

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara

Naiana Fernandes Silva

## **Atenção Farmacêutica em gestantes**

Araraquara-SP  
2013

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara

Naiana Fernandes Silva

## **Atenção Farmacêutica em gestantes.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Araraquara, da Universidade Estadual Paulista para obtenção do grau de Farmacêutica-Bioquímica

**Orientador:** Prof. Dr. Jean Leandro dos Santos

Araraquara-SP  
2013

## Dedicatória

Aos meus pais pelo amor e por me mostrarem a importância das realizações mesmo em momentos difíceis, com toda sua compreensão e incentivo. As minhas irmãs por sempre serem solícitas e companheiras e pelas risadas e alegrias da minha sobrinha. A todos aqueles que estiveram me apoiando por palavras ou pensamentos.

## Agradecimento

Ao Professor Doutor Jean Leandro dos Santos pelos ensinamentos, paciência e pelos incentivos. Aos meus amigos que estiveram juntos nessa caminhada dividindo os momentos mostrando com leveza a importância do companheirismo e da cumplicidade.

## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>2. OBJETIVO</b> .....	10
<b>3. JUSTIFICATIVA</b> .....	11
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	12
<b>5. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	13
5.1. Gestação.....	13
5.1.1. Fisiologia da gestação .....	14
5.1.1.1. Distúrbios hipertensivos gestacionais .....	21
5.1.1.2. Diabetes mellitus gestacional (DMG) .....	22
5.1.1.3. Náuseas e vômitos .....	24
5.1.1.4. Pirose e refluxo gastroesofágico.....	25
5.1.1.5. Constipação intestinal.....	26
5.1.1.6. Dores posicionais.....	27
5.1.1.7. Deficiências nutricionais .....	28
5.2. Saúde Pública em gestantes .....	29
5.3. Atenção farmacêutica na gestação .....	34
5.4. Uso de medicamentos na gestação .....	39
5.4.1. Automedicação na gestação.....	45
5.4.2. Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP).....	50
5.4.3. Medicamentos não isentos de prescrição.....	56
5.4.4. Tratamentos não medicamentosos e terapias alternativas complementares. ....	59
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	68
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	69
<b>APÊNDICE – CASOS CLÍNICOS</b> .....	90

## RESUMO

A Atenção Farmacêutica é uma prática crescente no Brasil, assim como no cenário internacional. O princípio de promoção a saúde e atenção primária, preconizados no fim da década de 70, vem de encontro com essa atuação do farmacêutico, a fim de promover uma melhoria na qualidade de vida do paciente. Nesse âmbito é de extrema importância monitorar a farmacoterapia da gestante, já que são poucos os fármacos relativamente testados quanto à eficácia e a segurança para esse grupo específico. O aparecimento de novos fármacos que não tenham informações completas e totalmente confiáveis no que se refere a segurança para a gestante tem aumentado. Pelo potencial risco que o feto e o neonato podem sofrer durante a exposição ao fármaco, as dificuldades éticas e metodológicas dos estudos e ensaios clínicos são uma problemática. Analisando publicações e trabalhos que tiveram como foco a atenção farmacêutica em gestantes, objetiva-se conseguir informações importantes para que durante a gravidez o uso de medicamentos seja cada vez mais racional e que a prescrição seja feita de forma criteriosa, privilegiando medidas não farmacológicas quando possível.

Palavras chave: Atenção Farmacêutica. Promoção a saúde. Gestantes. Medicamentos na gestação.

## **ABSTRACT**

The Pharmaceutical Care is a growing practice in Brazil, as well as on the international scene. The principle of health promotion and primary care, preconized at the end of the 70s, is in line with this role of the pharmacist in order to promote a better quality of life for patients. In this context, it is of utmost importance to monitor pharmacotherapy for pregnant women, since they are relatively few drugs tested for efficacy and safety for this specific group. The development of new drugs that have not completely reliable and full information with regard to safety for pregnant women has increased. The potential risk to the fetus and the neonate may suffer during drug exposure, the difficulties of ethical and methodological studies and clinical trials are an issue. Analyzing work and publications that have focused pharmaceutical care in pregnant women the objective is to get important information to that during pregnancy the use of drugs is increasingly rational and that the prescription is made and judicious way, favoring nonpharmacological measures when possible.

Keywords: Pharmaceutical Care. Health promotion. Pregnant. Drugs during pregnancy

## 1. INTRODUÇÃO

A sociedade vem desenvolvendo progressivamente uma maior preocupação e compreensão com a redução de riscos associados à vida humana. Dentro desse contexto, gestantes e lactantes tem uma responsabilidade social, moral e ética em gerir e nutrir o neonato com o menor risco possível (MCDONALD; AMIR; DAVEY, 2011).

A ponderação de riscos e benefícios durante qualquer intervenção na gestação leva em conta o binômio mãe-feto, sendo dois organismos a serem considerados. Desde a descoberta do possível potencial teratogênico atrelado aos medicamentos, com a tragédia da talidomida, as mulheres foram alertadas intensamente sobre a importância de se manterem saudáveis e evitar que agentes viáveis sejam transferidos da mãe para o bebê (KNAAK, 2010).

A alteração fisiológica do corpo materno gera manifestações clínicas próprias da gravidez, como distúrbios gastrointestinais (náusea, vômito, pirose e refluxo gastresofágico), alteração da resistência imunológica (infecções), alterações vasculares (dores, inchaço, hipertensão) e desregulação hormonal (diabetes).

As políticas públicas voltadas à saúde da mulher surgiram com o processo de urbanização, alterando tanto a percepção social sobre o conceito saúde, quanto à infraestrutura e composição do modelo de saúde. Ao mesmo tempo em que a saúde deixava de ser vista apenas como um processo da cura do indivíduo doente era agregado ao seu conceito um novo paradigma biossocial como a prevenção de doenças, manutenção da saúde e do bem estar (SAYD, 1998,).

Nesse contexto a assistência farmacêutica fez parte da promoção e atenção à saúde no SUS (FUNCHAL-WITZEL, 2009). A sua definição abrangente englobou os conceitos de atenção farmacêutica dentro de um ciclo de planejamento que delimita



o papel do farmacêutico nesse novo sistema de saúde (PEREIRA; FREITAS, 2008, p.605).

O medicamento tem um papel fundamental na sociedade atual, sendo destacado por propiciar a manutenção do bem estar físico e mental do ser humano (COIMBRA, 2004). Os erros relacionados à medicação são 25 % dos problemas relacionados à saúde no mundo, sendo que mais de 50 % de todos os medicamentos são incorretamente prescritos, dispensados e vendidos (OMS, 2010).

O uso de medicamentos durante a gestação traz inquietudes por parte dos profissionais da área da saúde e pela sociedade. As dificuldades éticas e metodológicas relacionadas à segurança e eficácia dos fármacos para esse grupo populacional é uma problemática. O crescimento na produção de novos fármacos não é acompanhado de informações confiáveis para a gestante e o conceito (WANNMACHER, 2010, p.1146).

As alterações fisiológicas durante a gestação modificam a farmacocinética e a farmacodinâmica de muitos medicamentos, sendo assim o tratamento das enfermidades deve ser cauteloso por parte dos profissionais da saúde e pela mãe, privilegiando as ações não farmacológicas quando possível (MCCARTER-SPAULDING, 2005, p.10).

O profissional farmacêutico tem papel fundamental no processo já que ele detém o conhecimento específico dos medicamentos podendo auxiliar a adesão ao tratamento do paciente e contribuir para a avaliação do risco-benefício da terapia medicamentosa. Durante a gestação a atenção farmacêutica ajuda a garantir a segurança em relação ao potencial teratogênico do uso de medicamentos e fornece educação a gestante no tratamento prescrito (BURKEY, HOLMES, 2013, p.247).

## **2. OBJETIVO**

Analisar as publicações e trabalhos científicos da literatura pautados na atenção farmacêutica para gestantes, a fim de que se consiga informações para que o uso de medicamentos seja cada vez mais racional.

### **3. JUSTIFICATIVA**

Pela ausência de dados e a falta de estudos que descrevem e qualificam os riscos da utilização de muitos fármacos durante a gestação e lactação, o trabalho preconiza exaltar a atuação do farmacêutico na promoção da saúde e a importância da Atenção Farmacêutica para esse grupo específico.

#### **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

O material estudado foi obtido através de pesquisas não sistemáticas realizadas em bases de dados PubMed, Medscape, Medline, Clinical Pharmacology; documentos institucionais internacionais e nacionais; livros; consensos e diretrizes.

Os artigos e trabalhos de pesquisa datados a partir dos anos 2000 em diante, foram analisados criticamente e as informações duvidosas ou obtidas em fontes não indexadas não foram utilizados neste trabalho. As informações obtidas foram separadas de acordo com o conteúdo temático proposto no trabalho.

## 5. REVISÃO DA LITERATURA

### 5.1. Gestação

Fisiologicamente a gestação tem início na fertilização. Após a fecundação inicia-se a divisão celular, o óvulo se torna zigoto sendo transportado até o útero. São nos primeiros quatro a cinco dias, quando o zigoto atinge cerca de 100 células que ele é denominado blastocisto (HUPPERT, 2008).

Esse blastocisto se aloja no útero e vai sendo nutrido para seu desenvolvimento. Segundo Sachdeva e colaboradores (2009), a partir do momento da implantação do blastocisto na parede do útero, até aproximadamente oito semanas da gestação ele é denominado embrião.

O desenvolvimento embrionário é rápido, porém muito importante, porque durante esse período que as células especializadas começam a formar os órgãos vitais, ossos, sistemas sanguíneo, nervoso e muscular. Após a oitava semana da gravidez, o embrião se torna feto, ele tem cerca 2,4 cm de comprimento e a maioria dos órgãos internos formados. Também se evidencia a formação dos órgãos externos, olhos, nariz, boca e ouvidos (FARLEY; DUDLEY, 2009)

Cunningham e colaboradores (2001) relatam que a duração da gestação é de aproximadamente 280 dias, o que corresponde a 40 semanas (os respectivos nove meses), podendo ser estendido até o primeiro dia de menstruação após o nascimento do neonato.

### 5.1.1. Fisiologia da gestação

O desenvolvimento placentário ocorre aproximadamente a partir do 16º dia da gestação até o parto, sendo a placenta responsável pelo fornecimento de nutrientes e oxigênio provenientes do sangue materno para o feto. Também proporciona a difusão dos produtos de excreção do feto para a mãe (CROSS; HU, 2010).

A placenta é uma densa camada membranosa oferecendo uma limitação na distribuição de fármacos e outros agentes (ENDRES et al., 2006). Sendo assim, a transferência que acontece na placenta entre mãe-feto de agentes xenofóbicos é através da difusão passiva e transportadores ativos (WLOCH et al., 2009).

Durante décadas foram atribuídas à placenta as funções de proteção e de barreira entre os agentes externos ao feto, mas a placenta também possui a capacidade de metabolizar xenobióticos podendo assumir o papel de um local de armazenamento desses agentes químicos (HENRY, CROWTHER, 2000).

Lamarca e Rosen (2008) relatam que além da formação da placenta, a fisiologia da mulher é completamente alterada. Todos os sistemas possuem adaptações à formação do novo conceito o que tem diversas aplicações clínicas.

Ueland e Metcalfe (1975) constatou que a farmacocinética de medicamentos para gestantes é alterada. A absorção (motilidade intestinal diminuída e tempo de esvaziamento gástrico aumentado), distribuição (aumento de volume do sangue materno, aumento da massa corporal e diminuição da ligação da proteína do plasma), metabolismo (nível de albumina reduzido) e excreção (aumento da taxa de filtração glomerular e um aumento do fluxo de sangue renal) dos fármacos mudam (BOSKOVIC; KOREN, 2009).

Sendo essas alterações uma consequência do aumento de 30 a 50 % do volume plasmático, débito cardíaco e da filtração glomerular do organismo da gestante, esses eventos têm início a partir da 6ª semana da gestação permanecendo até a 30ª semana (Figura 1) (SACHDEVA; PATEL; PATEL, 2009, p.3).

Figura 1- Resumo das alterações fisiológicas da gestante



Fonte: adaptado de CRAGAN et al., 2006, p.130

O ganho de peso durante a gestação é variável sendo dependente do estado nutricional da mulher pré-gestacional. O Ministério da Saúde preconiza a avaliação nutricional na primeira consulta pré-natal e no seu monitoramento durante toda a gestação. O estado nutricional é analisado segundo a classificação do índice de massa corporal (IMC). Com base no IMC obtido é possível acompanhar o ganho de peso ideal da gestante até o final da gravidez (Tabela 1) (MS, 2012).

Além disso, podem ocorrer alterações nas dimensões do corpo da mulher durante a gestação, sendo as mais recorrentes nos pés e nos seios. As principais mudanças que acometem os pés da gestante são: aumento do comprimento, largura, volume e a redução da altura do arco plantar (TSUNG et al., 2003, p.517). Podendo essas alterações serem atribuídas ao acúmulo de líquido que ocorre durante a gestação, o ganho de massa corporal e a frouxidão ligamentar (ALBINO et al., 2011, p.165)

A retenção de líquidos tem uma prevalência em 80% das gestantes, sendo mais notável nas últimas oito semanas gestacionais (BORG-STEIN; DUGAN, 2007, p.460). Outra possível causa do inchaço é a pressão exercida sobre os capilares dos membros inferiores pela ação gravitacional e a compressão da veia cava inferior pelo útero gravídico (RITCHIE, 2003, p.457).

O aumento na produção hormonal relacionada à gestação tem ação direta com a musculatura. Nesse caso a frouxidão do ligamento se dá pela ação dos hormônios: progesterona, estrógeno, cortisol e principalmente pela relaxina, que favorece o acréscimo da mobilidade articular (MARNACH et al., 2003, p.331).

Em gestantes a relaxina atua estimulando a expressão da colagenase e a síntese de colágeno, que vai agir principalmente na remodelação do tecido conjuntivo da pelve, impedindo a contratilidade uterina. O corpo lúteo é responsável pela sua produção estando presente também durante o ciclo menstrual (SCHAUBERGER et al., 1996, p.667).

Essa alteração anatômica do pé causa muito desconforto nas gestantes, ela é mais acentuada em gestantes que estão no sobrepeso e obesas, mas nota-se que raramente essa deformação se prolonga pelo período pós-gestacional (GIJON-



NOGUERON et al., 2013, p.314). O cuidado maior é para gestantes que possuem Diabetes Mellitus ou que a desenvolveu durante a gestação. Em decorrência das complicações clínicas que estão associadas ao pé diabético (HANNEMANN et al., 2002, p.311).

Tabela 1 – Ganho de peso recomendado durante a gestação segundo o estado nutricional inicial da gestante.

IMC pré-gestacional	Recomendação de ganho de peso no primeiro trimestre gestacional em Kg	Recomendação de ganho de peso no segundo e terceiro trimestre (média em kg por semana).	Ganho de peso total em Kg
Baixo peso (<18,5 kg / m <sup>2</sup> )	0,5 – 2,0	0,51 (0,44-0,58)	12,5-18,0
Peso normal (18,5-24,9 kg / m <sup>2</sup> )	0,5 – 2,0	0,42 (0,35-0,50)	11,5-16,0
Sobrepeso (25,0-29,9 kg / m <sup>2</sup> )	0,5 – 2,0	0,28 (0,23-0,33)	7,0-11,5
Obeso (≥ 30,0 kg / m <sup>2</sup> )	0,5 – 2,0	0,22 (,17-0,27)	5,0-9,0

Fonte: Adaptado de Institute of Medicine (EUA) e National Research Council (EUA) Comissão para reexaminar IOM Gravidez Diretrizes peso; Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Washington (DC): National Academies Press (EUA) (2009).

Já as alterações nos seios ocorrem principalmente pelas alterações hormonais e a produção do leite materno. Os principais hormônios produzidos durante a

gestação que apresentam relação direta com o aumento dos seios são: estrógeno; prolactina; hormônio de crescimento; glicocorticoides adrenais; insulina e a progesterona (FIELDS; DEMERATE, 2012)

Durante toda a gestação o aumento do aporte de estrogênio produzido pela placenta, faz com que os ductos das mamas cresçam e se ramifiquem. No desenvolvimento final dos seios a progesterona ocasionará o crescimento adicional dos lóbulos mamários, com a multiplicação e maturação dos alvéolos (TUCKER, 2000,).

A prolactina, secretada pela hipófise anterior materna, tem sua concentração sérica aumentada a partir da quinta semana gestacional até o parto (FREEMAN, et al.,2000, p.1524). A somatomotropina coriônica humana, produzida pela placenta, tem propriedades lactogênicas auxiliando na função da prolactina na secreção do leite materno (FORSYTH, 1986).

O colostro humano é definido como o primeiro produto da secreção láctea da nutriz, sendo produzido até o sétimo dia após o parto (MS, 1993). Sua composição é mais proteica e menos lipídica que o leite maduro. O leite humano possui numerosos fatores imunológicos que protegem a criança contra infecções (IgA, gM e IgG, macrófagos, neutrófilos, linfócitos B e T, lactoferrina, lisosima) (MS,2009). Novak e colaboradores (2000) chegaram à conclusão que os microrganismos presentes nesse leite primário funcionam como um potencial probiótico para o feto.

A pele da gestante também está mais exposta a mudanças fisiológicas e patológicas. A hiperpigmentação localizada denominada melasma (cloasma, máscara ou pano gravídico) (Figura 2) ocorre primariamente na face, pescoço e antebraços, considerada a alteração pigmentária cutânea mais comum e mais visível

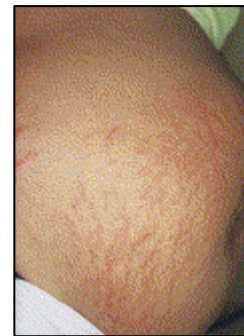
durante a gravidez, tem uma alta prevalência, podendo atingir em até 90% das gestantes (MUZAFFAR; HUSSAIN; HAROON, 1998, p.429). A maior produção de melanócitos e uma alta estimulação hormonal são fatores responsáveis pela pigmentação exacerbada durante o período gestacional (MARTIN; LEAL-KHOURI, 2007, p.357).

Figura 2 – Melasma facial



Fonte: KROUMPOUZOS; COHEN, 2001.

Figura 3 – Estrias abdominais



Fonte: KROUMPOUZOS; COHEN, 2001.

O aumento dos níveis de estrógeno, progesterona e do hormônio melanocítico estimulante (MSH), foram implicados na origem da hiperpigmentação (ALVES; NOGUEIRA; VARELLA, 2005, p.180). A elevação do nível de MSH na gestação ocorre no terceiro trimestre gestacional. Já os níveis de estrógeno e progesterona, aumentam a partir da oitava semana de gestação e começam a diminuir a partir da trigésima semana, padrão que é compatível com a evolução da hiperpigmentação (MARTIN; LEAL-KHOURI, 2007, p.357).

As alterações no tecido conjuntivo, como as estrias (figura 3), se dão principalmente ao aumento de peso na região abdominal e o aumento dos seios, devida à gestação, sendo mais comum em gestantes com sobrepeso e obesas. Aparentemente elas se relacionam à distensão dos tecidos e à atividade adrenocortical e estrogênica (ALVES; NOGUEIRA; VARELLA, 2005, p.181).

O ciclo gravídico é um período em que as mudanças e novas experiências são exclusivas do sexo feminino, a produção hormonal da gravidez tem o efeito direto na regulação do sono (D'ALMEIDA et al.,2010). Algumas gestantes notam um maior cansaço e aumento no sono no início da gestação, há também gestantes que relatam a diminuição na sonolência e desconforto ao dormir, estando mais presentes no terceiro trimestre, em que o aumento de peso e a anatomia da barriga estão relacionados (LOPES et al.,2004).

Já os fatores de alterações comportamentais e psicológicas, estão relacionados com as alterações hormonais do organismo gestacional. A flutuação do humor e também a realidade social dessa gestante e aos seus questionamentos dessa nova condição de vida, que é ser mãe, influenciam no processo (LEE, 2008). Porque por mais que ajam alterações no eixo hipotálamo-pituitária-gonadal eles são modulados pela ativação induzida do estresse/humor/ansiedade externos. Os efeitos dos esteróides reprodutivos no cérebro são altamente dependentes do contexto psicológico em que a gestante se encontra (STEINER, 2005). O fato de a gestação ser planejada e desejada auxilia na diminuição desses possíveis efeitos, assim como a aceitação e apoio familiar (SILVIA; TONETE, 2006).

Segundo Henderson (2011) a influência de cada alteração fisiológica ocorrida nos diferentes sistemas corporais, tem relação direta com as manifestações clínicas próprias da gestação. Quando a gestação é múltipla (mais de um feto) as alterações são ainda mais drásticas (BRENT, 2001). Essas mudanças fisiológicas se iniciam nas primeiras semanas da gestação, mas são mais proeminentes no terceiro trimestre da gravidez (KOREN, 2001).

Os sintomas menores que mais afetam as gestantes, devido essas alterações são: náuseas e vômitos; pirose e refluxo gastresofágico; constipação intestinal; dores posicionais; deficiências nutricionais, entre outros.

A fisiologia alterada da gestante também pode ocasionar o aparecimento de doenças como a diabetes mellitus gestacional (DGM) e a hipertensão arterial gestacional (HAG).

#### **5.1.1.1. Distúrbios hipertensivos gestacionais**

Os distúrbios hipertensivos da gravidez se apresentam como a terceira causa de morte materna no mundo (VALADARES NETO ET al., 2000, p.544) sendo que no Brasil são considerados a principal causa de morte materna (MS, 2010).

A doença hipertensiva específica da gravidez está associada a manifestações próprias da gestação acometendo principalmente primigestas. Pode ser classificada em cinco tipos principais: hipertensão arterial gestacional; pré-eclâmpsia; eclâmpsia; pré-eclâmpsia superposta à hipertensão sistêmica crônica (HSC) e hipertensão crônica (THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) AND EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION (ESH), 2007, P.1153).

Segundo a Sociedade Brasileira de hipertensão (SBH) (2010), A hipertensão arterial gestacional (HAG) é determinada pela aparição de hipertensão arterial após a vigésima semana gestacional, sem proteinúria, podendo se normalizar após o parto.

Já o aparecimento de hipertensão, edema e proteinúria (> 300 mg/24h) durante o período gravídico é denominada de pré-eclâmpsia, que pode evoluir para a eclâmpsia, que seria a manifestação desses fatores adicionada a presença de convulsões e coma. A pré-eclâmpsia superposta à hipertensão sistêmica crônica é

definida “pela elevação aguda da pressão arterial à qual se agregam proteinúria, trombocitopenia ou anormalidades da função hepática, em gestantes portadoras de hipertensão arterial crônica...” (SBH, 2010, p.57).

A hipertensão arterial sistêmica crônica é definida pela hipertensão registrada anteriormente a 20ª semana do período gestacional ou que se estende até doze semanas após o parto (SBH, 2010, p.58).

Seu tratamento pode ser variável (Tabela 2) sendo o foco a, sobrevivência e segurança tanto da mãe quanto do feto. Os fármacos de preferencias são metildopa, betabloqueadores e vasodilatadores (WANNMACHER, 2004).

#### **5.1.1.2. Diabetes mellitus gestacional (DMG)**

A diabetes mellitus gestacional é definida pela American Diabetes Association (ADA) como:

“(...) qualquer grau de intolerância à glicose com o aparecimento ou reconhecimento inicial durante a gravidez. Não se exclui a possibilidade de que a intolerância à glicose pode ter começado anteriormente ou concomitantemente a gestação”.

Sendo sua descoberta durante a gravidez, podendo persistir até após o parto (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD), 2009 p.144). Com a gestação alguns fatores fisiológicos como: a elevação dos níveis de hormônios contra reguladores de insulina; o estresse fisiológico e fatores preexistentes estão atrelados com a patologia.

O hormônio lactogênico placentário assim como o cortisol, estrógeno, progesterona e prolactina estão relacionados à resistência à insulina durante a gestação (BASSO et al., 2007, p.254). A prevalência acomete de 3 a 7 % das

gestações mundiais e no Brasil estima-se, dependendo do método utilizado para o diagnóstico, de 2,4 a 7,2 % de incidência (BERTOLUCI; ZANELA, 2011, p.158).

A hiperglicemia materna traz consequências para o feto (hiperglicemia e hiperinsulinemia) favorecendo a macrosomia (neonato com peso de nascimento superior a 4.000g - 4.500g), crescimento fetal alterado, distúrbios respiratórios, policitemia entre outros fatores. As complicações tendem a ser agravar devido ao descontrole insulinêmico (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF), 2009, p.8).

A medicação utilizada no tratamento dessas doenças crônicas pode ser variável (Tabela 2), mas necessitam principalmente de repouso, já que são consideradas gestações de alto risco (MS, 2010). A gestação de alto risco é definida como “(...) aquela na qual a vida ou a saúde da mãe e/ou feto tem maiores chances de ser atingida por complicações que a média das gestações.” (CALDEYRO-BARCIA, 1973). Em algumas situações de severidade a internação se faz necessária já que são condições intimamente ligadas a morbimortalidade materna e perinatal (SBH, 2010).

Tabela 2– Terapia anti-hipertensiva e hipoglicêmica na gestação

<b>Medicação</b>	<b>Classe</b>	<b>Classificação FDA</b>	<b>Comentário</b>
$\alpha$ - Metildopa	Inibidor $\beta$ - adrenérgico central	B	Mais comumente usada e com mais experiência.
Labetolol	$\alpha$ e $\beta$ Bloqueador adrenérgico	C	Contra indicado: em pacientes com asma, ICC* e precaução em pacientes diabéticas.

Nifedipina	Bloqueador do canal de cálcio	C	Bom efeito hipotensor
Furosemida	Diurético de alça	C	Associado a diminuição do volume plasmático, contra indicado na pré-eclâmpsia
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina	D	Contra indicado na gestação
Insulina NPH	Insulina humana de ação intermediária.	B	Só deve ser indicado quando não houver melhora com tratamento não medicamentoso.**

---

\*ICC: insuficiência cardíaca coronariana.

\*\* Modificação da dieta 1800 a 2200 calorias diárias totais (50% carboidratos, 30-35% lipídios, 15-20% de proteínas) e exercícios físicos controlados.

Fonte: adaptado de BERTOLUCI; ZANELA, 2011.

### 5.1.1.3. Náuseas e vômitos

As alterações fisiológicas que justificam a alta incidência náuseas e vômitos durante todo período gestacional, ocorre pelos efeitos hormonais do estrogênio e progesterona, que tem os seus níveis alterados pela sua produção placentária. Eles modificam o tônus da musculatura lisa fazendo com que os alimentos permaneçam por mais tempo no estômago e o esfíncter inferior do esôfago tende a relaxar-se, permitindo o refluxo do conteúdo estomacal para o esôfago (BROUSSARD, 1998). Há também uma alteração estomacal levando a diminuição do pH do conteúdo gástrico (FREDERIKSEN, 2001).



Um estudo realizado com 2731 mulheres em três diferentes períodos gestacionais (início da gravidez, início do terceiro trimestre e de quatro a seis semanas após o parto) demonstrou que 95% das entrevistadas relataram ter sofrido com algum dos eventos (NAUMANN, 2012)

Lacasse e Bérard (2008) afirma que são sintomas normalmente associados ao período de descoberta da gestação, sendo assim aceitos como normais, mas são queixas que causam desconforto e mudanças na qualidade de vida da paciente. A durabilidade é até a 20ª semana da gestação, apresentando na maioria das vezes um período limitado (MATTHEWS, 2010).

Segundo Sherman e Flaxman (2002) os eventos têm início a partir da quinta semana após o último período menstrual, o pico entre a 8ª e a 12ª semana e a resolução entre a 16ª e a 18ª semana. Após esse período aproximadamente 5% das mulheres apresentam sintomas de náusea e vômito durante toda a gestação.

#### **5.1.1.4. Pirose e refluxo gastroesofágico**

Richter (2005) classificou a pirose como característica por sensação de queimação estomacal e azia. Bhavadharini (2011) relata que as alterações na fisiologia e anatomia da gestante estão relacionados com esses sintomas, a diminuição da pressão do esfíncter inferior do esôfago, o aumento secundário da pressão intra-abdominal, alargamento do útero e alterações no trânsito gastrointestinal foram ligados a patogênese do refluxo gastroesofágico durante a gravidez.

A prevalência dos sintomas pode chegar a 50% das gestantes, sendo que 25% relataram sentir pirose durante toda a gravidez (RODRIGUEZ; BOHLIN; LINDMARK

2001). Em sua maioria os sintomas tendem a se resolver após o parto (RICHTER, 2003).

Marrero e colaboradores (1992) realizaram um estudo em que 52% dos sintomas começaram no primeiro trimestre e continuaram no segundo trimestre, com apenas 8% de sintomas com início no terceiro trimestre.

Em contra partida foram desenvolvidas pesquisas que relacionaram o aumento da idade gestacional com a severidade e frequência. Um estudo realizado com 400 mulheres obteve como resultado a ocorrência dos incidentes em todos os períodos gestacionais. Porém a incidência no segundo e terceiro trimestre foram maiores (BHAVADHARINI, 2011).

Independentemente do tempo de latência, a evidência clínica sugere que a presença de condições gastrointestinais pré-existent, agravam os sintomas de pirose e do refluxo ácido durante a gravidez e esses fatores também contribuem para a ocorrência de náuseas e vômitos nesse período (LACASSE et al., 2008).

#### **5.1.1.5. Constipação intestinal**

Quando se pesquisa a fisiopatologia da constipação funcional, pode-se encontrar multi fatores não elucidando um mecanismo de ação claro. A ocorrência durante a gestação também pode estar relacionada aos níveis progressivamente crescentes de progesterona e estrogênio (WEST et al., 1992; BONAPACE; FISHER, 1998; MÜLLER-LISSNER et al., 2005). Na gravidez também ocorrem alterações anatômicas no trato gastrointestinal (BURTI et al., 2006). A dieta nutricional da gestante também pode ser um fator que influencia essa queixa, em um estudo foi relatado que mulheres grávidas que ingerem menos fibras do que as que

são recomendadas para o período, apresentam correlação positiva com a constipação intestinal (BUSS et al., 2009, p.1392)

Estimou-se que aproximadamente 11% a 38% de mulheres grávidas apresentam o sintoma de constipação intestinal (JEWELL, 2001). O fenômeno da constipação foi descrito como os movimentos intestinais pouco frequentes ou evacuação difícil (WEST; WARREN; CUTTS, 1992, p.793). Alguns medicamentos comumente receitados e utilizados na gestação (ferro e cálcio) podem contribuir para desregularização do trânsito intestinal (LONGO et al., 2010, p.83).

Com o aumento da idade gestacional, a ampliação do útero pode afetar anatomicamente o intestino diminuindo o movimento fecal (CULLEN; O'DONOGHUE, 2007). É importante notar que a constipação afeta negativamente a vida dos pacientes, é segunda a queixa gastrointestinal mais comum na gravidez, só perde pra náuseas (TROTIER; EREBARA; BOZZO, 2012, p.836).

Ensaio clínico randomizado realizado com 103 gestantes demonstrou que a constipação está presente durante todos os trimestres e também três meses após o parto. Os índices foram 24% (intervalo de confiança de 95% [IC] % 16-33), 26% (95% CI 17-38%), 16% (95% CI 8-26%), e 24% (95% IC pós-parto 13-36%), respectivamente (BRADLEY et al., 2007).

#### **5.1.1.6. Dores posicionais**

As dores posicionais ocasionadas pelo aumento de peso e por conta das alterações anatômicas são modificações que fazem parte da fisiopatologia das gestantes (OKANISHI et al., 2012, p.856). Ueland e Metcalfe em 1975 documentaram em sua pesquisa relatos de queixas de dores posicionais por gestantes. Por estarem relacionadas ao aumento de tamanho e massa corporal do

feto são queixas que estão mais presentes no terceiro trimestre da gestação (HANSEN et al., 1999, p.111).

#### **5.1.1.7. Deficiências nutricionais**

Quando se trata da fisiologia da gestação há um fator de suma importância que é a deficiência de micronutrientes causada pela própria gestação. O aporte de ferro, folato e outras vitaminas é aumentado pela formação do concepto (SULTANA et al., 2011). O aumento de volume plasmático altera as concentrações circulantes de proteínas e diminuem suas ligações com os micronutrientes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007, p.38).

Um ensaio randomizado controlado examinou o estado nutricional de gestantes durante todo o período da gestação, comparando a quantidade de água extracelular, água corporal total e a variação percentual do volume plasmático com a suplementação de micronutrientes. Foi constatado um aumento do IMC associado a uma maior quantidade de água extracelular e corporal total no início da gravidez. Entre a 20<sup>a</sup> e a 30<sup>a</sup> semana o volume plasmático é que foi responsável pela alteração do IMC (GERNAND et al, 2012, p.1112).

A necessidade de aumentar o nível desses micronutrientes está relacionado à expansão da massa eritrocitária, crescimento e desenvolvimento cerebral do feto (SULTANA et al., 2011). Durante todo período gestacional o ferro é necessário para diferentes funções. No primeiro trimestre a exigência de folato (vitamina B12) e ferro está principalmente atrelada ao desenvolvimento do tubo neural e aos processos de divisão celular (OSUNGBADE; OLADUNJOYE, 2012, p.1). Já no terceiro trimestre há relação com o armazenamento de ferro pelo feto para a consolidação do sangue fetal (GOONEWARDENE; SHEHATA; HAMAD, 2012, p.3).

A deficiência de ferro na gravidez está vinculada a complicações na gestação, a partos prematuros, neonatos subdesenvolvidos e o risco de morte durante o período perinatal aumentado (PITKIN, 2007, p.285). A deficiência de ferro é definida como anemia que é determinada, entre outros fatores pela concentração de hemoglobina no sangue, se os valores estiverem menores que 120g de hemoglobina por litro de sangue é considerado anemia, já a anemia severa se estabelece com valores abaixo de 70g/L (RUSH, 2000, p.219).

## **5.2. Saúde Pública em gestantes**

No âmbito da saúde pública, a gestação foi vista no início século XX como um instrumento de controle estatal para monitorar o desenvolvimento da população. No Brasil na década de 40 foi criado o departamento Nacional da Criança, que enfatizava o cuidado da gestante e da criança (SANTOS NETO et al., 2008). Em meados da década de 70 foram implementados o Programa de Saúde Materno-Infantil (BRASIL, 1975) e o Programa de Prevenção a Gravidez de Alto Risco (BRASIL, 1978), sendo medidas que visavam obter o controle de natalidade (através de esterilização como método contraceptivo e o excesso de cesarianas) (ALMEIDA, 2005).

Com o processo de redemocratização e a articulação dos movimentos sociais, no início da década de 80, foi formulado o Programa de Ação Integral a Saúde da Mulher (PAISM), preconizando questões como: pré-natal, assistência ao parto e a puerpério, prevenção de doenças sexualmente transmissíveis (DST), ao câncer de colo de útero, assistência ao adolescente, a menopausa e a anticoncepção (ALMEIDA, 2005). As diretrizes do programa tinham um enfoque multiprofissional do

cuidado e integralidade da atenção (contextos social, familiar, emocional e de saúde reprodutiva e preventiva).

Com a constituição de 1988 foi garantido uma série de direitos baseados na reprodução, assegurando a gestante e ao neonato a amamentação, creche, licença maternidade, planejamento familiar. Além de fundamentar o Sistema Único de Saúde (SUS) o que intensificaria a assistência a mulher e a criança nos anos seguintes (BRASIL, 1988).

Em 2000 foi criado e implantado o Programa Nacional de Humanização do Pré-Natal e Nascimento (PNHPN) com o objetivo de reduzir as taxas de morbimortalidade materna, perinatal e neonatal no país (Brasil, 2000) fazendo parte da meta dos Objetivos do Desenvolvimento do Milênio (ODM) traçados pela Organização das Nações Unidas (ONU). Sendo o plano principal fazer com que a intervenção prestada a gestante e ao neonato seja com qualidade e humanizada, operando com esforços dos três níveis de gestão: Municipal, Estadual e Federal (SANTOS NETO, 2008).

O Ministério da Saúde (2004) priorizou a redução da mortalidade infantil e materna com a criação do Pacto Nacional pela Redução da Mortalidade Materna e Neonatal. A promoção à saúde da gestante é preconizada no SUS e garante que o acompanhamento seja de qualidade e humanizado. Refletindo assim na relação da equipe de saúde com a paciente e a família (PELICIONE, 2002). Ainda em 2004 o Ministério da Saúde elaborou também a Política Nacional de Atenção Integral a Saúde da Mulher que vigorou até 2007, ampliando as ações para a população de acordo com as suas especificidades e necessidades.

A criação do Pacto pela Saúde e Pacto pela Vida preconiza a melhora da qualidade de vida da população em geral com medidas voltadas a grupos específicos, que mais necessitam de atendimento, de acordo com a região atendida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). A redução da mortalidade infantil e materna é uma das metas do programa que além de tentar atingir em sua plenitude as gestantes também prevê reduções nas mortalidades ligadas a questões sociais e raciais.

Em 2006 foi definido o cronograma para que a responsabilidade da aquisição dos medicamentos ligados ao programa saúde da mulher passasse a ser gerenciada pelo estado e/ou município, descentralizando do Ministério da Saúde. Porém só em 2007 com a criação do Pacto pela Saúde e Pacto pela Vida, que os recursos foram destinados, sendo a assistência farmacêutica uma das seis esferas englobadas pelo programa, tendo um papel fundamental na consolidação do processo.

A assistência farmacêutica tem em suas disposições gerais a atenção básica a saúde consolidando o princípio de acessibilidade ao medicamento, preconizado pelas diretrizes do SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Porém o acesso da população aos medicamentos essenciais na atenção primária, que é assegurada pela Política Nacional de Medicamentos, é desproporcional e arbitrário (GUERRA JR et al., 2004).

Figura 4 – Ciclo da Assistência Farmacêutica.



Fonte: adaptado de OPAS, 2003

Em 2011 foi instituída a Rede Cegonha, tendo como principal diretriz fomentar em todo o território uma rede que assegure os direitos da mulher e da criança, melhorando o acesso, cobertura e acompanhamento do pré-natal, parto e puerpério, além de prover à atenção contínua a saúde materno-infantil.

Segundo Schraiber e colaboradores 1996, a atenção primária realizada pelas unidades de saúde funcionam como medidas “preventivas, assistenciais e educativas”. A farmácia dentro desse centro tem o papel de prover o uso racional do medicamento assim como uma dispensação informativa.

O farmacêutico na atenção básica é responsável pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, distribuição e dispensação do medicamento (Figura 4) que tenham maior segurança e eficácia para a gestante. Em 2008 a RENAME publicou uma relação dos medicamentos e seus possíveis efeitos na gestação. A REMUME (relação municipal de medicamentos essenciais) São Paulo incluiu fator de risco fetal para os medicamentos que estão publicados permitindo assim “aumentar a qualidade do uso de medicamentos pelas gestantes” (SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE DE SÃO PAULO, 2004).



A dispensação farmacêutica se mostra deficiente porque em muitas unidades básicas de saúde nota-se a ausência do profissional farmacêutico, apesar da legislação assegurar essa função como privativa do profissional. Sendo muitas vezes um profissional leigo ou com conhecimentos insuficientes que atuam nesse setor (VIEIRA, 2007).

Ainda que haja diversos relatos que apontam a efetividade desse profissional quando desempenha essa função, infelizmente a realidade do SUS não condiz com as diretrizes vigentes (ANDRADE; SILVA; FREITAS, 2004). No ambiente hospitalar, as práticas clínicas do profissional ainda são irrisórias e atreladas ao profissional médico (OLAMIJULO; OLORUNFEMI, 2012). Na farmácia comunitária privada, também é obrigatória a presença do farmacêutico responsável, porém nem sempre o atendimento é realizado pelo profissional farmacêutico (OLIVEIRA FILHO et al, 2008).

No âmbito dos outros profissionais, médicos e enfermeiros que muitas vezes tem mais contato com os pacientes, a informação sobre medicação na gestação também se mostra um problema. Nota-se que muitos clínicos tem ainda certo receios de prescrever medicamentos que estão a pouco tempo no mercado farmacêutico, recorrendo a leitura de resumos de artigos científicos (EINARSON et al, 2007).

A decisão clínica da prescrição para gestantes tem se norteado pela aplicação dos princípios da medicina baseada em evidencias, que se baseiam em análises de resultados de estudos observacionais, descritivos e analíticos (O´MALLEY, 1998).

Em relação do que se espera do profissional farmacêutico dentro da equipe de saúde, a dispensação farmacêutica e as informações sobre a farmacoterapia são as mais referidas (OLAMIJULO; OLORUNFEMI, 2012).

Estudos revelam que 90% das gestantes realizam alguma consulta pré-natal (FONSECA et al., 2002; OLIVEIRA FILHO, 2008). Ainda há populações rurais e ribeirinhas que são atendidas por parteiras tradicionais, que não estão vinculadas ao SUS, não dispendo de materiais, capacitação e remuneração pelo seu trabalho (MS, 2012).

A assistência pré-natal facilita o acesso aos medicamentos pelas gestantes já que estes são fornecidos gratuitamente pelas unidades favorecendo um maior contato do profissional farmacêutico na dispensação do medicamento a paciente gestante.

### **5.3. Atenção farmacêutica na gestação**

No Brasil a Atenção Farmacêutica passou a ser discutida e citada pela primeira vez por Brandão & Vasconcelos em 1997 com um projeto de Atenção Farmacêutica para hipertensos e diabéticos em uma farmácia comunitária. Em 2002 a atenção farmacêutica foi adotada pelo Ministério da Saúde após uma conferência pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) que a definiu:

"[...] um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-

psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde [...]” p. 16-17.

Nesse mesmo ano foi criado o Consenso de Atenção Farmacêutica no Brasil que fez adaptações para inserir a prática no Sistema Único de Saúde (SUS) e adicionou conceitos como a “Educação em saúde” (incluindo a promoção do uso racional de medicamentos) e o termo “usuário” ao invés de paciente (IVAMA ET AL, 2002).

A atenção farmacêutica se insere no ciclo da assistência farmacêutica (Figura 4) nos últimos dois itens: dispensação e utilização dos medicamentos, sendo parte fundamental do processo o contato direto com o paciente. A garantia do acesso aos medicamentos e efetividade do uso correto de medicamentos são dois segmentos dentro da assistência devem estar coligados para que seja garantido um programa de qualidade (ARAÚJO et al, 2008).

A falta de unanimidade dos conceitos de atenção e assistência farmacêutica faz com que o Brasil ainda não consiga implantar efetivamente a atenção em todo seu território. Ainda faltam modelos que demonstrem concretamente a aplicação prática com todos seus conceitos inseridos (OTERO E DOMINGUEZ GIL, 2000). Comparado com os países, Estados Unidos, Canadá e Espanha, que iniciaram o conceito e implantaram a prática há um pouco mais de vinte anos, eles conseguiram atrelar outras funções ao farmacêutico como a farmácia clínica, sendo referência no mundo (IVAMA et al., 2002).

Estudos sobre as intervenções farmacêuticas específicas para as pacientes gestantes são escassos. Em 1982 houve um estudo que abordou qual era a fonte de informação sobre medicamentos recebidos pelas gestantes. Neste estudo, apenas 1,97% das gestantes entrevistadas relataram sendo o farmacêutico como sua fonte

de informação sobre medicamentos (DOERING et al, 1982). Desde então o farmacêutico se mostrou como um profissional que está mais próximo a gestante sendo em muitos casos a sua primeira fonte de informação sobre o uso de medicamentos (BRADLEY, 2009, p.892).

Segundo Samuel e Enairson (2011, p.832) os farmacêuticos muitas vezes não ofertam informações sobre os riscos teratogênicos relacionados à medicação por se sentirem despreparados e aconselham as gestantes a procurarem seu médico. Um estudo realizado em Curitiba entrevistou 101 farmacêuticos que atuavam em farmácias comunitárias. Foi observado que 18,3% dos farmacêuticos entrevistados não se sentiram seguros para decidir sobre a adequação ou não, da prescrição à gestante. Já em relação a dúvidas sobre a prescrição, 52,5% dos farmacêuticos afirmaram já ter contactado o médico, em algum momento, para discussão sobre uma prescrição para uma gestante (BALDON et al., 2006, p. 40)

Nordeng e colaboradores (2010) relataram que as gestantes frequentemente superestimam o risco teratogênico das medicações reforçando a importância do profissional farmacêutico em atuar ciente dos riscos reais que as gestantes estão sujeitas ao entrarem em contato com as medicações. Assim transmitir a paciente segurança sobre o possível uso e corroborar para a adesão ao tratamento (COHEN; KROUMPOUZOS, 2010).

Quando se trata da avaliação dos farmacêuticos comunitários em relação aos medicamentos na gestação, os resultados são variáveis. Um estudo Australiano demonstrou que 82,5% dos farmacêuticos sabiam a dose recomendada do suplemento de ácido fólico (BOWER et al, 1997), já Baldon e colaboradores (2006, p. 39) encontraram 53% de acerto nas respostas dadas pelos farmacêuticos

entrevistados, sendo a maior porcentagem de erro ligado aos medicamentos captopril e prednisona.

Nos Emirados Árabes foi realizado um estudo com pacientes gestantes que desenvolveram diabetes mellitus gestacional. As gestantes foram separadas em dois grupos, o grupo intervenção que recebeu a atenção farmacêutica (estruturada basicamente na educação da paciente e o auto monitoramento do organismo) e o grupo controle. Comparado ao grupo controle, o grupo intervenção apresentou um maior controle glicêmico, uma redução nos episódios de complicações maternas e demonstrou benefícios para a qualidade de vida, saúde e conhecimentos sobre a diabetes (ELNOUR et al., 2008)

Elnour e colaboradores (2008) obtiveram resultados na diminuição dos eventos de complicações maternas sendo observados os seguintes itens: hiperglicemia grave (3,0% grupo intervenção versus 19,7% do grupo controle); pré-eclâmpsia (5,1% versus 16,7%); eclâmpsia (1,0% versus 7,6%); necessidade de cesariana (7,1% versus 18,2%). Já os as complicações ligadas ao neonato também sofreram reduções no grupo de gestantes que receberam a intervenção durante a gestação. Os índices que foram comparados são: hipoglicemia neonatal (2,9% versus 10,6%), desconforto respiratório ao nascer (4,0% versus 15,2%) hiperbilirrubinemia (1,0% versus 12,1%).

A atenção farmacêutica em gestantes HIV positivo se mostrou eficaz resultando em aumento das taxas de aceitação da doença e melhor entendimento do tratamento terapêutico (FOISY; AKAY, 2004). Edenborough e colaboradores (2008) relataram a importância da equipe multiprofissional e o acompanhamento de gestantes que possuem a fibrose cística. Sendo que o profissional farmacêutico

pode auxiliar o médico clínico no ajuste da dosagem do medicamento, já que este sofre alterações fisiológicas em sua farmacocinética durante o período gestacional, após o parto e durante a amamentação.

A falta de material informativo em farmácias comunitárias também é uma problemática (CORRER et al., 2004). As fontes disponíveis são em maioria de baixa qualidade e muitas não possuem a classificação FDA de categoria de risco. Mas mesmo com a presença da classificação 64,4% dos farmacêuticos, não se sentem seguros para interpretá-la (BALDON et al., 2006).

Um estudo realizado com ensaios clínicos randomizados observou que a prescrição eletrônica aliada à decisão clínica, reduziu a insegurança na prescrição para as gestantes, em ambiente hospitalar, havendo uma redução de erros na dispensação de medicações inapropriadas a gestação (LAINER; MANN; SÖNNICHSEN, 2013).

Em contra partida Zehnder e colaboradores (2004) relataram que mesmo a internet estando presente em 88% dos estabelecimentos suíços, 48% dos farmacêuticos entrevistados relatou utilizar o livro de referência oficial de medicamentos como consulta para resolver qualquer problema ligado a medicamento.

A atuação na prática clínica hospitalar ainda é limitada, porém um estudo realizado com farmacêutico clínico na participação na obstetrícia demonstrou a colaboração do profissional com médicos obstetras e enfermeiros no quesito de ajuste de dose, reações adversas, interações medicamentosas (RAGLAND et al, 2012). A prática hospitalar com a inserção do farmacêutico na equipe multiprofissional trouxe segurança nos processos que envolvem medicamentos,

melhorou o desempenho da equipe e trouxe impacto no quesito dos custos (DIPIRO, 2003 apud PETRICCIONE 2011).

#### **5.4. Uso de medicamentos na gestação**

A sociedade está cada vez mais exposta a diferentes medicações durante toda a sua vida (OSORIO-DE-CASTRO; PAUMGARTTEN; SILVER, 2004). Os medicamentos têm sua função no cotidiano atual, beneficiando a saúde e auxiliando no nascimento, crescimento e prolongamento da vida dos seres vivos (SACHDEVA; PATEL; PATEL, 2009).

O contato com o medicamento seja por prescrição médica ou pela automedicação deixa a gestante vulnerável a possíveis efeitos que ainda são desconhecidos para ela e para o feto (RIZK et al., 1993). Poucos fármacos conseguem ser testados para esse grupo específico, devidas as limitações éticas e metodológicas, o que dificulta os resultados conclusivos que garantam a eficácia e segurança nessa população (OSÓRIO-DE-CASTRO et al., 2004 apud World Health Organization, 1987).

Predominantemente os estudos relacionados a fármacos para gestantes são pré-clínicos (*in vitro* e *in vivo*) e ensaios observacionais (levantamentos epidemiológicos, coortes, estudos de caso, série e relatos de caso) (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 1998). As implicações desse tipo de pesquisa é que não se tem necessariamente os potenciais riscos relacionados com a medicação e não há metodologia específica que defina condutas médicas (HOWLAND, 2009).

Apesar do crescimento da produção de novos medicamentos e descobrimento de novos fármacos não se tem uma informação completa que

assegure a gestante e o conceito (GOMES et al., 1999). A pesquisa acaba enfrentando dificuldades éticas, legais e operacionais, fazendo com que não seja possível determinar o potencial teratogênico do medicamento, nem a relação risco benefício para mãe-feto (RUBIN, 1998). Em torno de 90% dos medicamentos aprovados nos Estados Unidos não foi estipulado o risco de teratogenia humana, que é determinado pela idade embrionária, duração, dose da exposição e a suscetibilidade genética (KOREN; PASTUSZAK; ITO, 1998).

Revisões da literatura identificaram seis mecanismos teratogênicos associados a fármacos (VAN GELDER et al, 2010). Esses mecanismos são: antagonismo de folato; lesão de células de crista neural; lesão endócrina; estresse oxidativo; lesão vascular e teratogênese mediada por enzima ou receptor específico. Apesar das dificuldades foram encontradas algumas evidências do mecanismo teratogênico dessas vias:

- **Antagonismo de folato:** São dois grupos gerais de fármacos agem como antagonistas de folato. Os inibidores competitivos de diidrofolato redutase (DHFR), que incluem o metotrexato, sulfassalazina, entre outros (LAMBIE; JOHNSON, 1985). O segundo grupo de medicamentos, pode antagonizar outras enzimas do metabolismo do folato e prejudicar a absorção de folato ou aumentar a sua degradação. Este grupo é composto principalmente de medicamentos antiepilépticos, incluindo ácido valpróico, carbamazepina e fenitoína. A carbamazepina e ácido valpróico são geralmente conhecidos por aumentar o risco de defeitos congênitos como alterações do tubo neural, fendas orofaciais e má-formação dos membros (HERNÁNDEZ-DIAZ et al, 2000, 2001; MEIJER et al., 2005).



• **Crista Neural:** Uma variedade de receptores e sinais moleculares estão implicados no desenvolvimento de células da crista neural. Fatores de crescimento de fibroblastos, entotelinas, integrinas e fatores de transcrição podem estar envolvidos na indução de células da crista neural (LABONNE; BRONNER-FRASER, 1998; CLOUTHIER et al., 1998; YANAGISAWA et al., 1998). Portanto, os medicamentos que interferem com estas vias moleculares, tais como Bosentana, pode induzir malformações relacionados à crista neural (CLOZEL et al., 1994). Além disso, estudos *in vivo* e *in vitro* sugerem ligação desse mecanismo teratogênico com o antagonismo folato. Os excessos bem como déficits de ácido retinóico parecem causar malformações relacionadas à crista neural, indicando que a homeostase é necessária para o desenvolvimento normal fetal.

• **Desregulação endócrina:** As ações dos desreguladores endócrinos sintéticos no útero têm possível impacto sobre os sistemas reprodutivos em desenvolvimento do feto. A probabilidade desse evento foi incitada quando se observou que o tratamento de mulheres grávidas com o estrogênio sintético levou a um aumento do risco de adenocarcinoma vaginal em suas filhas (HERBST; ULFELDE; POSKANZER, 1971). A exposição pré-natal ao estrogênio sintético tem sido associada com um aumento de distúrbios reprodutivos nos filhos do sexo masculino (GIUSTI; IWAMOTO; HATCH, 1995) e netos (KLIP et al., 2002; BROUWERS et al., 2006). Além dos medicamentos que tem como seu mecanismo de ação principal a regulação do sistema endócrino alguns fármacos revestidos podem ocasionar um desarranjo hormonal devido à composição desse invólucro (HERNÁNDEZ-DIAZ et al., 2009), um exemplo são os ftalatos, que tem capacidade de afetar o desenvolvimento reprodutivo masculino humano devido às suas propriedades anti-androgênicas (SWAN et al., 2005).

• **Estresse oxidativo:** O desenvolvimento do embrião é especialmente suscetível a elevados níveis de radicais livres, uma das razões pode ser atribuída a sua ineficaz defesa antioxidante, em particular nas fases iniciais da organogênese (ZAKEN; KOHEN; ORNOY, 2000). Durante o período pré-natal, os radicais livres podem ocasionar malformações fetais, retardo de crescimento do feto e em casos graves em morte intrauterina (TROCINO et al., 1995; WELLS et al., 1997; HANSEN, 2006). Vários fármacos, conhecidos como agentes do ciclo redox e utilizados no tratamento da epilepsia, arritmias cardíacas, câncer e entre outras doenças, sofrem reações de redução produzindo radicais livres (KAPPUS, 1986). Entre os medicamentos que são conhecidos por induzir estresse oxidativo estão: a talidomida (HANSEN; HARRIS, 2004), fenitoína (LIU; WELLS, 1994, WINN; WELLS, 1999), ácido valpróico (DEFOORT; KIM; WINN, 2006), antiarrítmicos classe III (WELLFELT et al., 1999. , DANIELSSON et al., 2003. ) e vários medicamentos quimioterápicos (KOVACIC; JACINTHO, 2001).

• **Interrupções Vasculares:** A exposição pré-natal a fármacos que tem ação vascular pode induzir danos ao feto durante a gestação. Estruturas fetais que foram formadas inicialmente sem alterações podem ser danificadas pela exposição a essas classes medicamentosas ocasionando malformação. O contato com substâncias vasoativas na gravidez, como fármacos vasoconstritores, tem o potencial de alterar a estrutura e a anatomia vascular fetal, gerando as seguintes deformações: alteração na circulação de sangue útero placentária, diminuir o fluxo sanguíneo placentário ou fetal e afetar o desenvolvimento dos vasos sanguíneos fetais (GILBERT-BARNESS; VAN ALLEN, 2007). Alguns fármacos vasoativos que são capazes de atuar nesse mecanismo são: misoprostol, aspirina e pseudoefedrina. No entanto, todas as substâncias terapêuticas com efeito

vasoconstritor ou vasodilatador pode ter o potencial teratogênico atrelado à perturbação vascular no conceito como o rompimento dos vasos recém-formados, compressão externa, eventos embólicos, regressão prematura dos vasos embrionários e oclusão com obstrução venosa.

• **Teratogênese mediada por enzima ou receptor específico:** São muitos medicamentos que atuam sobre um receptor específico ou uma enzima no corpo humano, levando a cada um deles um mecanismo de ação particular. Alguns desses receptores são: **Receptores de enzima conversora de angiotensina** Alguns fármacos anti-hipertensivos podem perturbar o sistema renina-angiotensina fetal e assim prejudicar o desenvolvimento do conceito. Seus efeitos não estão relacionados exclusivamente a hipotensão fetal e ruptura vascular, as alterações no tônus vascular renal fetal também está atrelado a esses fármacos (VAN GELDER et al.,2010); **Histona deacetilase (HDAC)** Não há muitas publicações sobre os efeitos da inibição dessa enzima na patogênese de defeitos congênitos humanos, mas estudos em animais mostram que esta inibição enzimática pode levar à malformações do esqueleto axial (MENEGOLA et al., 2005; DI RENZO et al., 2007 ) e do tubo neural ( EIKEL; LAMPEN; NAU, 2006 ). Os medicamentos que tem como mecanismo de ação a inibição enzimática da HDAC são: ácido valpróico, tricostatina e salicilatos. Além disso, o ácido bórico está vinculado em induzir a hiperacetilação de somitos, podendo ser um potencial risco para o feto; **Ciclooxigenase(COX)** O ácido acetilsalicílico é o único AINES que inibe irreversivelmente a COX por acetilação, podendo estar associado a uma maior incidência de malformações fetais do que outros AINES. Em modelos animais, a inibição da COX -1 está envolvida na indução de defeitos cardíacos e no diafragma (CAPPON; COOK; HURTT, 2003).

Dos aproximadamente 40 medicamentos que são classificados como teratogênicos (SCHÜLER-FACCINI; SCHVARTZMAN; CECCHIN, 2001) a maioria deles está associado a um desses mecanismos. Sendo um conhecimento interessante para auxiliar a prescrição mais segura a gestantes e a pesquisa de novos fármacos (SCHWARZ et al., 2007).

Após o incidente ocorrido entre as décadas de 50 e 60 com a talidomida e o nascimento de neonatos com defeitos congênitos, a insegurança sobre novos medicamentos aumentou, tanto na população como para os médicos (SCHULER-FACCINI, 2002 apud LENZ, 1992). Segundo Rubin (1998) “para maioria dos médicos prescrever um medicamento a uma gestante é como fazer uma viagem através de um território desconhecido, uma navegação nada fácil escurecida pela sombra da talidomida”.

Em 1979 o Food and Drug Administration (FDA) categorizou em cinco classes os diferentes riscos teratogênicos dos medicamentos (Tabela 3). No início da década de 80 centros de informações agentes teratogênicos foram criados em países europeus e nos Estados Unidos (CLEMENTI; DI GIANANTONIO; ORNOY, 2002) com o intuito de avaliar e interpretar a literatura médica se mantendo a par das medicações e outros produtos que estão disponíveis no mercado (MANASSE, 1989).

No Brasil foram criados esses centros de pesquisa em diferentes regiões (nordeste, sul e sudeste) a fim de pesquisar e auxiliar a população e principalmente os profissionais da área da saúde. As consultas podem ser realizadas via telefone, fax, e-mail e presencialmente. Tendo o objetivo de coletar as dúvidas das gestantes

e auxiliar na investigação do potencial teratogênico de diferentes agentes (ROCHA et al., 2006; TORALLES et al, 2009)

Prescritores precisam ser criteriosos evitando se possível, o uso de medicamentos, priorizando medidas não farmacológicas e orientando mulheres em período fértil e gestantes o perigo da automedicação (LÓPEZ; DENNIS; MOSCOSO, 2009). Estudos relatam que aproximadamente 80 % das gestações não são planejadas, o que indica que nas primeiras semanas da gravidez o feto está exposto a muitos agentes que tem potencial risco teratogênico (VILLENEUVE; LAROCHE, 1993).

#### **5.4.1. Automedicação na gestação**

A automedicação é uma prática que consiste na procura de sanar as queixas utilizando medicação e outras terapias, sem uma consulta previa com profissional médico (LOPEZ; DENNIS; MOSCOSO, 2009). Em países em desenvolvimento essa prática é frequente e traz riscos população pelo uso indiscriminado de medicamentos (MINÍ et al., 2012). É um costume que está relacionado ao aconselhamento de familiares e pessoas próximas, que associam as queixas relatadas a um sintoma já conhecido indicando o tratamento a ser utilizado (BELLO, et al.,2011).

A automedicação responsável pode ser desejável muitas vezes para auxiliar a demanda do sistema público de saúde. A OMS definiu a automedicação responsável como “prática de indivíduos em tratar seus próprios sintomas e males menores com medicamentos aprovados e disponíveis sem prescrição médica e que são seguros quando usado segundo as instruções”.

Um estudo realizado na Noruega constatou que as gestantes estavam mais suscetíveis a aderir a tratamentos que já haviam sido utilizados por pessoas próximas, do que aqueles providos das consultas médicas (BAGGLEY et al., 2010).

Diversos estudos abordaram a quantidade de prescrições e a utilização de fármacos durante a gestação em diferentes municípios brasileiros. Fonseca, Fonseca e Bergsten-mendes (2002) em uma pesquisa realizada na cidade de Campinas encontrou a média de 3 medicamentos utilizados pelas gestantes. Já Osório-de-Castro, Paumgartten e Silver (2004) encontrou a média de 2,1 medicamentos na cidade do Rio de Janeiro. A média foi de 2,8 medicamentos por paciente na cidade de Maceió (OLIVEIRA FILHO et al., 2012).

A maioria das prescrições está presente no primeiro trimestre gestacional (CAMINHA et al., 2012) que é o trimestre em que há mais riscos de teratogênese (RELAÇÃO DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS, 2008). Quando a gestação é planejada e se tem um acompanhamento médico é comum a prescrição antecipada de algumas vitaminas e minerais (YIP, 2000).

Há uma relação entre número de consultas pré-natais e a prescrição medicamentosa. Quanto maior o número de consultas notou-se que as gestantes utilizaram mais medicamentos (FONSECA; FONSECA; BERGSTEN-MENDES, 2002).

Podem-se levantar alguns fatores que corroboram para esse resultado acontecer. Um deles é de que a gestante está em maior contato com o prescritor se sentindo mais a vontade de relatar alguns sintomas. Fonseca (2002) também discute o fato de que os muitos médicos veem na prescrição uma forma de documentar a sua intervenção com o paciente, receitando muitas vezes medicamentos que

poderiam ser substituídos por uma ação não farmacológica. Além do que em locais que o sistema de saúde é falho, já se notou que a alta prescrição de medicamentos é uma consequência dessa irregularidade.

Ensaio realizados checam que a maioria das medicações prescritas é aquela que pertencem à categoria A (Tabela 3) (MEADOWS, 2001). Porém Mengue e colaboradores (2001) mostram que a categoria C também apresenta uma porcentagem de prescrição muito semelhante porque muitas medicações, que não se tem qualquer informação sobre segurança, são incluídas na categoria C.

Tabela 3 – Classificação FDA para drogas e medicamentos na gestação

Categoria A	Medicamentos para os quais não foram constatados riscos para o feto em ensaios clínicos cientificamente desenhados e controlados;
Categoria B	Medicamentos para os quais os estudos com animais de laboratório não demonstraram risco fetal (mas não existem estudos adequados em humanos) e medicamentos cujos estudos com animais indicaram algum risco, mas que não foram comprovados em humanos em estudos devidamente controlados;
Categoria C	Medicamentos para os quais os estudos em animais de laboratório revelaram efeitos adversos ao feto, mas não existem estudos adequados em humanos e medicamentos para os quais não existem estudos disponíveis;
Categoria D	Medicamentos para os quais a experiência de uso durante a gravidez mostrou associação com o aparecimento de más-formações, mas que a relação risco-benefício pode ser avaliada;
Categoria X	Medicamentos associados com anormalidades fetais em

estudos com animais e em humanos e ou cuja relação risco-benefício contra indica seu uso na gravidez

---

Fonte: adaptado de BRIGGS; FREEMAN; YAFFE, 2008

No caso de mais de 90% dos medicamentos aprovados pelo FDA nos últimos 20 anos, não existem dados suficientes a partir de estudos em seres humanos a fim de determinar eficácia e segurança da terapia para o feto (VAN GELDER et al, 2010).

Há também a categorização australiana (Australian Drug Evaluation Committee- ADEC) (Tabela 4), que foi criada em 1989, que abrange fármacos que não foram incluídos no FDA. Ainda existem outras categorizações sobre a teratogenicidade dos fármacos, porém essas classificações podem trazer confusões sobre de alguns medicamentos. Um estudo avaliou as classificações realizadas por três órgãos diferentes e encontrou 74% de divergência entre eles, demonstrando a fragilidade e a inconfiabilidade dessas categorizações (ADDIS; SHARABI; BONATI, 2000).

O método para a ponderação compatível dos potenciais riscos de um agente xenofóbico envolve tanto a análise de resultados encontrados em modelos animais e a sua classificação de risco teratogênico, quanto a avaliação dos dados encontrados em estudos epidemiológicos (CAMPESATO, 2005 p.41)

Nesse trabalho, em virtude de sua maior aceitação e utilização, a categoria FDA foi usada para demonstrar os possíveis riscos que estão submetidos mãe e neonato na gestação.



Tabela 4 – Classificação dos fármacos na gestação segundo o comitê Australiano.

<b>Categoria</b>	<b>Definição</b>
<b>A</b>	Fármacos usados por grande número de gestantes ou mulheres em idade gestacional sem evidencia do aumento da frequência de más formações ou de efeitos adversos diretos ou indiretos no feto.
<b>B1</b>	Fármacos usados por limitado número de gestantes ou mulheres em idade gestacional sem evidencia do aumento da frequência de malformações ou de efeitos adversos diretos ou indiretos no feto. Estudos em animais não evidenciaram aumento na ocorrência de dano fetal.
<b>B2</b>	Fármacos usados por limitado número de gestantes ou mulheres em idade gestacional sem evidencia do aumento da frequência de malformações ou de efeitos adversos diretos ou indiretos no feto. Estudos em animais são inadequados ou inexistentes, mas os dados disponíveis não evidenciaram aumento na ocorrência de dano fetal.
<b>B3</b>	Fármacos usados por limitado número de gestantes ou mulheres em idade gestacional sem evidencia do aumento da frequência de malformações ou de efeitos adversos diretos ou indiretos no feto. Estudos em animais evidenciaram aumento na ocorrência de dano fetal, cuja significância é incerta em humanos.
<b>C</b>	Fármacos que sabida ou supostamente induzem efeitos nocivos reversíveis no feto humano e no neonato sem causar malformações.
<b>D</b>	Fármacos que sabida, suposta ou provavelmente induzem malformações no feto humano ou dano irreversível. Esses fármacos podem causar ainda efeitos adversos.
<b>X</b>	Fármacos com alto risco de causar dano permanente no feto; não devem ser usados em gravidez ou quando há suspeita de gravidez.

Fonte: Monteiro et al., 2008

Apesar das facilitações que a classificação trouxe para a Saúde Pública, ainda é muito complexo pensar que todas as gestantes tem o mesmo perfil ao entrar em

contato com a medicação (NAKAMURA; JUNIOR; PASQUALE, 2008). Ainda há muito a ser discutido também no caso das lactantes que expõe ao lactente a medicação de forma diferente da gestante.

Por isso em 2005, o FDA publicou uma cartilha com relação de risco do uso de medicações pelas lactantes, e recomendações para a amamentação. Já em 2008 o FDA aconselhou sobre prescrição e rotulagem comercial de fármacos e biológicos para gestantes, nutrizas e mulheres de idade reprodutiva, lançando também serviços de informação teratológica acessado pelo telefone para o mundo inteiro (FEIBUS, 2008).

No Brasil, o Ministério da Saúde publicou em 2010 uma cartilha com a relação de medicamentos e as classificações para o uso por lactantes e os possíveis riscos de efeitos adversos nos lactentes.

A cultura ocidental tem cada vez mais delimitado o papel da “boa mãe”, que é baseado além de outras condutas a “pureza” ao estar grávida ou amamentando. Mulheres e profissionais da saúde evitam que suas ações atinjam o conceito, mas muitas vezes o uso da medicação é essencial para manter a saúde do binômio mãe-neonato e a avaliação de risco versus benefício deve ser realizada (MCDONALD; AMIR; DAVEY, 2011).

#### **5.4.2. Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP).**

Os Medicamentos isentos de prescrição (MIP) tem uma facilidade de consumo sem qualquer orientação, por estarem em mais fácil acesso para a população. Assim como os não isentos de prescrição, são medicamentos que podem trazer prejuízo para a gestante, diferentemente do que se evidencia na cultura popular de que MIP's não trazem risco a saúde (OPAS, 2008).

Ao se pensar nos possíveis riscos de morte materna e/ou neonatal associados a MIP não há evidências que corroborem para essa estatística (ONWUJEKWE et al., 2012). Porém os medicamentos são registrados como os primeiros da lista de ocorrência de intoxicação. Um estudo demonstrou que as mulheres são o alvo mais vulnerável de possíveis efeitos negativos relacionados a medicamento (GANDOLFI; ANDRADE, 2006).

As Diretrizes da Assistência Farmacêutica no Brasil aconselham o profissional farmacêutico a orientar as pacientes grávidas e lactantes que ao necessitarem de um MIP procurem atendimento médico (OPAS, 2010).

A RDC 44/2009 que legisla sobre os MIP's descreve que esses medicamentos estão associados a sintomas menores e possuem eficácia e segurança comprovadas, já que estão sendo comercializados durante anos e tem seu uso tradicional reconhecido.

Segundo Odalovic e colaboradores (2013) o uso de MIP's durante a gestação está relacionado com o perfil cultural da gestante atrelado ao fato dela já utilizar esse tipo de medicação antes da gestação. No estudo 236 gestantes foram analisadas seis meses antes da gestação e durante os 6 meses gestacionais. Sendo observado que as gestantes que relataram o uso de medicamentos isentos de prescrição antes da gravidez foram mais propensas a utilizar medicamentos durante a gestação.

As classes medicamentosas que estão associadas a sintomas menores estão na Lista de Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas (GITE) que foi publicada em 2003 com a RDC nº 138 em 29 de maio, todos os medicamentos que estão presentes nessa lista são considerados MIP (BRASIL, 2003).

No caso das pacientes gestantes alguns medicamentos mais prescritos são classificados como MIP (Tabela 5), analgésicos, antiácidos, vitaminas e antianêmicos, anti-inflamatórios, antiespasmódicos; anti-infecciosos (FONSECA; FONSECA; BERGSTEN-MENDES, 2002; MENGUE et al, 2001; BLACK; HILL, 2003; OSORIO-DE-CASTRO et al, 2004; GUERRA et al, 2008; OLIVEIRA-FILHO et al, 2012).

A inserção da classificação de risco do uso de medicamentos na gestação na lista GITE é interessante a fim de auxiliar o farmacêutico e o profissional prescritor na dispensação e prescrição, respectivamente, de medicamentos isentos de prescrição.

Tabela 5- Medicamentos isentos de prescrição mais utilizados em gestantes.

<b>Fármacos</b>	<b>Sub classe</b>	<b>Categoria FDA</b>	<b>Indicação terapêutica</b>
Anti-histamínicos H1		B	Enjoos/ alergias
Piridoxina (B6)		A/C	Nauseas/vômitos
Doxilamina + Piridoxina (B6)		B	Nauseas/vômitos
Gengibre		-	
Antiácidos (compostos de cálcio e magnésio)		-	Pirose
Analgésicos/ Antipiréticos/ anti- inflamatórios	Ibuprofeno	C/D (seguro até 32ª semana)	Dores musculares, Inflamações, Cefaleia, Febre
	Paracetamol	B	Dores musculares, Inflamações, Cefaleia, Febre
	Dipirona	C	Dores musculares, Inflamações, Cefaleia, Febre

	Ácido Acetil Salicílico (AAS)	D	Dores musculares, Inflamações, Cefaleia, Febre
Laxativos	Agentes formadores de massa (ex: Psyllium)	B	Constipação
	Osmóticos (ex: Sais de magnésio e fosfato)	C	Constipação
	Estimulantes (ex: Bisacodil)	C	Constipação
	Lubrificantes (ex: Óleo mineral)	B	Constipação
	Amaciadores de fezes (ex: Docusato de sódio)	B	Constipação
Próbióticos	<i>Bifidobacterium bifidum W23</i> , <i>Bifidobacterium lactis W52</i> , <i>Bifidobacterium longum W108</i> , <i>Lactobacillus casei W79</i> , <i>Lactobacillus plantarum W62</i> e <i>Lactobacillus rhamnosus W71</i>	-	Constipação
Sais ferrosos e ácido fólico		A	Suplemento/ Antianêmico
Suplemento vitamínico		A/C	Suplemento

Fonte: autoria própria

Para o tratamento de náuseas e vômitos uma classe muito utilizada são os anti-histamínicos. Eles possuem seu acesso facilitado por serem medicamentos isentos de prescrição médica. Mas afetam diretamente a gestante com os efeitos de

sonolência (KING; MURPHY, 2009). Vinte e quatro estudos controlados foram utilizados para associar o risco de más formações congênitas com o uso de anti-histamínicos utilizados no primeiro trimestre da gestação. Entretanto não foram encontrados riscos teratogênicos efetivos para o feto (SETO; EINARSON; KOREN, 1997).

O uso de laxantes deve ser cauteloso já que são uma classe terapêutica pouco avaliada em ensaios clínicos para uso na gravidez, apesar de terem absorção sistêmica mínima (JACK et al., 2011). No entanto, recomenda-se que os laxantes osmóticos e estimulantes devem ser usados durante um curto prazo, ou, ocasionalmente, para evitar a desidratação ou desequilíbrios eletrolíticos (PRATHER, 2004, TROTTIER; ERIBARA; BOZZO, 2012).

No caso de pirose e refluxo gástrico a medicação mais utilizada no primeiro momento são os antiácidos, porém não há relato de seguridade sobre o feto (RAMU et al., 2011). Pode-se ter interferências sobre o desenvolvimento fetal dessa medicação pela sua interação com íons presentes no sangue materno-fetal que fazem parte da estrutura óssea do feto. Os antiácidos (sais de cálcio ou magnésio) se consumidos em altas concentrações, ou associados a medicamentos que contem vitamina D (calcitriol), podem ocasionar hipercalcemia e/ou hipermagnesemia (KOPIC; GEIBEL, 2013).

O uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) na gravidez é relatada por pacientes em que as dores posicionais e cefaleias dificultavam muito o seu dia-a-dia, afetando principalmente seu sono. O mais recomendado nessas situações é o paracetamol, que apresenta uma seguridade ao feto. Há relatos de seguridade até a 32ª semana da gestação de outros anti-inflamatórios, porque após isso pode ter

interferências que vão prejudicar o trabalho de parto, prolongando seu tempo e aumentando a hemorragia pós-parto (ANTONUCCI et al, 2012).

Koren e colaboradores (2006), concluíram em seu estudo que o uso de AINES no terceiro trimestre gestacional aumenta o potencial risco de constrição prematura do ducto intrauterino arterial, o que resulta na hipertensão pulmonar fetal e diminuição do líquido amniótico. Li, Lui e Odouli (2003) observaram uma taxa de 80% de risco de aborto espontâneo associado a AINES, aumentando essa porcentagem com o uso próximo da concepção e por mais de uma semana. Vale ressaltar que segundo FDA esse tipo de medicação (AINES) deve ser evitada, já que pode somatizar outros sintomas inerentes a gestação como pirose, náuseas e refluxos gastresofágico (ANTONUCCI et al,2012).

O tratamento com antianêmicos deve começar sempre por via oral, e se esta não for bem tolerada, a administração parentérica deve ser utilizada (NEERU; NAIR; RAI, 2012). Segundo a FDA os suplementos de ferro não apresentam riscos à saúde da gestante e do feto, porém há relatos de que quantidades muito altas de ferro e folato durante a gestação pode ser prejudicial (YAKOOB; BHUTTA, 2011).

Segundo Alstead (2002) a suplementação de micronutrientes pode ser uma estratégia promissora em gestantes que já são carentes de uma dieta balanceada e necessitam de um fortalecimento nutricional e imune. Em gestantes que já tem uma quantidade vitamínica ideal a suplementação não teve efeito durante a gestação (MERIALDI et al, 2003). Há outros estudos que revelam que gestantes bem nutridas necessitam apenas de uma pequena quantidade energética adicional durante o terceiro trimestre. Há uma restrição por partes das gestantes em países desenvolvidos ao consumo de alguns alimentos porque elas associam a ingestão

nutricional excessiva à macrosomia fetal e a dificuldade no parto (BLOOMFIELD, 2011).

Meredith e Lin (1999) relatam que o efeito da suplementação de minerais na gestação e os possíveis efeitos negativos do consumo excessivo ao feto e a mãe ainda não são conclusivos sobre todos os micronutrientes. Um ensaio sobre a terapia intravenosa de sulfato de magnésio a longo prazo está associado a hipermagnesemia neonatal e anomalias ósseas.

Estudos nutricionais que avaliam a quantidade de micronutrientes na dieta concluíram que a maioria das gestantes não tem um consumo correto de alimentos que supram suas necessidades diárias recomendadas de vitaminas e minerais (AHN; NAVA-OCAMPO; KOREN 2004). Apesar de cada local no mundo ter uma dieta diferente, muitos ensaios indicam que o conhecimento nutricional por parte das mulheres grávidas ou em idade fértil são insuficientes. Salientando uma educação para as possíveis futuras gestantes e um aconselhamento mais efetivo durante a gravidez.

#### **5.4.3. Medicamentos não isentos de prescrição.**

Entre os medicamentos mais utilizados durante a gestação, temos a metoclopramida. Este fármaco é recomendado para o tratamento náuseas e vômitos e em casos de hiperemese gravídica (HG) (que é um estágio avançado de desidratação e desnutrição gestacional por conta dos eventos repetitivos de náuseas e vômitos) (KASHIFARD et al., 2013). O seu mecanismo de ação se baseia no bloqueio do receptor de dopamina D2 e depleção do centro emético, tendo ação no sistema nervoso central, assim como estimulante da motilidade do trato gastrointestinal superior, aumenta o tônus do esfíncter esofágico inferior e pode



também aumentar a motilidade do trato gastrointestinal inferior (BERKOVITCH et al., 2000).

Um estudo realizado na Austrália que avaliou as prescrições médicas concluiu que 70% dos entrevistados prescreviam metoclopramida quase sempre para suas pacientes (RAYMOND, 2013). Estudos *in vitro* indicam que esse medicamento seria o mais indicado no tratamento de náuseas e vômitos por não apresentar riscos teratogênicos para o embrião (FAZLIOGULLARI et al, 2012).

Ainda que sejam ditos como seguros há relações que trazem cautela na sua utilização. Centros de informações teratogênicas do Brasil, Canadá, Israel e Itália realizaram uma análise com 175 mulheres grávidas que utilizaram metoclopramida sendo pareadas por idade, tabagismo e consumo de álcool com um grupo controle de mulheres expostas a não teratógenos. As mulheres do grupo da metoclopramida tiveram uma taxa mais elevada de partos prematuros (8,1%) em comparação com o grupo controle (2,4%). As taxas de malformações no grupo de metoclopramida (4,4%) não diferiram dos controles (4,8%) (BERKOVITCH et al, 2002).

Outras medicações que também tem efeitos sobre esses sintomas podem apresentar risco teratogênico ao feto, devendo ser avaliada pelo médico prescritor sua eficácia e segurança dependendo do quadro da paciente e das medidas terapêuticas já realizadas. Exemplos são: anticolinérgicos; outros antagonistas dopaminérgicos; antagonistas de serotonina e corticosteróides (KING; MURPHY, 2009).

É de suma importância que as mulheres e os seus prestadores de cuidados de saúde entendam os benefícios do tratamento para náuseas e vômitos. Há predomínio de pesquisas que comprovam que o tratamento supera os eventuais

riscos para feto e, além disso, melhoram a qualidade de vida da paciente (LACASSE et al,2008).

Medicamentos antagonistas do receptor H2 são utilizados como segunda escolha para o tratamento de pirose e refluxo gastresofágico. Se os eventos tem um alto grau de severidade pode-se fazer o uso dos inibidores de prótons, já que segundo a classificação do FDA só deve haver a administração dessa medicação durante a gestação se o benefício justificar o risco (ATTWOOD, GALMICHE, 2011).

A porcentagem de anti-infecciosos prescritos durante a gestação chega a variar de 15,8% a 21,2% (FONSECA; FONSECA; BERGSTEN-MENDES, 2002, p.211, CARMO; NITRIRI, 2004 p. 1007) segundo a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) (2010), as infecções do trato urinário são comuns porque com o crescimento do útero para abrigar o feto ocorre adaptações nos rins, nos ureteres, na bexiga e na uretra. Algumas partes das vias urinárias se dilatam, acumulando mais urina que o normal. Como resultado, a urina pode permanecer parada por mais tempo e os microrganismos tendem a se desenvolverem mais rapidamente. Eles aderem às estruturas das vias urinárias, ascendendo a partir dos ureteres até a altura dos rins causando infecção. Além desses fatores também há as alterações imunológicas, enfraquecimento de respostas imunológicas adaptativas e resposta inata potencializada, que também corroboram para o aparecimento de infecções durante a gestação (SAPPENFIELD; JAMIESON; KOURTIS, 2013).

Alguns antibióticos tem potencial risco teratogênico fetal conhecido devendo ser evitados durante a gestação. Exemplos deles são: estreptomicina, canamicina (que podem causar perda de audição) e as tetraciclinas (que pode levar a hipoplasia, descoloração dos dentes e dos ossos longos) (NORWITZ;

GREENBERG, 2009, p. 135). Sugere-se evitar o uso de anti-infecciosos no primeiro trimestre gestacional, já que esse é o trimestre em que ocorre o desenvolvimento fetal tendo um maior risco potencial teratogênico (VALLANO; ARNAU, 2009).

Tabela 6 - Medicamentos não isentos mais utilizados pelas gestantes

<b>Fármaco</b>	<b>Sub classe</b>	<b>Categoria FDA</b>	<b>Indicação</b>
Metoclopramida		B	Nauseas/ vômitos
Antagonistas H2		B	Refluxo
Inibidores da bomba de próton		C	Pirose/ refluxo
Anti-infecciosos			
	Tetraciclina	D	Infecções
	Anfotericina B	D	
	Cefalexina	B	
	Estreptomicina	D	

Fonte: autoria própria

#### **5.4.4. Tratamentos não medicamentosos e terapias alternativas complementares.**

O uso de métodos alternativos para o tratamento de diversas doenças vem crescendo mundialmente (WHO, 2004) Para Ernst, Resch e White (1995) a Medicina Complementar e Alternativa é definida como:

"o diagnóstico, tratamento e / ou prevenção que complementa a medicina convencional, contribuindo para um todo comum, satisfazendo uma demanda não atingida pela ortodoxia ou diversificando os marcos conceituais da medicina".

Durante gestação o uso de terapias alternativas e tratamentos medicamentosos são critérios de primeira escolha de algumas gestantes, médicos e

parteiras, já que muitos medicamentos se tornam inseguros pelos potenciais riscos teratogênicos (HALL; GRIFFITHS; MCKENNA, 2013).

As plantas medicinais são a prática medicinal mais antiga da humanidade (VEIGA JUNIOR; MACIEL; PINTO, 2005). Como a utilização de medicamentos alopáticos, os fitoterápicos também requerem estudos de segurança e eficácia para seu uso comprovado para as gestantes (GALLO; KOREN, 2001; CLARKE, 2007). Porém as dificuldades metodológicas científicas em torno das terapias complementares entravam as pesquisas nessas áreas (BELEW, 1999, p.231).

A Organização Mundial da Saúde aconselha que para avaliar a qualidade, segurança e eficácia dos produtos à base de plantas deve ser levando em conta a investigação científica atrelada ao uso histórico e cultural (AKERELE, 1993). Já em alguns países europeus o uso tradicional de algumas plantas já é considerado como uma evidencia de eficácia e segurança daquele medicamento (TYLER, 1994).

Algumas plantas foram estudadas a fim de perceber o seu potencial risco teratogênico, sendo detalhados a seguir alguns exemplos de plantas que tem um retrospecto social de utilização abortiva:

- Boldo- *Peumus boldus* Molina. Foi identificado em estudos animais atividades abortivas da planta, também foram relacionadas alterações bioquímicas e histológicas sugerindo a ponderação do seu uso durante o primeiro trimestre gestacional (ALMEIDA et al., 2000).
- Arruda- *Ruta graveolens* L. Utilizada e conhecida por indução do aborto e contracepção em diversos países, tem propriedades de excitar a motilidade uterina (KONG et al, 1989; RITTER et al., 2002).

- Confrei- *Symphytum officinale* L. Foi proibido seu uso em 1992 pelo MS após evidências de sua toxicidade, foi demonstrada ação carcinogênica e hepatotóxica em animais quando administrada cronicamente (MENGUE et al, 2001).
- Erva-de-santa-maria- *Chenopodium ambrosioides* L. Apresentou ação abortiva quando testada em camundongos provocando ação inibitória sobre a multiplicação celular do endométrio e miométrio (MENGUE et al, 2001).
- Losna- *Artemisia absinthium* L. Foi encontrada em sua estrutura um óleo volátil terpênico, tujona, que tem ação neurotóxica e quando ingerida em altas quantidades pode provocar crises convulsivas e o aborto (MARTINS et al., 1994). Outras plantas que também apresentam terpenóides que devem ser evitadas durante a gestação: Salvia (*Salvia officinalis* L.); Artemisia (*Artemisia vulgaris* L.), Tanaceto (*Tanacetum vulgare* L.)
- Hortelã- *Mentha x piperita* L. e *Mentha arvensis* L. Em estudos com ratas grávidas foi observado o interrompimento no décimo dia da gestação em 85% dos animais (KANJANAPOTHI et al, 1981).
- Poejo- *Mentha pulegium* L. É conhecido pelo uso abortivo em práticas populares, o seu óleo volátil contém altas concentrações de terpenoides pulegona e mentofurano, que possuem propriedades hepatotóxicas (MADYASTHA; RAJ, 1994).

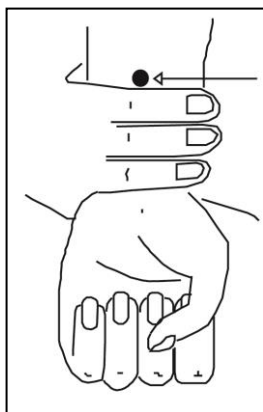
Vale ressaltar que os estudos em animais não são determinantes para a afirmação da teratogenicidade em humanos, porém o conhecimento de alguns mecanismos de ação podem auxiliar a prática científica e clínica. Já que ainda

existem outras interações do corpo humano (como ações placentárias) podendo ter o potencial risco teratogênico para o feto.

Como medidas não farmacológicas para o tratamento de náuseas e vômitos é comum mudanças na dieta. As recomendações incluem ingestão de pequenas quantidades de líquido ou alimento em cada refeição, diminuir os intervalos das refeições, o que seria comer pouco e mais vezes durante o dia, evitando assim que o estômago fique vazio. Alimentos ricos em gordura e picantes devem ser evitados (assim como cozinhar e sentir o cheiro desse tipo de alimento). Comer biscoitos secos antes de sair da cama pela manhã e comer um lanche rico em proteínas antes de dormir (CHANDRA et al, 2003).

Há também relatos do uso de acupuntura e acupressura do ponto P6 ou Neiguan que é um local associado ao alívio das náuseas e vômitos. Ele está localizado no aspecto volar do punho, aproximadamente, 3 cm acima da prega do punho, entre dois tendões facilmente palpado (Figura 5). Ele pode ser estimulado através da inserção de agulhas ou por aplicação de pressão no local. A pressão pode ser aplicada manualmente (utilizando os dedos ou do polegar), ou com os dispositivos de pulseira que fornecem uma pressão (ROSCOE; MATTESON, 2002).

Figura 5 – Ilustração do ponto P6 ou Neiguan



Fonte: SILVA (2008, p.44).

Um ensaio duplo cego randomizado com 70 mulheres que foram acompanhadas durante sete dias, metade delas recebendo gengibre (fitoterápico) 1g/dia e a outra metade consumiu vitamina B6 (piridoxina) 40 mg/dia por quatro dias. Os resultados demonstram que o número de episódios de vômitos diminuiu em ambos os grupos e não houve diferença significativa entre os grupos. No grupo de gengibre, 83% das gestantes relataram uma melhora nos sintomas náuseas, em comparação com 68% das mulheres do grupo de vitamina B6 (ENSIYEH, SAKINEH, 2009).

O gengibre tem um efeito antiemético comprovado, porém sua segurança para o feto ainda não é relatada (BETZ et al, 2005). Seis ensaios clínicos randomizados duplo-cegos foram avaliados com um total de 675 participantes. Quatro ensaios (n=246) demonstraram que o gengibre foi superior ao placebo em seus efeitos, já outros dois ensaios obtiveram o resultado de que o gengibre foi tão eficaz quanto a vitamina B6 e um ensaio observou a ausência de efeitos colaterais e adversos significativos (BORRELLI et al, 2005).

Os estudos têm sugerido que pode haver alguns benefícios da acupuntura para gravidez, eles mostraram os efeitos da estimulação P6 na atividade mioelétrica gástrica, modulação vagal e atividades cerebelares vestibular em ressonância magnética funcional. Há boas evidências clínicas de mais de 40 estudos randomizados e controlados que a acupuntura tem algum efeito na prevenção ou atenuação de náuseas e vômitos. Porém seus resultados foram mistos sugerindo um número maior de estudos para esclarecer seu mecanismo de ação (STREITBERGER; EZZO; SCHNEIDER; 2006).

Quando comparada à vitamina B6 a acupuntura não obteve nenhuma diferença na eficácia dos resultados segundo um ensaio clínico randomizado. (JAMIGORN; PHUPONG, 2006). Porém, as dificuldades de se obter uma unidade nessa prática em termos de qualidade é constatada pela quantidade de resultados mistos encontrados na literatura. Pesquisadores australianos desenvolveram um consenso sobre os domínios e itens de inclusão em uma escala de avaliação (dolphi) para analisar a qualidade da acupuntura administrada na pesquisa clínica (SMITH et al, 2011).

Uma revisão publicada em 2010 demonstrou 27 ensaios clínicos que utilizaram acupressura, acupuntura, gengibre, vitamina B6 e antieméticos durante o primeiro trimestre da gestação. Os resultados para acupressura e acupuntura do P6 foram limitados. Assim como a eficácia da utilização de gengibre não foi consistente, apesar de ser útil. A terapia com antieméticos e vitamina B6 também apresentou evidências limitadas, além das informações sobre efeitos adversos, consequências psicológicas, sociais e econômicas para mãe e o feto serem escassas. Tendo uma dificuldade de resultados comparativos já que havia heterogeneidade nas metodologias (MATTHEWS et al, 2010).

Foram realizados ensaios com aromaterapia de óleo de hortelã para o alívio das náuseas em gestantes. Foram formados dois grupos, o grupo intervenção (óleo de hortelã) e o controle (salina), as gestantes participantes foram divididas aleatoriamente em cada um desses grupos. O do grupo intervenção foi orientado para usar uma bacia de água, com 4 gotas de óleo de hortelã pura, colocada no chão perto de suas camas durante quatro noites consecutivas. Os resultados demonstram que não houve alteração da gravidade das náuseas em ambos os grupos, porém durante o experimento o grupo intervenção apresentou uma



tendência decrescente na gravidade da náusea enquanto o grupo controle apresentou uma tendência crescente. O resultado se mostra insuficiente não havendo uma diferenciação significativa entre a intervenção e o controle (PASHA et al, 2012).

Outra pesquisa sobre aromaterapia sugeriu que a respiração controlada foi benéfica no controle de náuseas em pós operatório (TATE,1997). Anderson e Gross (2004) compararam o efeito do óleo de hortelã-pimenta com outras duas soluções (álcool isopropílico e salina). O resultado foi positivo diminuindo a ingestão de medicação por 48% dos participantes e a severidade do vômito. Não houve diferença de ação nos três tratamentos, foi sugerido que o benefício está possivelmente associado ao controle da respiração do que a aromaterapia.

Um estudo piloto relatou o uso de fibras de feno-grego durante duas semanas. As pacientes foram orientadas a utilizar o fitoterápico trinta minutos antes das refeições (duas vezes ao dia), os resultados encontrados sugerem a diminuição da sensação de azia em casos leves. Este resultado apresenta semelhanças com a administração de ranitidina 75 mg, duas vezes por semana. Nada foi dito no trabalho em termos da segurança da administração do fitoterápico e do alopático para o feto (DISILVESTRO; VERBRUGGEN; OFFUTT, 2011).

Outro relato com pacientes que já utilizavam medicação para o tratamento de pirose (inibidores da bomba de prótons) em que foi complementada a terapia a aplicação da acupuntura em cinco pontos diferentes. Esse grupo de pacientes foi comparado com outro grupo que apenas utilizou a dosagem dobrada do medicamento. Como resultado pode-se considerar que as pacientes que utilizaram a

medicação adicionada com o tratamento de acupuntura sentiram uma melhora mais satisfatória, sendo mais eficaz (DICKAMAN et al, 2007).

Como medida não farmacológica o aconselhamento inicial a gestante é a elevação da cabeceira da cama para evitar o refluxo, mudanças na dieta alimentar, ingestão de líquido e alimentos em pequenas quantidades, assim como mudanças no estilo de vida (MALFERTHEINER et al., 2009).

O tratamento não medicamentoso para constipação intestinal (mudanças na dieta, exercícios físicos, maior hidratação, maior ingestão de fibras) apresenta-se como positivo e tem uma boa eficácia. Ao fornecer a explicação das alterações fisiológicas que acometem o trato gastrointestinal na gestação, juntamente com o aconselhamento de terapias que auxiliem a eliminação desse desconforto, muitas vezes é relatada a resolução do problema, assim como nota-se uma melhoria na qualidade de vida da paciente (TROTTRIER; EREBARA; BOZZO, 2012).

Um estudo demonstrou que o uso de probióticos por gestantes para o tratamento da constipação foi positivo. As pacientes observaram uma melhora no quadro geral, com relatos de aumento de frequência, alívio na sensação ao defecar, diminuição do esforço e episódios de dores abdominais. Não foram relatados efeitos colaterais, porém há uma necessidade de estudos para assegurarem o uso sem risco teratogênico fetal (MILLIANO et al, 2012).

Intervenções não farmacológicas para dores posicionais foram comparadas entre si, a fim de perceber seus benefícios reais. Hidroginástica, fisioterapia e acupuntura apresentaram melhoras. Da Silva e colaboradores (2004), realizaram um estudo com 37 gestantes que tinham dores posicionais, aplicando a técnica de acupuntura, seu resultado foi de 50 a 78% de redução da queixas pelas pacientes.

O uso de medicamentos fitoterápicos ou outras terapias associadas a plantas medicinais, como chás de ervas medicinais (camomila, erva doce e erva cidreira) é comum, porém estudos sobre a sua segurança são escassos (MARCUS; SCHARFF; TURK, 1995).

## 6. CONCLUSÃO

A gestação é influenciada por diversos fatores tais como aspectos culturais, sociais, econômicos e pelos processos biológicos da gestante. Neste contexto, o profissional farmacêutico tem atribuições importantes na promoção do uso racional de medicamentos e da segurança na sua utilização por grávidas a fim de garantir a eficácia da farmacoterapia e promover o bem-estar da gestante.

A dificuldade em torno do tema se mostra ainda mais acentuada pela escassez de trabalhos que abordem essa área. Observa-se que muitas vezes o profissional não se sente preparado para prestar qualquer intervenção em pacientes grávidas. Os trabalhos realizados com gestantes obtiveram resultados terapêuticos favoráveis, mostrando a importância do profissional na promoção da adesão ao tratamento proporcionando maior compreensão, para as gestantes, dos eventos que são intercorrentes a gestação.

A Atenção Farmacêutica é uma prática privativa do profissional farmacêutico, sendo pautada na promoção da saúde e para que ela seja cada vez mais crescente deve-se melhorar a formação e capacitação do profissional para que ele se sinta seguro ao prestar atendimento às gestantes. Por fim, a avaliação do risco-benefício é imprescindível para a minimização dos efeitos adversos que possam causar danos ao feto ou à mãe, auxiliando a ocorrência de um processo seguro de gestação.

## REFERÊNCIAS

- ADDIS, A; SHARABI, S; BONATI, M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? **Drug Saf.** 2000 Sep v.23 ed.3 p.245-53
- AHN, E; NAVA-OCAMPO, A.A; KOREN G. Multivitamin supplements for pregnant women. New insights. **Can Fam Physician.** 2004 v. 50 p. 705-6.
- AKERELE, O. WHO guidelines for the assessment of herbal medicines. **Herbalgram** 1993 v.28 p.13–20.
- ALBINO, Maria Alice Seghessi et al. Gait force propulsion modifications during pregnancy: effects of changes in feet's dimensions. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** Rio de Janeiro, v. 33, n. 7, July 2011. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032011000700008&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032011000700008&lng=en&nrm=iso)>.
- ALMEIDA, C.M. O movimento da reforma sanitária: uma visão crítica. IN: CONGRESSO NACIONAL DA REDE UNIDA- 20 ANOS DE PARCERIAS NA SAUDE E NA EDUCAÇÃO, 2005.
- ALMEIDA, E.R.; MELO, A.M.; XAVIER, H. Toxicological evaluation of the hydro-alcohol extract of the dry leaves of *Peumus boldus* and *boldina* in rats. **Phytherapy Research.** 2000 v.14, p.99-102.
- ALSTEAD E.M. Inflammatory bowel disease in pregnancy. **Postgrad Med J.** V.78 n.915 p.23-6. 2002
- ALVAREZ, I. R. Farmacia Clínica, sus objetivos y perspectivas de desarrollo. In: Orrego-Arancibia, A. et al. (Org.) Fundamentos de Farmacia Clínica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, 1993. Disponível em: <[http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias\\_quimicas\\_y\\_farmacenticas/aranbibaa01/](http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias_quimicas_y_farmacenticas/aranbibaa01/)>
- ALVES, Gilvan Ferreira; NOGUEIRA, Lucas Souza Carmo; VARELLA, Tatiana Cristina Nogueira. Dermatologia e gestação. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro , v. 80, n. 2, 2005. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962005000200009&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962005000200009&lng=en&nrm=iso)>. access on 26 Set. 2013.
- ANDERSON, Lynn A.; GROSS, Jeffrey B. Aromatherapy with peppermint, isopropyl alcohol, or placebo is equally effective in relieving postoperative nausea. **Journal of PeriAnesthesia Nursing**, v. 19, n. 1, p. 29-35, 2004.
- ANTONUCCI R, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. **Curr Drug Metab.** v.13 e.4 p.474-90. 2012

ARAÚJO, A.L.A.; PEREIRA, L.R.L.; UETA, J.M.; FREITAS, O. Perfil da Assistência Farmacêutica na Atenção Primária do SUS. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.13, n. p.611-17, 2008.

ATTWOOD, Stephen E; GALMICHE Jean Paul. A Debate on the Roles of Antireflux Surgery and Long Term Acid Suppression in the Management of Gastro-oesophageal Reflux Disease **Frontline Gastroenterol.** v.2, p.206-211. 2011

BAGGLEY, A. et al. Determinants of Women's Decision Making on Whether to Treat Nausea and Vomiting of Pregnancy Pharmacologically. **Journal of Midwifery & Women's Health.** V.49, ed 4, p. 350–354, July-August 2004.

BALDON JP, et al. Conhecimento e atitudes de farmacêuticos comunitários na dispensação de medicamentos para gestantes. **Pharmacy Practice.** V. 4 n.1 p.37-42. 2006

BELEW, C. Herbs and the childbearing woman. Guidelines for midwives. **J Nurse Midwifery.** 1999. V.44 ed.3 p.231-52.

BELLO, F.A et al. Patterns and predictors of self-medication amongst antenatal clients in Ibadan, Nigeria. **Niger Med J.** 2011, v.52 (3) p.153-7.

BERKOVITCH, M, et al. International consensus on standards for studying the efficacy of pharmacological therapies for nausea and vomiting of pregnancy. In: KOREN G, BISHAI R (eds) **Nausea and vomiting of pregnancy: state of the art.** 2000.

BERKOVITCH, M. et al. Metoclopramide for Nausea and Vomiting of Pregnancy: A Prospective Multicenter International Study. **Am J Perinatol.** V.19 e. p.311-6. 2002

BETZ O, KRANKE P, GELDNER G, WULF H, EBERHART LH. Is ginger a clinically relevant antiemetic? A systematic review of randomized controlled trials. **Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.** v.12. ed 1 p.14-23. 2005

BHAVADHARINI Ramu, et al. Prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux in pregnancy **Jayanthi Indian Journal of Gastroenterology.**2011, Volume 30, n 3, p 144-147.

BLACK R.A; HILL D.A. Over-the-counter medications in pregnancy. **Am Fam Physician.** 2003 Jun 15 v.67 e.12 p.2517-24.

BLOOMFIELD, FH. How Is Maternal Nutrition Related to Preterm Birth, **Annu Rev Nutr.** v.21 e.31 p.235-61. 2011

BONAPACE JR, Eugene S.; FISHER, Robert S. Constipation and diarrhea in pregnancy. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 27, n. 1, p. 197-211, 1998.

BORG-STEIN, J; DUGAN, S.A. Musculoskeletal disorders of pregnancy, delivery and postpartum. **Phys Med Rehabil Clin N Am.** v.18 ed.3 p.459-76.2007

BORRELLI F, et al. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. **Obstet Gynecol.** v.105 n.4 p.849-56.2005

BOWER, Carol et al. Promotion of folate for the prevention of neural tube defects: knowledge and use of periconceptional folic acid supplements in Western Australia, 1992 to 1995. **Australian and New Zealand Journal of Public Health**, v. 21, n. 7, p. 716-721, 1997.

BRADLEY, C.P. The future role of pharmacists in primary care. **Br J Gen Pract.** V.59 n.569 p.891–2. 2009

BRADLEY, C.S et al. Constipation in pregnancy: prevalence, symptoms, and risk factors. **Obstet Gynecol.** v.110 n.6 p.1351-1357.2007

BRASIL, Resolução RDC nº 138, de 29 de maio de 2003 - Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. Disponível em: <<http://elegis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=16672&word=>>. Acesso em: 20/09/2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009- Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. <[http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2009/pdf/180809\\_rdc\\_44.pdf](http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2009/pdf/180809_rdc_44.pdf)> acesso em 20/09/2012.

Brasil. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Organização Pan-Americana da Saúde. Fascículo II - Medicamentos Isentos de Prescrição / Projeto Farmácia Estabelecimento de Saúde / CRF-SP: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo; Organização Pan-Americana de Saúde - Brasília, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Amamentação e uso de medicamentos e outras substâncias / Ministério da Saúde, Secretaria da Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. – 2. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2010. 92 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) <<http://www.fiocruz.br/redeblh/media/amdrog10.pdf>> acesso em 12/05/2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome. 6ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/renome\\_2008.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/renome_2008.pdf)> acesso em 25/08/2012

BRASIL. Ministério da Saúde. Unicef. Cadernos de Atenção Básica: Carências de Micronutrientes / Ministério da Saúde, Unicef; Bethsáida de Abreu Soares Schmitz. - Brasília: Ministério da Saúde, 2007. 60 p. - (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

BRASIL. Portaria nº. 399/GM. Divulga o pacto pela saúde 2006 – consolidação do SUS e aprova as diretrizes operacionais do referido pacto. Diário Oficial da União 23 fevereiro 2006

BRENT RL. Addressing environmentally caused human birth defects. **Pediatr Rev** 2001 v.22 e.5 p.153-165.

BRIGGS, Gerald G.; FREEMAN, Roger K.; YAFFE, Sumner J. **Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk**. ed. revisada Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 2117 p.

BRODIE, Donald C.; PARISH, Peter A.; POSTON, Jeffrey W. Societal needs for drugs and drug-related services. **American journal of pharmaceutical education**, v. 44, n. 3, p. 276, 1980.

BROUSSARD, Crystal N.; RICHTER, Joel E. Treating gastro-oesophageal reflux disease during pregnancy and lactation: what are the safest therapy options? **Drug safety**, v. 19, n. 4, p. 325-337, 1998.

BROUWERS, M.M. et al. Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol? **Hum Reprod**. v.21 p.666-669. 2006

BURKEY, Betsy Walters; HOLMES, Amy P. Evaluating Medication Use in Pregnancy and Lactation: What Every Pharmacist Should Know. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v. 18, n. 3, p. 247-258, 2013.

BURTI, Juliana Schulze et al. Adaptações fisiológicas do período gestacional; Pregnancy physiological adaptations. **Fisioter. Bras**, v. 7, n. 5, p. 375-380, 2006.

BUSS, Caroline, et al. Dietary fibre intake of pregnant women attending general practices in southern Brazil – The ECCAGE Study. **Public Health Nutrition**, 12, pp 1392-1398.2009

CAMINHA, Náira de Oliveira et al . Gestação na adolescência: descrição e análise da assistência recebida. **Rev. Gaúcha Enferm.**, Porto Alegre , v. 33, n. 3, Sept. 2012 .



CAMPESATO, Viviane Ribeiro. **Uso de plantas medicinais durante a gravidez e risco para malformações congênitas**. 2005. 138 f. Tese (Doutorado) - Instituto de Biociências. Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular. Universidade Federal do Rio Grande do Sul., Porto Alegre, 2005.

CAPPON, G.D; COOK, J.C; HURTT, M.E. Relationship between cyclooxygenase 1 and 2 selective inhibitors and fetal development when administered to rats and rabbits during the sensitive periods for heart development and midline closure. **Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol**. v.68 p.47-56. 2003

CARLIN, Andrew; ALFIREVIC, Zarko. Physiological changes of pregnancy and monitoring. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**. V. 22, n.5, 2008, p.801–823.

CARMO, Thais Adriana do; NITRINI, Sandra Maria O. O.. Drug prescription for pregnant women: a pharmacoepidemiological study. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro , v. 20, n. 4, 2004 . Available from<[http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010211X2004000400015&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010211X2004000400015&lng=en&nrm=iso)>.

CHANDRA, K, et al. Nausea and vomiting in pregnancy: results of a survey that identified interventions used by women to alleviate their symptoms. **J Psychosom Obstet Gynaecol**. 2003, v.24 n.2 p.71-75.

CIPOLLE, Robert J. et al. **Pharmaceutical care practice**. New York: McGraw-Hill, 1998.

CLARKE, J.H.R.; RATES, S.M.K.; BRIDI, R. Um alerta sobre o uso de produtos de origem vegetal na gravidez. **Infarma**. v.19, n.1/2, p.41-8, 2007.

CLEMENTI, M; DI GIANANTONIO, E; ORNOY, A. Teratology information services in Europe and their contribution to the prevention of congenital anomalies. **Community Genet**. Padua, v.5 p.8-12. 2002.< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14960896>> acesso 14/08/2013

CLOUTHIER, D.E. et al. Cranial and cardiac neural crest defects in endothelin-A receptor-deficient mice. **Development** 1998; p. 813-824  
<[http://dev.biologists.org/content/125/5/813.abstract?ijkey=729cb11abade506b83a0ddbef4aeedd3d8b09e88&keytype2=tf\\_ipsecsha](http://dev.biologists.org/content/125/5/813.abstract?ijkey=729cb11abade506b83a0ddbef4aeedd3d8b09e88&keytype2=tf_ipsecsha)> acesso 20/09/2013

CLOZEL, M. et al. Pharmacological characterization of bosentan, a new potent orally active nonpeptide endothelin receptor antagonist. **J Pharmacol Exp Ther** v.270 p.228-235. 1994 < [http://jpet.aspetjournals.org/content/270/1/228.abstract?ijkey=ddcf2a53ab6e473de43628c65f0d46dc0dc64960&keytype2=tf\\_ipsecsha](http://jpet.aspetjournals.org/content/270/1/228.abstract?ijkey=ddcf2a53ab6e473de43628c65f0d46dc0dc64960&keytype2=tf_ipsecsha)> acesso 21/09/2013

COIMBRA, Jorseli Angela Henriques. **Conhecimentos dos conceitos de erros de medicação, entre auxiliares de enfermagem, como fator de segurança do paciente na terapêutica medicamentosa; Knowledge about medication error concepts among nursing auxiliaries as a patient safety factor in medication therapy.** 2004. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Escola de Enfermagem.

CORRER, C.J, et al. Profile of pharmacists and structure and process indicators of Curitiba-PR (Brazil) pharmacies. **Seguimiento Farmacoterapeutico.** V. 2, n.1, p. 37-45. 2004

COSENDEY MAE, HARTZ ZMA, BERMUDEZ JAZ. Validation of a tool for assessing the quality of pharmaceutical services. *Cad Saúde Pública.* V. 19, p.395-406.2003

CULLEN, Garret; O'DONOGHUE, Diarmuid. Constipation and pregnancy. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology,** v. 21, n. 5, p. 807-818, 2007.

CUNNINGHAM F.G, et al. Fetal growth and development. **Obstetrics,**..2001 ed.21s

DA SILVA, João Bosco Guerreiro et al. Acupuncture for low back pain in pregnancy– a prospective, quasi-randomised, controlled study. **Acupuncture in Medicine,** v. 22, n. 2, p. 60-67, 2004.

DANIELSSON B.R, et al. Teratogenicity by the ERG potassium channel blocking drug almokalant: use of hypoxia marker gives evidence for a hypoxia-related mechanism mediated via embryonic arrhythmia. **Toxicol Appl Pharmacol.** v.193 p.168-176. 2003.

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X03003466>> acesso 14/08/2013

DEFOORT, E.N; KIM, P.M; WINN, L.M. Valproic acid increases conservative homologous recombination frequency and reactive oxygen species formation: a potential mechanism for valproic acid-induced neural tube defects. **Mol Pharmacol.** v.69 p.1304-1310. 2006 <<http://molpharm.aspetjournals.org/content/69/4/1304.full>> acesso 10/09/2013

DI RENZO, F, et al. Boric acid inhibits embryonic histone deacetylases: a suggested mechanism to explain boric acid-related teratogenicity. **Toxicol Appl Pharmacol.** v.220 p.178-185. 2007

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X07000063>> acesso 14/08/2013

DICKMAN, R. et al. Clinical trial: acupuncture vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. **Aliment Pharmacol Ther.** v.26 e.10 p.1333-44. 2007

DIPIRO, JT 2003 apud PETRICCIONE, S. Farmácia clínica na unidade de terapia intensiva neonatal In:FERRACINI, Fábio Teixeira et al. Implementation and progress

of clinical pharmacy in the rational medication use in a large tertiary hospital; Implantação e evolução da farmácia clínica no uso racional de medicamentos em hospital terciário de grande porte. **Einstein (São Paulo)**, v. 9, n. 4, 2011.

DISILVESTRO, R. A; VERBRUGGEN, M. A; OFFUTT, E. J. Anti-heartburn effects of a fenugreek fiber product. **Phytother. Res.** v. 25 p.88–91. 2011

EDENBOROUGH, F.P et al. European Cystic Fibrosis Society. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. **J Cyst Fibros.** v.7, n.1, p.S2-32.2008

EIKEL, D; LAMPEN, A; NAU, H. Teratogenic effects mediated by inhibition of histone deacetylases: evidence from quantitative structure activity relationships of 20 valproic acid derivatives. **Chem Res Toxicol.** v.19 p.272-278. 2006.

<<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/tx0502241>> acesso 14/08/2013

ELNOUR, A. A. et al. Pharmaceutical care of patients with gestational diabetes mellitus. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**, v. 14, n. 1, p. 131-140, 2008.

ENSIYEH, J; SAKINEH, M.A. Comparing ginger and vitamin B6 for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy: a randomised controlled trial. **Midwifery.** 2009 Dec v.25 ed.6 p.649-53.

ERNST E; RESCH, K.L; WHITE, A.R. Complementary medicine. What physicians think of it: a meta-analysis. **Arch Intern Med.** 1995 v.25 e.155 p.2405-8.

EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION (ESH) AND OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC). Guidelines for the management of arterial hypertension. **European Heart Journal** v. 28 p.1462–1536. 2007

FARLEY, Darren; DUDLEY, Donald J. Fetal assessment during pregnancy. **Pediatric Clinics of North America**, v. 56, n. 3, p. 489-504, 2009.

FAZLIOGULLARI Z, et al. Investigation of Developmental Toxicity and Teratogenicity of Antiemetics on Rat Embryos Cultured In Vitro. **Anat Histol Embryol.** v.42 n.4 p.239-46. 2013

FEIBUS KB. FDA's proposed rule for pregnancy and lactation labeling: improving maternal child health through well-informed medicine use. **J Med Toxicol.** v.4, p.284-8. 2008

FOISY, M.M; AKAI, P.S. Pharmaceutical care for HIV patients on directly observed therapy. **Ann Pharmacother.** V.38 ed.4 p.550-6. 2004

FONSECA, Márcia Regina Campos Costa da; FONSECA, Edson da; BERGSTEN-MENDES, Gun. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 36, n. 2, Apr. 2002.

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003489102002000200013&lng=en&nrm=isso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003489102002000200013&lng=en&nrm=isso)>

FREDERIKSEN, M.C. Physiologic changes in pregnancy and their effect on drug disposition 2001. **Seminars in Perinatology** v.25, n.3, pp. 120-123

FREEMAN, KANYICKA, LERANT, AND NAGY. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000 Oct;80(4):1523-631.

FUCHS, Flávio Danni; WANNMACHER, Lenita. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional.** Brasil: Guanabara Koogan, 2010. 1282 p.

FUNCHAL-WITZEL, Maria Denise Ricetto. **Produção científica brasileira na área de atenção farmacêutica entre 1990 e 2007; Brazilian scientific production in the area of pharmaceutical care between 1990 and 2007.** 2009. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública. Departamento de Prática de Saúde Pública.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.** Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 1998

GALLO, M.; KOREN, G. Can herbal products be used safely during pregnancy? Focus on *Echinacea*. **Canadian Family Physician**, v.47, p.1727-8, 2001.

GANDOLFI, Eliane; ANDRADE, Maria da Graça Garcia. Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos no Estado de São Paulo. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 6, Dec. 2006 .apud WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Guidelines for the medical assessment of drugs for use in self-medication.* Copenhagen, 1986.

GERNAND, Alison D. et al. Maternal nutritional status in early pregnancy is associated with body water and plasma volume changes in a pregnancy cohort in rural bangladesh. **The Journal of nutrition**, v. 142, n. 6, p. 1109-1115, 2012.

GILBERT-BARNESS, E; VAN ALLEN, M.I. Vascular disruptions. In: GILBERT-BARNESS E, et al. **Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child.** Philadelphia, PA: Mosby Elsevier. p. 176-212. 2007

GIUSTI, R.M; IWAMOTO, K; HATCH, E.E. Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. **Ann Intern Med.** v.122 p.778-788. 1995

GOMES, Keila RO et al. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez e relações com as características maternas. **Revista de Saúde Pública**, v. 33, n. 3, p. 246-254, 1999.

GOONEWARDENE M; SHEHATA M; HAMAD A. Anaemia inpregnancy. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.** v.26 p.3–24. 2012

GUERRA JR. A.A, et al. Disponibilidade de medicamentos essenciais em duas regiões de Minas Gerais, Brasil. **Rev Panam Salud Pública**. 2004 v. 15: p.68-75.

HALL, H.G; MCKENNA L.G; GRIFFITHS, D.L. From alternative, to complementary to integrative medicine: supporting Australian midwives in an increasingly pluralistic maternity environment. **Women Birth**. 2013. v.26 n.2 p.90-3.

HANNEMANN, M.M, et al. Vascular function in women with previous gestational diabetes mellitus. **J Vasc Res**. 2002 v.39 ed.4 p.311-9.

HANSEN, Annette et al. Symptom-giving pelvic girdle relaxation in pregnancy, II: symptoms and clinical signs. **Acta obstetricia et gynecologica scandinavica**, v. 78, n. 2, p. 111-115, 1999.

HANSEN, J.M. Oxidative stress as a mechanism of teratogenesis. **Birth Defects Res C Embryo Today**. v.78 p.293-307.

2006<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdrc.20085/abstract>> acesso 10/09/2013

HANSEN, J.M; HARRIS, C. A novel hypothesis for thalidomide-induced limb teratogenesis: redox misregulation of the NF- $\kappa$ B pathway. **Antioxid Redox Signal**. v.6 p.1-14. 2004<

<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/152308604771978291>> acesso 10/09/2013

HENDERSON, E; MACKILLOP, L. Prescribing in pregnancy and during breast feeding: using principles in clinical practice. **Postgrad Med J**. 2011 v.87 e.1027 p.349-54.

HENRY, A; CROWTHER, C. Patterns of medication use during and prior to pregnancy: the MAP study. **Aust N Z J Obstet Gynaecol**.2000. v.40, ed.2 p.165-72.

HERBST, A.L; ULFELDER, H; POSKANZER, D.C. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. **N Engl J Med**. v.284 p.878-881. 1971

<<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197104222841604>> acesso em 17/09/2013

HERNÁNDEZ-DÍAZ, S. et al. Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population. **Environ Health Perspect**. v.117 p.185-189. 2009 <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2649218/>> acesso 30/09/2012

HERNÁNDEZ-DÍAZ, Sonia et al., Neural Tube Defects in Relation to Use of Folic Acid Antagonists during Pregnancy. **Am. J. Epidemiol**. 2001 volume 10 p.961-968. 2001 disponível <<http://aje.oxfordjournals.org/content/153/10/961.short#cited-by>> acesso em 10/09/2013

HERNÁNDEZ-DÍAZ, Sonia; WERLER, Martha M; WALKER, Alexander M; MITCHELL, Allen A. Folic Acid Antagonists during Pregnancy and the Risk of Birth Defects. **N Engl J Med.** p.1608-1614. 2000. Disponível em <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm200011303432204>> acesso em 10/09/2013

HON Foundation. NHS Choices [Internet] United Nations: Mother and Child Glossary; [updated on 2002 Jul 9]. Available from: <<http://www.hon.ch/Dossier/MotherChild>> acesso em 17/04/2013

HOWLAND, Robert H. Evaluating the safety of medications during pregnancy and lactation. **Journal of psychosocial nursing and mental health services**, v. 47, n. 3, p. 19, 2009.

HUPPERTZ, B. The anatomy of the normal placenta. **J Clin Pathol** 2008 v.61 p.1296-1302.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline on Pregnancy and Diabetes.** Brussels: International Diabetes Federation. p.34 2009.

IVAMA AM, et al. Consenso Brasileiro da Atenção Farmacêutica. Proposta. Brasília: Organização Pan-americana da Saúde; 2002.

JACK, J. et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation—a European perspective. **Neurogastroenterol Motil.** v.23, e.8, p.697–710. 2011

JAMIGORN, M; PHUPONG, V. Acupressure and vitamin B6 to relieve nausea and vomiting in pregnancy: a randomized study. **Arch Gynecol Obstet.** 2007. v.276 n.3 p.245-9.

JEWELL, D.; YOUNG, G. Interventions for treating constipation in pregnancy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2, 2001.

KANJANAPOTHI D, et al. Post coital antifertility effects of *Menta arvensis*. **Contraception** 1981. V.24 p.559-568.

KAPPUS, H. Overview of enzyme systems involved in bio-reduction of drugs and in redox cycling. **Biochem Pharmacol.** v.35 p.1-6. 1986<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006295286905447>> acesso 10/09/2013

KASHIFARD, M. Ondansetrone or metoclopramide? Which is more effective in severe nausea and vomiting of pregnancy? A randomized trial double-blind study. **Clin Exp Obstet Gynecol.** 2013 v.40 n.1 p.127-30.

KING, Tekoa L.; MURPHY, Patricia Aikins. Evidence-Based Approaches to Managing Nausea and Vomiting in Early Pregnancy. **J Midwifery Womens Health**. v.54 e.6 p.430-444.2009

KLIP, H. et al. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. **Lancet**. v.359 p.1102-1107. 2002

KNAAK, Stephanie J. Contextualising risk, constructing choice: breastfeeding and good mothering in risk society. **Health, risk & society**, v. 12, n. 4, p. 345-355, 2010.

KONG Y.C, et al. Antifertility principle of *Ruta graveolens*. **Planta Med**. 1989 v.55 e.2 p.176-178.

KOPIC S; GEIBEL J.P. Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. **Physiol Rev**. v.93, e.1, p.189-268. 2013

KOREN G. **Maternal fetal toxicology: A clinician's guide**. New York; Marcel Dekker Inc. 2001. ed.3, p.37-71.

KOREN, G. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. **Ann Pharmacother**. 2006, v.40 e.5 p.824-9.

KOREN, Gideon; PASTUSZAK, Anne; ITO, Shinya. Drugs in pregnancy. **New England Journal of Medicine**, v. 338, n. 16, p. 1128-1137, 1998.

KOVACIC, P; JACINTHO, J.D. Reproductive toxins: pervasive theme of oxidative stress and electron transfer. **Curr Med Chem**. v.8 p.863-892. 2001  
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11375756?dopt=Abstract>> acesso 14/08/2013

KROUMPOUZOS, George; COHEN, Lisa M. Dermatoses of pregnancy. **Journal of the American Academy of Dermatology**. Volume 45, n 1, Pages 1–22. 2001

LABONNE, C; BRONNER-FRASER, M. Neural crest induction in *Xenopus*: evidence for a two-signal model. **Development**. 1998 p.2403-2414  
<<http://dev.biologists.org/content/125/13/2403.full.pdf+html>> acesso 20/09/2013

LACASSE, A., et al. Nausea and vomiting of pregnancy: what about quality of life? **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**. v.115, p.1484–1493. 2008

LACASSE, Anaïs; BÉRARD, Anick. Validation of the nausea and vomiting of pregnancy specific health related quality of life questionnaire. **Health and quality of life outcomes**, v. 6, n. 1, p. 32, 2008.

LAINER, Miriam; MANN, Eva; SÖNNICHSEN, Andreas. Information technology interventions to improve medication safety in primary care: a systematic review. **Int J Qual Health Care**. V. 25, n.5, p.590-598. 2013 Disponível em:

<<http://intqhc.oxfordjournals.org/content/25/5/590.abstract>>. Acesso em: 14 set. 2013.

LAMARCA HL, ROSEN JM: Hormones and mammary cell fate- what will become? **Endocrinology**. 2008

Lambie DG, Johnson RH. Drugs and folate metabolism. **Drugs**. (1985)p.145-55. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3896745>> acesso em 10 /09/2013.

LEEN-MITCHELL M, et al. Mini-review: history of organized teratology information services in North America. **Teratology**. 2000.

LI, D. K.; LIU, L.; ODOULI, R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. **BMJ**, London, v. 327, n. 7411,p. 368-372, 2003.

LIU, L; WELLS, P.G. In vivo phenytoin-initiated oxidative damage to proteins and lipids in murine maternal hepatic and embryonic tissue organelles: potential molecular targets of chemical teratogenesis. **Toxicol Appl Pharmacol**. v.125 p. 247-255. 1994 <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X84710702>> acesso 30/09/2012

LONGO, Sherri A. et al. Gastrointestinal conditions during pregnancy. **Clinics in colon and rectal surgery**, v. 23, n. 2, p. 80, 2010.

LOPEZ, José J.; DENNIS, Rodolfo; MOSCOSO, Sonia M. A study of self-medication in a neighborhood in Bogotá. **Rev. salud pública**, Bogotá , v. 11, n. 3, June 2009

MADYASTHA, Madhava. K.; RAJ, C. Paul. Effects of menthofuran, a monoterpene furan on rat liver microsomal enzymes, in vivo. **Toxicology**, v. 89, n. 2, p. 119-125, 1994.

MALFERTHEINER, M. V. et al. Gastroesophageal reflux disease and management in advanced pregnancy: a prospective survey. **Digestion**, v. 79, n. 2, p. 115-120, 2009.

MANASSE, H.R.Jr. Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy, Part 1. **Am J Hosp Pharm**, Chicago, v. 5, n. 46, p.926-944, maio 1989. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2729301>>. Acesso em: 14 ago. 2012.

MARCUS, D.A; SCHARFF, L; TURK, D.C. Nonpharmacological management of headaches during pregnancy. **Psychosom Med**. v.57 ed.6 p.527-35. 1995

MARNACH, M.L, et al. Characterization of the relationship between joint laxity and maternal hormones in pregnancy. **Obstet Gynecol**. 2003. V.101 ed.2 p.331-5.



- MARRERO, J. M. et al. Determinants of pregnancy heartburn. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 99, n. 9, p. 731-734, 1992.
- MARTIN, A. G.; LEAL-KHOURI, S. Physiologic skin changes associated with pregnancy. **International Journal of Dermatology**, (1992) v.31 p. 375-378.
- MARTINS, E.R. et al. **Plantas medicinais**. Viçosa: UFV - Imprensa Universitária, 1994.
- MATTHEWS, A, et al. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. **Cochrane Database Syst Rev**. 2010 v.9 .ed 2
- MCCARTER-SPAULDING, Deborah E. Medications in pregnancy and lactation. **MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing**, v. 30, n. 1, p. 10-17, 2005.
- MCDONALD, Karalyn; AMIR, Lisa H; DAVEY, Mary-Ann. Maternal bodies and medicines: a commentary on risk and decision-making of pregnant and breastfeeding women and health professionals. **BMC Public Helth**. v.11 (suppl 5) p. 8. 2011
- MEADOWS, M. Pregnancy and the drug dilemma. **FDA Consumer**. v.35, ed.3, p.16-20. 2001 <<http://www.fda.gov/fdac/feature/2001/301-preg.html>> acesso em 05/10/2012.
- MEIJER W.M, et al. Folic acid sensitive birth defects in association with intrauterine exposure to folic acid antagonists. **Reproductive Toxicol**. 2005 volume 20 p.203-207. <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623805000286>> acesso 10/09/2013
- MENEGOLA, E, et al. Inhibition of histone deacetylase activity on specific embryonic tissues as a new mechanism for teratogenicity. **Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol**. v.74 p.392-398. 2005 <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdrb.20053/abstract>> acesso em 14/08/2013
- MENGUE, Sotero S, et al. Drug use by pregnant women in six Brazilian cities. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v.35, n.5, Oct. 2001.
- MEREDITH, TIM; LIN, YEONG-LIANG. Center for Clinical Toxicology. Vanderbilt University **medical center**, USA.1999
- MERIALDI, M.et al. Nutritional interventions during pregnancy for the prevention or treatment of impaired fetal growth: an overview of randomized controlled trials. **J Nutr**. v.133 n.5 p.1626S-1631S. 2003
- MILLIANO, Inge de, et al. Is a multispecies probiotic mixture effective in constipation during pregnancy? 'A pilot study'. **Nutr J**. v.11 ed. 80 p.6. 2012

MINI, Elsy et al . Automedicación en gestantes que acuden al instituto nacional materno perinatal, Perú 2011. **Rev. perú. med. exp. salud publica**, Lima, v. 29, n. 2, jun. 2012.

MONTEIRO, Mirian Parente coord. Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Farmácia Odontologia e Enfermagem. Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos. **Informações para o uso de medicamentos na gravidez e lactação.** / Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Farmácia Odontologia e Enfermagem. Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos. Fortaleza - CE, 2008. 112p.

MÜLLER-LISSNER, Stefan A. et al. Myths and misconceptions about chronic constipation. **The American journal of gastroenterology**, v. 100, n. 1, p. 232-242, 2005.

MUZAFFAR, F; HUSSAIN, I; HAROON, T.S. Physiologic skin changes during pregnancy: a study of 140 cases. **Int. J. Dermatol.** 1998 v. 37 p. 429-31.

NAKAMURA, Mary Uchiyama; KULAY JUNIOR, Luiz; PASQUALE, Marisa. Uso de fármacos na gravidez: benefício e custo. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 1, Jan. 2008

NAUMANN, Christopher R. et al. Nausea, vomiting, and heartburn in pregnancy: a prospective look at risk, treatment, and outcome. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 25, n. 8, p. 1488-1493, 2012.

NEERU, Syal; NAIR, N Sreekumaran; RAI, Lavanya. Iron Sucrose Versus Oral Iron Therapy in Pregnancy Anemia) **Indian J Community Med.** v.37 n.4 p.214-8. 2012

NORDENG H, KOREN G, EINARSON A. Pregnant women's beliefs about medications--a study among 866 Norwegian women. **Ann Pharmacother.** V. 44, n.9, p.1478-84. 2010

NORWITZ, E.R; GREENBERG, J.A. Antibiotics in pregnancy: are they safe? **Rev Obstet Gynecol.** 2009. v.2 e.3 p.135-6.

ODALOVIC, M et al. Predictors of the use of medications before and during pregnancy. **Int J Clin Pharm.** 2013 Jun v.35 e.3 p.408-16.

ODALOVIC, M et al. Predictors of the use of medications before and during pregnancy. **Int J Clin Pharm.** v.35 3ed. p.408-416. 2013

OKANISHI, N, et al. Spinal curvature and characteristics of postural change in pregnant women **Obstet Gynecol Scand.** 2012. V.91 n.7 p.856-861

OLIVEIRA-FILHO, Alfredo Dias de, et al. Aderência autorreferida a medicamentos prescritos durante a gestação. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 4, Apr. 2012.

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010072032012000400002&lng=en&nrm=isso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010072032012000400002&lng=en&nrm=isso)>.

OMS- Organização Mundial da Saúde. Medicines: rational use of medicines. Fact sheet n° 338. May 2010. Disponível em:

<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/en/print.html>> Acesso em: 13/07/2013

ONWUJEKWE, Ogochukwu C; et al. Patterns of case management and chemoprevention for malaria-in-pregnancy by public and private sector health providers in Enugu state. Nigeria **BMC Res Notes**. p.5 v. 211. 2012

OPAS- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Assistência farmacêutica para gerentes municipais**. / Organizado por MARIN, et al. Rio de Janeiro. 373p. 2003

OSORIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa; PAUMGARTTEN, Francisco José Roma; SILVER, Lynn Dee. O uso de medicamentos na gravidez. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro , v. 9, n. 4, Dec. 2004.

OSUNGBADE, Kayode O.; OLADUNJOYE, Adeolu O. Preventive Treatments of Iron Deficiency Anaemia in Pregnancy: A Review of Their Effectiveness and Implications for Health System Strengthening. **Journal of pregnancy**, v. 2012, 2012.

PASHA H, et al. Study of the effect of mint oil on nausea and vomiting during pregnancy. **Iran Red Crescent Med J**. 2012. v.14 ed.11 p.727-30.

PENNA, Richard P. Pharmaceutical care: pharmacy's mission for the 1990s. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 47, n. 3, p. 543-549, 1990.

PEREIRA, Leonardo Régis Leira; FREITAS, Osvaldo de. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** vol.44 no. 4 São Paulo. 2008

PITKIN, R.M. Folate and neural tube defects. **Am J Clin Nutr**. v.85 ed.1 p.285S-288S.2007

PRATHER, C.M. Pregnancy-related constipation. **Curr Gastroenterol Rep**. v.6 e.5 p.402-4. 2004

RAGLAND, D, et al. Obstetrical opportunities: will pharmacy ever realize them? **Ann pharmacother**. V.46 ed.2 p.297-300. 2012.

RAGLAND, D. et al. Obstetrical opportunities: will pharmacy ever realize them? **The Annals of Pharmacotherapy**. v.46 n.2 p.297-300.2012

RAMU B, et al. Prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux in pregnancy. **Indian J Gastroenterol.** v.30 e.3 p.144-7. 2011

RAYMOND, S.H. A survey of prescribing for the management of nausea and vomiting in pregnancy in Australasia. **Aust N Z J Obstet Gynaecol.** V.53 e.4 p.358-62. 2013

RICHTER JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. **Gastroenterol Clin North Am** 2003 v.32: p.235-61.

RICHTER, JE..Review article: the management of heartburn in pregnancy. **Aliment Pharmacol Ther.** 2005 v.22 n.9 p.749-57

RITCHIE, J.R. Orthopedic considerations during pregnancy. **Clin Obstet Gynecol.** 2003 v.46, p. 456–466

RITTER, M. R. et al. Plantas usadas como medicinais no município de Ipê, RS, Brasil. **Rev Bras Farmacogn,** v. 12, n. 2, p. 51-62, 2002.

RIZK, M. A. et al. Knowledge and practices of pregnant women in relation to the intake of drugs during pregnancy. **The Journal of the Egyptian Public Health Association,** v. 68, n. 5-6, p. 567, 1993.

ROCHA, R.S. et al. Teratology information services in Brazil in the world. **Femina.** 35 (5) p.309-315, maio 2006.

RODRIGUEZ, A.; BOHLIN, G.; LINDMARK, G., Symptoms across pregnancy in relation to psychosocial and biomedical factors. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica,** v.80 p.213–223. 2001

ROSCOE, J.A, MATTESON, S.E. Acupressure and acustimulation bands for control of nausea: a brief review. **Am J Obstet Gynecol.** 2002. V.186 p.244-247.

RÚA EP, TOLOSA JLS. Efectividad y estimación de costes en una intervención sobre problemas relacionados con los medicamentos en atención primaria. **Aten Primaria** 2005; 35:472-7.

RUBIN, Peter. Drug treatment during pregnancy. **BMJ.** Nottingham, n. 317, p.1503-1506, 28 nov. 1998. Disponível em:  
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1114341/>>. Acesso em: 10 set. 2013.

RUSH, David. Nutrition and maternal mortality in the developing world. **The American journal of clinical nutrition,** v. 72, n. 1, p. 212s-240s, 2000.

SACHDEVA, Punam; PATEL, B. G.; PATEL, B. K. Drug use in pregnancy; a point to ponder!. **Indian journal of pharmaceutical sciences,** v. 71, n. 1, p. 1, 2009.

SAMUEL N, EINARSON A. Medication management during pregnancy: role of the pharmacist. **Int J Clin Pharm.** V.33 n.6 p.882-5. 2011

SANTOS, Neto; EDSON, Theodoro. **Saude soc.** São Paulo, v17, n.2, p 107-119, 2008.

SAPPENFIELD, E; JAMIESON, D.J; KOURTIS, A.P. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases. **Infect Dis Obstet Gynecol.** P.8 2013

SAYD, Jane Dutra. Mediar, medicar, remediar: aspectos da terapêutica na medicina ocidental; Mediate, medicate, remedy: aspect occidental medicine therapeutic. 193 p. 1998.

SCHAUBERGER C.W, et al. Peripheral joint laxity increases in pregnancy but does not correlate with serum relaxin levels. **Am J Obstet Gynecol.** 1996 v.174 e.2 p.667-71

SCHRAIBER, L.B.; NEMES, M.I.; MENDES-GONÇALVES, R.B. Saúde do adulto: programas e ações em unidades básicas. São Paulo: **Hucitec**, 1996.

SCHÜLER-FACCINI, L; SCHVARTZMAN, L; CECCHIN, C. Teratogênese humana e o SIAT. In: SANSEVERINO, M.T.V; SPRITZER, D.T; SCHÜLER-FACCINI, L. **Manual de teratogênese.** 1ª ed., Porto Alegre: Ed. Universidade/ UFRGS; p. 11-7. 2001

SCHULER-FACCINI, Lavínia et al . Avaliação de teratógenos potenciais na população brasileira. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 7, n.1, Jan. 2002. <[http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S14131232002000100006&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S14131232002000100006&lng=en&nrm=iso)>. access 14/08/2013. apud LENZ, W . A personal perspective on the thalidomide tragedy. **Teratology.** v.46 p.417-418.1992

SCHWARZ, E.B, et al. Documentation of contraception and pregnancy when prescribing potentially teratogenic medications for reproductive-age women. **Ann Intern Med.** v.147 p.370-376.2007

Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde. Política nacional de atenção integral à saúde da mulher: princípios e diretrizes. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.

SETO, Arnold; EINARSON, Tom; KOREN, Gideon. Pregnancy Outcome Following First Trimester Exposure to Antihistamines: Meta-Analysis. **Am J Perinatol.** v.14 e.3 p.119-24.1997

SHERMAN, P.W; FLAXMAN, S.M. Nausea and vomiting of pregnancy in an evolutionary perspective. **Am J Obstet Gynecol.** 2002 v.186 p.S190–S197

SILVA, Patricia Isabel Rodrigues da. **Tratamento de náuseas e vômitos na gravida por pressão periódica num ponto de acupuntura.** Dissertação de mestrado. Universidade da Beira interior. Covilhã 2008. p.60

SMITH, Caroline A. et al. The Ethics of Traditional Chinese and Western Herbal Medicine Research: Views of Researchers and Human Ethics Committees in Australia. **Evid Based Complement Alternat Med.** v.2011 7p. 2011

SOARES, R. M., et al. Inappropriate eating behaviors during pregnancy: Prevalence and associated factors among pregnant women attending primary care in southern Brazil. **Int. J. Eat. Disord.**, v.42 p. 387–393.

SOCIEDAD AMERICANA DE FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL. **Técnicas Básicas para el Ejercicio de la Farmacia Clínica.** Madrid: Ediciones Bok S.A.,1991.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA / Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol.** v.95 (1 supl.1) p.1-51. 2010

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. **Brasília: AC Farmacêutica**, p. 332, 2009. Disponível <[http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09\\_final.pdf](http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09_final.pdf)> acesso em 03/09/2013

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. **Rev Bras Hipertens**, v. 17, n. 1, p. 1-64, 2010. Disponível <[http://www.sbh.org.br/pdf/diretrizes\\_final.pdf](http://www.sbh.org.br/pdf/diretrizes_final.pdf)> acesso em 15/03/2013

SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA(SBI). **Os riscos da infecção urinária durante a gravidez.** 13/04/2010 Disponível em: <[http://www.sbinfecto.org.br/publicoleigo/default.asp?site\\_acao=&paginaId=14&mNoti\\_Acao=mostraNoticia-iciald=15563](http://www.sbinfecto.org.br/publicoleigo/default.asp?site_acao=&paginaId=14&mNoti_Acao=mostraNoticia-iciald=15563)>. Acesso 10/09/2012.

STEINER, Meir. Saúde mental da mulher: o que não sabemos?. **Rev. Bras. Psiquiatr.** São Paulo. 2005 v.27, supl. 2.

STREITBERGER, K; EZZO, J; SCHNEIDER, A. Acupuncture for nausea and vomiting: an update of clinical and experimental studies. **Auton Neurosci.** v.129 n.1-2 p.107-17. 2006

SULTANA, G. S. et al. Role of red cell distribution width (RDW) in the detection of iron deficiency anaemia in pregnancy within the first 20 weeks of gestation. **Bangladesh Medical Research Council Bulletin**, v. 37, n. 3, p. 102-105, 2011.

SWAN, S.H, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. **Environ Health Perspect.** v.113 p.1056-1061. 2005 <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1280349/>> acesso 30/09/2012

SYME, M.R; PAXTON, J.W; KEELAN, J.A. Drug transfer and metabolism by the human placenta. **Clin Pharmacokinetic**. 2004 v.43 e.8 p.487-514.

TANG, W; WEIL, M.H. From Intensive Care to Critical Care Medicine A Historical Perspective **Am. J. Respir. Crit. Care Med**. 2011 vol. 183

TATE, S. Peppermint oil: A treatment for postoperative nausea. **J Adv Nurs**. v. 26 ed.3 p.543-49. 1997.

TORALLES, M.B et al. SIAT-BA e prevenção de malformações congênitas. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 25(1) p.105-110, jan, 2009

TROCINO, R.A, et al. Significance of glutathione depletion and oxidative stress in early embryogenesis in glucose-induced rat embryo culture. **Diabetes**. v. 44 p.992-998.1995

<[http://diabetes.diabetesjournals.org/content/44/8/992.abstract?ijkey=01287aaddf43264e2ba0687ed48b60fbc156c58c&keytype2=tf\\_ipsecsha](http://diabetes.diabetesjournals.org/content/44/8/992.abstract?ijkey=01287aaddf43264e2ba0687ed48b60fbc156c58c&keytype2=tf_ipsecsha)> acesso 10/09/2013

TROTTIER, Magan; EREBARA Aida; BOZZO, Pina. Treating constipation during pregnancy. **Can Fam Physician**. 2012 August v. 58, e. 8, p. 836-8.

TSUNG, B.Y, et al. Quantitative comparison of plantar foot shapes under different weight-bearing conditions. **J Rehabil Res Dev**. 2003. v.40 n.6 p.517-26

TUCKER H.A; Hormones, mammary growth, and lactation: a 41-year perspective. **J DAIRY, Sci**. 2000. V.83 ed.4 p.874-84.

TYLER, V.E. Phytomedicines in Western Europe: their potential impact on herbal medicine in the United States. **Herbalgram**. 1994. v.30 p.24–30.

UELAND, K; METCALFE, J. Circulatory changes in pregnancy. **Clin Obstet Gynecol**. 1975. V.18 p.41–50

VALADARES NETO, João de Deus et al. Tratamento da Eclâmpsia: Estudo Comparativo entre o Sulfato de Magnésio e a Fenitoína. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**. Rio de Janeiro , v. 22, n. 9, 2000. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032000000900002&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032000000900002&lng=en&nrm=iso)>. access on 25 Sept. 2013.

VALLANO, Antonio; ARNAU, Josep Maria. Antimicrobianos y embarazo. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**.2009 v.27 n.9 p.536–542

VAN GELDER, Marleen M.H.J et al. Teratogenic mechanisms of medical drugs rted. **Hum. Reprod. Update** (2010) 16(4): 378-394. January 7, 2010 Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO).2010)

VEIGA, JR. VF; MACIEL, MAM; PINTO, AC. Plantas medicinais: cura segura? **Quim Nova**. 2005 v. 28 p.519-528.

VIERA, FS. Possibilidades de contribuição do farmacêutico para a promoção da saúde. *Ciênc Saúde Coletiva*. V.12 p.213-20. 2007

VILLENEUVE, Claude; LAROCHE, Catherine. The child's participation in family therapy: A review and a model. **Contemporary family therapy**, v. 15, n. 2, p. 105-119, 1993.

WANNMACHER, Lenita. Conduas Baseadas em Evidências sobre Medicamentos Utilizados em Atenção Primária à Saúde. **MINISTÉRIO DA SAÚDE, SDC, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS (Ed.). Uso Racional de Medicamentos: Temas selecionados**. ed. BRASÍLIA-DF: Ministério da Saúde, 2012.

WANNMACHER, Lenita. Manejo da hipertensão na gestação: o pouco que se sabe. **Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados**. V. 1, n. 11, p.1- 6. 2004

WELLFELT, K, et al. Teratogenicity of the class III antiarrhythmic drug almokalant. Role of hypoxia and reactive oxygen species. **Reprod Toxicol**. v.13 p.93-101.1999. <[http://humupd.oxfordjournals.org/external-ref?access\\_num=10213516&link\\_type=MED](http://humupd.oxfordjournals.org/external-ref?access_num=10213516&link_type=MED)> acesso 01/10/2012

WELLS, P.G,et al. Oxidative damage in chemical teratogenesis. **Mutat Res**. v.396 p.65-78. 1997. <<http://cel.webofknowledge.com/InboundService.do?SID=2AvMU1QIkVImGOugf4Z&product=CEL&UT=000071205500004&SrcApp=Highwire&Init=Yes&action=retrieve&Func=Frame&customersID=Highwire&SrcAuth=Highwire&IsProductCode=Yes&mode=FullRecord>> acesso 10/09/2013

WEST, L.; WARREN, J.; CUTTS, T. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome, constipation, and diarrhea in pregnancy. **Gastroenterology clinics of North America**, v. 21, n. 4, p. 793, 1992.

WHO- World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. **The ATC classification structure and principles classification and DDD assignment 2013**. Oslo, 2012. Disponível em <[http://www.whocc.no/filearchive/publications/1\\_2013guidelines.pdf](http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf)> acesso em : 23/07/2013.

WHO-WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines on developing consumer information on proper use of traditional, complementary and alternative medicine. 2004. <<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5525e/s5525e.pdf>> acesso em 16/03/1013.

WINN, L.M; WELLS, P.G. Free radical-mediated mechanisms of anti-convulsant teratogenicity. **Eur J Neurol**. v.2 p.5-29. 1995 <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.1995.tb00087.x/abstract>> acesso 30/09/2012



WŁOCH, S; PALASZ, A; KAMIŃSKI M. Active and passive transport of drugs in the human placenta. **Ginekol Pol.** 2009 v. 80 ed.10 p.772-7.

WU, Guoyao et al. Maternal nutrition and fetal development. **The Journal of nutrition**, v. 134, n. 9, p. 2169-2172, 2004.

YAFFE, S.J; ARANDA, J.V. **Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice.** Lippincott williams & Wilkins. ed.3, p. 938 .2005

YAKOOB, M. Y; BHUTTA, Z. A. Effect of routine iron supplementation with or without folic acid on anemia during pregnancy. **BMC Public Health**, vol. 11, no. 3, p.21, 2011.

YANAGISAWA, H. et al. Dual genetic pathways of endothelin-mediated intercellular signaling revealed by targeted disruption of endothelin converting enzyme-1 gene. **Development.** p.825-836. 1998

YIP, R. Significance of an abnormally low or high hemoglobin concentration during pregnancy: special consideration of iron nutrition. **Am J Clin Nutr.** 2000 Jul. v.72 p.272S-279S.

ZAKEN, V; KOHEN, R; ORNOY, A. The development of antioxidant defense mechanism in young rat embryos in vivo and in vitro. **Early Pregnancy.**v. 4 p.110-123. 2000 <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11723541?dopt=Abstract>> acceso 01/10/2012

ZEHNDER S, et al. Needs and use of drug information sources in community pharmacies: a questionnaire based survey in German-speaking Switzerland. **Pharm World Sci.** V.26 ed.4 p.197-202. 2004.

## APÊNDICE – CASOS CLÍNICOS

### Caso clínico 1

M.L.I, 32 anos relata que está fazendo tratamento para engravidar. Ela e o marido já haviam passado por alguns exames e estão aguardando ansiosamente a gravidez. Trabalha em uma fábrica de tecidos onde passa 8 horas do seu dia, pela possibilidade de engravidar a qualquer momento procura a farmácia relatando que está se sentindo fatigada no trabalho e há aproximadamente 2 anos parou de ingerir leite, ovos e carne vermelha, e está preocupada se a ausência desses fatores realmente podem influenciar na concepção do seu futuro filho(a).

O farmacêutico deve perguntar a paciente como é sua dieta e se nos exames realizados foi encontrada alguma deficiência mineral nesse momento. Deve salientar a ela se o médico que está a acompanhando deve saber desses sintomas e se julgar necessário a medicação deve ser prescrita. A fim de resolver sua relação de fadiga, algumas vitaminas e minerais podem estar carentes porque sua dieta é restritiva a alguns tipos de alimentos. A preocupação em repor esses minerais e vitaminas faltantes é sim necessária. Assim como a utilização de ácido fólico no período pré-concepcional reduz riscos de defeitos no tubo neural do feto. Então essa paciente deve se preocupar dobrado com a sua alimentação assim fazer uso de suplementos vitamínicos para auxiliar nas possíveis carências nutricionais.

### Caso clínico 2

L.P.G gestante de gêmeos, 30<sup>a</sup> semana, relata sentir dores na região cervical a dois dias. Faltou do trabalho por não conseguir caminhar até o ponto de ônibus pela manhã. O seu ganho de peso até momento foi de 22 Kg relatando que agora próximo ao fim da gestação às dores estão maiores e mais constantes. Mesmo uma amiga relatando que não era ideal a ingestão de chás durante a gravidez, confessou que tomou uma xícara de chá de camomila ontem à noite. Em sua casa tem dois anti-inflamatórios (paracetamol e uma associação de dipirona mais cafeína) mas com receio dos efeitos danoso que eles podem ter resolveu se consultar na farmácia afim de obter mais informações sobre os anti-inflamatórios.

O farmacêutico responsável pelo estabelecimento pode ajudar a paciente no caso do alívio das suas dores. Os anti-inflamatórios que ela possui em sua casa são classificados pelo FDA como (B e C respectivamente). Sendo assim o mais seguro para esses casos seria o paracetamol. O uso do chá de camomila pode não oferecer riscos se for utilizado da forma correta, ressaltando a paciente que deve observar alguma alteração e seu uso deve ser controlado. Por estar em um período gestacional que está próximo ao fim alguns cuidados devem ser tomados e a utilização de paracetamol após a 32<sup>a</sup> semana deve ser desaconselhado. Se os sintomas persistirem ela necessita de repouso e para isso deve procurar seu médico para se assegurar que tudo corre bem com os bebês.

### Caso clínico 3

T.C.M, 37 anos vem a farmácia queixando-se de prisão de ventre, e dores abdominais nos últimos 2 meses. Relata também que sente um inchaço na região do

ventre, e náuseas pela manhã. O farmacêutico pergunta se ela consultou seu médico de costume porque as queixas podem estar relacionadas a uma gestação. Ela confessa que sua menstruação está atrasada algumas semanas, mas mesmo sabendo da possível gestação a paciente pede um laxante para aliviar a constipação.

O farmacêutico sabendo das suspeitas de gravidez da paciente aconselha a ela que alguns medicamentos são perigosos para uma possível gestação e que o mais correto seria que ela procurasse um médico para realização dos exames e possível confirmação da gravidez. Sabendo que os laxantes oferecem riscos ao feto por não terem sua segurança garantida, ele aconselha a ela a ingestão de fibras e probióticos, a fim de regularizar seu trânsito intestinal assim com ingestão de líquidos. Se a paciente não tiver disposta a tentar essas mudanças na rotina, o mais indicado nesse caso é a dispensação de laxantes do tipo formadores de massa ou estimulantes a curto prazo.

#### Caso clínico 4

Paciente K.P.T, 17 anos grávida da segunda gestação, 33 semanas de gravidez e a sua consulta pré-natal é depois de 3 semanas. Procura a farmácia queixando-se de pirose frequente e que já fez uso de um medicamento que havia em sua casa, omeprazol, mas que o sintoma continua. Não há náuseas nem vômito só um refluxo ácido pela manhã. Não houve prescrição do medicamento.

O farmacêutico deve salientar a paciente que não se pode fazer uso de medicações sem consulta médica, já que está grávida e o uso

incorreto de qualquer substancia pode trazer riscos para ela e para o feto. Já que ela faz acompanhamento médico e as queixas atrapalham seu cotidiano, deve salientar que primeiramente ela pode tentar medidas não farmacológicas como elevação da cabeceira, mudanças na dieta evitando alimentos ácidos e gordurosos. O omeprazol é classificado como categoria C pelo FDA sendo perigoso o seu uso.

#### Caso clínico 5

M. M. D, 35 anos, grávida de sua segunda gestação vai a farmácia com uma prescrição de anti-histamínico (dimenidrinato). Ela relata ao farmacêutico que possui em sua casa o medicamento Dramin B6, mas que está com receio de utiliza-lo por achar que pode afetar seu filho. Trabalha 8 horas por dia no período matutino, e suas queixas de náuseas e vômitos são logo ao acordar.

O medicamento citado está classificado pelo FDA como categoria B. Podendo ser dispensado para a paciente. Já que em sua casa ela possui o medicamento associado à vitamina B6 que também auxilia no enjoo e vomito pode utilizá-lo. O farmacêutico deve orientar a paciente que a medicação não traz riscos à saúde dela e do feto e por causar sonolência ela deve reparar se irá afetar seu desempenho no trabalho se toma-lo pela manhã. Se sim pode ser administrado à noite e que algumas atitudes como mudanças no estilo de vida podem auxilia-la no tratamento.