 de maio de 2013. [acesso em 2020 set 2]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1020\\_29\\_05\\_2013.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1020_29_05_2013.html)
15. Leite FMC, Amorim MHC, Nunes GF, Soares MFS, Sabino NQ. Perfil sociodemográfico e obstétrico de puérperas internadas em uma maternidade de alto risco no município da Serra, ES. *Rev Bras Pesq Saúde.* 2009; 11 (1): 22-6.
16. Buchabqui JA, 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.* 2006; 6 (1): 23-9.
17. Fuchs FD, Wannmacher L. *Farmacologia Clínica e Terapêutica.* 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
18. Nakamura MU, Kulay-Junior L, Pasquale M. Uso de fármacos na gravidez: benefício e custo. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008; 30 (1): 1-4.

19. Rocha RS, Bezerra SC, Lima JWO, Costa FS. Consumo de medicamentos, álcool e fumo na gestação e avaliação dos riscos teratogênicos. *Rev Gaúcha Enferm.* 2013; 34 (2): 37-45.
20. Demailly R, Escolano S, Quantin C, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Prescription drug use during pregnancy in France: a study from the national health insurance permanent sample. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Sep; 26 (9): 1126-34.
21. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Sep; 20 (9): 895-902.
22. World Health Organization (WHO). WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: WHO; 2016. [acesso em 2020 set 2]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912>
23. Hovdenak N, Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol.* 2012; 164 (2): 127-32.
24. Santos SLF, Pessoa CV, Arraes MLBM, Barros KBNT. Automedicação em Gestantes de Alto Risco: Foco em Atenção Farmacêutica. *Rev Med UFC.* 2018; 58 (3): 36-43.
25. Araújo DD, Leal MM, Santos EJV, Leal LB. Consumption of medicines in high-risk pregnancy: Evaluation of determinants related to the use of prescription drugs and self-medication. *Braz J Pharm Sci.* 2013 Sep; 49 (3): 491-9.
26. Couto AC, Ferreira JD, Pombo-De-Oliveira MS, Koifman S. Pregnancy, maternal exposure to analgesic medicines, and leukemia in Brazilian children below 2 years of age. *Eur J Cancer Prev.* 2015 May; 24 (3): 245-52.
27. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy.* 2015 Nov; 35 (11): 1052-62.
28. Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, Forinash AB. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk.* 11ª ed. United States: Wolters Kluwer Health; 2017.
29. United States Food And Drug Administration. Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule. FDA [Internet]. [acesso em 2020 set 2]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule>
30. Juch H, Lupattelli A, Ystrom E, Verheyen S, Nordeng H. Medication adherence among pregnant women with hypothyroidism-missed opportunities to improve reproductive health? A cross-sectional, web-based study. *Patient Educ Couns.* 2016 Oct; 99 (10): 1699-707.

---

Recebido em 29 de Dezembro de 2020

Versão final apresentada em 22 de Março de 2022

Aprovado em 9 de Maio de 2022