



CLARA GAVIÃO PRADO

**PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS E DESFECHOS
PERINATAIS EM GESTANTES ATENDIDAS EM UM
CENTRO ESTADUAL DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA**

**LAVRAS-MG
2023**

CLARA GAVIÃO PRADO

**PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS E DESFECHOS
PERINATAIS EM GESTANTES ATENDIDAS EM UM
CENTRO ESTADUAL DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras (UFLA), como parte das exigências do programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, área de concentração Ciências da Saúde, para obtenção do título de Mestre.

Profa. Dra. Stela Márcia Pereira Dourado
Orientadora

Profa. Dra. Miriam Monteiro de Castro Graciano
Co-orientadora

**LAVRAS-MG
2023**

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Prado, Clara Gavião.

Prescrição de medicamentos e desfechos perinatais em
gestantes atendidas em um Centro Estadual de Atenção
Especializada / Clara Gavião Prado. - 2023.

78 p.

Orientador(a): Stela Márcia Pereira Dourado.

Coorientador(a): Miriam Monteiro de Castro Graciano.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de
Lavras, 2023.

Bibliografia.

1. Gestação de alto risco. 2. Uso de medicamentos. 3.
Assistência perinatal. I. Dourado, Stela Márcia Pereira. II.
Graciano, Miriam Monteiro de Castro. III. Título.

CLARA GAVIÃO PRADO

**PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS E DESFECHOS PERINATAIS EM
GESTANTES ATENDIDAS EM UM CENTRO ESTADUAL DE ATENÇÃO
ESPECIALIZADA**

**PRESCRIBED MEDICATIONS AND PERINATAL OUTCOMES AMONG
PREGNANT WOMEN ATTENDED AT A STATE CENTER FOR SPECIALIZED
CARE**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras (UFLA), como parte das exigências do programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, área de concentração Ciências da Saúde, para obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 31 de Outubro de 2023
Dra. Stela Márcia Pereira Dourado - UFLA
Dr. Sinézio Inácio da Silva Júnior - UNIFAL-MG
Dra. Aline Carvalho Pereira - UFLA

Orientadora
Profa. Dra. Stela Márcia Pereira Dourado
Co-orientadora
Profa. Dra. Miriam Monteiro de Castro Graciano

**LAVRAS - MG
2023**

DEDICATÓRIA

Dedico esta conquista à minha família. Aos meus pais, Everton e Rose, que, embora não tenham tido a chance de cursarem mestrado, são as maiores inspirações de mestres que poderia ter e que sempre me apoiaram, em todas as aspirações e projetos. Ao Matheus, por sempre me impulsionar e por me fazer ter a certeza de que “sonho que se sonha junto é realidade”. A todos os meus sobrinhos, em especial à minha pequena, Iara, meu raio de luz, para ela quero sempre ser exemplo. Ao Ivo e Ruanny, que desde o início me acolheram em Lavras e me incentivaram nesta jornada.

Dedico também ao Sistema Único de Saúde, o grande SUS, e aos profissionais de saúde que seguem na luta para mantê-lo vivo e atuante, agente transformador de tantas vidas brasileiras.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a todos os participantes desta pesquisa. Às gestantes, neonatos e profissionais que atuam no CEAE. Sem vocês, não seria possível a realização deste trabalho. Aos profissionais com os quais pude ter o contato direto, meus sinceros agradecimentos e admiração, em especial à coordenadora Giselle.

Agradeço a todos amigos e colegas da UFLA que, desde o princípio, me apoiaram e tiveram que assumir funções adicionais para que eu pudesse me dedicar ao mestrado. De maneira especial agradeço à Aline, Grazi, Emília, Juliana, Luciana, Tayná, Larissa, Jéssica, Vitor e Tulio. Para mim é uma honra e um privilégio poder trabalhar com pessoas tão queridas e dedicadas.

Aos alunos de iniciação científica, Guilherme Mendes, Guilherme Henrique e Vivian, que participaram da concepção do projeto, coleta de dados e divulgação dos resultados em Congressos. Não tenho dúvidas de que foi um troca muito valiosa, aprendi muito com vocês e agradeço a parceria.

Ao Denismar, pelo auxílio nas análises estatísticas, sempre paciente e extremamente competente. Às orientadoras, Stela e Miriam, por terem tornado possível a realização deste mestrado e pelo apoio nos momentos difíceis.

Agradeço a todos os meus amigos e familiares que sempre estiveram na torcida para o êxito da conclusão do mestrado, enviando orações, boas energias e incentivos. E agradeço à Deus, por me permitir viver esta experiência, com saúde e cercada de pessoas tão especiais.

RESUMO

A gestação de alto risco é caracterizada por condições médicas ou obstétricas associadas a diversos riscos para a mãe ou feto. Dentre os aspectos de relevância durante a gestação está o consumo de medicamentos. Seu uso indiscriminado está entre os fatores de risco para a morbimortalidade materna, bem como para desfechos perinatais adversos. Todavia, seu uso racional poderá trazer inúmeros benefícios às gestantes de alto risco. Este estudo tem como objetivo descrever o perfil clínico-epidemiológico de gestantes de alto risco atendidas em um Centro Estadual de Atenção Especializada, de referência para 10 municípios, de uma microrregião do Sul de Minas Gerais, bem como caracterizar os medicamentos prescritos durante o acompanhamento da gestação e sua associação com resultados perinatais adversos. Serão apresentados dois artigos com os respectivos desenhos de estudo: 1. transversal analítico; 2. estudo de caso-controle, realizados com dados secundários obtidos por meio da análise de prontuários médicos de atendimentos dos setores de Gestação de Alto Risco e Pediatria do referido Centro, entre os anos de 2015 e 2021. A análise dos dados foi realizada utilizando-se o software Statistical Package for the Social Science (SPSS). Inicialmente, foi apresentada a distribuição de frequências de todas as variáveis pesquisadas. Análises bivariadas foram realizadas utilizando-se os testes de Qui-Quadrado e Mann-Whitney ($\alpha= 5\%$). As variáveis significativas foram incluídas em um modelo de regressão logística. Os resultados mostraram um percentual importante de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) anteriores ao início da gestação (46,4%) e de polifarmácia (16,1%) entre as gestantes com alto risco. Fatores maternos, como a idade avançada e a presença de doenças crônicas, mostraram-se preditoras para a prescrição de medicamentos de alto risco e para a polifarmácia. No estudo de caso-controle, a variável polifarmácia foi associada a índices de Apgar inferiores a sete (OR: 4.091; 95% CI: 1.279-13.087). O conhecimento da realidade clínica e epidemiológica de gestantes de alto risco, bem como informações detalhadas da prescrição e do consumo de medicamentos devem ser considerados e incentivados pelos profissionais e gestores de saúde. Tais informações são extremamente valiosas no subsídio da prática clínica e gerencial, além de auxiliar na melhoria da base de evidências para o uso de medicamentos durante a gravidez e seus consequentes desfechos.

Palavras-chave: Gestação de alto risco. Uso de medicamentos. Assistência perinatal. Polifarmácia.

ABSTRACT

High-risk pregnancy is characterized by medical or obstetric conditions associated with several risks for the mother or fetus. Among relevant aspects during pregnancy is the use of medications. The indiscriminate consumption of medications is among the risk factors for maternal morbidity and mortality, and for adverse perinatal outcomes. However, the rational use could bring numerous benefits to high-risk pregnant women. This study aims to describe the clinical-epidemiological profile of high-risk pregnant women attended at a State Center for Specialized Care, a reference for 10 cities, in a micro-region in the South of Minas Gerais, as well as to characterize the prescribed medications during pregnancy monitoring and its association with adverse perinatal outcomes. Two articles will be presented with their respective study designs: 1. cross-sectional analytical; 2. case-control study, carried out with secondary data obtained through the analysis of medical records of care in the High-Risk Pregnancy and Pediatrics sectors of the Center, between 2015 and 2021. Data analysis was carried out using the Statistical Package for the Social Science (SPSS) software. Initially, the frequency distribution of all evaluated variables was performed. Bivariate analyzes were made using the Chi-Square and Mann-Whitney tests ($\alpha= 5\%$). Significant variables were included in a logistic regression model. The results showed a relevant percentage of chronic noncommunicable diseases (NCDs) prior to the beginning of pregnancy (46.4%) and polypharmacy (16.1%) among high-risk pregnant women. Maternal factors, such as advanced age and the presence of chronic diseases, were shown to be predictors for the prescription of high-risk medications and polypharmacy. In the case-control study, the polypharmacy was associated with Apgar scores lower than seven (OR: 4.091; 95% CI: 1.279-13.087). Knowledge of the clinical and epidemiological reality of high-risk pregnant women, and detailed information on prescription and medication consumption should be considered and encouraged by health professionals and managers. Such information is extremely valuable in supporting clinical and management practice, in addition to help to improve the evidence base for the use of medications during pregnancy and its consequent outcomes.

Keywords: High-risk pregnancy. Drug utilization. Perinatal care. Polypharmacy.

LISTA DE SIGLAS

| | |
|--------|---|
| ABS | Atenção Básica à Saúde |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| ATC | <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> |
| AS | Apgar <i>score</i> |
| CEAE | Centro Estadual de Atenção Especializada |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PHPN | Programa de Humanização do Pré-natal e Nascimento |
| PIG | Pequeno para Idade Gestacional |
| PNAISC | Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança |
| RDC | Resolução da Diretoria Colegiada |
| RENAME | Relação Nacional de Medicamentos |
| RN | Recém-Nascido |
| SPSS | <i>Statistical Package for the Social Science</i> |
| STROBE | <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i> |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TDAH | Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade |
| UTI | Unidade de Terapia Intensiva |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Componentes do índice de Apgar | 22 |
| Figura 1 (Capítulo 1) - Fluxograma de seleção dos prontuários | 58 |
| Figura 1 (Capítulo 2) - Flowchart: Identification and selection of cases..... | 74 |

SUMÁRIO

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 12 |
| 2 | REFERENCIAL TEÓRICO | 14 |
| 2.1 | Gestação de alto risco | 14 |
| | 2.1.1 <i>Aspectos epidemiológicos.....</i> | <i>14</i> |
| | 2.1.2 <i>Políticas públicas de saúde</i> | <i>15</i> |
| 2.2 | Utilização de medicamentos durante a gestação..... | 18 |
| 2.3 | Desfechos perinatais adversos | 19 |
| | 2.3.1 <i>Fatores de risco.....</i> | <i>20</i> |
| | 2.3.2 <i>Avaliação e indicadores</i> | <i>21</i> |
| 3 | CONSIDERAÇÕES GERAIS..... | 24 |
| | REFERÊNCIAS | 25 |
| | CAPÍTULO 1..... | 34 |
| | CAPÍTULO 2..... | 64 |
| | ANEXO I..... | 76 |

PRIMEIRA PARTE

1 INTRODUÇÃO

O processo gestacional é um momento no qual a mulher passa por diversas alterações, fisiológicas e emocionais, e os desfechos perinatais são diretamente influenciados por determinantes sociais em saúde, bem como pelos determinantes proximais associados a comportamentos individuais. Algumas condições, como doenças crônicas não-transmissíveis prévias ou quadros infecciosos agudos durante a gestação, podem atingir a saúde materna e/ou fetal com maiores probabilidades em relação à média da população em geral. Nestes casos, a gestação é denominada de alto risco (MARTINELLI et al., 2014, MIRZAKHANI et al., 2020).

A atenção pré-natal de qualidade durante a gestação e puerpério, que pode minimizar os referidos riscos, é um desafio para os gestores e profissionais da saúde. Este tipo de atenção tem como intuito favorecer o nascimento saudável, com menor impacto negativo possível para a saúde materna e fetal (BALSELLS et al., 2018). No Sistema Único de Saúde (SUS), desde 2011, a atenção humanizada à gravidez, ao parto e ao puerpério tem sido organizada por meio da Rede Cegonha.

Dentre os aspectos de relevância durante a gestação está o consumo de medicamentos. A literatura nacional e internacional indica que a maioria das mulheres consome ao menos um medicamento ao longo da gravidez e que o consumo de fármacos neste grupo tem aumentado (KASSADA et al., 2015; CAVERO-CARBONELL et al., 2017). Fatores como dificuldades de acesso aos serviços de saúde, que podem culminar em automedicação, venda irrestrita de medicamentos em farmácias e falhas no processo de farmacovigilância, desde a notificação até a fiscalização, podem contribuir para o aumento do consumo de medicamentos entre mulheres gestantes (ROCHA et al., 2013).

Além dos riscos relacionados à exposição direta, ocorrem mudanças importantes no perfil fisiológico das gestantes que, por sua vez, podem impactar na farmacocinética dos medicamentos e consequente alteração nas concentrações do fármaco, como, por exemplo, alterações na motilidade intestinal, aumento no volume total de sangue e na taxa de filtração glomerular (BOOKSTAVER et al., 2015; LENOIR et al., 2020).

Outro aspecto a ser destacado é o aumento na prevalência de doenças crônicas entre gestantes, como diabetes e hipertensão, em função de fatores como aumento da idade média na qual as mulheres engravidam, sedentarismo e sobrepeso. Desta maneira, o uso de medicamento nem sempre é evitável, sendo que em muitos casos, os benefícios da utilização do fármaco superam os riscos associados a ele. Diante da necessidade da utilização é essencial que seja administrada a menor dose e o menor número de fármacos possível (CIDADE; MARGOTTO;

PERAÇOLI, 2011; KASSADA et al., 2015; CAVERO-CARBONELL et al., 2017; LUTZ et al., 2020).

Considerando-se que a assistência pré-natal deva promover o alívio do sofrimento materno e que a morbimortalidade neonatal está relacionada aos cuidados durante a gestação e parto, é de extrema importância a vigilância de complicações gestacionais e do consumo de medicamentos para redução de desfechos evitáveis, tais como pré-eclâmpsia, prematuridade e recém-nascidos com baixo peso ao nascer ou desconfortos respiratórios (MAEDA; SECOLI, 2008; HUANG et al., 2014; SCHARDOSIM; RODRIGUES; RATTNER, 2018; ARANTES et al., 2021).

Desta forma, a descrição do perfil de prescrição e utilização de medicamentos por gestantes de alto risco e seus impactos subsidiará a atenção materno-infantil no planejamento da assistência farmacêutica e de ações de educação em saúde (ANDRADE et al., 2014).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Gestação de alto risco

2.1.1 Aspectos epidemiológicos

Gestantes acometidas por quaisquer condições médicas ou obstétricas associadas a riscos reais ou potenciais para a mãe ou feto são classificadas como gestantes de alto risco. Diversas condições podem, portanto, elevar o risco no período gestacional, tanto fatores biológicos como psicossociais. Os fatores de risco podem ser divididos entre aqueles presentes antes da gestação e os que surgem durante o período gestacional (MIRANDA et al., 2022).

Dos fatores presentes anteriormente, destacam-se a história reprodutiva pregressa, aspectos nutricionais, perfil sociodemográfico desfavorável, idade materna avançada, estilo de vida e condições clínicas preexistentes. Já com relação aos fatores posteriores ao início da gestação, os principais são exposição indevida ou acidental a substâncias teratogênicas, negligência no cuidado pré-natal, doenças obstétricas e intercorrências clínicas, como por exemplo, a pré-eclâmpsia e a ocorrência de doenças infectocontagiosas, respectivamente (BRASIL, 2022a; MIRANDA et al., 2022).

Destacam-se algumas disparidades entre países ricos e em desenvolvimento, como, por exemplo, as principais causas de morte entre gestantes. Nos países em que a renda é média ou baixa, os registros de óbito por hemorragia e infecções maternas são vinte vezes maiores quando comparados aos países ricos (LEAL et al., 2020).

No Brasil, dentre as causas clínicas mais frequentes encontram-se as síndromes hipertensivas da gravidez e o diabetes *mellitus* gestacional (OLIVEIRA; GRACILIANO, 2015; SUTTON; HARPER; TITA, 2018). As síndromes hipertensivas durante a gestação estão relacionadas a um aumento na ocorrência de desfechos adversos maternos e estudos indicam também associação significativa com morbidade e mortalidade perinatal. A pré-eclâmpsia foi verificada como antecedente em até 12% de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional e 20% de nascidos pré-termo (DULEY et al., 2009). Os desfechos perinatais adversos associados com os transtornos hipertensivos em geral estão relacionados à intercorrências placentárias e complicações decorrentes da prematuridade (ADU-BONSAFFOH et al, 2017).

Outro aspecto a ser destacado é aumento da idade média na qual as mulheres engravidam, bem como o aumento na prevalência de sedentarismo e sobrepeso, que contribui

para a ocorrência e o agravamento de doenças crônicas. Desta maneira, o uso de medicamento em muitos casos se faz necessário, com os benefícios da utilização superando os riscos associados a ele (CIDADE; MARGOTTO; PERAÇOLI, 2011).

Além dos problemas essencialmente clínicos, mulheres gestantes de alto risco experienciam problemas afetivos e emocionais, vivenciando sentimentos de incerteza, preocupação e insegurança (MIRZAKHANI et al., 2020).

O percentual de gestações de alto risco é bastante variável, com percentuais entre 6 e 33%, em função da variabilidade das condições. Fatores clínicos individuais ou socioeconômicos e demográficos adversos podem contribuir para o aumento na probabilidade de uma gestação de risco (HOLNESS, 2018; MEDEIROS et al., 2019). No Brasil, o percentual de gestações de alto risco é de aproximadamente 15% do total de gestações, também observando-se grande variabilidade entre diferentes cenários socioeconômicos (FERNANDES et al., 2020).

A determinação do risco de uma gestação é, portanto, de extrema importância para que possam ser colocadas em ação medidas que visem a redução da morbimortalidade infantil e materna, consideradas altamente evitáveis (FERNANDES; CAMPOS; FRANCISCO, 2019). As gestantes de alto risco devem ser precocemente captadas na atenção primária, bem como atendidas e acompanhadas por serviços de referência quando necessário para que possam ter acesso ao atendimento pré-natal de qualidade, tratamentos oportunos e acompanhamento durante o parto e pós-parto. Destaca-se ainda a importância do acompanhamento dos neonatos de risco até um ano de idade em serviço especializado (HOLNESS, 2018; MEDEIROS et al., 2019).

As recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) direcionadas às gestantes de alto risco incluem medidas preventivas, intervenções para sintomas, intervenções nutricionais e intervenções em saúde para garantir o adequado cuidado pré-natal. Dentre as recomendações, o número adequado de consultas no pré-natal deve ser igual ou superior a seis (WHO, 2016; MEDEIROS et al., 2019).

2.1.2 Políticas públicas de saúde

Buscando-se a garantia do acompanhamento adequado de gestantes e neonatos, foram implantados pelo SUS diversas estratégias como o Programa de Humanização do Pré-Natal e Nascimento (PHPN) e a Rede Cegonha.

O PHPN foi criado em 2000, para melhorar o acesso, a cobertura, a qualidade e a humanização da assistência pré-natal, parto, puerpério e ao recém-nascido. Neste momento, também foi estimulada a criação de centros de parto normal no SUS e houve a publicação de normas técnicas sobre partos normal e de alto risco (BRASIL, 2000; REZENDE, 2022).

Em 2006, foi lançado o Pacto pela Saúde, que teve por objetivo central o aperfeiçoamento da governança da política de saúde pelas três esferas de gestão do SUS (União, estados e municípios), com inovações nos processos e instrumentos utilizados. Entre metas definidas como prioritárias destaca-se a redução da mortalidade infantil e materna, no denominado Pacto pela Vida. Para tanto, foram previstas ações para a redução da mortalidade neonatal e dos óbitos por pneumonia e doenças diarreicas, além da criação de comitês de vigilância do óbito e de propostas para a qualificação das equipes para a cuidado das doenças prevalentes na infância (BRASIL, 2006).

Como forma de complementar o PHPN e com o intuito de fortalecer a rede de atenção à saúde da criança, em junho de 2011 foi instituído pelo Ministério da Saúde a Rede Cegonha, “que visa assegurar a saúde da mulher durante a gravidez, parto e puerpério, bem como a saúde da criança, em relação ao nascimento seguro e o crescimento e desenvolvimento saudáveis”. Assim, a Rede Cegonha tem como objetivo a organização dos serviços de saúde, com consequentes melhorias na qualidade da assistência, por meio de protocolos específicos para os profissionais envolvidos com o pré-natal no SUS. São abordadas estratégias de atenção humanizada à gravidez, parto e puerpério, bem como à criança, além do direito ao nascimento seguro e ao crescimento e desenvolvimento saudáveis (BRASIL, 2011).

Em 2013, a portaria nº 1020 instituiu diretrizes específicas para a organização da Atenção à Saúde na Gestação de Alto Risco, com ênfase na presença e importância da equipe multidisciplinar para assistência às gestantes durante a gestação, parto e puerpério (BRASIL, 2013).

Mais recentemente, foi instituída pelo Ministério da Saúde a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança (PNAISC). A política abrange os cuidados com a criança desde a gestação até os nove anos de idade, visando à redução da morbimortalidade e a promoção da saúde com vistas a garantir condições dignas de existência e de pleno desenvolvimento (BRASIL, 2022a).

No que se refere às políticas voltadas aos medicamentos, não há legislação específica, no entanto, os medicamentos utilizados por gestantes compõem tanto o componente básico como o estratégico e especializado da RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) (BRASIL, 2022b).

Em Minas Gerais, por sua vez, um dos pilares no cuidado à saúde materno-infantil são os Centros de Referência em Saúde da Mulher ou Centros Viva Vida (CVVs), que em 2016 se transformaram em Centros Estaduais de Atenção Especializada (CEAEs). O Programa Viva Vida surgiu simultaneamente e associado ao Plano Mineiro de Desenvolvimento Integrado 2007-2023 (PMDI), um plano estratégico de longo prazo para orientar as ações a serem desenvolvidas pelo Governo de Minas. A principal estratégia abordada para o combate à mortalidade infantil e materna foi a parceria entre o governo e a sociedade civil organizada (MINAS GERAIS, 2007).

A Resolução SES nº. 759/05 (MINAS GERAS, 2005) formaliza a proposta de implantação dos Centros Viva Vida de Referência Secundária (CVV) e os define como “unidades de saúde de natureza pública, exclusivamente a serviço do SUS”. Caracterizam-se, portanto, como pontos de atenção microrregionais, de média complexidade, integrados à atenção primária e terciária, visando a garantia da assistência integral à saúde sexual e reprodutiva.

A partir de uma reorganização interna, a partir de 2015, os Centros Viva Vida e os Centros Hiperdia foram unificados e unidades de saúde passaram a ser denominadas de Centros Estaduais de Atenção Especializada, os CEAEs, e a equipe de trabalho passou a ser intitulada como Coordenação de Atenção Especializada Ambulatorial (CAEA). Atualmente, as linhas de cuidados prioritárias atendidas nos CEAEs são Materno-Infantil, Saúde da Mulher com ênfase na propedêutica do câncer de colo de útero e mama, Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus (MINAS GERAIS, 2015).

Em Lavras, o CEAE, mais conhecido como Centro Viva Vida Risoleta Tolentino Neves, é um centro de referência secundária que abrange além de Lavras outros municípios vizinhos: Ijaci, Perdões, Nepomuceno, Luminárias, Carrancas, Ribeirão Vermelho, Itumirim, Ingaí e Itutinga.

Observa-se, portanto, um esforço contínuo para que políticas públicas voltadas para a saúde materno-infantil sejam implementadas, sendo observados resultados positivos no país e no estado de Minas Gerais. No entanto, tais avanços não ocorrem de forma homogênea e problemas como demora na identificação e tratamento de complicações associadas à gestação, bem como dificuldades de acesso aos serviços de saúde ainda são frequentes no país (SANINE et al., 2019). Outros obstáculos a serem superados são o uso excessivo da medicalização e intervenções cirúrgicas, como altos percentuais de nascimentos por cesáreas (SALVETTI et al., 2021).

2.2 Utilização de medicamentos durante a gestação

A gestação é uma condição fisiológica que influencia diretamente a farmacocinética dos medicamentos. Consequentemente, observam-se alterações na concentração plasmática das drogas e nas respostas destas. Dentre as principais mudanças observadas está o aumento do volume total de água, de plasma e de gordura corporal associado à redução da concentração de albumina plasmática, o que leva a um aumento no volume de distribuição e redução da concentração plasmática máxima da droga. Ainda, a absorção dos medicamentos pode ser alterada em função do aumento do pH gástrico, da redução da motilidade gastrintestinal, de mudanças no fluxo sanguíneo hepático e nas taxas de filtração glomerular que ocorrem durante o período gestacional (GULATI; GERK, 2009; SOUZA et al., 2019; BUKKEMS et al., 2020).

A transferência de medicamentos ocorre por via passiva na placenta e as características do medicamento, bem como a dose, o tempo de exposição e rota de administração influenciam na propensão para a circulação fetal do fármaco. Medicamentos com baixo peso molecular, altamente lipofílicos e com baixa ligação às proteínas plasmáticas, são mais propensos a transpor a barreira placentária. Condições patológicas podem aumentar ou reduzir a transferência placentária dos medicamentos, em função, por exemplo, da redução da concentração de proteínas plasmáticas maternas e consequente aumento da transferência placentária (BULLOCH; CARROLL, 2012; SOUZA et al., 2019).

Determinar o perfil de segurança do uso de medicamentos durante a gravidez é um processo bastante desafiador e existem diversos obstáculos para sua classificação. Um dos principais desafios consiste no estabelecimento da causalidade, em função dos impedimentos no desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados em gestantes. Ressalta-se que uma avaliação de risco de qualidade deve incluir não apenas a teratogenicidade do fármaco, mas também sua toxicidade, percentuais de aborto e natimorto, alterações no crescimento do feto e complicações pós-natais (WILMER et al., 2016).

Ainda que a exposição aos fármacos durante o primeiro trimestre esteja associada a maiores riscos de alterações irreversíveis, exposições ao longo do segundo e terceiro trimestres também podem trazer danos funcionais e/ou comportamentais ao feto (ANDRADE et al., 2014; VITALE et al., 2016; DEMAILLY et al., 2017; FITTON et al., 2017; MUANDA; SHEEHY; BÉRARD, 2017).

Na prática clínica cotidiana, todavia, a prescrição de medicamento *off-label* para gestantes nem sempre pode ser evitada, considerando-se o percentual irrisório de medicamentos

sem advertências e/ou contraindicações para gestantes. Desta forma, dentre os medicamentos disponíveis e eficazes, aquele considerado mais seguro para o feto e para a mãe deve ser o escolhido. Ressalta-se a importância da gestante no processo da prescrição e na decisão pelo uso dos fármacos, com informações claras sobre o produto, evitando-se, assim, possíveis suposições com relação a complicações ao longo da gestação (DATHE; SCHAEFFE, 2019).

Em contraponto, mulheres gestantes estão mais propensas ao desenvolvimento de deficiências nutricionais e o uso de suplementos é recomendado por diversas sociedades científicas (DEMAILLY et al., 2017). No Brasil, as principais suplementações recomendadas, conforme o Manual de gestação de alto risco do Ministério da Saúde são a de ferro elementar (exceção daquelas com doenças caracterizadas por sobrecarga de ferro) e a de ácido fólico (BRASIL, 2022a).

Observou-se que entre 1976 e 2008 houve um aumento de mais de 60% no consumo de medicamentos no primeiro trimestre de gravidez, de acordo com estudo conduzido no Canadá e Estados Unidos (MITCHELL et al., 2011). Estima-se que ao menos 1% das mulheres grávidas está diretamente exposta a medicamentos potencialmente teratogênicos (GEIB et al., 2007; BRUM et al., 2011; ROCHA et al., 2013; KASSADA et al., 2015). Cabe destacar, ainda, o impacto da automedicação na prevalência do uso de medicamentos durante a gestação, especialmente em países em desenvolvimento, nos quais, não raramente, os sistemas de saúde não são suficientemente qualificados, nem em número adequado, para garantir o acesso dos usuários (EBRAHIMI et al., 2017).

Estudos recentes realizados no Brasil revelam grandes proporções do uso de medicamentos entre gestantes. Na região sul do país, 98,4% das puérperas afirmaram ter utilizado medicamentos ao longo da gestação (GALATO et al., 2015). De forma semelhante, a prevalência de uso de medicamentos foi de 99,7% em um estudo desenvolvido especificamente com gestantes de alto risco em Ribeirão Preto - SP (NAGAI et al., 2022).

Dentre os possíveis efeitos adversos decorrentes do uso de medicamentos, destacam-se a ocorrência de baixo peso ao nascer, prematuridade e anomalias congênitas em neonatos, sendo estas as principais causas de morbimortalidade entre neonatos no Brasil e no mundo (PEREIRA et al., 2014; VOGEL et al., 2014).

2.3 Desfechos perinatais adversos

Desfechos adversos do nascimento são influenciados por determinantes distais, intermediários e proximais, sendo os últimos associados a comportamentos individuais. Tais

desfechos estão relacionados, por sua vez, a distúrbios tanto no curto quanto longo prazo, incluindo alterações emocionais e comportamentais (VICTORA; BARROS, 2001; KONG et al., 2022).

Dentre os principais desfechos perinatais adversos estão o baixo peso ao nascer, os partos prematuros, a asfixia ou desconforto respiratório ao nascimento e restrição de crescimento intrauterino (ADU-BONSAFFOH et al., 2017; RAMOS-FILHO; ANTUNES, 2020).

2.3.1 Fatores de risco

A ocorrência e/ou gravidade de desfechos perinatais adversos pode ser diretamente afetada por fatores de risco como: início tardio do pré-natal, doenças preexistentes ou desenvolvidas na gestação, baixa escolaridade materna, histórico de violência contra a mulher, história anterior de aborto ou filho com anomalias, insegurança alimentar (disponibilidade ou privação de uma alimentação regular) e exposição a substâncias teratogênicas (PEREIRA et al., 2014; LENOIR et al., 2020; FREITAS et al., 2021).

No Brasil, em função de suas dimensões continentais, são observadas desigualdades regionais e barreiras para o acesso e continuidade da atenção pré-natal. Desta forma, observa-se que muitos dos fatores de risco previamente citados estão interligados e há uma sinergia entre eles. Portanto, a combinação de mais de um fator de risco implicam em maior vigilância e cuidado (BRASIL, 2022a).

A insegurança alimentar está diretamente relacionada à pobreza e às desigualdades sociais. A situação de vulnerabilidade social da família pobre, por sua vez, se encontra diretamente ligada à miséria estrutural, agravada pela crise econômica que lança o homem ou a mulher ao desemprego ou subemprego. Além disso, uma precária situação socioeconômica contribui para conformações familiares frágeis, nas quais a violência contra a mulher é recorrente e mulheres vítimas de violência, por sua vez, têm maior dificuldade de comparecer às consultas de pré-natal (CARNEIRO et al., 2016; RAMALHO et al., 2020; BEZERRA et al., 2017).

A ocorrência de complicações obstétricas também desempenha um papel crucial na frequência e gravidade destes desfechos, observando-se uma relação do tipo dose-resposta, ou seja, quanto maior a severidade da morbidade materna, mais severos serão também os resultados perinatais adversos (ZANARDI et al., 2019).

Outro importante fator de risco é a exposição a substâncias teratogênicas, definidas como substâncias que podem afetar negativamente o desenvolvimento do embrião ou feto. A ocorrência do efeito deletério depende, entretanto, da dose, rota de administração, idade gestacional, genótipo, entre outras condições. Exposições classificadas como teratogênicas incluem radiação, metais pesados e uma grande variedade de medicamentos (PONS; PIZZOL; KNAUTH, 2014; SHROUKH; STEINKE; WILLIS, 2020).

2.3.2 Avaliação e indicadores

Para a avaliação do bem-estar do recém-nascido, os parâmetros são selecionados de acordo com as patologias de interesse (SCHARDOSIM; RODRIGUES; RATTNER, 2018). Alguns dos parâmetros empregados são: a admissão em UTI neonatais nas primeiras 24 a 48 horas de vida, índice de Apgar, peso e idade gestacional ao nascimento e presença de malformações congênitas.

A escala ou índice de Apgar foi desenvolvido na década de 50 pela anestesiolegista Virginia Apgar e constitui uma importante ferramenta para classificação da condição clínica dos neonatos. Os componentes do índice são: frequência cardíaca, esforço respiratório, tônus muscular, irritabilidade reflexa e cor da pele (Figura 1). O índice pode ser aferido com diferentes intervalos. No intervalo de 1 minuto avalia-se a necessidade de ressuscitação imediata, por sua vez o parâmetro avaliado em 5 minutos prediz de forma mais acurada o prognóstico de saúde neonatal (CASEY; MCINTIRE; LEVENO, 2001; SILVA et al., 2017; CNATTINGIUS et al., 2017; RAMOS-FILHO; ANTUNES, 2020).

Em bebês prematuros, baixos índices de Apgar podem refletir, além de condições desfavoráveis ao nascimento, imaturidade fisiológica. Índices baixos estão associados a maiores riscos de mortalidade infantil tanto para bebês pré-termo como a termo. Estudos indicam que o risco relativo de morte neonatal aumenta substancialmente conforme o decréscimo do referido índice, sendo que o aumento do risco relativo é significativamente superior entre as crianças com idade gestacional mais avançada. Além dos desfechos adversos diretos, também se observa deficiência cognitiva e prejuízos nas condições de saúde e nas interações sociais a longo prazo (ODD et al. 2011; JENSEN et al., 2013; CNATTINGIUS et al., 2017; CNATTINGIUS et al., 2020).

Figura 1 – Componentes do índice de Apgar

| Tabela para cálculo do Índice de Apgar | | | |
|--|------------------|---------------------------|----------------------------|
| Pontos | 0 | 1 | 2 |
| Frequência cardíaca | Ausente | <100/min | >100/min |
| Respiração | Ausente | Fraca, irregular | Forte/Choro |
| Tônus muscular | Flácido | Flexão de pernas e braços | Movimento ativo/Boa flexão |
| Cor da pele | Cianótico/Pálido | Cianose de extremidades | Rosado |
| Irritabilidade Reflexa | Ausente | Algum movimento | Espirros/Choro |

Fonte: SES-PR, 2020.

O peso do RN no momento do nascimento é considerado um fator determinante da sobrevivência no primeiro ano de vida e do desenvolvimento de doenças ao longo da infância. Para este parâmetro define-se como baixo peso nascidos com peso inferior a 2,5kg (PEREIRA et al., 2014). Fetos pequenos para a idade gestacional (PIG) tem internação mais prolongada em UTI em relação a fetos adequados para a idade gestacional, pareados pela idade gestacional, o que eleva o custo da internação em UTI neonatal (MARZOUK et al., 2017).

Por sua vez, considera-se prematuro o RN nascido com idade gestacional inferior a 37 semanas. Em função do desenvolvimento fetal incompleto e suscetibilidade elevada a infecções, o risco de morbidade entre os prematuros é maior. A mortalidade neonatal também chega a ser aproximadamente 2,3 vezes maior em nascidos com idade gestacional de 37 semanas quando comparados a nascidos com 39 semanas (WHO, 2012; ACOG, 2019).

No Brasil, as condições de asfixia e problemas respiratórios são as principais causas de mortalidade infantil e estudos indicam que estas são mais frequentes em bebês pré-termo e com baixo peso ao nascer (PEREIRA et al.,2014; RAMOS-FILHO; ANTUNES, 2020).

Embora menos frequente, as malformações congênitas impactam de forma expressiva a qualidade de vida dos recém-nascidos e das famílias envolvidas e representam um importante e complexo problema de saúde pública, afetando cerca de 3% da população mundial. De acordo com a OMS, as anomalias congênitas são definidas como alterações estruturais ou funcionais no embrião ou feto, derivadas de fatores anteriores ao nascimento. As alterações apresentam

grande variabilidade de severidade, bem como de órgãos afetados e de etiopatogênese, e podem ser identificadas ainda no pré-natal ou posteriormente, ao longo da vida (WHO, 2014; PEREIRA et al., 2014; CAVERO-CARBONELL et al., 2017; BALDACCI et al., 2018).

3 CONSIDERAÇÕES GERAIS

O conhecimento do perfil clínico-epidemiológico, de prescrição de medicamentos e de fatores de risco associados a gestantes de alto risco é de extrema relevância pois pode ter um papel importante no que se refere à tomada de decisões, compreendidas desde a alocação de recursos ao planejamento de intervenções, visando a redução dos indicadores de morbimortalidade. Tais intervenções podem e devem incluir medidas educativas dirigidas diretamente às mulheres e, principalmente, aos profissionais de saúde que lidam diretamente com este público, a fim de proporcionar informações, orientações e cuidados específicos aos riscos apresentados pelas gestantes (ANDRADE et al., 2022).

Por meio dos achados do presente estudo identificou-se como preditores para a prescrição de medicamentos de alto risco e polifarmácia a idade materna avançada e a presença de doenças crônicas. Ademais, a variável polifarmácia foi associada a índices de Apgar inferiores a sete. Os resultados reforçam, portanto, a importância da atenção integral à saúde da mulher, incluindo medidas preventivas, monitoramento farmacoepidemiológico e qualidade do pré-natal e puerpério, promovendo-se, o uso racional e seguro de medicamentos ao longo da gestação.

Destaca-se a importância de mensurações futuras, incluindo medidas de adesão e de acesso ao tratamento farmacológico, bem como avaliação do impacto de medidas educativas direcionadas ao público-alvo deste estudo.

REFERÊNCIAS

- ACOG. Committee Opinion No. 765: Avoidance of Nonmedically Indicated Early-Term Deliveries and Associated Neonatal Morbidities. **Obstetrics & Gynecology**, v. 133, n. 2, p.: e156-163, fev. 2019. Disponível em: <[tps://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2019/02/avoidance-of-nonmedically-indicated-early-term-deliveries-and-associated-neonatal-morbidities.pdf](https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2019/02/avoidance-of-nonmedically-indicated-early-term-deliveries-and-associated-neonatal-morbidities.pdf)>. Acesso em: 06 jun. 2022.
- ADU-BONSAFFOH, K. et al. Perinatal outcomes of hypertensive disorders in pregnancy at a tertiary hospital in Ghana. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 17, n. 388, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12884-017-1575-2>>. Acesso em: 22 abr. 2022.
- ANDRADE, A.M. et al. Fatores associados ao uso de medicamentos na gestação em primigestas no Município de Rio Branco, Acre, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública [online]**, v. 30, n. 5, p. 1042-56, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00172412>>. Acesso em: 18 set. 2021.
- ANDRADE, M. S. et al. Fatores associados à morbidade materna grave em Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil: estudo de corte transversal. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 38, n. 1, p. e00021821, 2022. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csp/a/c76XvDt5PJsxwTcQ7xvtxPF/#ModalHowcite>>. Acesso em 01 mar. 2023.
- ARANTES, B.M. et al. Análise do desfecho perinatal em mulheres com near miss materno: estudo de caso controle. **Journal of Health and Biological Science**, v. 9, n.1, p.1-7, 2017. Disponível em: <<https://periodicos.unichristus.edu.br/jhbs/article/view/3523/1409>>. Acesso em: 17 dez. 2021.
- BALDACCI, S. et al. Environmental and individual exposure and the risk of congenital anomalies: a review of recent epidemiological evidence. **Epidemiologia e Prevenzione**, v. 42, n. 3-4, p. 1-34, maio-ago 2018. Disponível em: <<https://epiprev.it/publicazioni/environmental-and-individual-exposure-and-the-risk-of-congenital-anomalies-a-review-of-recent-epidemiological-evidence>>. Acesso em: 14 nov. 2021.
- BALSELLS, M.M.D. et al. Avaliação do processo na assistência pré-natal de gestantes com risco habitual. **Acta Paulista de Enfermagem [online]**. v. 31, n. 3, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1982-0194201800036>>. Acesso em: 03 jan. 2022.
- BEZERRA, T. A.; OLINDA, R. A.; PEDRAZA, D. F. Insegurança alimentar no Brasil segundo diferentes cenários sociodemográficos. **Ciência & Saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 2, p. 637-651, fev. 2017. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csc/a/rzZKSfNkKfPnKWpWgV9Hrsc/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 06 jun. 2022.
- BOOKSTAVER, P.B. et al. Review of Antibiotic Use in Pregnancy. **Pharmacotherapy**, v. 35, n.11, p. 1052-62, nov. 2015. Disponível em:

<<https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/phar.1649>>. Acesso em: 09 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 569, de 1o de junho de 2000**. Institui o Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento (PHPN). Diário Oficial da União; 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 399. Divulga o Pacto pela Saúde 2006 - Consolidação do SUS e aprova as Diretrizes Operacionais do Referido Pacto**. Diário Oficial da União, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Saúde. **Portaria nº 1.1459, de 24 de junho de 2011**. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS - a Rede Cegonha. Diário Oficial da União, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº1.020, do dia 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. Diário Oficial da União, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. **Manual de gestão de alto risco** [recurso eletrônico]. 1ª edição – Brasília: Ministério da Saúde, 2022a. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2022/03/manual_gestacao_alto_risco.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação nacional de medicamentos essenciais: RENAME**. Brasília, 2022b. 183 p.

BRUM, L.F.S. et al. Utilização de medicamentos por gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde no município de Santa Rosa (RS, Brasil). **Ciência & Saúde Coletiva [online]**, v. 16, n. 5, p. 2435-42, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000500012>>. Acesso em: 09 out. 2021.

BUKKEMS, V.E. et al. Drug-Drug Interactions with Antiretroviral Drugs in Pregnant Women Living with HIV: Are They Different from Non-Pregnant Individuals? **Clinical Pharmacokinetics**, v. 59, n.10, p. 1217-1236, out. 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-020-00914-x>>. Acesso em: 06 jun. 2022.

BULLOCH, M.N.; CARROLL, D,G. When One Drug Affects 2 Patients: A Review of Medication for the Management of Nonlabor-Related Pain, Sedation, Infection, and Hypertension in the Hospitalized Pregnant Patient. **Journal of Pharmacy Practice**. v.25, n. 3, p. 352-367, 2012. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0897190012442070>>. Acesso em: 24 mai. 2022.

CARNEIRO, J. F. et al. Violência física pelo parceiro íntimo e uso inadequado do pré-natal entre mulheres do Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia [online]**, v. 19, n. 02, p. 243-255, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1980-5497201600020003>>. Acesso em: 06 jun. 2022.

CASEY, B.M.; MCINTIRE, D.D.; LEVENO, K.J. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. **The New England Journal of Medicine**, v.344, n. 7, p. 467-71, fev. 2001; Disponível em:

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200102153440701?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 28 nov. 2021.

CAVERO-CARBONELL, C. et al. Consumo de medicamentos en el embarazo y riesgo de anomalías congénitas en la Comunitat Valenciana. **Anales de Pediatría**, v. 87, n.3, p. 135-142, sep. 2017. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403316302491>>. Acesso em: 17 dez. 2021.

CIDADE, D.M.; MARGOTTO, P.R.; PERAÇOLI, J.C. Obesidade e sobre peso pré-gestacionais: prevalência e principais complicações maternas. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 22, sup. 1, p. 169-82, 2011. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/136942>>.

CNATTINGIUS, S. et al. Apgar Score Components at 5 Minutes: Risks and Prediction of Neonatal Mortality. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 31, n. 4, p. 328-37, 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ppe.12360>>. Acesso em: 8 dez. 2021.

CNATTINGIUS, S. et al. Apgar Score and Risk of Neonatal Death among Preterm Infants. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, n.1, p. 49-57, 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1915075?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed>. Acesso em 9 jul. 2022.

DATHE, K.; SCHAEFER, C. The Use of Medication in Pregnancy. **Deutsches Arzteblatt international**, v. 116, n.46, p. 783-790, 2019. Disponível em: <[doi:10.3238/arztebl.2019.0783](https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0783)>. Acesso em 8 dez. 2021.

DEMAILLY, R. et al. Prescription drug use during pregnancy in France: a study from the national health insurance permanent sample. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 26, n. 9, p.1126-1134, 2017. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.4265>>. doi:10.1002/pds.4265>. Acesso em 02 jul. 2022.

DULEY, L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. **Seminars in Perinatology**, v.33, n.3, p.130-7, 2009. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000509000214?via%3Dihub>>. Acesso em: 19 mai. 2022.

EBRAHIMI, H. et al. Self-medication and its risk factors among women before and during pregnancy. **The Pan African Medical Journal**, v.27:183, 2017. Disponível em: <<https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/27/183/full/>>. Acesso em 19 mai. 2022.

FERNANDES, J. A., CAMPOS, G. W. S.; FRANCISCO, P. M. S. B. Perfil das gestantes de alto risco e a cogestão da decisão sobre a via de parto entre médico e gestante. **Saúde em**

Debate [online], v. 43, n. 121, p. 406-16, abr-jun 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0103-1104201912109>>. Acesso em 01 fev. 2022.

FERNANDES, J.A. et al. Avaliação da atenção à gestação de alto risco em quatro metrópoles brasileiras. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 5, e00120519, 2020. Disponível em: <http://old.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020000505005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 10 fev. 2023.

FITTON, C.A. et al. In-utero exposure to antihypertensive medication and neonatal and child health outcomes: a systematic review. **Journal of Hypertension**. v. 35, n. 11, p. 2123-37, nov. 2017. Disponível em: <https://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2017/11000/In_uter_o_exposure_to_antihypertensive_medication.2.aspx>. Acesso em: 22 abr. 2022.

FREITAS, L. C. et al. Association of congenital anomalies in live births with their obstetric-neonatal and sociodemographic profiles. **Texto & Contexto - Enfermagem [online]**, v. 30, e20200256. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2020-0256>>. Acesso em: 14 set. 2021.

GALATO, D. et al. Perfil do uso de medicamentos durante a gravidez de puérperas internadas em um Hospital do Brasil. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v.6, p.24-29, jan./mar. 2015.

GEIB, L.T.C. et al. Prevalência e determinantes maternos do consumo de medicamentos na gestação por classe de risco em mães de nascidos vivos. **Cadernos de Saúde Pública [online]**, v. 23, n. 10, p. 2351-62, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007001000010>>. Acesso em: 14 set. 2021.

GULATI, A.; GERK, P.M. Role of placental ATP-binding cassette (ABC) transporters in antiretroviral therapy during pregnancy. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 7, p. 2317:35, jul. 2009. Disponível em: <[https://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(16\)33015-5/fulltext](https://jpharmsci.org/article/S0022-3549(16)33015-5/fulltext)>. Acesso em: 06 jun. 2022.

HOLNESS, N. High-Risk Pregnancy. **Nursing Clinics of North America**, v. 53, n. 2, p. 241-51, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0029646518300124>>. Acesso em: 09 out. 2021.

HUANG, H. et al. A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. **General Hospital Psychiatry**, v. 36, n. 1, p. 13-18, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163834313002399>>. Acesso em: 30 jan. 2022.

JENSEN, H.M. Maternal depression, antidepressant use in pregnancy and Apgar scores in infants. **The British Journal of Psychiatry**, v. 202, p.347-51, 2013. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/6D623B788637F3941A8E519CC0A21782/S0007125000274412a.pdf/maternal-depression-antidepressant-use-in-pregnancy-and-apgar-scores-in-infants.pdf>>. Acesso em: 08 dez. 2021.

KASSADA, D.S. et al. Prevalência e fatores associados ao uso de medicamentos por gestantes atendidas na atenção primária. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 24, n. 3, p.713:21, Jul-Set 2015. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/tce/a/LFNR5QMSFVCMcsmRVxmcJsc/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 12 nov. 2021.

KONG, L. et al. Association of Preeclampsia and Perinatal Complications With Offspring Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders. **JAMA Network Open**, v.5, n.1, jan. 2022. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2788460>>. Acesso em: 19 mai. 2022.

LEAL, L. et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Medication Use in the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v.17, n. 22:8541. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijerph17228541>>. Acesso em: 10 fev. 2023.

LENOIR, C. et al. Outcomes of drug exposition during pregnancy: Analysis from a teratology information service. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 247, p. 42-48, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.01.042>>. Acesso em: 07 set. 2021.

LUTZ, B.H. et al. Medication Use among Pregnant Women from the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n.3, fev. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1660-4601/17/3/989>>. Acesso em: 14 set. 2021.

MAEDA, S.T.; SECOLI, S.R. Utilização e custo de medicamentos em gestantes de baixo-risco. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 16, n.2, p. 266-271, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-11692008000200015>>. Acesso em: 02 out. 2021.

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. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [online]**, v. 36, n. 02, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-72032014000200003>>. Acesso em: 07 nov. 2021.

MARZOUK, A. et al. Prenatal and post-natal cost of small for gestational age infants: a national study. **BMC Health Service Research**, v.17, n. 1, p. 221, mar. 2017. Disponível em: <<http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28320392/>>. Acesso em: 06 jun. 2022.

MEDEIROS, F.F. et al. Prenatal follow-up of high-risk pregnancy in the public service. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.72, n.3, p. 204-11, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0425>>. Acesso em: 14 set. 2021.

MINAS GERAIS. Secretaria Estadual de Saúde. **Resolução SES Nº 759 de outubro de 2005**. Dispõe sobre os Centros Viva Vida de Referência Secundária no âmbito do Estado de Minas Gerais, a instituição de incentivo, no âmbito do Programa Viva Vida, para implantação dos mesmos e dá outras providências. Diário Oficial, 2005.

MINAS GERAIS. **Lei n N° 17.007/2007 de 28 de setembro de 2007**. Atualiza o plano mineiro de desenvolvimento integrado - PMDI - e dá outras providências. Diário Oficial, 2007.

MINAS GERAIS. Comissão Intergestores Bipartite do Sistema Único de Saúde do Estado de Minas Gerais. Secretaria da Saúde. **Resolução n° 4.972, de 21 de outubro de 2015**. Define a forma de financiamento dos Centros Estaduais de Atenção Especializada, a partir da competência de 2016. Disponível em:
<<https://saude.mg.gov.br/sobre/institucional/resolucoes>>. Acesso em: 02 set. 2021.

MIRANDA, Larissa Antunes et al . Exercise and Physical Activity Levels and Associated Factors Among High-Risk Pregnant Women. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro , v. 44, n. 4, p. 360-368, Apr. 2022 . Disponível em:
<http://old.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032022000400360&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 10 fev. 2023.

MIRZAKHANI, K, et al. Well-being in high-risk pregnancy: an integrative review. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 20, n. 1, p. 526, 2020. Disponível em:
<<https://doi.org/10.1186/s12884-020-03190-6>>. Acesso em: 30 jan. 2022.

MITCHELL, A.A. et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 205, n. 1, p. 51.e1-51.e8, 2011. Disponível em:
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937811002195>>. Acesso em: 17 dez. 2021.

MUANDA, F.T.; SHEEHY, O.; BÉRARD, A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. **Canadian Medical Association Journal**, v. 189, n. 17, p. E625–E633, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1503/cmaj.161020>>. Acesso em: 07 set. 2021.

NAGAI, M.M. et al . Gestação de alto risco: caracterização do perfil de utilização de medicamentos e associação com fatores clínicos e sociodemográficos. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife , v. 22, n. 3, p. 609-618, July 2022. Disponível em:
<<https://doi.org/10.1590/1806-9304202200030010>>. Acesso em 10 fev. 2023.

ODD, D.E. et al. Long-term impact of poor birth condition on social and economic outcomes in early adulthood. **Pediatrics**, v. 127, n. 6, e1498-504, jun. 2011. Disponível em:
<<https://doi.org/10.1542/peds.2010-3604>>. Acesso em: 17 dez. 2021.

OLIVEIRA, A.C. M.; GRACILIANO, N. G. Síndrome hipertensiva da gravidez e diabetes mellitus gestacional em uma maternidade pública de uma capital do Nordeste brasileiro, 2013: prevalência e fatores associados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]** v 24, n. 3, 2015, p. 441-451. Disponível em: <<https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000300010>>. Acesso em: 01 fev. 2022.

PEREIRA, P.K. et al. Avaliação de desfechos perinatais/infantis em partos de pacientes com transtornos mentais maiores de um hospital psiquiátrico do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública [online]**. v. 30, n. 8, p. 1654-66, 2014. Disponível em:
<<https://doi.org/10.1590/0102-311X00080213>>. Acesso em: 14 dez. 2021.

PONS, E. S.; PIZZOL, T.S.D.; KNAUTH, D.R. Perceptions by pregnant and childbearing-age women in southern Brazil towards teratogenic risk from medicines and radiotherapy. **Cadernos de Saúde Pública [online]**, v. 30, n. 9, p. 1965-1976, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00071213>>. Acesso em: 18 jun. 2022.

RAMALHO, A.A. et al. Food insecurity during pregnancy in a maternal-infant cohort in Brazilian western Amazon. **Nutrients**, v.12, n.6, p. 1578, maio 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32481554/>>. Acesso em: 06 jun. 2022.

RAMOS-FILHO, F.; ANTUNES, C.M.F. Hypertensive Disorders: Prevalence, Perinatal Outcomes and Cesarean Section Rates in Pregnant Women Hospitalized for Delivery. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [online]**,v. 42, n. 11, p. 690-96, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1055/s-0040-1714134>>. Acesso em: 08 dez. 2021.

REZENDE, C. B. Políticas de saúde, confiança e afeto em narrativas de parto. **Sexualidad, Salud y Sociedad (Rio de Janeiro)**, n. 38, p. e22309, 2022.

ROCHA, R.S. et al. Consumo de medicamentos, álcool e fumo na gestação e avaliação dos riscos teratogênicos. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v.34, n.2, p.37-45, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1983-14472013000200005>>. Acesso em: 02 out. 2021.

SALVETTI, M.G. et al. Characteristics of pregnant women at risk and relationship with type of delivery and complications. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.74, n. 4, e20200319, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0319>>. Acesso em: 14 set. 2021.

SANINE, P. R. et al. Atenção ao pré-natal de gestantes de risco e fatores associados no Município de São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 10, p. e00103118, 2019.

SCHARDOSIM, J. M.; RODRIGUES, N.L.A.; RATTNER, D. Parâmetros utilizados na avaliação do bem-estar do bebê no nascimento. **Avances em Enfermería**, Bogotá , v. 36, n. 2, p. 197-208, ago. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-45002018000200197&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 28 nov. 2021.

SHROUKH, W.A.; STEINKE, D.T.; WILLIS, S.C. Risk management of teratogenic medicines: a systematic review. **Birth Defects Research**, v. 112, n. 20, p. 1755-1786, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32918401/>>. Acesso em 18 jun. 2022.

SILVA A.L. et al. Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus. **Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)**, v. 93, n. 1, p. 87-93, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.04.004>>. Acesso em: 28 nov. 2021.

SOUZA, M.C.O. et al. Analysis of bupivacaine enantiomers in plasma as total and unbound concentrations using LC-MS/MS: Application in a pharmacokinetic study of a parturient with placental transfer. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 164, p. 268-275, fev. 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0731708518314110?via%3Dihub>>. Acesso em: 06 jun. 2022.

SUTTON, A.L.M.; HARPER, L.M.; TITA, A.T.N. Hypertensive Disorders in Pregnancy. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v.45, n. 2, p. 333-47, Jun 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889854518300123?via%3Dihub>>. Acesso em: 01 fev. 2022.

VICTORA, C.G.; BARROS, F.C. Infant mortality due to perinatal causes in Brazil: trends, regional patterns and possible interventions. **São Paulo Medical Journal**, v.119, n.1, 2001. Disponível em: <https://old.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802001000100009&lng=en>. Acesso em 18 jun. 2022.

VITALE, S.G. et al. Psychopharmacotherapy in Pregnancy and Breastfeeding. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 71, n. 12, p. 721-33, dez. 2016. Disponível em: <https://journals.lww.com/obgynsurvey/Abstract/2016/12000/Psychopharmacotherapy_in_Pregnancy_and.18.aspx>. Acesso em: 07 set. 2021.

VOGEL, J.P. et al. Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. **BJOG**, v.121, n. 1, p. 76-88, 2014. Disponível em: <<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.12633>>. Acesso em: 30 jan. 2022.

ZANARDI, D.M. et al. Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity Study Group. Adverse perinatal outcomes are associated with severe maternal morbidity and mortality: evidence from a national multicentre cross-sectional study. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 299, n.3, p. 645-54, Mar. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30539385/>>. Acesso em: 14 dez. 2021.

WILMER, E; CHAI, S.; KROUMPOUZOS, G. Drug safety: Pregnancy rating classifications and controversies. **Clinics in Dermatology**, v.34, p.401-409, 2016. Disponível em: <www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X16300281?via%3Dihub>. Acesso em: 01 dez. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Born too soon: the global action report on preterm birth**. Geneva: WHO, 2012. Disponível em: <https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf. Result score too low>. Acesso em 02 jul. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Birth defects surveillance atlas of selected congenital anomalies [Internet]**. Geneva: World Health Organization, 2014. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/127941>>. Acesso em: 21 out. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience**. Geneva: World Health Organization, 2016. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912>>. Acesso em: 09 out. 2021.

SEGUNDA PARTE

CAPÍTULO 1
ARTIGO 1¹

¹Formatado segundo as normas da revista Epidemiologia e Serviços de Saúde. ISSN 2237-9622

FOLHA DE ROSTO

Artigo original

Análise do perfil clínico-epidemiológico e de prescrição de medicamentos entre gestantes atendidas em um Centro Estadual de Atenção Especializada no período de 2015 a 2021

Epidemiological clinical and prescribed medication profile analysis among pregnant women attended at a State Center for Specialized Care from 2015 to 2021.

Análisis del perfil clínico-epidemiológico y de prescripción de medicamentos de mujeres embarazadas atendidas em un Centro Estadual de Atención Especializada en el periodo de 2015 a 2021.

Clara Gavião Prado¹ - orcid.org/0000-0002-2562-0164

Guilherme Henrique Silva Oliveira² - orcid.org/0009-0008-5921-6937

Guilherme Mendes Costa² - orcid.org/0009-0000-1164-0757

Vivian Tiemi Okamura² - orcid.org/0009-0001-3689-7310

Denismar Alves Nogueira³ - orcid.org/0000-0003-2285-8764

Miriam Monteiro de Castro Graciano¹ - orcid.org/0000-0003-2764-6891

Stela Márcia Pereira Dourado¹ - orcid.org/0000-0001-7072-175X

¹Universidade Federal de Lavras, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde,
Lavras, MG, Brasil

²Universidade Federal de Lavras, Departamento de Medicina, Lavras, MG, Brasil

³Universidade Federal de Alfenas, Departamento de Estatística, Alfenas, MG, Brasil

CORRESPONDÊNCIA

Clara Gavião Prado | e-mail: clara.prado@ufla.br

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

TRABALHO ACADÊMICO ASSOCIADO

Artigo derivado de dissertação de mestrado intitulada “Prescrição de medicamentos e desfechos perinatais em gestantes de alto risco atendidas em um Centro Estadual de Atenção Especializada”, defendido por Clara Gavião Prado no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Lavras, em 2023.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesse.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Prado CG contribuiu na concepção e delineamento do estudo, análise e interpretação dos resultados, redação e revisão crítica do conteúdo do manuscrito. Oliveira GHS, Costa GM e Okamura VT contribuíram na coleta e análise dos dados. Nogueira DA, Graciano MMC

e Dourado SMP contribuíram na concepção, delineamento e revisão crítica do conteúdo do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

AGRADECIMENTO

Não se aplica.

RESUMO

Objetivo: descrever e analisar o perfil clínico-epidemiológico e de prescrição de medicamentos a gestantes de alto risco atendidas em um Centro Estadual de Atenção Especializada. **Métodos:** estudo transversal analítico realizado com dados secundários. Foram coletadas variáveis sociodemográficas, de acesso ao serviço de saúde, da gestação e dos medicamentos prescritos. Os dados foram apresentados de forma descritiva e realizadas análises bivariadas e de regressão logística. **Resultados:** a amostra final foi composta por 1633 gestações. Observou-se que 46,0% das gestantes apresentavam doenças crônicas não-transmissíveis prévias. Ao menos um fármaco foi prescrito em 83,9% das gestações, excluindo-se vitaminas e suplementos alimentares. Polifarmácia foi identificada em 16,1% das gestações. **Conclusão:** observou-se uma expressiva prevalência de comorbidades prévias e de polifarmácia entre as gestantes de alto risco atendidas no CEAE. Fatores maternos, como a idade avançada e a presença de doenças crônicas, mostraram-se preditoras para a prescrição de medicamentos de alto risco e para a polifarmácia durante a gestação.

Palavras-chave: Gravidez de Alto Risco; Prescrição de Medicamentos; Cuidado Pré-Natal, Atenção Secundária à Saúde.

ABSTRACT

Objective: to describe and analyze the clinical-epidemiological and prescribed medications profile of high-risk pregnant women treated at a State Specialized Care Center. **Methods:** cross-sectional analytical study carried out with secondary data. Sociodemographic, access to health services, pregnancy and prescribed medications variables were collected. The data was presented as descriptive results, and bivariate

analysis and logistic regression were performed. **Results:** the final sample consisted of 1633 pregnancies. It was observed that 46.0% of pregnant women had previous chronic non-communicable diseases. At least one drug was prescribed in 83.9% of pregnancies, excluding vitamins and dietary supplements. Polypharmacy is present in 16.1% of all pregnancies. **Conclusion:** an expressive prevalence of previous comorbidities and polypharmacy was observed among high-risk pregnant women attended at CEAE. Maternal factors, such as advanced age and the presence of chronic diseases, were shown to be predictors for the prescription of high-risk medications and polypharmacy during pregnancy.

Keywords: High-Risk Pregnancy; Drug Prescription; Prenatal Care; Secondary Care.

RESUMÉN

Objetivo: describir y analizar el perfil clínico-epidemiológico y de los medicamentos prescritos a las mujeres embarazadas de alto riesgo atendidas en un Centro Estadual de Atención Especializada. **Métodos:** estudio transversal analítico realizado con datos secundarios. Se recogieron variables sociodemográficas, de acceso al servicio de salud, del embarazo y de los medicamentos prescritos. Los datos se presentaron de forma descriptiva, se realizaron análisis bivariados y regresión logística. **Resultados:** la muestra final estuvo compuesta por 1633 embarazos. Se observó que el 46,0% de las gestantes presentaban enfermedades crónicas no transmisibles previas. Se prescribió al menos un fármaco en el 83,9% de los embarazos, excluyendo vitaminas y suplementos dietéticos. La polifarmacia se identificó en el 16,1% de los embarazos. **Conclusión:** se observó una prevalencia expresiva de comorbilidades previas y de polifarmacia entre las embarazadas de alto riesgo atendidas en el CEAE. Los factores maternos, como la edad avanzada y la

presencia de enfermedades crónicas, demostraron ser predictores de la prescripción de medicamentos de alto riesgo y de la polifarmacia.

Palabras clave: Embarazo de Alto Riesgo; Prescripción de Medicamentos; Atención Prenatal; Atención Secundaria de Salud.

| Contribuições do estudo | |
|-------------------------------------|---|
| Principais resultados | Observou-se um percentual relevante de doenças crônicas prévias à gestação e de polifarmácia entre gestantes de alto risco. A idade materna e a presença de comorbidades foram associadas tanto à prescrição de medicamentos de alto risco quanto à polifarmácia. |
| Implicações para os serviços | Subsídio à equipe de saúde na tomada de decisão quanto à necessidade de prescrição de medicamentos, de acordo com as necessidades de saúde das gestantes de alto risco, bem como seguros para o feto. |
| Perspectivas | Adequação das ações desenvolvidas no pré-natal e melhoria dos indicadores de saúde materno e infantil e de assistência farmacêutica. Elaboração de informes ou |

| | |
|--|---|
| | cartilhas elaboradas para o público-alvo e profissionais que o atendem. |
|--|---|

INTRODUÇÃO

Gestantes acometidas por quaisquer condições médicas ou obstétricas associadas a riscos reais ou potenciais para a mãe ou feto são classificadas como gestantes de alto risco¹. Fatores adversos podem contribuir para o aumento na probabilidade de ocorrência de uma gestação de risco, tais como perfil sociodemográfico desfavorável, condições clínicas preexistentes e doenças obstétricas². Estes fatores de risco podem ser divididos entre aqueles presentes antes da gestação e os que surgem durante o período gestacional.

Para garantir o adequado cuidado pré-natal, são necessárias medidas preventivas e intervenções em saúde, incluindo as farmacológicas. Assim, dentre os aspectos de relevância durante a gestação está o consumo de medicamentos. Estudos têm apresentado que a maioria das mulheres consome ao menos um medicamento ao longo da gravidez e que o consumo de fármacos neste grupo tem aumentado^{3,4}.

Embora diversas classes de medicamentos sejam amplamente utilizadas durante a gestação, evidências sobre os desfechos nos fetos ainda são limitadas em função do entrave ético para a realização de ensaios clínicos com gestantes e a escassez de respaldo na literatura científica, o que justifica a atenção especial à prescrição de medicamentos neste período^{5,6}.

Ademais, além dos riscos relacionados à exposição direta aos fármacos, durante a gestação ocorrem alterações fisiológicas que podem interferir nos parâmetros farmacocinéticos e, conseqüentemente, na concentração sérica do fármaco⁷. Entretanto,

o uso de medicamentos nem sempre é evitável, sendo que, em muitos casos, os benefícios da utilização do fármaco superam os riscos associados a ele, especialmente quando se trata de gestações de alto risco. Diante da necessidade de sua utilização é essencial que seja administrada a menor dose e o menor número de fármacos possível^{3,4}.

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi descrever e analisar o perfil clínico-epidemiológico de gestantes de alto risco atendidas em um Centro Estadual de Atenção Especializada (CEAE) e caracterizar a classe e o risco dos medicamentos prescritos durante o acompanhamento da gestação.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo analítico transversal realizado com dados secundários provenientes de gestantes atendidas em um Centro Estadual de Atenção Especializada de Minas Gerais, programa estruturado pela Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais. O atendimento na unidade é microrregional, abrangendo uma população estimada de 187.000 habitantes, referente a 10 municípios.

O referido Centro oferta serviços de atenção especializada ambulatorial à saúde destinados a gestantes de risco e crianças de risco ou que apresentem intercorrências repetidas com repercussão clínica, bem como portadores de neoplasias de colo do útero e mama, além de doenças crônicas não estáveis que se enquadrem nos critérios para encaminhamentos⁸.

O estudo foi realizado por meio da análise de prontuários médicos do referido Centro entre os anos de 2015 e 2021. Os critérios para inclusão foram idade superior a 12 anos, com acompanhamento de gestação de alto risco concluído até a data de início da

coleta de dados, desfecho da gestação conhecido e sem evolução para aborto ou morte fetal. Foram excluídos os prontuários nos quais identificou-se duplicidade, gestação múltipla e ausência de registros referentes aos desfechos primários avaliados.

Foram coletadas variáveis sociodemográficas (idade, escolaridade e estado civil), de acesso ao serviço de saúde (motivo de encaminhamento e número de consultas no CEAE), da gestação (doenças de base, paridade e número de abortos prévios) e o perfil dos medicamentos prescritos.

No que se refere à exposição a medicamentos pelas gestantes, foi considerada a prescrição de fármacos em qualquer momento do período gestacional. Para o perfil foram avaliados número, nome e classe de medicamentos prescritos durante a gestação, previamente ao encaminhamento ou durante o acompanhamento no CEAE. Para a dicotomização dos dados quanto à polifarmácia, optou-se pelo ponto de corte de cinco ou mais medicamentos⁹.

A classificação farmacológica dos medicamentos foi realizada com base no Sistema Anatômico Terapêutico Químico (ATC)¹⁰ e para a avaliação da categoria de risco gestacional e para o feto utilizou-se a classificação da FDA (*Food and Drug Administration*), em letras, conforme consultas realizadas à RDC 60/2010¹¹ e Bulário Eletrônico da ANVISA. Foram considerados como medicamentos de alto risco aqueles categorizados como C, D e X pelo FDA.

As análises dos dados foram realizadas utilizando-se o *software Statistical Package for the Social Science (SPSS)*. Inicialmente, foi realizada a distribuição de frequências de todas as variáveis investigadas, utilizando-se frequência absoluta e percentual. Para o cruzamento das variáveis categóricas, foi utilizado o Teste Qui-quadrado de Pearson. A partir destes, foram selecionadas as variáveis candidatas a

comporem o modelo de regressão logística. Todos os testes foram realizados considerando 5% de significância.

A ferramenta STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) foi utilizada para a escrita do manuscrito e o seu referido *checklist* utilizado como guia. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal de Lavras, sob o CAAE 55578622.0.0000.5148.

RESULTADOS

Foram identificados como elegíveis 2164 prontuários de gestantes de alto risco atendidas em um Centro Estadual de Atenção Especializada (CEAE). Considerando-se os critérios de inclusão e exclusão, a amostra final foi constituída por 1557 prontuários, os quais representaram um total de 1633 gestações, uma vez que a mesma gestante pode ter sido acompanhada no mesmo serviço em mais de uma gestação (Figura 1).

Com relação às características sociodemográficas, a média de idade foi de 27,4 anos, com maior percentual observado de idade entre 20 e 34 anos (65,3%), seguida pelas faixas etárias de acima de 34 anos (19,4%) e abaixo de 20 anos (15,3%).

Para a variável escolaridade, embora de grande relevância para o contexto, previamente demonstrada na literatura, não foi possível realizar sua análise, em função da ausência do dado em um percentual expressivo de prontuários (24,9%).

Quanto à história reprodutiva, observou-se que a maior parte das mulheres é multigesta, sendo que 67,2% haviam passado por gestações anteriores. O percentual de gestações precedidas por abortos prévios foi de 20,6%.

Os principais diagnósticos que motivaram o encaminhamento das gestantes de alto risco ao CEAE foram: hipertensão arterial crônica, obesidade, diabetes *mellitus* gestacional e risco aumentado para Doença Hipertensiva Específica da Gravidez (DHEG). Para 38,8% das gestantes houve mais de um diagnóstico que justificou o encaminhamento.

No que se refere às doenças crônicas não-transmissíveis pré-existentes à gestação, observou-se que 46,4% das gestantes apresentavam previamente pelo menos uma comorbidade, sendo que 8,9% das gestantes apresentavam duas ou mais doenças (Tabela 1).

Observou-se que a média do número de consultas realizadas no CEAE foi de 5,3, sendo que 46,2% das gestantes compareceram a seis ou mais consultas.

Quanto ao uso de medicamentos, observou-se que houve a prescrição de ao menos um medicamento em 83,9% das gestações e mediana de 02 medicamentos, excluindo-se as vitaminas e suplementos alimentares. Em 67,9% das gestações identificou-se pelo menos um medicamento classificado como de alto risco. Para 16,1% das gestações, verificou-se o uso de 05 ou mais medicamentos, neste caso considerados como polifarmácia (Figura 2).

As frequências das classes de medicamentos identificadas, incluindo as vitaminas e suplementos alimentares, estão descritas na Tabela 2. Os fitoterápicos não foram subdivididos nas diferentes preparações, sendo agrupados como um único medicamento. Dentre os princípios ativos e/ou combinações prescritas, verificou-se que 51,5% estão presentes na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME).

No que se refere à classificação de risco dos princípios ativos segundo a FDA, 5,3% são classificados como risco A, 22,4% como B, 48,2% como C, 17,5% como D e

2,2% como X. Para os polivitamínicos, suplementos e fitoterápicos (2,6%) a classificação não se aplica e para quatro princípios ativos (1,8%) não foi localizada a classificação de risco.

Considerando-se a totalidade de medicamentos prescritos, os percentuais para A, B, C, D e X foram, respectivamente, 34,2%, 19,9%, 22,7%, 17,3% e 0,1%. Nesta categorização, foram considerados como de alto risco 40,1% dos medicamentos prescritos.

As variáveis idade materna avançada, ocorrência de aborto em gestações progressas e a presença de comorbidades prévias se mostraram associadas à polifarmácia e à prescrição de medicamentos de alto risco na análise bivariada (Tabela 3). Na análise de regressão logística, a presença de doenças de base e a ocorrência de abortos prévios foram associadas tanto à polifarmácia quanto à prescrição de medicamentos de risco. A variável idade materna, por sua vez, permaneceu apenas no modelo de regressão para a prescrição de medicamentos de alto risco (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Os achados deste estudo mostram a relevância da idade como variável de impacto para a gestação. Estudos têm demonstrado uma tendência de aumento na frequência de gestações em mulheres com idades superiores a 35 anos, definidas como idade materna avançada, em detrimento da redução de gestações entre mulheres com menos de 20 anos^{4,7}. Embora o percentual de gestantes com menos de 20 anos ainda tenha sido expressivo na amostra analisada neste estudo, observa-se o predomínio com idade entre 20 e 34 anos, bem como percentuais importantes de gestação em mulheres com idade

materna avançada. Deve-se considerar também a análise específica de gestantes de alto risco, uma vez que estudos indicam idade média superior nestas quando comparadas às de risco habitual^{12,13}.

Cabe destacar que diversas complicações, tanto maternas quanto perinatais, estão diretamente associadas à idade materna avançada, tais como pré-eclâmpsia, diabetes gestacional e baixo peso ao nascimento. Além disto, doenças crônicas, como hipertensão e diabetes, têm maior prevalência em gestantes com idade materna avançada¹⁴, associação que também pôde ser observada neste estudo, uma vez que a chance de as gestantes apresentarem doença de base ($p < 0,001$; $OR = 1,647$) e utilizarem medicamentos de alto risco ($p < 0,001$; $OR = 1,773$) foi maior entre as mulheres com idade superior a 34 anos.

É relevante mencionar que não foi possível explorar outros aspectos socioeconômicos, em função da precariedade das informações encontradas nos prontuários, como por exemplo, dados ausentes ou incompletos. Muitas vezes, as inconformidades e a ausência de clareza e completude dos registros estão relacionadas ao processo de formação e capacitação dos profissionais, assim como ao reduzido investimento nas estruturas organizacionais de fiscalização e de gerenciamento dos dados. Desta forma, a elaboração de medidas visando melhorias na qualidade do prontuário é extremamente valiosa, uma vez que estas podem refletir diretamente na qualidade da assistência prestada¹⁵.

Com relação às doenças crônicas apresentadas previamente ao início da gestação, estas foram identificadas em aproximadamente metade das gestantes avaliadas, corroborando os achados de um estudo realizado no sul do país com gestantes de alto risco². No presente estudo, as referidas comorbidades foram as principais justificativas para o encaminhamento das gestantes ao serviço especializado, com o maior percentual

observado de hipertensão arterial (16,9%), importante causa de morbimortalidade materna e perinatal¹⁶. A presença de comorbidades mostrou-se associada tanto à polifarmácia quanto ao uso de medicamentos de risco ($p < 0,001$). Gestantes com comorbidades apresentaram 4,7 vezes mais chances de utilizar cinco ou mais medicamentos e 4,4 vezes mais chances de utilizar ao menos um medicamento classificado como risco elevado.

Sabe-se que a presença de doenças crônicas impacta diretamente na necessidade do uso de medicamentos ao longo da gravidez, como também pode influenciar na ocorrência de desfechos perinatais adversos, o que reforça a importância de medidas preventivas anteriores à gestação e a necessidade do acompanhamento multiprofissional com intervalos menores nos Centros de Atenção Especializada ao longo da gestação, para monitoramento dos fatores de risco previamente identificados¹⁷.

O aumento da multimorbidade, também está associado ao aumento da média da idade materna e ambos associados à autopercepção de saúde negativa, ao uso de medicamentos de risco e à polifarmácia, o que também pôde ser observado neste estudo^{5,18,19}. O contexto das gestantes de alto risco é ainda mais delicado, considerando-se a observação da presença de mais de um diagnóstico que justifique o direcionamento a outros níveis de atenção em um percentual expressivo das mulheres.

As gestantes atendidas no Centro de Atenção Secundária são orientadas a manter o acompanhamento nas unidades de atenção básica. Portanto, no que se refere ao número de consultas médicas no serviço, pressupõe-se que o número total de consultas pré-natais seja superior à média encontrada de 5,3 consultas. Todavia, a descontinuidade do atendimento de gestantes de alto risco na Atenção Básica em Saúde (ABS) após o

encaminhamento para outros níveis de atenção ainda é uma realidade em muitas regiões do Brasil²⁰.

A maioria das gestantes não retornou para a consulta puerperal no CEAE. Esta baixa adesão pode ser explicada por alguns fatores como o retorno exclusivamente à unidade de atenção básica no município de residência, uma vez que o Centro Especializado abrange 10 municípios, falta de orientação para o retorno também na atenção secundária, esquecimentos e intercorrências com os recém-nascidos. Neste ponto, é importante destacar a importância dos sistemas de referência e contrarreferência para a qualificação da Rede de Atenção à Saúde. Cabe ainda mencionar que a baixa ocorrência da revisão puerperal, em ambos os níveis de assistência, está diretamente relacionada à qualidade da assistência pré-natal, podendo impactar na morbimortalidade materna e neonatal, bem como na amamentação e planejamento familiar²¹.

Quanto aos medicamentos, de forma geral, a análise do número registrado nos prontuários evidenciou a prescrição de ao menos um medicamento por 83,9% das gestantes de alto risco. O percentual encontrado em estudos nacionais e internacionais que avaliaram o consumo de medicamentos em gestantes varia entre 84,7% e 100,0%, o que pode ser explicado pelas diferentes metodologias utilizadas, observando-se maiores percentuais nos estudos em que a automedicação também foi avaliada^{5,6,12}. Em um estudo realizado na Holanda verificou-se que houve um maior consumo de medicamentos entre gestantes de alto risco quando comparadas às de risco habitual²².

Observa-se um significativo aumento na prevalência de polifarmácia nas últimas décadas entre gestantes. Entretanto, a avaliação do impacto da polifarmácia entre gestantes, assim como a avaliação do risco do uso de medicamentos por este grupo também apresenta limitações éticas, com dados restritos quanto se trata da análise

específica de gestantes de alto risco. As evidências da eficácia da polifarmácia são provenientes, majoritariamente, de ensaios clínicos randomizados que, em geral, excluem mulheres grávidas e indivíduos com multimorbidade²³.

Desta forma, ainda não está claro se a polifarmácia durante a gestação pode piorar os efeitos adversos, produzir novos ou, o oposto, se haveria algum efeito sinérgico benéfico decorrente da associação de certos medicamentos. Uma revisão sistemática abordando a polifarmácia demonstrou um percentual relativamente alto entre gestantes, com destaque para a necessidade da avaliação dos desfechos, tanto para as mulheres quanto para seus filhos²⁴.

Alguns dos fatores de risco, tanto para o uso de medicamentos de alto risco como para a polifarmácia, foram previamente descritos em outros estudos, incluindo a idade materna avançada e a multimorbidade¹⁹. A ocorrência de aborto prévio também se mostrou como fator de risco para o uso de cinco ou mais medicamentos na gestação seguinte, com chances de polifarmácia 1,52 vezes maior entre as gestantes que sofreram abortamentos anteriormente, o que pode ser explicado pela necessidade de tratamento de doenças crônicas e/ou obstétricas identificadas como fatores de risco para a ocorrência de interrupções subsequentes.

Em gestações já classificadas como de risco elevado, com alta prevalência de multimorbidade e consequente necessidade de uso regular de medicamentos, pode haver um aumento ainda maior na exposição e no risco de utilização de medicamentos de alto risco e de interações medicamentosas que, consequentemente, podem desencadear desfechos adversos¹⁹.

Por outro lado, a retirada ou a não adesão ao tratamento medicamentoso podem colocar a segurança do binômio materno fetal em risco, em função das doenças crônicas

descompensadas. Desta forma, para além do número absoluto de medicamentos, é importante reforçar que a prescrição e o uso devem ser rigorosamente avaliados, especialmente com relação a medicamentos com classificações de risco elevadas.

Considerando-se os grupos terapêuticos, os medicamentos com maior frequência de prescrição às gestantes foram os antianêmicos, com a prescrição de preparações de ferro para 73,5% e de ácido fólico para 46,3% das gestações avaliadas, isolados ou em combinação com outros ativos. Esta classe também foi a mais utilizada em outros estudos realizados com público semelhante no Brasil^{5,12}. Neste sentido, verificou-se que há uma conduta coerente relacionada aos protocolos recomendados pela OMS e Ministério da Saúde, que preconizam o uso de suplementos de ferro e ácido fólico, essenciais especialmente para gestantes de baixa renda^{12,25}.

Cabe, ainda, destacar que muitos dos polivitamínicos utilizados contém ácido fólico e/ou sulfato ferroso, entretanto, para a classificação dos fármacos neste grupo utilizou-se como critério medicamentos à base de vitaminas e minerais, com três ou mais componentes. Neste caso, foi identificada a prescrição de polivitamínicos em 13,5% das gestações. Ressalta-se que para este grupo não se exige que conste no rótulo a palavra “medicamento”, o que dificulta a distinção entre suplemento e medicamento.

Ademais, em função da variabilidade na composição dos polivitamínicos, faz-se necessária a avaliação criteriosa pelos profissionais prescritores e pelos farmacêuticos para que seja utilizada apenas a quantidade necessária dos nutrientes, a fim de se evitar efeitos deletérios para o feto⁶. Ressalta-se ainda a ausência de incentivos financeiros para a aquisição deste grupo de medicamentos, uma vez que não fazem parte do componente básico da RENAME, importante instrumento do SUS, o que pode dificultar o acesso e, conseqüentemente, a adesão. Em contraponto, a não adoção de medicamentos

padronizados no âmbito do SUS pelos prescritores é justificada pela irregularidade no abastecimento, o que reforça a importância das etapas de seleção, programação e aquisição do ciclo da assistência farmacêutica nas diferentes esferas de governo¹⁵.

Na sequência, as classes de medicamentos mais prescritas foram os antibióticos e os agentes adrenérgicos de ação central. No caso específico da metildopa, representante único da classe de agente adrenérgico, o alto percentual se justifica pela alta prevalência de hipertensão arterial e o pelo fato do fármaco ser considerado seguro, com menores riscos para as gestantes e fetos. Entretanto, estudos indicam que, em alguns casos, sua utilização pode ser um fator de risco para a depressão e indução de depressão pós-parto²⁶.

Ao avaliar os princípios ativos considerando-se a categorização de risco da FDA, observou-se um predomínio da classe C, na qual se encontram os medicamentos que não demonstraram risco para o feto, mas que não há estudos controlados em gestantes. Este predomínio também foi verificado por outros estudos realizados com gestantes de alto risco, com percentuais superiores aos verificados entre gestantes de risco habitual, e pode ser justificado justamente pelo recorte desta população, com alta prevalência de doenças crônicas, prévias ou desenvolvidas durante o período gestacional^{3,6,27}.

Observou-se também um percentual expressivo da prescrição de medicamentos pertencentes à classe D (17,3%), superior aos percentuais verificados em estudos com o público semelhante^{3,6}. Para esta classe já há evidências de risco fetal e os principais medicamentos prescritos que fazem parte são: ácido acetilsalicílico, corticoides e antidepressivos.

A prescrição do ácido acetilsalicílico e dos corticoides pode ser justificada pelo grupo em estudo, uma vez que os fármacos são indicados para a prevenção e/ou tratamento da pré-eclâmpsia e para a maturação fetal, respectivamente. Para os anti-

inflamatórios corticoides, especificamente, já foi observada associação de desfechos neurocognitivos e/ou psicológicos adversos em crianças com prematuridade tardia^{28,29}.

Com relação à exposição aos antidepressivos durante a gestação, é importante levar em consideração que gestantes com distúrbios psiquiátricos prévios tendem a utilizar mais medicamentos durante a gestação, independente da classe do fármaco, além de se observar um predomínio dos princípios ativos nas classes de risco elevado³⁰.

Por fim, o presente estudo apresenta algumas limitações. Considerando-se o caráter transversal da análise, bem como a utilização de dados secundários, as principais dificuldades encontradas ao longo da coleta foram ausência de dados de interesse, imprecisão das informações encontradas e impossibilidade da identificação da dose e do período de uso dos fármacos.

Ainda, por se tratar de um serviço de atendimento secundário e, em função da ausência de prontuários eletrônicos integrados, não foi possível o acesso aos dados de acompanhamento nos diferentes níveis de atenção. Destaca-se ainda a ausência de dados de automedicação, sendo questionada especificamente apenas na consulta inicial no serviço, o que pode interferir diretamente no perfil de utilização dos fármacos e de adesão aos tratamentos prescritos.

Tais limitações podem impactar diretamente na determinação do número e das classes de medicamentos utilizados, com uma possível subestimação de uso de medicamentos. Sugere-se, portanto, em análises futuras, a aplicação de questionários diretamente às gestantes participantes, com avaliação não só do perfil, mas de possíveis fatores interferentes no consumo dos medicamentos, bem como a adesão ao tratamento prescrito.

Em conclusão, observou-se uma elevada prevalência de comorbidades prévias e de polifarmácia entre as gestantes de alto risco atendidas no CEAE, o que reforça a importância de medidas preventivas, diagnóstico precoce e manejo clínico adequado nesta população.

Os resultados obtidos demonstraram a prescrição de um percentual expressivo de medicamentos classificados como de alto risco. Destaca-se que fatores maternos, como a idade e as doenças crônicas, mostraram-se preditoras para a prescrição de medicamentos de alto risco e para a polifarmácia.

O conhecimento da realidade clínica e epidemiológica de gestantes de alto risco, bem como informações detalhadas da prescrição e do consumo de medicamentos devem ser considerados e incentivados pelos profissionais e gestores de saúde. Tais informações são extremamente valiosas no subsídio da prática clínica e gerencial, uma vez que podem auxiliar na melhoria da base de evidências para a necessidade do uso de medicamentos durante a gravidez e seus consequentes desfechos.

REFERÊNCIAS

1. Miranda LA, Moura ACR de, Kasawara KT, Surita FG, Moreira MA, Nascimento SL do. Exercise and Physical Activity Levels and Associated Factors Among High-Risk Pregnant Women. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. 2022Apr;44(4):360–8. doi.org/10.1055/s-0042-1743099.
2. Medeiros FF, Santos ID de L, Ferrari RAP, Serafim D, Maciel SM, Cardelli AAM. Prenatal follow-up of high-risk pregnancy in the public service. *Rev Bras Enferm* [Internet] 2019;72:204–11. doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0425.
3. Kassada, DS, Miasso, AI, Waidman, MAP, Marcon, SS. Prevalence and factors associated with drug use in pregnant women assisted in primary care. *Texto & Contexto – Enfermagem* 2015;24(3),713–721. doi.org/10.1590/0104-07072015002770013.
4. Cavero-Carbonell, C, Gimeno-Martos S, Páramo-Rodríguez L, Rabanaque-Hernández MJ, Martos-Jiménez C, Zurriaga Ó. Consumo de medicamentos en

- el embarazo y riesgo de anomalías congénitas en la Comunitat Valenciana. *An Pediatr (Barc)* 2017Sep;87(3):135-142. doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.08.003.
5. Andrade AM de, Ramalho AA, Koifman RJ, Dotto LMG, Cunha M de A, Opitz SP. Fatores associados ao uso de medicamentos na gestação em primigestas no Município de Rio Branco, Acre, Brasil. *Cad Saúde Pública* [Internet] 2014May;30(5):1042–56. doi.org/10.1590/0102-311X00172412.
 6. Nagai MM, Zanetti MOB, Lemos CA, Campos MSA, Ayres LR, Duarte G, et al. Gestação de alto risco: caracterização do perfil de utilização de medicamentos e associação com fatores clínicos e sociodemográficos. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* [Internet]. 2022July;22(3):609-618. doi.org/10.1590/1806-9304202200030010.
 7. Lenoir C, Boumaïza S, Ing Lorenzini KR, Boulvain M, Desmeules JA, Rollason V. Outcomes of drug exposition during pregnancy: Analysis from a teratology information service. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Apr;247:42-48. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.01.042.
 8. Secretaria de Saúde (MG). Comissão Intergestores Bipartite do Sistema Único de Saúde do Estado de Minas Gerais. Resolução n° 4.972, de 21 de outubro de 2015. Belo Horizonte; CIB; 2015 [acesso 2022 Set. 22]. Disponível em: <<https://saude.mg.gov.br/sobre/institucional/resoluções>>.
 9. World Health Organization (WHO). Medication Safety in Polypharmacy. Geneva; World Health Organization; 2019 [acesso 2023 Jan. 19]. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHC-SDS-2019.11>>.
 10. World Health Organization (WHO) 2013 [página na internet]. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System [acesso 2023 Set. 23]. Disponível em: <<http://www.whocc.no/atcddd>>.
 11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC n° 60, de 17 de dezembro de 2010 – Estabelece frases de alerta para princípios ativos e excipientes em bulas e rotulagem de medicamentos. Brasília, DF: Anvisa; 2017 [acesso 2022 Jul. 2018]. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0060_17_12_2010.html>.
 12. Costa DB, Coelho HLL, Santos DB dos. Utilização de medicamentos antes e durante a gestação: prevalência e fatores associados. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2017;33(2):e00126215. doi.org/10.1590/0102-311X00126215
 13. Romero-Gonzalez B, Caparros-Gonzalez RA, Cruz-Martinez M, Gonzalez-Perez R, Gallego-Burgos JC, Peralta-Ramirez MI. Neurodevelopment of high and low-risk pregnancy babies at 6 months of age. *Midwifery.* 2020;89:102791. doi:10.1016/j.midw.2020.102791.
 14. Rademaker D, Hukkelhoven CWPM, van Pampus MG. Adverse maternal and perinatal pregnancy outcomes related to very advanced maternal age in primigravida and multigravida in the Netherlands: A population-based cohort. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(5):941-948. doi:10.1111/aogs.14064.
 15. Justina VD, Gonçalves JS, David FL, Giachini FR, Lima VV. Evaluation of drug prescriptions for pregnant women in the Legal Amazon Region. *Rev Bras Saude Mater Infant* [Internet]. 2018Oct;18(4):735–43. doi.org/10.1590/1806-93042018000400004.
 16. Anselmini M, Kreutz Rodrigues L, Balestrin B, de Paula Santana D, Freitas G, Rodrigues LK, Pancich Gallarreta FM, Kolling Konopka C. Perinatal outcome

- of hypertensive pregnant women is related to the severity of preeclampsia. *Clin Biomed Res [Internet]*. 2018Jul;38(2):116-22. doi.org/10.4322/2357-9730.76514.
17. Da Costa TX, de Almeida Pimenta Cunha MD, do Vale Bezerra PK, Azeredo FJ, Martins RR, Oliveira AG. Incidence of Adverse Drug Reactions in High-Risk Pregnancy: A Prospective Cohort Study in Obstetric Intensive Care. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(2):291-298. doi:10.1007/s00228-019-02789-9.
 18. Cavalcanti G, Doring M, Portella MR, Bortoluzzi EC, Mascarello A, Dellani MP. Multimorbidity associated with polypharmacy and negative self-perception of health. *Rev bras geriatr gerontol [Internet]*. 2017Sep;20(5):634-42. Available from: <https://doi.org/10.1590/1981-22562017020.170059>.
 19. Subramanian A, Azcoaga-Lorenzo A, Anand A, Phillips K, Lee SI, Cockburn N, et al. Polypharmacy during pregnancy and associated risk factors: a retrospective analysis of 577 medication exposures among 1.5 million pregnancies in the UK, 2000-2019. *BMC Med*. 2023;21(1):21. doi:10.1186/s12916-022-02722-5.
 20. Rodrigues DB, Backes MTS, Delzivo CR, Santos EKA dos, Damiani P da R, Vieira VM. Complexity of high-risk pregnancy care in the health care network. *Rev Gaúcha Enferm [Internet]*. 2022;43:e20210155. doi.org/10.1590/1983-1447.2022.20210155.en.
 21. Gonçalves C de S, Cesar JA, Marmitt LP, Gonçalves CV. Frequency and associated factors with failure to perform the puerperal consultation in a cohort study. *Rev Bras Saude Mater Infant [Internet]*. 2019Jan;19(1):63-70. doi.org/10.1590/1806-93042019000100004.
 22. Molla F, Assen A, Abrha S, Masresha B, Gashaw A, Wondimu A, et al. Prescription drug use during pregnancy in Southern Tigray region, North Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):170. doi:10.1186/s12884-017-1359-8.
 23. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med*. 2015 Apr 7;13:74. doi: 10.1186/s12916-015-0322-7.
 24. Anand A, Phillips K, Subramanian A, Lee SI, Wang Z, McCowan R, et al. Prevalence of polypharmacy in pregnancy: a systematic review. *BMJ Open*. 2023;13(3):e067585. doi:10.1136/bmjopen-2022-067585.
 25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. Manual de gestação de alto risco [recurso eletrônico]. Brasília,DF: Ministério da Saúde, 2022 [acesso 2022 Jul. 27]. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_gestacao_alto_risco.pdf>.
 26. Wiciński M, Malinowski B, Puk O, Socha M, Słupski M. Methyldopa as an inductor of postpartum depression and maternal blues: A review. *Biomed Pharmacother*. 2020 Jul;127:110196. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110196.
 27. 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 [Internet]*. 2013Jul;49(3):491-9. doi.org/10.1590/S1984-82502013000300010.
 28. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 31;2013(7):CD001449. doi: 10.1002/14651858.CD001449.pub3.

29. Ninan K, Liyanage SK, Murphy KE, Asztalos EV, McDonald SD. Evaluation of Long-term Outcomes Associated With Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2022 Jun 1;176(6):e220483. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.0483.
30. Ingstrup KG, Liu X, Gasse C, Debost JP, Munk-Olsen T. Prescription drug use in pregnancy and variations according to prior psychiatric history. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 Jan;27(1):105-113. doi: 10.1002/pds.4355.

TABELAS, QUADROS E FIGURAS

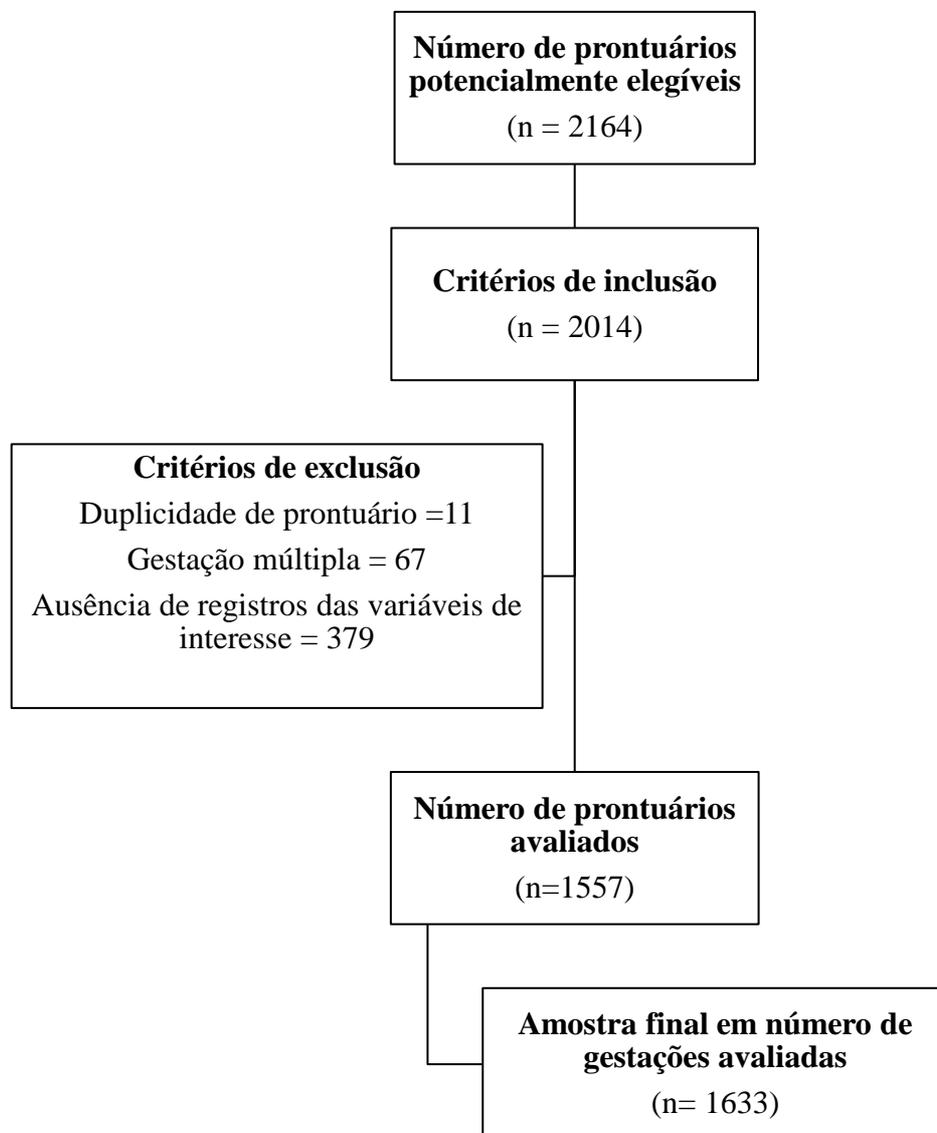


Figura 1. Fluxograma de seleção dos prontuários.

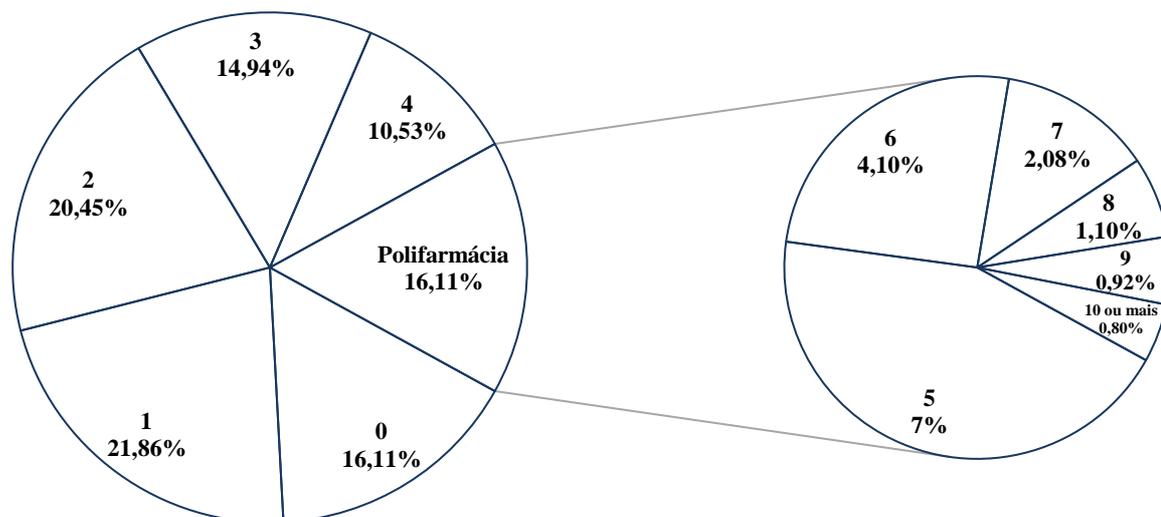


Figura 2. Número de medicamentos prescritos por mulheres gestantes de alto risco durante o período de acompanhamento no serviço de saúde, excluindo-se vitaminas e suplementos alimentares.

Tabela 1: Características sociodemográficas e da gestação das mulheres incluídas no estudo.

| Dados sociodemográficos | N= 1633 | % |
|--|----------------|----------|
| Faixa etária (anos) | | |
| Até 20 | 250 | 15,3 |
| Entre 20 e 34 | 1066 | 65,3 |
| Acima de 34 | 317 | 19,4 |
| Estado civil | | |
| Solteira | 538 | 32,9 |
| Casada | 636 | 38,9 |
| Amasiada/união estável | 327 | 20,1 |
| Viúva/divorciada | 16 | 1,0 |
| Dado não localizado | 116 | 7,1 |
| Dados gestacionais | | |
| Paridade (número de gestações, incluindo atual) | | |

| | | |
|---|------|------|
| Uma | 536 | 32,8 |
| Duas | 432 | 26,4 |
| Três | 357 | 21,9 |
| Quatro ou mais | 307 | 18,8 |
| Dado não localizado | 1 | 0,1 |
| Abortamentos prévios | | |
| Nenhum | 1295 | 79,3 |
| Um | 248 | 15,2 |
| Dois ou mais | 88 | 5,4 |
| Dado não localizado | 2 | 0,1 |
| Comorbidades prévias | | |
| Hipertensão arterial | 322 | 19,7 |
| Hipotireoidismo | 96 | 5,9 |
| Asma e/ou bronquite | 91 | 5,6 |
| Ansiedade e/ou depressão | 90 | 5,5 |
| Diabetes <i>mellitus</i> (tipo 1 ou 2) | 88 | 4,0 |
| Outras | 239 | 14,6 |
| Consultas pré-natais no CEAE | | |
| Até cinco | 879 | 53,8 |
| Seis ou mais | 754 | 46,2 |
| Justificativas de encaminhamento ao CEAE | | |
| Hipertensão arterial | 276 | 16,9 |
| Obesidade | 135 | 8,3 |
| Diabetes <i>mellitus</i> gestacional | 126 | 7,7 |
| Risco aumentado para DHEG | 126 | 7,7 |
| Pré-eclâmpsia em gestação anterior | 120 | 7,3 |
| Abortamento em gestação anterior | 115 | 7,0 |
| Gravidez na adolescência | 109 | 6,7 |

Tabela 2: Distribuição dos medicamentos prescritos entre as gestantes de acordo com a classificação ATC (segundo e terceiro níveis).

| Classificação ATC | N | % |
|--|------|-------|
| A10 – Medicamentos utilizados para diabetes | 198 | 3,13 |
| A10A – Insulina e análogos | 148 | 2,34 |
| A10B – Hipoglicemiantes orais | 50 | 0,79 |
| B01A – Agentes antitrombóticos | 417 | 6,59 |
| B03 – Preparações antianêmicas | 2026 | 32,04 |
| B03A – Preparações de ferro | 1295 | 20,48 |
| B03B – Vitamina B12 e ácido fólico | 730 | 11,54 |
| B03X – Outras preparações antianêmicas | 1 | 0,02 |
| C02 - Anti-hipertensivos | 409 | 6,47 |
| C02A – Agentes anti-adrenérgicos de ação central | 405 | 6,40 |
| C02D – Agentes que atuam sobre o músculo liso arteriolar | 4 | 0,07 |
| G01 – Anti-infecciosos e antissépticos ginecológicos | 374 | 5,91 |
| G01A - Associações excluindo-se corticosteroides | 335 | 5,30 |
| G01B - Combinação com corticosteroides | 39 | 0,61 |
| G03 – Hormônios sexuais e moduladores do sistema reprodutor | 166 | 2,62 |
| G03D – Progestágenos | 165 | 2,60 |
| G03G – Gonadotrofinas e outros estimulantes para ovulação | 1 | 0,02 |
| H02A – Corticosteroides de uso sistêmico, simples | 236 | 3,73 |
| H03 – Terapêutica da tireoide | 148 | 2,34 |
| H03A – Preparações para tireoide | 143 | 2,26 |
| H03B – Preparados anti-tireoidianos | 5 | 0,08 |
| J01 – Antibacterianos de uso sistêmico | 644 | 10,18 |
| J01C – Antibacterianos β -lactâmicos, penicilinas | 164 | 2,59 |
| J01D – Outros agentes antibacterianos β -lactâmicos | 264 | 4,17 |
| J01E – Sulfonamidas e trimetoprima | 13 | 0,21 |
| J01F – Macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas | 31 | 0,49 |
| J01G - Aminoglicosídeos | 1 | 0,02 |
| J01M – Quinolonas | 9 | 0,14 |
| J01X – Outros antibacterianos | 162 | 2,56 |
| N06 - Psicoanalépticos | 232 | 3,67 |
| N06A – Antidepressivos | 231 | 3,65 |

| | | |
|--|-----|-------|
| N06C - Prolépticos e psicoanalépticos em associação | 1 | 0,02 |
| R03 – Agentes para o tratamento de afecções respiratórias obstrutivas | 180 | 2,85 |
| R03A – Adrenérgicos inalatórios | 91 | 1,44 |
| R03B – Outros agentes, inalatórios | 88 | 1,39 |
| R03D – Outros agentes, uso sistêmico | 1 | 0,02 |
| R06A – Anti-histamínicos de uso sistêmico | 127 | 2,07 |
| V06 – Nutrientes gerais | 236 | 3,73 |
| Fitoterapêuticos | 44 | 0,70 |
| Outros | 887 | 14,03 |

Tabela 3: Análise bivariada entre o tipo e número de medicamentos prescritos, segundo a idade, abortos e comorbidades prévias.

| Variáveis | Polifarmácia | | | | | Medicamentos de alto risco | | | | |
|--------------------|--------------|------|----------------------|-------|-----------------------|----------------------------|-----|----------------------|-------|-----------------------|
| | Sim | Não | Valor-p ¹ | OR | IC ₉₅ (OR) | Sim | Não | Valor-p ¹ | OR | IC ₉₅ (OR) |
| Idade (anos) | | | | | | | | | | |
| ≤ 34 anos | 196 | 1119 | 0,004 | 1,559 | 1,146-2,122 | 858 | 457 | <0,001 | 2,026 | 1,510-2,718 |
| > 34 anos | 68 | 249 | | | | 251 | 66 | | | |
| Abortos prévios | | | | | | | | | | |
| Sim | 70 | 266 | 0,010 | 1,492 | 1,101-2,023 | 248 | 88 | 0,009 | 1,427 | 1,090-1,868 |
| Não | 194 | 1100 | | | | 859 | 435 | | | |
| Comorbidade prévia | | | | | | | | | | |
| Sim | 201 | 557 | <0,001 | 4,640 | 3,427-6,281 | 638 | 120 | <0,001 | 4,559 | 3,600-5,733 |
| Não | 63 | 810 | | | | 470 | 403 | | | |

¹Qui-quadrado de Pearson; OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança

Tabela 4 – Modelo de regressão logística: variáveis associadas ao número e tipo de medicamentos prescritos às gestantes de alto risco.

| Variáveis | Polifarmácia | | | | | Medicamentos de alto risco | | | | |
|--------------------|--------------|-------|------------------------|------------|-------|----------------------------|-------|------------------------|------------|-------|
| | Valor-p | ORa | IC ₉₅ (ORa) | Estimativa | EP | Valor-p | ORa | IC ₉₅ (ORa) | Estimativa | EP |
| Idade (anos) | | | | | | | | | | |
| ≤ 34 anos | 1,000 | - | - | - | - | <0,001 | 1,773 | 1,302-2,414 | 0,573 | 0,158 |
| > 34 anos | | | | | | | | | | |
| Abortos prévios | | | | | | | | | | |
| Sim | 0,010 | 1,521 | 1,107-2,089 | 0,419 | 0,162 | 0,014 | 1,429 | 1,075-1,900 | 0,357 | 0,145 |
| Não | | | | | | | | | | |
| Comorbidade prévia | | | | | | | | | | |
| Sim | <0,001 | 4,676 | 3,452-6,334 | 1,542 | 0,155 | <0,001 | 4,444 | 3,504-5,637 | 1,492 | 0,121 |
| Não | | | | | | | | | | |

ORa: Odds ratio ajustada; IC: intervalo de confiança; EP: Erro padrão

CAPÍTULO 2
ARTIGO 2¹

¹Formatado segundo as normas da revista Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. ISSN 2175-9790

Low Apgar scores and associated risk factors among high-risk pregnant women attended at a state center for specialized care: a case-control study

Clara Gavião Prado¹, Denismar Alves Nogueira², Miriam Monteiro de Castro Graciano¹, Stela Márcia Pereira Dourado¹

¹Universidade Federal de Lavras, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Lavras, MG, Brasil, ²Universidade Federal de Alfenas, Departamento de Estatística, Alfenas, MG, Brasil

ABSTRACT

The Apgar score (AS) is used as a standardized index of newborn health at birth and is strongly associated with increased perinatal morbidity and mortality. This study aimed to evaluate the association between low Apgar scores and risk factors among high-risk pregnant women. A case-control study was conducted among infants born between 2015 and 2021 and their mothers, using secondary data from pregnant women treated at a State Specialized Care Center. The case group consisted of infants with Apgar score of less than seven. Maternal age, parity, number of prenatal visits in the specialized center, previous underlying medical condition prescribed medication, gestational age at delivery, necessity of neonate intensive care unit (NICU) and low birth weight were analyzed. Bivariate analysis was performed using the Chi-square and Mann–Whitney tests. Additionally, a logistic regression was performed. Among the 119 records that met the inclusion criteria, 17 were found with Apgar scores less than 7. 102 controls were enrolled. The polypharmacy variable (use of five or more medication) was significantly associated with AS<7 (OR: 4.091; p=0.012) and it was the only variable that remained in the logistic regression model. Other prenatal factors and postnatal outcomes were not statistically associated with AS<7. The findings could support clinical decision-making and the formulation of educational programs. It is important that the prescription of drugs is carefully evaluated by the health team, especially in terms of the number of drugs prescribed, in accordance with the health needs of high-risk pregnant women, as well as being safe for the fetus.

Keywords: perinatal care, Apgar score, high-risk pregnancy, polypharmacy.

INTRODUCTION

Pregnancy is considered a natural and dynamic physiological event. However, there are cases in which both the fetus and the mother have unfavorable evolution, thus configuring a high-risk pregnancy (Brasil, 2022).

The occurrence and/or severity of adverse perinatal outcomes can be directly affected by risk factors such as late start of prenatal care, preexisting diseases, unfavorable social and demographic conditions, previous history of abortion or miscarriage of a child with anomalies and exposure to teratogenic substances (Pereira *et al.*, 2014; Lenoir *et al.*, 2020; Freitas *et al.*, 2021). Therefore, pregnant women who are in this condition need to be followed up by the Primary Care (PC) and Specialized Care (SC) networks (Brilhante, Jorge, 2020).

The Apgar score is used as a standardized index of newborn health at birth and is strongly associated with increased perinatal morbidity and mortality. The components of the score are heart rate, respiratory effort, muscle tone, reflex irritability and skin color. The index can be measured in different intervals. In the 1-minute interval the need for immediate resuscitation is assessed, and the parameter evaluated in 5 minutes, on the other hand, can be used to predict the neonatal health prognosis (Silva *et al.*, 2017; Cnattingius *et al.*, 2017; Ramos-Filho, Antunes, 2020).

Evidence-based clinical intervention and effective educational programs aiming to reduce adverse perinatal outcomes rates require detailed identification and evaluation of the risk factors. Therefore, this study aimed to evaluate the association between low Apgar scores and risk factors among high-risk pregnant women.

METHODS

Study design

A case-control study was conducted among neonates with their mothers. The study was carried out based on a cross-sectional analytical study, executed with secondary data from pregnant women treated at a State Specialized Care Center (Centro Estadual de Atenção Especializada CEAE). It was carried out through the data analysis of children, born between 2015 and 2021. The Center attends to the medical needs of prenatal high-risk pregnant women and at-risk children of 10 cities, covering an estimated population of 187,000 inhabitants, who are assisted by a Public Health Care System in Brazil (SUS, Brazilian Unified Health System).

Infants were required to be monitored in the same Center for at least three months. Pregnant women were required to be over 12 years old, with confirmed high-risk pregnancy, and known pregnancy outcome. Multiple pregnancy, fetal death, and lack of records regarding the outcomes evaluated were excluded.

The case group consisted of infants with Apgar score of less than seven at first and fifth minutes after birth. Based on the database, 17 infants showed Apgar score of less than seven. In order to evaluate the possible associated predictive factors and the outcomes related, a total of 102 infants without Apgar score of less than seven at first and fifth minutes after birth fetal and without congenital malformation were selected as control group.

The following maternal and obstetrical data were evaluated: maternal age, parity, number of prenatal visits in the specialized center, previous comorbidities conditions,

prescribed medication, and gestational age at delivery. The postnatal variables necessity of neonate intensive care unit (NICU) and low birth weight has also been considered.

The protocol was approved by the Ethics in Research Committee of the Federal University of Lavras (CAAE n. 55578622.0.0000.5148).

Statistical analysis

Statistical analysis was conducted using Statistical Package for the Social Sciences software, version 22 (SPSS Inc). Continuous statistics were expressed as mean \pm SD. Bivariate analysis was performed using the Chi-square and Mann–Whitney tests. Logistic regression was used to assess the risk of Apgar score of less than seven by estimating the odds ratio (OR), at 5% level and 95% confidence interval.

RESULTS

There were 260 pediatric medical records enrolled in this study. Among the 119 records that met the inclusion criteria, 15 were found with 1 min Apgar scores less than 7, while 2 with both the 1min and 5 min Apgar scores less than 7 (AS<7) (Figure 1).

Among the sample analyzed in the present study, the great majority of cases were multiparous (n = 77; 64.7%) and approximately half of all patients (n = 59; 49.6%) were followed with at least six consultations in the specializes service. The mean maternal age was 27.1 \pm 7.6 years.

Considering previous comorbidities, 44.5% of pregnant women had any underlying medical condition, the main one described was chronic hypertension (23.5%).

Regarding the medication prescription, among women who had at least one prescription during pregnancy, the median of different medications prescribe was 2. Prescriptions for 5 or more different drugs, classified as polypharmacy, were identified in 15.1% of pregnancies.

To assess the gestational and fetal risk category, the FDA (Food and Drug Administration) classification was used, in letters. Medication classified as risk C, D or X was identified in 67.2% of pregnancies.

Table 1 presents the maternal and obstetrical conditions considered as possible risk factors for adverse perinatal outcomes. Only polypharmacy (use of five or more medication) was significantly associated with AS < 7 (OR: 4.091; 95% CI: 1.279-13.087) and remained in

the logistic regression model. Other prenatal factors were not statistically associated with AS < 7.

Table 2 shows the postnatal outcomes, but neither necessity for NICU nor low birth weight were statistically associated with AS < 7.

DISCUSSION

The present study evaluated risk factors and postnatal outcomes related to the Apgar score in a high-risk population. This study was not designed to investigate the association of Apgar score with long-term outcomes.

The Apgar score, since its description in 1952 by Virginia Apgar, has been universally used in clinical practice as a useful tool in the assessment of short-term prognosis for survival, since it may reflect physiologic immaturity rather than poor condition at birth. Developmental vulnerability and special needs increases with decreasing 1min and 5min Apgar scores. (Cnattingius *et al.*, 2017; Yeagle *et al.*, 2018; Razaz *et al.* 2019).

The major difference between the Apgar assessment at 1 and 5 min is that the Apgar assessment within the first minute of birth reflects the neonatal status at birth and response to resuscitation (Yang *et al.*, 2019). In the sample analyzed, there was a predominance of 1 min Apgar scores less than 7.

Although poor access to prenatal care is one of the factors that leads to a higher risk of neonatal death by perinatal asphyxia (Tavares *et al.*, 2022), in the present study the association between Apgar score and the number of prenatal care visits in the Center wasn't observed, corroborating the findings of a previous study (Carter *et al.*, 2016). Different types of prenatal care may be associated with different pregnancy outcomes and neonatal morbidity. In a study carried out to verify the access and the quality of prenatal and birth care in Brazilian public health services, it was shown that women who presented any type of clinical or gestational complication received better prenatal care than low-risk ones (Leal *et al.*, 2020).

Therefore, greater care may be related to greater drug intervention, sometimes incurring indiscriminate use of drugs. While there is evidence that more pregnant women are using more medications, this is thought to be predominantly because of changes in the demographic profile of pregnant women. More women are becoming pregnant at an older age with increasing prevalence of preexisting chronic comorbidities (such as hypertension, diabetes, depression, and others) (Ayad; Costantine, 2015). Thus, the increase in multimorbidity and the increase in

the average maternal age are associated with negative self-perception of health, the use of high-risk medications and polypharmacy (Andrade *et al.*, 2014; Subramanian *et al.*, 2023).

Studies have demonstrated a trend towards an increase in the frequency of pregnancies in women over 35 years of age, defined as advanced maternal age (Cavero- Carbonell *et al.*, 2017; Lenoir *et al.*, 2020). Our study showed that advanced maternal age do not confer any statistically significant difference in Apgar scores ($p=0.636$). In the literature, either no difference in Apgar score was found (Wang *et al.*, 2010; Ratiu *et al.*, 2023) or increased odds of low Apgar scores for older mothers were demonstrated (Almeida *et al.*, 2015; Pinheiro *et al.*, 2019; Rademaker *et al.*, 2021). Preexisting maternal diseases and lower threshold for transfer to NICU in older women have been proposed as possible causes for lower Apgar scores (Pinheiro *et al.*, 2019; Ratiu *et al.*, 2023). Apgar score also did not show a significant difference independently of parity ($p=1.00$).

Regarding preexisting chronic diseases, a high prevalence was observed among high-risk pregnant women in the present study. However, it was also shown that there is no significant difference between the proportion of newborns with APGAR score < 7 for pregnant women with previous underlying medical condition ($p=0.071$).

Although in the literature other studies have reported significantly proportions of low Apgar scores in mothers with previous chronic diseases, especially chronic arterial hypertension (Adu-Bonsaffoh *et al.*, 2017; Akbar *et al.*, 2019), in the present study only statistical associations with polypharmacy were observed. This association may be related to other obstetric complications related to the higher risk developed after the conception and the consequent need for pharmacological treatment, such as gestational hypertension disease, recurrent urinary tract infections or other type of infection.

The evidence on the potential adverse outcomes, such Apgar score, in pregnant women treated with polypharmacy is, however, limited (Thunbo *et al.*, 2021). It is unknown whether polypharmacy during pregnancy will worsen adverse effects, produce new ones or, on the contrary, whether have any synergistic effect resulting from the combination of medications (Anand *et al.*, 2023). Most evidence of effectiveness of polypharmacy is from randomized trials which usually exclude pregnant women and those with multimorbidity and using a large number of medications. Therefore, polypharmacy is potentially problematic but not always inappropriate, because interactions will not always cause serious harm or, even if there is some harm, they may be a price worth paying for the benefits (Guthrie *et al.*, 2015).

In terms of gestational age, it is one of the most evident risk factors for low Apgar scores. Even if there is no evidence of asphyxia in healthy premature newborns, the score may be low

because of immaturity alone (Yang *et al.*, 2019; Ajibo *et al.*, 2022). In this study, however, an Apgar below seven was not statistically associated with prematurity. It is important to highlight the specific group analyzed, high-risk pregnant women, with a high prevalence of prematurity in both case and control groups. Maternal risk disorders, such as thyroid disease, diabetes, and hypertension, are associated with increased rates of preterm delivery, many of which are indicated due to these complications and not necessarily associated with adverse perinatal outcomes (Svenvik; Brudin; Blomberg, 2023).

Concerning the frequency of low Apgar scores in relation to postnatal outcomes, although studies indicate low Apgar score at 1m and 5m significantly high among LBW infants and useful to predict necessity of NICU (Coutinho *et al.*, 2011; Salustiano *et al.*, 2012; Shaohua *et al.*, 2022), there was no significant Apgar score difference between low and normal birth weight infants.

Admittedly, this study presents some limitations. Data were obtained from secondary data sources and missing values were seen. There was a case number constraint and an inherent selection bias due to its retrospective nature. Also, there are some limitations when using the Apgar score as well. Multiple factors, such as infections and neurological diseases, may also influence the score. Additionally, they are only used as a measure at a single point in time and the specific elements are subjective to the scorer, with possibility of inter-observer variation (Salustiano *et al.*, 2012; Oliveira *et al.*, 2012; Yeagle *et al.*, 2018).

Although the value of a low Apgar score alone does not precisely predict adverse outcomes at the individual level, its utilization for determining neonatal status after delivery is extensively recognized. Low Apgar scores are related to increased mortality in the first week of life, in both preterm and term infants (Yeagle *et al.*, 2018; Bessa; Bonatto, 2019; Razaz *et al.* 2019; Jemal *et al.*, 2022). Most infants were given an Apgar score (in this material approximately 98.0%) whereas complete registration of other outcomes presents a higher rate of missing values (Svenvik; Brudin; Blomberg, 2023). Furthermore, the evaluated Center in this study covers the most complex cases attended by the state public service, which may explain the difference between the present findings and previous studies.

In conclusion, the risk factors and neonatal outcomes were comparable between the groups with and without AS<7, except for polypharmacy. This relevant finding highlights that the overload of medications and possible interactions may have deleterious effects to maternal-fetal health, especially in the high-risk pregnant women group. However, additional investigations are necessary to track if polypharmacy are indeed related with unfavorable outcomes, especially the long-term ones.

It is important, therefore, that the drug prescription be carefully evaluated by the healthcare team, regarding especially to the quantity of medications prescribed, in accordance with the health needs of high-risk pregnant women and being safe for both mother and fetus.

REFERENCES

- Adu-Bonsaffoh K, Ntummy MY, Obed SA, Seffah JD. Perinatal outcomes of hypertensive disorders in pregnancy at a tertiary hospital in Ghana. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):388.
- Ajibo BD, Wolka E, Aseffa A, Nugusu MA, Adem AO, Mamo M, et al. Determinants of low fifth minute Apgar score among newborns delivered by cesarean section at Wolaita Sodo University Comprehensive Specialized Hospital, Southern Ethiopia: an unmatched case control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):665
- Akbar MIA, Adibrata MA, Aditiawarman, Aryananda RA, Angsar MD, Dekker G. Maternal and perinatal outcome related to severity of chronic hypertension in pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2019;16:154-160
- Anand A, Phillips K, Subramanian A, Lee SI, Wang Z, McCowan R, et al. Prevalence of polypharmacy in pregnancy: a systematic review. *BMJ Open*. 2023;13(3):e067585
- Andrade AM de, Ramalho AA, Koifman RJ, Dotto LMG, Cunha M de A, Opitz SP. Fatores associados ao uso de medicamentos na gestação em primigestas no Município de Rio Branco, Acre, Brasil. *Cad Saúde Pública* [Internet] 2014May;30(5):1042–56
- Ayad M, Costantine MM. Epidemiology of medications use in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2015;39(7):508-511.
- Bessa J de F, Bonatto N. Apgar Scoring System in Brazil's Live Births Records: Differences between Home and Hospital Births. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. 2019Feb;41(2):76–83
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. Manual de gestação de alto risco [recurso eletrônico]. Brasília,DF: Ministério da Saúde, 2022 [citado 2022 Jul. 27]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_gestacao_alto_risco.pdf
- Brilhante APCR, Jorge MSB. Institutional violence in high-risk pregnancy in the light of pregnant women and nurses. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2020;73(5):e20180816
- Carter EB, Tuuli MG, Caughey AB, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Number of prenatal visits and pregnancy outcomes in low-risk women. *J Perinatol*. 2016 Mar;36(3):178-81
- Cavero-Carbonell C, Gimeno-Martos S, Páramo-Rodríguez L, Rabanaque-Hernández MJ, Martos-Jiménez C, Zurriaga O. Consumo de medicamentos en el embarazo y riesgo de anomalías congénitas en la Comunitat Valenciana. *An Pediatr (Barc)*. 2017;87(3):135-142

Cnattingius S, Norman M, Granath F, Petersson G, Stephansson O, Frisell T. Apgar Score Components at 5 Minutes: Risks and Prediction of Neonatal Mortality. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2017 Jul;31(4):328-337

Coutinho PR, Cecatti JG, Surita FG, Costa ML, Morais SS. Perinatal outcomes associated with low birth weight in a historical cohort. *Reprod Health*. 2011;8:18

Freitas LC de S, Nunes AA, Meneguci J, Nascimento Neto GC do, Castro S de S. Association of congenital anomalies in live births with their obstetric-neonatal and sociodemographic profiles. *Texto contexto - enferm [Internet]*. 2021;30:e20200256

Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med*. 2015;13:74

Jemal B, Abebe T, Zemedkun A, et al. Determinants of neonatal mortality in the neonatal intensive care unit of Dilla University Referral Hospital, Southern Ethiopia; 2019-2020; A matched, case-control study. *Heliyon*. 2022;8(9):e10389

Leal M do C, Esteves-Pereira AP, Viellas EF, Domingues RMSM, Gama SGN da. Prenatal care in the Brazilian public health services. *Rev Saúde Pública [Internet]*. 2020;54:08.

Lenoir C, Boumaïza S, Ing Lorenzini KR, Boulvain M, Desmeules JA, Rollason V. Outcomes of drug exposition during pregnancy: Analysis from a teratology information service. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Apr;247:42-48. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.01.042

Oliveira TG de, Freire PV, Moreira FT, Moraes J da SB de, Arrelaro RC, Rossi S, et al.. Apgar score and neonatal mortality in a hospital located in the southern area of São Paulo city, Brazil. *einstein (São Paulo) [Internet]*. 2012Jan;10(1):22-8

Pereira PK, Vieira CL, Santos JF de C, Lima LA, Legay LF, Lovisi GM. Avaliação de desfechos perinatais/infantis em partos de pacientes com transtornos mentais maiores de um hospital psiquiátrico do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública [Internet]*. 2014Aug;30(8):1654-66

Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. *Acta Med Port*. 2019;32(3):219-226

Ramos Filho FL, Antunes CM de F. Hypertensive Disorders: Prevalence, Perinatal Outcomes and Cesarean Section Rates in Pregnant Women Hospitalized for Delivery. *Rev Bras Ginecol Obstet [Internet]*. 2020Nov;42(11):690-6

Ratiu D, Sauter F, Gilman E, et al. Impact of Advanced Maternal Age on Maternal and Neonatal Outcomes. *In Vivo*. 2023;37(4):1694-1702

Razaz N, Cnattingius S, Persson M, et al. One-minute and five-minute Apgar scores and child developmental health at 5 years of age: a population-based cohort study in British Columbia, Canada *BMJ Open* 2019;9:e027655

Salustiano EMA, Campos JADB, Ibbidi SM, Ruano R, Zugaib M. Low Apgar scores at 5 minutes in a low risk population: maternal and obstetrical factors and postnatal outcome. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2012Sep;58(5):587–93

Shaohua Y, Bin Z, Mei L, Jingfei Z, Pingping Q, Yanping H et al. Maternal risk factors and neonatal outcomes associated with low birth weight. *Front Genet*. 2022;13:1019321

Silva AL da, Amaral AR do, Oliveira DS de, Martins L, Silva MR e, Silva JC. Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus,. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2017Jan;93(1):87–93

Subramanian A, Azcoaga-Lorenzo A, Anand A, Phillips K, Lee SI, Cockburn N, et al. Polypharmacy during pregnancy and associated risk factors: a retrospective analysis of 577 medication exposures among 1.5 million pregnancies in the UK, 2000-2019. *BMC Med*. 2023;21(1):21

Svenvik M, Brudin L, Blomberg M. Preterm Birth: A Prominent Risk Factor for Low Apgar Scores. *Biomed Res Int*. 2015;2015:978079

Tavares VB, E Souza JS, Affonso MVG, et al. Factors associated with 5-min APGAR score, death and survival in neonatal intensive care: a case-control study. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):560

Thunbo MØ, Vendelbo JH, Volqvartz T, Witte DR, Larsen A, Pedersen LH. Polypharmacy in polymorbid pregnancies and the risk of congenital malformations-A systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022;130(3):394-414

Yang C, Chen X, Zu S, He F. Retrospective analysis of risk factors for low 1-minute Apgar scores in term neonates. *Braz J Med Biol Res* [Internet]. 2019;52(12):e9093.

Yeagle KP, O'Brien JM, Curtin WM, Ural SH. Are gestational and type II diabetes mellitus associated with the Apgar scores of full-term neonates? *Int J Womens Health*. 2018 Oct 8;10:603-607

Wang Y, Tanbo T, Abyholm T, Henriksen T. The impact of advanced maternal age and parity on obstetric and perinatal outcomes in singleton gestations. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(1):31-37

TABLES AND FIGURES

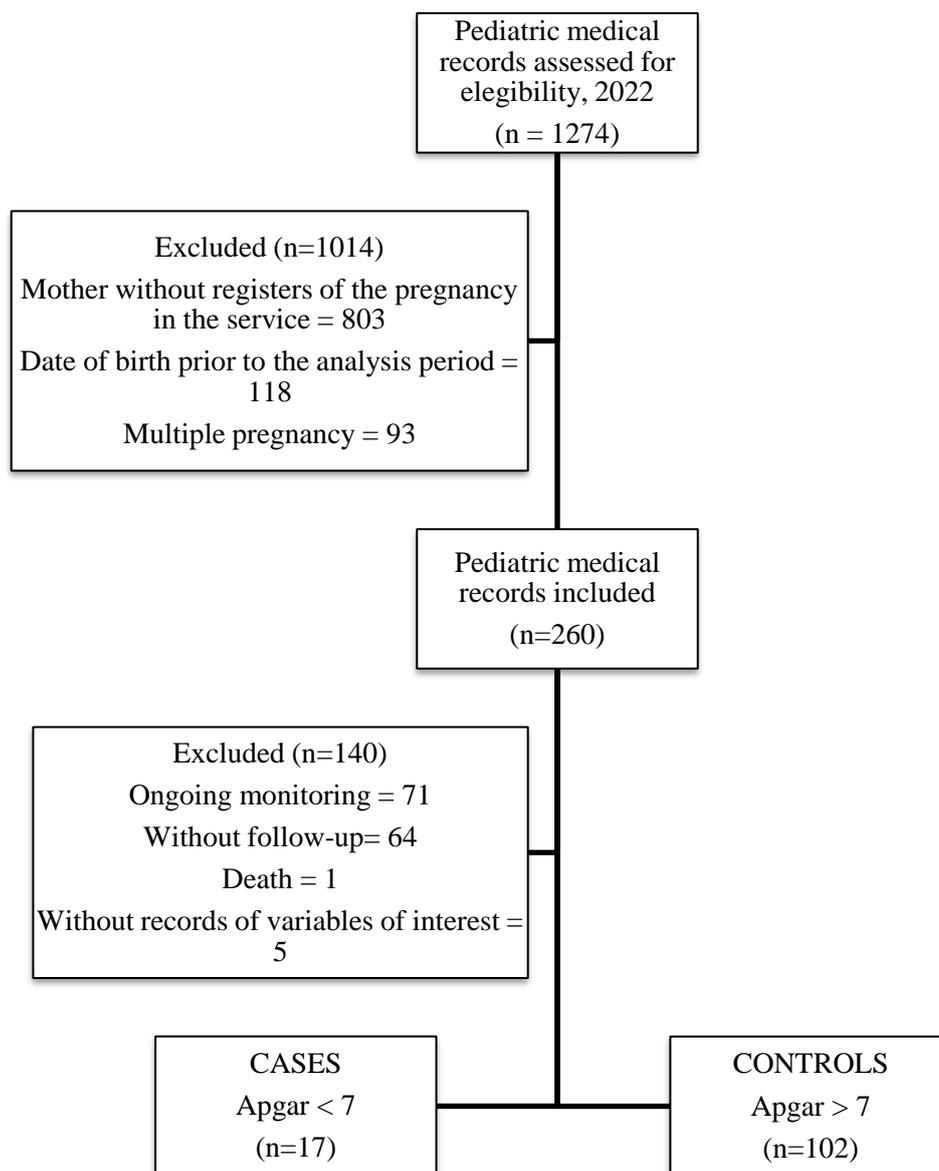
**FIGURE 1.** Flowchart: Identification and selection of cases.

TABLE I. Distribution of Apgar scores and bivariate analysis according to risk factors.

| Risk factors | Infants with Apgar ≥ 7 (n=102) | Infants with Apgar < 7 (n=17) | Bivariate analysis | |
|--|---|---------------------------------------|---------------------|----------------------|
| | | | p-value | OR (95% CI) |
| Multiparous – n (%) | 66 (64.7) | 11 (64.7) | 1.000 [§] | 1.000 (0.341-2.928) |
| Six visits or more in CEAE – n (%) | 49 (48.0) | 10 (58.9) | 0.410 [§] | 1.545 (0.546-4.376) |
| Maternal age in years – mean (SD) | 26.8 \pm 0.7 | 28.7 \pm 1.6 | 0.360 [†] | - |
| Advanced maternal age – n (%) | 19 (18.6) | 4 (23.5) | 0.636 [§] | 1.344 (0.394-4.583) |
| Previous underlying medical condition – n(%) | 42 (41.2) | 11 (64.7) | 0.071 [§] | 2.619 (0.898-7.636) |
| High risk medication – n(%) | 66 (64.7) | 14 (82.4) | 0.151 [§] | 2.545 (0.686-9.447) |
| Polypharmacy – n (%) | 12 (11.8) | 6 (35.3) | 0.012 ^{§*} | 4.091 (1.279-13.087) |
| Gestational age at delivey in weeks – mean (SD) | 36.5 \pm 0.3 | 36.1 \pm 0.7 | 0.489 [†] | - |
| Prematurity – (%) | 44 (43.1) | 9 (52.9) | 0.451 [§] | 1.483 (0.530-4.153) |

Notes: [§]Pearson Chi-square test; [†] Mann–Whitney test; CEAE, Centro Estadual de Atenção Especializada; SD, Standart Deviation; *statistical significant at p-value < 0.05

TABLE II. Distribution of Apgar scores and bivariate analysis according to postnatal outcomes

| Outcomes | Infants with Apgar ≥ 7 (n=102) | Infants with Apgar < 7 (n=17) | Bivariate analysis | |
|---|---|---------------------------------------|--------------------|------------------|
| | | | p-value | OR (95% CI) |
| Necessity of NICU – n(%) | 44 (43.1) | 11 (64.7) | 0.10 | 2.42 (0.83-7.04) |
| Low birth weight ($< 2500\text{g}$) – n(%) | 36 (35.3) | 6 (35.3) | 1.00 | 1.00 (0.34-2.93) |

Notes: NICU, Neonatal Intensive Care Unit; OR, Odds Ratio

ANEXO I

Aprovação pelo Comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
LAVRAS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Uso de medicamentos entre gestantes de alto risco e desfechos perinatais: coorte retrospectiva

Pesquisador: Stela Márcia Pereira Dourado

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 65578622.0.0000.5148

Instituição Proponente: Universidade Federal de Lavras

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.301.181

Apresentação do Projeto:

A atenção de qualidade no pré-natal e puerpério, com a premissa de favorecer o nascimento saudável, com menor impacto negativo possível para a saúde materna e fetal é um desafio para os gestores e profissionais da saúde. Dentre os aspectos de relevância durante a gestação está o consumo de medicamentos. A literatura nacional e internacional tem demonstrado que a maioria das mulheres consome ao menos um medicamento ao longo da gravidez e que o consumo de fármacos neste grupo tem aumentado. Destaca-se que o consumo indiscriminado de medicamentos está entre os fatores de risco para a morbimortalidade materna, bem como para desfechos perinatais adversos. Este projeto de pesquisa tem como objetivo analisar o perfil de utilização de medicamentos por gestantes de alto risco atendidas em um Centro Estadual de Atenção Especializada (CEAE) e avaliar possíveis associações com desfechos perinatais adversos. Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva realizado com gestantes atendidas em um CEAE, por meio da análise de prontuários médicos de atendimentos dos setores de Gestação de Alto Risco e Pediatria do referido Centro, finalizados entre os anos de 2015 e 2021. Serão ainda avaliados os prontuários dos neonatos que também tenham sido referenciados para atendimento neste serviço de saúde no mesmo período. No que se refere aos dados das gestantes serão coletadas as seguintes variáveis: idade, grau de escolaridade, doenças de base, peso, paridade ao início do acompanhamento, número de consultas no CEAE, tipo de parto e perfil de utilização de medicamentos. As variáveis coletadas dos prontuários pediátricos serão: sexo, data de

Endereço: Campus Universitário Cx Postal 3037
 Bairro: PRP/COEP CEP: 37.200-900
 UF: MG Município: LAVRAS E-mail: coep.nitec@ufla.br
 Telefone: (35)3829-5182

Página 01 de 08

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
LAVRAS

Continuação do Parecer: 5.301.181

| | | | | |
|---|-----------------------------|------------------------|--------------------|--------|
| Outros | Comentarios_Eticos2.pdf | 18/03/2022 13:39:58 | Clara Gavião Prado | Aceito |
| Outros | declaracao_manipulacao.pdf | 18/03/2022 13:38:40 | Clara Gavião Prado | Aceito |
| Recurso Anexado pelo Pesquisador | Carta_Resposta.pdf | 18/03/2022 13:34:59 | Clara Gavião Prado | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura | Projeto_2.pdf | 18/03/2022 13:34:21 | Clara Gavião Prado | Aceito |
| Investigador | | | | |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_dispena2.pdf | 18/03/2022 13:34:08 | Clara Gavião Prado | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | declaracao_autorizacao2.pdf | 18/03/2022 13:33:38 | Clara Gavião Prado | Aceito |
| Folha de Rosto | folha_de_rosto.pdf | 02/02/2022 12:04:52 | Clara Gavião Prado | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura | projeto_gestantes.pdf | 02/02/2022 10:58:40 | Clara Gavião Prado | Aceito |
| Investigador | | | | |
| Outros | declaracao_autorizacao.pdf | 02/02/2022 09:27:30 | Clara Gavião Prado | Aceito |
| Outros | declaracao_TCOD.pdf | 02/02/2022 09:26:35 | Clara Gavião Prado | Aceito |
| Outros | comentarios.pdf | 02/02/2022 09:25:14 | Clara Gavião Prado | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | declaracao_2.pdf | 02/02/2022 09:22:19 | Clara Gavião Prado | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_dispena.pdf | 02/02/2022 09:21:59 | Clara Gavião Prado | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | declaracao_01_02.pdf | 02/02/2022 09:21:25 | Clara Gavião Prado | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Campus Universitário Cx Postal 3037
 Bairro: PRP/COEP CEP: 37.200-900
 UF: MG Município: LAVRAS E-mail: coep.nitec@ufla.br
 Telefone: (35)3829-5182

Página 07 de 08

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
LAVRAS



Continuação do Parecer: 9.301.181

LAVRAS, 21 de Março de 2022

Assinado por:
ALCINÉIA DE LEMOS SOUZA RAMOS
(Coordenador(a))

Endereço: Campus Universitário Cx Postal 3037
Bairro: PRP/COEP CEP: 37.200-900
UF: MG Município: LAVRAS E-mail: coep.nitec@ufal.br
Telefone: (35)3829-5182

Página 06 de 08