

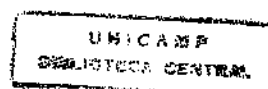
MÁRCIA REGINA CAMPOS COSTA DA FONSECA

**USO DE MEDICAMENTOS NA GRAVIDEZ:
UMA ABORDAGEM
FARMACOEPIDEMIOLÓGICA**

*Dissertação de Mestrado apresentada ao
Curso de Pós-Graduação em Farmacologia
da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas, para
obtenção do título de Mestre em
Farmacologia*

Orientadora: Profª. Drª. Gun Birgitta Bergsten Mendes

Campinas, 1998.



UNIDADE	BC
N.º CHAVES	001
TÍTULO	F733u
V.º	01
EDIÇÃO	34105
PREÇO	395/98
C.º	0
PREGO	R\$ 11,00
DATA	11/03/98
N.º CPD	

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

CM-00114407-1

F733u

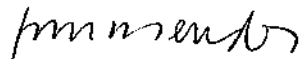
Fonseca, Márcia Regina Campos Costa da
Uso de medicamentos na gravidez : uma abordagem
farmacoepidemiológica / Márcia Regina Campos Costa da Fonseca.
Campinas, SP : [s.n.], 1998.

Orientador : Gun Birgitta Bergsten Mendes
Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Gravidez. 2. Medicamentos. 3. Farmacologia. 4.
Epidemiologia. I. Gun Birgitta Bergsten Mendes. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado, apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP, para obtenção do título de Mestre em Ciências na Área de Farmacologia da Enfermeira Márcia Regina Campos Costa da Fonseca.

Campinas, 23 de junho de 1998



Profa. Dra. Gun Birgitta Bergsten Mendes
- Orientadora -

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador: PROFA. DRA. GUN BIRGITTA BERGSTEN MENDES

Membros:

1. PROFA. DRA. GUN BIRGITTA BERGSTEN MENDES

2. PROFA. DRA. HELENA LUTÉSCIA LUNA COELHO

3. PROFA. DRA. MARILISA BERTI AZEVEDO BARROS

gun mendes
Helena
Marilisa

Curso de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 23/06/98

Dedico este trabalho

*Ao meu filho Rafael,
fonte infinita de amor.*

*Ao meu marido Edson,
pelo companheirismo, dedicação,
apoio e carinho, e por compartilhar de minhas realizações.*

*Aos meus pais Darcy e Georgina, estímulos
principais de minha profissão, pela segurança que
me transmitiram, pelo amor e carinho que me dedicaram.*

*Ao meu irmão Marcello,
pela amizade e pelo incentivo.*

***Feliz serás e sábio terás
sido se, quando a morte
vier, não te puder tirar
senão a vida.***

“Quevedo”

AGRADECIMENTOS

Um especial agradecimento à minha orientadora Prof^a. Dr^a. Gun Birgitta Bergsten Mendes, com a qual tive o privilégio de conviver durante estes anos, por sua amizade, apoio, críticas construtivas, ensinamentos, tendo sido a grande incentivadora de minha pós-graduação.

Aos amigos de pós-graduação, Débora P. Leite, Grace M.A. Pfaffenbach, José Eduardo da Fonseca e Thais B.T. Braga, pelo apoio e companheirismo, durante estes anos de convívio.

Ao André Bergsten Mendes, pela estruturação do banco de dados.

A todos do Departamento de Farmacologia pela atenção e amizade.

A Adriana Aparecida de Freitas, pela colaboração na coleta de dados e ao Eduardo Luiz Hoehne, pelo auxílio nas análises estatísticas.

Ao Prof. Dr. João Luiz Pinto e Silva e toda equipe do CAISM, pela receptividade.

Ao Prof. Dr. Fábio Bucarechi, Maria Teresa de Oliveira, Sueli Moreira de Melo e Vera Lúcia de Souza Ferreira Leite, pela amizade e estímulo.

A Prof^a. Andréa Catusso Luz, pela correção ortográfica e a Maria Teresa de Oliveira pela editoração do texto.

A Francis Solange Vieira Tourinho Pereira e Márcia Aparecida Lemes da Costa, pelo incentivo e amizade de todas as horas.

SUMÁRIO

RESUMO i

INTRODUÇÃO 1

1.1. Estudos de Utilização de Medicamentos...... 2

1.2. Farmacoterapia para Gestantes. 7

PUBLICAÇÃO12

DISCUSSÃO13

ABSTRACT.....22

ANEXOS24

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS31

RESUMO

Um estudo retrospectivo sobre o padrão do uso de medicamentos durante a gravidez foi conduzido na maternidade do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). De maio a outubro de 1996, mil (1000) mulheres foram entrevistadas após o parto, enquanto estavam hospitalizadas. As informações foram completadas com cartões de pré-natal. Dados sobre o uso de medicamentos durante a gravidez foram registrados: quantos, quais, para quais indicações, se prescritos ou automedicação e em que trimestre foram utilizados. Os medicamentos foram codificados de acordo com o Sistema de Classificação Anatômico Terapêutico Químico (ATC). O estudo também avaliou a associação do uso de medicamentos com a idade, estado civil, ocupação, grau de instrução, assistência pré-natal e número de consultas de pré-natal. 97,0% tiveram assistência pré-natal, sendo que 47,1% iniciaram o pré-natal no primeiro trimestre. 94,6% das pacientes tomaram pelo menos um medicamento durante a gravidez, com uma mediana de 3 medicamentos por mulher (0-18). 88,8% dos medicamentos foram prescritos. De um total de 3778 medicamentos relatados, 21,5% foram usados no primeiro trimestre, 35,7% no segundo e 42,8% no terceiro. 46,1% das mulheres referiram o uso de medicamentos no primeiro trimestre. As seis classes de medicamentos mais usados foram: analgésicos, antiespasmódicos e agentes anticolinérgicos, anti-sépticos e antiinfeciosos ginecológicos, antianêmicos, antiácidos e antibióticos sistêmicos. Os cinco medicamentos mais utilizados foram: butilescopolamina, sulfato ferroso, dipirona, nistatina e multivitaminas. Apenas 27,7% das mulheres entrevistadas haviam sido alertadas sobre o risco de tomar medicamentos durante a gravidez. Conhecer o perfil dos medicamentos usados na gravidez pode ajudar a planejar programas educacionais para pacientes e programas de educação continuada para os profissionais de saúde.

INTRODUÇÃO

ANTECEDENTES NA LITERATURA

1.1. Estudos de Utilização de Medicamentos.

Para se compreender o papel que os medicamentos têm no complexo processo saúde-doença, é necessário ter em mente suas funções no conjunto das ações de prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação, que constituem a resposta do Sistema de Saúde às necessidades do indivíduo e da coletividade.

Os medicamentos tornaram-se neste século um importante recurso terapêutico nas mãos dos profissionais de saúde, sendo responsáveis em parte, pela melhoria da qualidade e esperança de vida da população [49]. Estes, desempenham papel importante na recuperação de algumas doenças. Entretanto, a saúde está condicionada principalmente, à qualidade do meio ambiente, às condições de moradia, às condições de trabalho, ao estado nutricional da população, aos padrões culturais, e à educação em saúde [49].

Por sua vez, para que a farmacoterapia tenha êxito e produza os resultados esperados, é indispensável que os medicamentos tenham qualidade, segurança, eficácia, e que a prescrição seja racional e fundamentada em princípios científicos sólidos [38,49].

Sabe-se que grande parte das substâncias medicamentosas são objeto de exaustivas pesquisas antes da sua comercialização. Mesmo assim, quando um medicamento é comercializado, as informações disponíveis acerca de seus possíveis efeitos desejáveis e indesejáveis são incompletas [49]. Somente a utilização de um medicamento em grande escala permite que seu real perfil de eficácia e de segurança seja conhecido.

Embora os efeitos indesejáveis dos medicamentos fossem conhecidos desde que estes foram introduzidos na prática médica, os fatos que mais contribuíram para a formação de uma atitude mais restritiva e racional em relação aos medicamentos foram as mortes produzidas pelo xarope de sulfanilamida que continha como solvente dietilenoglicol, e a epidemia de focomelia e de outras malformações, produzidas pela talidomida. Foi após o desastre da talidomida no início da década de sessenta, que se iniciaram os primeiros estudos sobre a utilização de medicamentos [49].

Ao estudo do uso dos medicamentos como determinantes de saúde e doença em uma população, dá-se o nome de Farmacoepidemiologia [47]. Esta nova ciência faz ponte entre a Farmacologia Clínica e a Epidemiologia. Utiliza o método da Epidemiologia para estudar o uso e os efeitos dos medicamentos em populações humanas, objeto de estudo da Farmacologia Clínica [47,48]. Os dados gerados por esta ciência são de valor para estimar a necessidade de medicamentos na sociedade, levando-se em conta o perfil de morbidade de uma região ou país [47,48].

A Farmacoepidemiologia compreende principalmente os estudos de farmacovigilância e os estudos de utilização de medicamentos. Deste modo ela se constitui na vigilância dos medicamentos pós-comercialização ou fase IV, fornecendo informações complementares acerca da segurança e da eficácia de um medicamento, quantificando a incidência dos efeitos benéficos e adversos, somente observados quando um medicamento passa a ser consumido em grande escala. Os dados gerados têm sido utilizados pelas agências governamentais para regulamentação dos medicamentos [47,48]. Também contribui para avaliar o custo da farmacoterapia, ou seja, o custo do uso dos

medicamentos, orientando uma alocação de recursos orçamentários mais adequada e eficaz [47,48].

Entende-se como utilização de medicamentos, “a comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase sobre as consequências médicas, sociais e econômicas resultantes” [52].

Os estudos de utilização de medicamentos podem ser quantitativos e qualitativos.

Os estudos quantitativos têm como objetivo descrever as tendências de desenvolvimento e o curso temporal dos medicamentos nos vários níveis do sistema de saúde. Estes parâmetros são úteis para algumas aplicações, sobretudo administrativas e de política sanitária. Podem ser usados para estimar a utilização de medicamentos em uma população por idade, sexo, classe social, morbidade e identificar as áreas de pouca ou muita utilização. Podem ser usados como dados de denominador para calcular o padrão de reação adversa, para monitorar a utilização de categorias terapêuticas específicas, por exemplo medicamentos psicotrópicos, e portanto, antecipar problemas, monitorar os efeitos de atividades informais e regulatórias, tais como: alerta de eventos adversos e retirada de medicamentos do mercado. Também podem ser utilizados como estimativa de prevalência de doenças e para planejar a importação, produção, distribuição e estimar os gastos com os medicamentos [32].

Os estudos qualitativos têm como objetivo avaliar a adequação da utilização de medicamentos, usualmente associando dados de prescrição com as razões para as quais os medicamentos foram prescritos. Podem-se conhecer os fatores que influenciam a

prescrição, os diferentes hábitos dos prescritores, as causas da não adesão ao tratamento. Podem-se comparar a qualidade da prescrição, a necessidade médica e o uso inapropriado de medicamentos. Os critérios para o uso de medicamentos podem se basear em muitos parâmetros, tais como: indicação para uso, dose diária ou duração da terapia. Outros critérios para medir a adequação da prescrição incluem a seleção de medicamentos mais efetivos ou de menor risco, se disponível, o uso de combinação dose-fixa quando somente um componente é justificado, o uso de um medicamento mais caro, quando existe outro mais barato com a mesma ação farmacológica. Em níveis institucional e regional estes estudos têm sido conduzidos predominantemente na América do Norte e são conhecidos como *Drug Utilization Review* (DUR). Por exemplo, um grande número de estudos na América do Norte têm documentado o uso inapropriado de medicamentos, em particular os antibióticos, e a associação de consequências adversas clínicas, ecológicas e econômicas. A nível nacional, um estudo tem sido conduzido na Espanha para avaliar o uso inapropriado da utilização dos medicamentos, com base na evidência adequada da eficácia clínica (alto valor intrínseco) dos medicamentos mais comumente vendidos.

Todas as pesquisas desenvolvidas nesta área têm como objetivo melhorar a qualidade do uso dos medicamentos dentro de uma instituição de saúde e conseqüentemente propor medidas de intervenções educativas e administrativas para modificar o uso dos medicamentos que não são consistentes com estes padrões, valorizando a relação benefício/segurança/custo de um medicamento. Na Europa os programas de utilização de medicamentos têm sido usados como elementos de uma auditoria terapêutica nos vários níveis: pacientes, prescritores, hospitais, municípios, país e grupos de países, avaliando não somente as consequências clínicas da utilização de

medicamentos, mas também a social e econômica. As auditorias terapêuticas são avaliadas em escalas epidemiológicas e as intervenções (regulatórias ou educacionais) são dirigidas para a população em geral ou para subgrupos. Esta experiência tem sido limitada em pequenos grupos de países e centros de pesquisas, particularmente nos países nórdicos [32].

Neste contexto, torna-se muito importante conhecer o perfil do uso de medicamentos na população, não só no que se refere aos aspectos médicos, mas também aos aspectos sociais e econômicos, que em resumo, retratam a política de saúde em um país.

O conhecimento do que realmente a população está consumindo, com que indicação, em que esquema terapêutico, por quanto tempo e a que custo, faz-se necessário para que se identifiquem os problemas e estabeleçam prioridades para uma prescrição racional, que é uma das metas prioritárias da Organização Mundial da Saúde.

A gestante, como toda a população, está sujeita a intercorrências que impõem o uso de medicamentos, mas seu uso indevido pode levar a sérias consequências.

A gestação compreende uma situação única, na qual a exposição a determinado medicamento envolve dois organismos. A resposta fetal diante da medicação é diferente da observada na mãe, podendo resultar em toxicidade fetal, que poderá causar lesões de variada monta, algumas irreversíveis [19].

1.2. Farmacoterapia para Gestantes.

1.2.1. Farmacocinética na gestante.

Profundas adaptações anatômicas, fisiológicas e bioquímicas, acontecem na mulher no curto espaço de tempo da gestação. Elas começam logo após a fertilização e continuam durante todo o período gestacional [46]. Este significativo número de mudanças e adaptações podem potencialmente influenciar a ação da cinética e disposição dos fármacos não somente na gestante, mas também no feto e placenta [28].

A absorção dos medicamentos sofre alteração devido à diminuição da motilidade e do tônus em todo o trato gastrointestinal. Há diminuição da secreção de ácido clorídrico, levando a um aumento de pH no trato gastrointestinal superior, resultando na diminuição da absorção de alguns fármacos, principalmente os ácidos fracos. Ocorre também aumento do tempo de esvaziamento gástrico, provavelmente como resultado do aumento da circulação dos níveis de estrógeno [8,9,28,34,35].

Igualmente importante são as modificações ventilatórias no que diz respeito à absorção e à eliminação dos medicamentos que tem como órgão-alvo os pulmões [28,46].

A mudança no peso corpóreo, retenção de água, diminuição da concentração de albumina plasmática, acúmulo de gorduras, aumento do volume plasmático, alterações do rendimento cardíaco, podem alterar a distribuição dos fármacos. Isto poderá acarretar diminuição da concentração de muitos medicamentos, com conseqüente diminuição da efetividade terapêutica [8,9,28,34,35].

Há um aumento da atividade metabólica do fígado na gravidez, como consequência dos altos níveis de progesterona circulante, que induz a atividade das enzimas que metabolizam os fármacos [8,9,16,28,34,35].

Durante a gravidez, o fluxo plasmático renal duplica, e a velocidade de filtração glomerular aumenta em 70%, acarretando aumento da eliminação dos medicamentos, principalmente aqueles que são excretados predominantemente por esta via [8,9,28,34, 35].

1.2.2. Transporte de fármacos através da placenta.

A placenta é um organismo de grande complexidade, através da qual ocorre a transferência de substratos entre o feto e mãe. Sua função é de extrema importância para a existência do feto. A placenta não só é um organismo de transporte mas também contém várias enzimas ativas, com capacidade de sintetizar e catabolizar compostos químicos endógenos e exógenos. Gonadotrofina, estrógenos e progesterona são sintetizados na placenta durante toda a gravidez. Do ponto de vista metabólico, a placenta e o feto, em muitas situações, funcionam como uma unidade. A placenta usualmente não constitui uma barreira para os vários agentes, desde que qualquer substância administrada na mãe em quantidades suficientes poderá eventualmente estar presente na circulação fetal.

O padrão de transferência dos fármacos pela placenta depende largamente das propriedades físico-químicas dos compostos, tais como: lipossolubilidade, grau de ionização em pH fisiológico, peso molecular e afinidade para ligações protéicas. Fármacos

com peso molecular menor ou alta lipossolubilidade atravessam rapidamente a membrana placentária quando comparados a fármacos com alto peso molecular ou alta solubilidade em água. O mecanismo de transferência também é importante, sendo a difusão o mecanismo mais comum de distribuição dos medicamentos [4,35,40,54]. De grande relevância é saber se o ritmo e a magnitude de transferência são suficientes para resultar em concentrações significantes no organismo fetal [10].

1.2.3. Prescrevendo para gestantes.

A farmacologia clínica da gravidez é única no que diz respeito ao fato de que o desenvolvimento do feto e do lactente podem ser afetados por um grande número de medicamentos [4].

As experiências em animais forneceram informações consideráveis sobre os efeitos teratogênicos dos fármacos. Infelizmente estes achados experimentais não podem ser extrapolados para o ser humano, pois as reações podem ser diferentes em cada espécie animal e ainda, dentro da mesma espécie [10,30]. A pesquisa nesta área e a previsão da toxicidade para o homem são ainda dificultadas pela falta de especificidade entre causa e efeito.

Tradicionalmente, os efeitos teratogênicos dos fármacos são notados como malformações anatômicas. Está claro que estes estão relacionados com a dose e época da exposição fetal, e que o mesmo apresenta um risco maior durante os primeiros três meses

de gestação. Entretanto, é possível que fármacos e agentes químicos exerçam seus efeitos sobre o feto em outros períodos da gestação [10].

É de consenso, que devido ao pouco conhecimento do potencial teratogênico de muitos medicamentos, sua utilização deveria ser feita somente quando necessário, avaliando sempre os riscos e benefícios para a mãe e para o feto.

Especialmente após o desastre da talidomida, ficou bem clara a necessidade de haver uma preocupação com os medicamentos a que a mulher se expõe enquanto grávida. Muitos livros e artigos em revistas médicas têm sido publicados ao longo de décadas, sobre quais medicamentos podem ser usados na gravidez, não apenas para tratar as patologias próprias do ciclo gravídico-puerperal, mas também para tratar as intercorrências não obstétricas que possam ocorrer. Deste modo é farta a literatura médica que pode orientar o prescritor acerca de que medicamentos prescrever e, especialmente, de que medicamentos não prescrever durante a gravidez. Mais escassos são os dados do que realmente as gestantes tomam durante a gravidez.

Nas duas décadas que se seguiram à talidomida, vários trabalhos avaliaram o perfil epidemiológico do uso de medicamentos na gravidez [2,5,6,11,12,13,15,17, 18,21,22,23,24,25,26,39,41,42,44,45] [anexo 1]. A partir de então o número de trabalhos publicados sobre o assunto diminuiu, embora se tenha conhecimento de estudos que não foram oficialmente publicados, ou o foram em idioma local [7].

Em vários trabalhos analisados, em torno de 82% das mulheres receberam fármacos na gestação, com uma exposição média de 2 a 4 medicamentos por paciente [5,6,13,17,18].

Os medicamentos comumente usados foram vitaminas e ferro, considerados por alguns autores como dieta suplementar, visto que mais de 90% das pacientes analisadas, faziam uso de tais medicações. Outros grupos de importância na casuística, foram os analgésicos, antiácidos e antibióticos [6,11,13,15,17,18,21,23,24,26,41,42].

Um fator relevante nos dados analisados é a utilização de medicamentos sem prescrição médica, por indicação leiga ou por automedicação. Estes dados chegam a representar 65% dos casos. Analgésicos são os medicamentos mais consumidos, e os que contêm salicilato são de utilização mais freqüente [18,22,24,45].

A ampla variação entre hábitos de prescrição, muitas vezes para indicações triviais e não para condições clínicas importantes, associado à prática da automedicação, sugerem que as gestantes tomam uma quantidade excessiva de medicamentos.

PUBLICAÇÃO

MS No. 98103 Received May 4, 1998
Title DRUG USE IN PREGNANCY

This acknowledges the receipt of your paper. It has been referred to our editorial staff. We will let you know the results of their review as soon as we are able to do so.

Should you have occasion to write about your paper please **always refer to the Manuscript Number (MS No.) and the name of the first author, as well as the title.**

Thank you for submitting your paper to this Journal.

Marcus M. Reidenberg, M.D., Editor
Clinical Pharmacology and Therapeutics

Drug use in pregnancy: a pharmacoepidemiological approach

Márcia R. C. C. Fonseca, RN, Gun B. B. Mendes, Ph.D.

Department of Pharmacology , Faculty of Medical Sciences , State University of
Campinas, São Paulo, Brazil

Correspondent author:

Gun B. B. Mendes

Department of Pharmacology, Faculty of Medical Sciences,
State University of Campinas

P.O.BOX 6111

13083-970, Campinas, SP, Brazil

Tel 55 19 788 7185 / 788 8173 (business)

Tel 55 11 259 6431 (home)

Fax 55 19 239 2968 (business)

Email gbmendes@mandic.com.br

Running title: Drug use in pregnancy

28 pages, 4 tables, 1 figure

ABSTRACT

A retrospective survey of drugs use during pregnancy was carried out in a maternity of a Brazilian University Hospital. From May to October 1996, 1000 women were interviewed after delivery, while still in the hospital. A structured questionnaire was used containing questions about sociodemographic characteristics, contraception antecedents, and indication-oriented questions evaluating drugs use. Of the interviewed women 94.6% used at least one drug during pregnancy. The median number of drugs taken per patient was 3.0 (range 0 -18) and 88% of the drugs were prescribed. Forty six percent of the women referred the use of drugs in the first trimester. The six most frequently used drugs classes were analgesics, antispasmodic and anticholinergic agents and propulsives, gynecological anti-infectives and antiseptics, antianemic preparations, antacids, drugs for treatment of peptic ulcer and flatulence, antibacterials for systemic use. A clear picture of the drug use profile during pregnancy helps to plan educational programs for patients and health staff.

Key words: pregnancy, drug utilization, drug surveillance

INTRODUCTION

For decades much have been published on drug therapy during pregnancy allowing for the estimation of the risk/benefit balance of pharmacotherapy both for the fetus and for the pregnant woman. The wealth of information collected on the subject made it possible to establish risk categories that help to decide which drugs use and specially which do not use in this particular condition. Less is known about which extent and according to which pattern drugs are actually used during pregnancy. Mainly triggered by the thalidomide event, several studies on drug utilization by pregnant women were carried out in the mid 60's and the 70's ⁽¹⁾. These studies showed that even if the prescribers were more cautious about drug prescribing for pregnant women, drugs continued to be extensively prescribed during pregnancy. Fewer studies appeared in the last two decades ⁽²⁾. The studies differ in several aspects from size of population studied to method of data collection, but they all report that pregnant women go on using quite many drugs ⁽³⁾. The need to improve knowledge on the patterns of drug use during pregnancy is still pressing ⁽⁴⁾. For example, changes in pharmaceutical market affect the pattern of drug prescribing, and the extent of self-administration of drugs may vary over time.

Pattern of drug prescription in pregnancy in Brazil was assessed within the WHO-Euro Intercontinental Cooperative Study (C.G.D.U.P.) six years ago. This collaborative study concluded that some drugs are often more widely used than is justified by the

knowledge available (5).

The aim of this study was to describe the pattern of drug utilization during pregnancy among women who delivered in the maternity of a public university hospital in Brazil.

METHODS

A retrospective survey about drug use in pregnancy was performed from May to October 1996 among women who delivered in the maternity of the hospital of the State University of Campinas, in the state of São Paulo, Brazil. This maternity, with about 3000 deliveries annually, gives assistance mainly to patients who have their antenatal care at the primary health care facilities, where they are seen mainly by an obstetrician.

A total of 1000 women were interviewed up to three days after delivery using a simple structured standardized questionnaire. The interviews were conducted by two trained interviewers and contained questions concerning sociodemographic characteristics (age, civil status, education, occupation), and contraception antecedents. Specific indication-oriented questions evaluated the drug use, and the drug record included how many and what kind of drugs were taken, which dose and for how long, indication for use, if prescribed or not, and in which trimester of the pregnancy the drugs were used. In-hospital drug therapy was not recorded. The use of hormonal contraceptives was recorded but they were not included in the analysis of the drug use during pregnancy.

Drugs were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index (ATC) recommended by the WHO Drug Utilization Research Group. The data from the questionnaire were assembled in a data base and analyzed. ANOVA and hypothesis test for correlation coefficient were used when applicable taking $p < 0.05$ as significant.

The study had the approval from the maternity's Ethics Committee, and the confidentiality of the data was guaranteed in order to assure patients right to privacy.

RESULTS

Description of the study population. The sociodemographic characteristics of the study population are shown in Table I. Six hundred and eighty three patients (68.3%) were younger than 30 years of age, 83.0% were married or in stable partnerships, 72.3% had no occupation, and 83.8% had less than 8 years of schooling.

Health status before pregnancy. Eighty six women (8.6%) had chronic diseases, mainly systemic arterial hypertension (30.2%), asthma (11.6%), epilepsy (9.3%), cardiac arrhythmia's (5.8%) and diabetes (4.6%), 11.2% using regularly methyldopa, 8.0% using hydrochlorothiazide, and the regular use of benzympenicillin, propranolol and prednisone being reported by 5.6%, 5.6% and 4.0%, respectively. Forty seven point seven percent changed or interrupted the drug use when pregnancy started.

One hundred eighty patients (18%) were using regularly contraceptive methods when they discovered that they were pregnant, mainly hormonal contraceptives (130 women, 72.2%).

Health status during pregnancy. Nine hundred and seventy women (97.0%) received antenatal care, mainly at primary health care facilities from where they also received most of the medicines they used. Of the 970 women who had been on antenatal care 457

(47.1%) had their first antenatal visit in the first trimester, 442 (45.6%) in the second trimester, and 71 (7.3%) in the third trimester. The distribution of the patients according to the number of antenatal visits is shown in Table II.

One hundred and eighty six women (18.6%) needed hospitalization during pregnancy. The most common incidents were premature labor (24.2%), systemic arterial hypertension (19.9%) and diabetes (6.4%).

Drug use during pregnancy. Nine hundred and forty six patients (94.6%) used at least one drug during pregnancy, reporting a total of 3778 drug items. A very high proportion of the reported drugs (88.8%) was prescribed by a physician, and 11.2% were selfmedication or layman prescription. Only 10.5% of the reported drug items were fixed-dose combinations.

The median number of drugs taken per patient was 3.0 (range 0 -18) (Figure 1). The 86 women with chronic diseases reported the use of 479 drug items, an average of 5.57 ± 3.04 , significantly more drugs when compared with the 914 women without chronic diseases, that used 3299 drugs, with an average of 3.61 ± 2.49 ($p=0.00$). It was also observed a significant difference in the group of 186 patients who needed hospitalization who reported the use of 1170 drug items, an average of 6.30 ± 3.18 drugs per patient, compared to the average of 3.20 ± 2.06 ($p=0.00$) among the 814 who did not need hospitalization and reported the use of 2608 drug items.

Among the interviewed women 46.1% used at least one drug in the first trimester, 67.7% in the second trimester, and 70.0% in the last trimester. Of the total of 3778

reported drug items 812 (21.5%; 1.76 drugs/patient) were used in the first trimester, 1349 (35.7%; 1.99/patient) in the second, and 1617 (42.8%; 2.31/patient) in the last trimester.

Drug use according to sociodemographic characteristics was analyzed (Table I). No significant difference in drug use was observed according to age ($p=0.18$), but the women with more than 8 years of schooling used significantly more drugs ($p=0.05$), the married women used more drugs than the not married ($p=0.02$), and the non employed used significantly more drugs than the employed ones ($p=0.03$).

The 970 women who received antenatal care reported the use of 3724 drug items, significantly more than the 30 women who had no medical assistance during pregnancy and reported the use of 54 drug items ($p=0.00$). The earlier the beginning of the antenatal follow up the more drugs were used. The 457 women who started antenatal care in the first trimester reported the use of 1862 drugs (4.07 ± 2.68); the 442 who started in the second trimester used 1605 drugs (3.63 ± 2.53), and the 71 who started antenatal care in the last trimester reported 257 drugs (3.62 ± 2.43), ($p=0.03$). The number of antenatal visits and the frequency of drug use showed a striking parallelism (Table II). A weak correlation was found ($r=0.20$; 95% confidence limits $0.14 < r < 0.26$).

Of the 288 women who went for antenatal checkups 10 or more times, 209 patients (72.6%) started the antenatal follow up in the first trimester, 34.4% had or chronic diseases, or needed hospitalization, or both, but 65.6% had a normal pregnancy. In order to understand the reason why 28.8% of the study population went 10 or more times for antenatal visits, the frequency of use of anti-infectives was used as an indicator of health problems that could have prompted a closer follow up, explaining both the great

number of visits and the great number of drugs. The frequency of use of any kind of anti-infectives, either systemic, urologic or gynecologic, was very similar, about 50%, for the women with less or more than 10 antenatal visits. The great number of antenatal visits had to do with an early start of the antenatal care and probably with minor complaints that took the pregnant women to the health centers, exposing them to the risk of receiving a drug prescription.

Drugs were classified according risk factors as defined by the Food and Drug Administration (Table III) ⁽⁶⁾. Only one drug, namely misoprostol, was found in category X, used in attempt to induce abortion. The maternity's malformation register informed that the newborn presented congenital malformations ^(6,7,8).

The six most frequently reported drug classes, excluding vaccines (9.8%), were (ATC 1st and 2nd levels): analgesics (NO2); antispasmodic and anticholinergic agents and propulsives (A03); gynecological anti-infectives and antiseptics (G01); antianemic preparations (B03); antacids, drugs for treatment of peptic ulcer and flatulence (A02); antibacterials for systemic use (J01). Table IV depicts the frequency of use of each drug class, and within each drug class, the drug use according to the trimester of pregnancy, the most frequent drugs, indications for use, and proportion of selfmedication.

Three hundred and twelve mothers (31.2%) reported 423 drugs (11.2%) as selfmedication, mainly analgesics (159, 37.5%) and antacids (143, 33.8%).

Ranking individually the most used drugs among the 3778 drug items reported, excluding vaccines, the five most frequently used drugs were (ATC code; n = number of women): ferrous sulfate (B03AA07; n = 313), butylscopolamine (A03BB01; n = 293),

dipyrene (N02BB02; $n = 178$), nystatin (G01AA01; $n = 174$), and multivitamins (A11AA03; $n = 122$).

Only 27.7% of the patients had been advised about the potential risk of taking drugs during pregnancy.

DISCUSSION

This study describes the drug consumption during pregnancy among women who delivered in a University maternity in Brazil. The patients were interviewed one or two days after delivery, while still hospitalized. The indication-oriented questionnaire that was used helped to reduce recall bias ^(9,10,11,12). Only 5.4% of the interviewed population had not taken any drug during pregnancy, a figure similar to the 6% depicted for the Brazilian patients within the intercontinental study ⁽⁵⁾. The number of non drug takers found in other surveys varies from zero ^(2,13) to 39% ^(5,14), depending in part on the inclusion of iron and nutritional supplements in the drug use analysis. Among the 94.6% drug takers the median of three drugs per patient is similar to other reports of 1.5 the 3.0 drugs per women during pregnancy ^(4,5,9,15,16,17). Almost half of the interviewed mothers had taken drugs during the first trimester.

As almost all drugs reported were prescribed, our data reflect the prescribing practices within the primary health care system where most of the women received their antenatal care, and where they also received most of the medicines. The pharmaceutical market in Brazil includes a great proportion of fixed-dose-combination drugs ^(18,19), therefore the proportion of only 10.2% of this kind of drugs was quite unexpected. But the formulary of the primary health care system includes few fixed-dose-combinations, what explains this finding.

Among the maternal characteristics that were studied a significantly greater drug use was found among women with more education, and also among the married, and the unemployed women. Drug use was best predicted from the frequency of antenatal visits. Women who received antenatal care used drugs more frequently when compared with those that had no medical assistance during pregnancy ($p=0.00$), women who started antenatal care in early pregnancy took more drugs than those women who started antenatal care later ($p=0.03$), and the more antenatal visits the more drugs were used. An early beginning of the antenatal care gave the patients more opportunities to go to the health care centers and receive drug prescriptions. Women with more health problems certainly needed more drugs. But not having found any indication of serious health problems among most of the women who went more times for antenatal visits, we hypothesize that they went to the doctor for common pregnancy discomforts and received drug prescriptions for selflimited conditions that could have been solved without pharmacotherapy. Studies on social and psychological functions of prescribing and drug use have shown that for the prescriber the prescription is not only a material evidence of his/her interest in helping the patient but also a way to signal that the visit has come an end. On the other hand patients demand a prescription at the end of the visit in order to feel that the physician is doing something for them; not receiving a prescription may put at stake the prescriber's professional ability ^(20,21). The prescriber in order to fulfill the patients expectation gives them a prescription, even deviating from rational prescribing practices. Therefore the more visits to the doctor, the more drug prescriptions.

Selfmedication was practiced at some stage during pregnancy by 31.2% of the women. The number of drugs taken without medical prescription may have been underestimated by failure of recollection. A study on selfmedication during pregnancy in Colombia showed that 45.4% of the 500 interviewed women had taken at least one drug not prescribed by a physician, corresponding to 32.3% of all drug reports (22). Analgesics and antacids were the most self-administered drugs, as has been found in many other surveys (16,23,24,25,26).

The drugs were classified according to risk factors (6). Almost half of the drugs reported belonged to class C, mainly because of the frequent use of the analgesic dipyrone. Analgesics belonging to class C should be substituted for others from class B, for example acetaminophen. Seventy drugs were classified as class D, and in some circumstances these drugs may be necessary. When possible these drugs should be substituted for other compounds with similar pharmacological actions and with less risk to the fetus. The only report of use of a class X drug was the use of misoprostol as an abortifacient, a practice that has been described among women in Brazil (27,28,29). Congenital malformations have been reported in newborns with intrautero exposition to misoprostol (30). In fact, the newborn in the present study presented malformations.

The most frequently used drug classes were analgesics, antispasmodics, gynecological anti-infectives and antiseptics, antianemic preparations, antacids, and antibacterials for systemic use, a distribution similar to the one found in many other surveys (1,2,4,5,8,13,14,15,16,17,23,24,25,26,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41).

Analgesics were the most commonly consumed drugs during pregnancy, mainly dipyrrone, paracetamol, acetylsalicylic acid, and dipyrrone in fixed dose combination with adiphénine and promethazine. Most of the conditions for which these drugs were used were essentially benign and selflimited, so these drugs may have been unnecessary in many cases. Regular use of large doses of acetylsalicylic acid have been shown associated to significant reduction in birth weight of the neonates. For the mother taking aspirin in the weeks before delivery means an extended pregnancy duration, prolonged labor, and greater intra-partum blood loss. If an analgesic or antipyretic is needed, paracetamol should be considered (6,23,25, 40,41,42).

Antianemic preparations, namely ferrous sulfate and folic acid, were reported by 321 (32.1%) patients, much less than the 80% depicted for the Brazilian patients within the intercontinental study, and much less than in many other surveys (1,4,5,13,14,16,32,33,34,35,36,38). The value of systematic administration of antianemic preparations and vitamin supplements for healthy pregnant women in developed countries has been questioned (5,8,40). The same may not be true for this low-income population, with a quite high prevalence of anemia and undernourishment, for which a higher proportion of iron supplementation could have been a benefit.

Antibacterials for systemic use are drugs commonly prescribed in pregnancy. Systemic antimicrobials were used by 158 (15.8%) patients. Penicillin and cephalosporin derivatives were used more often during pregnancy, because of their low risk factor for the fetus. Ampicillin was the most frequently used antimicrobial drug. The most common indications for prescribing the antimicrobial drugs were urinary tract infection and

respiratory tract infection. In this respect our findings are similar to that of other surveys

(5,8,16,24,32,36,37,40).

Pregnant women, despite the concern about drug use that followed the thalidomide disaster, go on using many drugs, even those whose safety in pregnancy has not been clearly demonstrated.

Among prescribers two extreme attitudes are frequently seen: for fear of embryo/fetotoxicity many prescribers assume a too conservative attitude towards drug prescribing in pregnancy, exposing the mother to unnecessary suffering, while others overprescribe, with serious risk for the outcome of the pregnancy. Drugs prescribed during pregnancy should not pose any risk of teratogenicity nor embryo/fetotoxicity, but medication needed for the mother's well-being should not be withdrawn.

Among the interviewed women, only 27.7% had been advised about drug use during pregnancy. Pregnant women should be made aware of the potential risk of taking drugs during pregnancy, and of the importance of properly evaluate the risk/benefit ratio of a pharmacotherapeutic intervention.

A clear picture of the drug use profile during pregnancy helps to plan educational programs for patients and continuing education interventions for the health staff.

ACKNOWLEDGMENTS

We wish to thank E. Hoehne for help with the statistical analysis. TBT. Braga and G. Pfaffenbach for help with the critical review of study proposal.

REFERENCES

1. Bonati M, Bortolus R, Marchetti F, Romero M, Tognoni G. Drug use in pregnancy: an overview of epidemiological (drug utilization) studies. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:325-8.
2. Piper JM, Baum C, Kennedy DL. Prescription drug use before and during pregnancy in a medicaid population. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157(1):148-56.
3. Buitendijk S, Bracken MB. Medication in early pregnancy: prevalence of use and relationship to maternal characteristics. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(1):33-40.
4. Bonassi S, Magnani M, Calvi A, Repetto E, Puglisi P, Pantarotto F, et al. Factors related to drug consumption during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:535-40.
5. Collaborative Group on Drug use in Pregnancy (C.G.D.U.P).- Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *Int J Gynecol Obstet* 1992;39:185-96.
6. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. 4 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. p.975.
7. Kacew S. Fetal consequences and risks attributed to the use of prescribed and over-the-counter (OTC) preparations during pregnancy. *Int J Clin Pharm Ther* 1994;32(7):335-43.
8. McEwan HP. Drugs in pregnancy. Prescribing. *Brit J Hosp Med* 1982;28(6):559-565.

- 9.De Jong PCM, Huijsmans AA, Nienhuis HE, Nijdam WS, Zielhuis GA, Eskes TKAB. Validation of questionnaire on medical drug use during pregnancy. *Am J Epidemiol* 1991;134(9):998-1002.
- 10.Jong-Van den Berg LTW, Waardenburg CM, Haaijer-Ruskamp FM, Dukes MNG, Wesseling H. Drug use in pregnancy: a comparative appraisal of data collecting methods. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:9-14.
- 11.Mackenzie SG, Lippman A. An investigation of report bias in a case-control study of pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 1989;29(1):65-75.
- 12.Mitchell AA, Cottler LB, Shapiro S. Effect of questionnaire design on recall of drug exposure in pregnancy. *Am J Epidemiol* 1986;123(4):670-76.
- 13.Heikkilä AM, Erkkola RU, Nummi SE. Use of medication during pregnancy. A prospective cohort study on use and policy of prescribing. *Ann Chirurg et Gynaecol* 1994;83:80-3.
- 14.Hoffmann A, Jäger O, Peiker G, Reimann I. Drug use in pregnancy: East German data of an international collaborative study. *Int J Clin Pharm Ther Toxicol* 1992;30(11):462-4.
- 15.Kasilo O, Romero M, Bonati M, Tognoni G. Information on drug use in pregnancy from the viewpoint regional drug information centre. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:447-53.
- 16.Rayburn W, Wible-Kant J, Bledsoe P. Changing trends in drug use during pregnancy. *J Reprod Med* 1982;27(9):569-75.

17. Rubin JD, Ferencz C, Loffredo C. Baltimore-Washington Infant Study Group. Use of prescription and non-prescription drugs in pregnancy. *J Clin Epidemiol* 1993;46(6):581-89.
18. Drug Utilization Research Group, Latin America. Multicenter study on self-medication and self-prescription in six Latin American countries. *Clin Pharm Ther* 1997;61(4):488-93.
19. Arrais PSD, Coelho HLL, Batista MCDS, Carvalho ML, Righi RE, Arnau JM. Perfil da automedicação no Brasil. *Rev Saúde Pública* 1997;31(1):71-7.
20. Haaijer-Ruskamp FM, Hemminki E. The social aspects of drug use. In: DUKES, MNG, ed. *Drug utilization studies: methods and uses*. Copenhagen: WHO Regional Publications; 1993. p. 97-124.
21. Meyer, BR. Improving medical education in therapeutics. *Ann Int Med* 1988;108:145-7.
22. Clavijo HA, Baquero JA, Ulloa S, Morales A. Self-medication during pregnancy. *World Health Forum* 1995;16:403-4.
23. Forfar JO, Nelson MM. Epidemiology of drugs taken by pregnant women: drugs that may affect the fetus adversely. *Clin Pharm Ther* 1973;14(4):632-42.
24. Harjulehto T, Aro T, Saxén L. Long-term changes in medication during pregnancy. *Teratology* 1988;37:145-8.
25. Nelson MM, Forfar JO. Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. *Brit Med J* 1971;6:523-7.

26. Rubin PC, Craig GF, Gavin K, Sumner D. Prospective survey of use of therapeutic drugs, alcohol, and cigarettes during pregnancy. *Brit Med J* 1986;292:81-3.
27. Coelho HL, Teixeira AC, Cruz MF, Gonzaga SL, Arrais PC, Luchini L, et al. Misoprostol: The experience of women in Fortaleza, Brazil. *Contraception* 1994;49:101-10.
28. Costa SH, Vessey MP. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 1993;341:1258-61.
29. Coelho HLL, Teixeira AC, Santos AP, Forte EB, Moraes SM, La Vecchia C, et al. Misoprostol and illegal abortion in Fortaleza, Brazil. *Lancet* 1993;341:1261-63.
30. Fonseca W, Alencar JAC, Mota FSB, Coelho, HLL. Misoprostol and congenital malformations. *Lancet* 1991;338:56.
31. Aviv RI, Chubb K, Lindow SW. The prevalence of maternal medication ingestion in the antenatal period. *South Afric Med J* 1993;83(9):657-660.
32. Brocklebank JC, Ray WA, Federspiel CF, Schaffner W. Drug prescribing during pregnancy: a controlled study of Tennessee Medicaid recipients. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132(3):235-44.
33. De Jong-Van den Berg LTW, Van den Berg PB, Haaijer-Ruskamp FM, Dukes MNG, Wesseling H. Investigating drug use in pregnancy: methodological problems and perspectives. *Pharm Weekbl Sci* 1991;13(1):32-8.
34. Doering PL, Stewart RB. The extent and character of drug consumption during pregnancy. *JAMA* 1978;239(9): 843-6.

- 35.Eskes TKAB, Nijdam WS. Epidemiology of drug intake during pregnancy. In: Krauer B, Krauer F, Hytten FE, Pozo E, editors. Drugs and pregnancy: maternal drug handling - fetal drug exposure. London: Academic Press; 1984. p. 17-28.
- 36.Hadi BA, Török J, Mezey G. Drug utilization study during pregnancy. Acta Pharm Hung 1995;65:69-75.
- 37.Hill RM. Drugs ingested by pregnant women. Clin Pharm Ther 1973;14:654-9.
- 38.Johnson FL, Winship III HW, Trinca CE. Neonatal medication surveillance by the pharmacist. Am J Hosp Pharm 1977;34:609-12.
- 39.Kullander S, Källén B. A prospective study of drugs and pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1976;55:287-95.
- 40.Nora JJ, Nora AH, Sommerville RJ, Hill RM, McNamara DG. Maternal exposure to potential teratogens. JAMA 1967;222(12):1065-9.
- 41.Pomerance JJ, Yaffe SJ. Maternal medication and its effect on the fetus. In: Cone Jr TE, Dodge PR, Falkner F, Green M, editors. Current problems in pediatrics. Chicago: Year Book Medical Publishers;1973. p.3-61.
- 42.Bodendorfer TW, Briggs GG, Gunning JE. Obtaining drug exposure histories during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1978;135(4):490-94.

LEGEND FOR THE FIGURE

Figure 1 - Distribution of the interviewed women according to the number of drugs used during pregnancy.

Publicação

UNIVERSIDADE
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS EXATAS

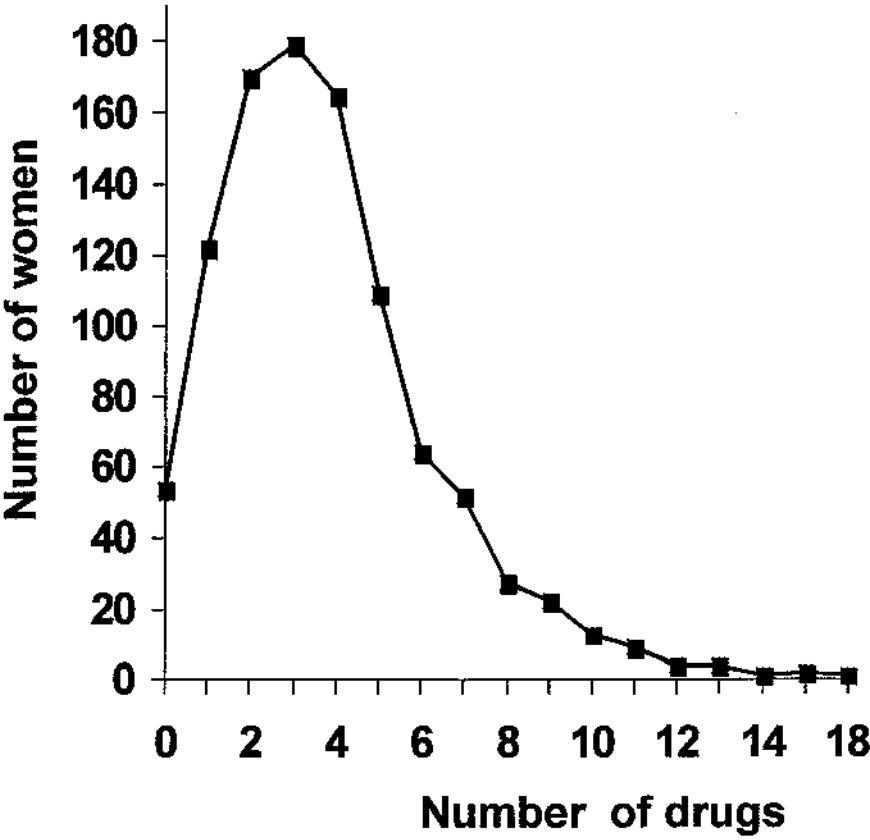


Table I. Women's sociodemographics and reported drug use.

Sociodemographics	Women		Reported drugs			
	f	%	f	Mean	±SD	p
Age						0.18
13-19	223	22.3	768	3.44	2.11	
20-29	460	46.0	1770	3.85	2.60	
30-39	280	28.0	1099	3.92	2.95	
≥40	37	3.7	141	3.81	2.38	
Education						0.05
< 8 years schooling	838	83.8	3107	3.71	2.57	
≥ 8 years schooling	162	16.2	671	4.14	2.74	
Civil Status						0.02
Married*	830	83.0	3207	3.86	2.66	
Not married**	170	17.0	571	3.36	2.22	
Occupation						0.03
Employed	277	27.7	967	3.49	2.51	
Non employed	723	72.3	2811	3.89	2.62	

*Married and living together. **Single, separated or widow.

Table II. Number of reported drugs according to the number of antenatal visits.

Number of antenatal visits	Number of women		Number of drugs	Drugs per woman
	f	%		
0	30	3.0	54	1.80
1 - 4	163	16.3	517	3.17
5 - 9	519	51.9	1917	3.69
10 - 14	234	23.4	1029	4.40
> 14	54	5.4	261	4.83

Table III - Classification of the drugs used during pregnancy according to risk factors (6).

Risk Category	Frequency		Most frequent drugs
	f	%	
A	646	17,1	Ferrous sulfate; multivitamins; calcium compounds; ascorbic acid; folic acid
B	1252	33,1	Nystatin; metoclopramide; terbutaline; paracetamol; metronidazole
C	1600	42,4	Butylscopolamine; vaccines: tetanus toxoids, meningococcus; dipyrene; methyldopa; acetylsalicylic acid
D	70	1,8	Diazepam; hydrochlorothiazide; phenobarbital; chlorpropamide; captopril
X	1	0,03	Misoprostol
Not classified	209	5,5	Topical antimicrobials and gynecological; urinary antiseptics; antitussives, expectorants, antiemetics and analgesics

Table IV. Drug classes and respective drugs used by pregnant women: frequency, indications for use, proportion of selfmedication.

ATC class* (f of patients / f of drugs)	Trimester			Drugs (% within each drug class)	Indications (% within each drug class)	Sm*
	(% within each drug class)					
	1 st	2nd	3rd			
N02: Analgesics (376 / 464)	21.5	34.1	44.4	dipyrone (41.8%), paracetamol (20.9%), acetylsalicylic acid (20.9%), dipyrone combination (11.9%)	headache (46.8%) fever (18.7%), flu (14.7%)	33.8
A03: Antispasmodic and anticholinergic Agents and propulsives (356 / 460)	35.2	38.1	26.7	butylscopolamine (70.2%), metoclopramide (26.5%)	abdominal pain (55.6%), nausea (26.5%) headache (7.8%)	4.6
G01: Gynecological anti-infectives And antiseptics (349 / 381)	11.8	47.9	40.3	nystatin (45.5%), metronidazole (15.7%), miconazole (10.5%)	vaginal infection (98.2%)	1.3
B03: Antianemic preparations (321 / 343)	17.5	46.4	36.1	ferrous sulphate (91.8%), folic acid (6.4%)	anemia (100%)	0.9
A02: Antacids, drugs for treatment of peptic ulcer and flatulence (258 / 271)	22.5	30.6	46.9	calcium (34.3%), magnesium (31.4%), aluminium (11.8%) compounds	heartburn (93%), constipation (4.1%)	52.8
J01: Antibacterials for systemic use (158 / 197)	23.8	33.5	42.6	ampicillin (30.5%), cefalexin (23.4%), penicillin G benzathine (14.7%)	urinary tract infection (44.7%), pneumonia (9.1%), flu (6.1%)	1.0

*ATC 1st and 2nd levels; **Sm = selfmedication

DISCUSSÃO

A saúde não é a simples ausência de doenças, mas um estado completo de bem estar físico, mental e social do ser humano, sendo este um direito fundamental de todo o cidadão [51]. É um direito e um dever do povo a participação individual e coletiva na formulação e execução de suas políticas de saúde, sendo responsabilidade dos governos desenvolver políticas, estratégias e planos de saúde, visando a oferta plena e de boa qualidade dos cuidados à saúde [36].

Embora a atenção materno-infantil (mulher em idade fértil, gestante, parturiente, criança e adolescente) seja prioridade da política de saúde, pois este grupo abrange uma expressiva parte da população do país [33], a mortalidade materna ainda é muito alta. Em 1990, segundo a UNICEF, a estimativa de mortalidade materna no Brasil foi de 220/100.000 nascidos vivos [53], índice altíssimo, levando-se em conta o sub registro (50% em algumas regiões) e a existência de cemitérios clandestinos, bem como a importância social da morte materna [36]. O estudo da mortalidade materna no Brasil evidencia e reforça a estreita relação existente entre o nível social e econômico da população e o seu coeficiente de mortalidade [36]. As principais causas de morte materna são hemorragias, infecções, toxemia gravídica, doenças intercorrentes, e complicações com a anestesia [37]. Muitas destas intercorrências poderiam ser evitadas, se houvesse uma política de saúde voltada para as necessidades reais da população, incluindo compromissos como a garantia de acesso ao sistema de saúde a todas as mulheres e a descriminação do aborto, que leva enormes contingentes femininos à sua prática clandestina. O acesso aos sistemas de saúde, garantindo uma assistência pré-natal

adequada, acrescidos da redução dos níveis de analfabetismo, reduziriam com certeza os ainda elevados índices de mortalidade materna vigentes no país [36,37].

Infelizmente, ainda grande parte desta população é marginalizada na cobertura dos cuidados básicos de saúde [33]. A assistência materno-infantil deveria ser prestada de forma precoce, contínua e periódica, compreendendo ações de cunho preventivo e curativo, complementadas por ações sociais e educativas. A assistência pré-natal deveria incluir a supervisão médica, obstétrica e dentária, a prevenção e tratamento das infecções mais frequentes, a promoção de hábitos higiênicos, a orientação alimentar e psicossocial, a valorização do aleitamento materno e as atividades de planejamento familiar [33]. Lamentavelmente, o panorama observado está bem distante dos objetivos traçados pelo programa materno-infantil. O que observamos é um sistema caótico e desarticulado, voltado prioritariamente para os hospitais em detrimento do atendimento ambulatorial, a tendência acentuada à especialização, a prática de uma medicina predominantemente tecnificada e impessoal, a concentração dos atos médicos nas condutas diagnósticas e terapêuticas, em detrimento de ações de prevenção e de reabilitação. A cobertura populacional é baixa, e a eficiência da assistência prestada é pequena, principalmente no que se refere à assistência pré-natal e à puericultura, predominando atividades curativas, muitas vezes meramente sintomáticas [33,36].

O fenômeno de medicalização pode ser definido como uma elevada dependência em relação à oferta de serviços e bens de natureza médica-assistencial e seu consumo intensivo. Como consequência da intromissão crescente da tecnologia médica na vida dos indivíduos e da sociedade, situações fisiológicas como gravidez e parto terminaram

transformadas em doenças que requerem o consumo de procedimentos médicos. O processo de medicalização provocou o abandono dos princípios que orientavam uma prática integradora, que considerava o contexto psicossocial das enfermidades e obscureceu o fato de que o controle e a erradicação de numerosas enfermidades dependem fundamentalmente de medidas de caráter sócio-econômico e de engenharia sanitária. Esta visão restrita da etiologia das doenças e do tratamento se reflete na prática dos meios de comunicação ao difundir a publicidade dos medicamentos. Ela incute a idéia de que não são as condições de vida as determinantes do adoecer. E esta visão restrita dos determinantes da doença também limita o tratamento à administração de um fármaco. Aos medicamentos foram atribuídas funções que ultrapassam sua ação farmacológica propriamente dita [3].

As deficiências estruturais e funcionais da política de saúde levam a um consumo exacerbado e indiscriminado de medicamentos, que muitas vezes são utilizados como substitutos de medidas saneadoras de problemas básicos. Além disso, a omissão no que diz respeito ao controle da produção e da comercialização de medicamentos por parte do governo e a intensa atividade promocional da indústria farmacêutica, influenciam hábitos de prescrição e a população em geral [3,19,27].

Dentro deste panorama, faz-se necessário a construção de uma política de medicamentos que possa contribuir na difusão do uso racional dos mesmos no âmbito de uma política de saúde para todos [27]. Esta política de medicamentos se faz mais urgentemente em grupos especiais de pacientes, como as gestantes, nas quais o uso indevido e indiscriminado pode gerar riscos ao binômio mãe-feto.

No Brasil, existem grupos que vêm se preocupando com o tema, como por exemplo, o Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM), que dedica-se ao esclarecimento de prescritores e de usuárias sobre a segurança de medicamentos na gravidez, através das atividades de seu Centro de Informação de Medicamentos (CIM). Através da divulgação e distribuição de boletins periódicos o GPUIM tem procurado alcançar a classe médica, bem como a comunidade, com informações alertando sobre o uso de fármacos durante a gravidez, com o objetivo de que seja evitada a exposição desnecessária a medicamentos no período gestacional [20]. Também na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo foi defendida uma dissertação de mestrado abordando o uso de medicamentos por gestantes que deram a luz em cinco hospitais de São Paulo, com ênfase especial para os aspectos sociodemográficos das gestantes estudadas [19].

Em 1992, o Grupo Colaborativo sobre o Uso de Drogas na Gravidez (CGDUP), liderado pelo Instituto Mario Negri em Milão, publicou um estudo cooperativo intercontinental sobre o perfil do uso de medicamentos na gravidez. O Brasil foi um dos países participantes, com uma casuística de 947 mulheres [13].

Devido à escassez de pesquisas nesta área, em nosso país, procurou-se desenvolver um trabalho com o objetivo de traçar o perfil epidemiológico do uso de medicamentos na gravidez, pois tão importante quanto saber o efeito dos fármacos na gestação, é saber quais são os medicamentos que realmente são utilizados durante este período, com que indicação, por quanto tempo, e em que período gestacional foram consumidos. Somente obtendo-se dados a respeito do uso de medicamentos na gravidez, podem-se realizar

medidas de vigilância, principalmente para aqueles medicamentos com maior potencial de risco para a mãe e para o feto, e instituir ações de prevenção e educação.

Embora o trabalho tenha a limitação de um estudo retrospectivo, e sabemos que este tipo de estudo pode levar a uma subestimação dos dados, visto que muitas vezes a paciente não lembra toda a sua história medicamentosa durante o período da gestação [14], procuramos diminuir este bias de memória utilizando um questionário já testado em outro levantamento similar, com questões voltadas para os sintomas [19], e completamos as informações com cartões de pré-natal [Anexo2].

Acreditamos que os dados encontrados permitem definir o perfil da utilização de medicamentos em gestantes atendidas pelo Sistema Público de Saúde na região de Campinas, visto que nossas pacientes não são somente procedentes de Campinas, mas também de municípios vizinhos. Estes dados possibilitam conclusões importantes para a análise do uso de medicamentos na gravidez, bem como podem ser considerados como fonte de informações para programas de prevenção e pesquisa.

Detectou-se nesta pesquisa, que apesar do desastre da talidomida, mulheres grávidas continuam se expondo a um grande número de medicamentos, prescritos ou não, e que 94,6% das mulheres entrevistadas tomaram pelo menos um medicamento durante a gravidez, com uma mediana de 3 medicamentos por mulher. Neste aspecto a nossa casuística é similar aos achados de vários autores [5,6,13,17,29,42]. Destas mulheres, 46,1% tomaram medicamentos no primeiro trimestre da gravidez, período de maior risco para o feto [31,43].

Os dados também mostram que mulheres com maior grau de instrução e com situação conjugal estável consomem mais medicamentos durante a gravidez.

A assistência pré-natal facilitou o acesso aos medicamentos no período gestacional, uma vez que as pacientes além do atendimento médico nas unidades básicas de saúde, recebem os medicamentos gratuitamente na farmácia da unidade.

Como era esperado, mulheres que tinham doenças crônicas ou que necessitaram de internação hospitalar durante o período gestacional, sofreram uma exposição maior a medicamentos, quando comparadas àquelas que tiveram uma gestação saudável, com uma média de 5.6 e 6.3 medicamentos por mulher, respectivamente.

As classes dos medicamentos mais consumidos foram: analgésicos, antiespasmódicos e agentes anticolinérgicos, anti-sépticos e antiinfeciosos ginecológicos, antianêmicos, antiácidos e antibióticos sistêmicos.

Os medicamentos mais freqüentemente consumidos foram: sulfato ferroso, butilescopolamina, dipirona, nistatina e multivitaminas.

Segundo análise dos medicamentos encontrados, utilizando-se a classificação de risco descrita por Briggs [10], na qual as definições utilizadas para estes fatores de risco são as mesmas propostas pela Food and Drugs Administration (FDA) [Anexo 3], 42.4% dos medicamentos foram classificados na categoria C. Nesta classe encontramos os analgésicos que têm como princípio ativo a dipirona e o ácido acetilsalicílico. Estes equivalem a 74.6% do total de analgésicos utilizados por nossas pacientes e a 21.6% do total de medicamentos da categoria C. Acreditamos que para fins de analgesia, estes

medicamentos deveriam ser substituídos por acetaminofen, que pertence a categoria B, portanto, de menor risco para a mãe e para o feto. O FDA adverte que mesmo aqueles classificados na categoria A, ou seja, considerados seguros, não deveriam ser utilizados na gravidez sem uma indicação precisa [50].

A automedicação foi reportada por 312 mulheres. Nossa casuística está muito abaixo do esperado em um país em que a automedicação acaba por ser uma necessidade complementar ao sistema de saúde [1]. Por ser a memória das pacientes a única fonte de informações e muitas vezes a paciente não considerar o fármaco adquirido sem prescrição como medicamento, mesmo que consumido para tratar uma queixa física, acreditamos que este dado possa estar subestimado. As classes de medicamentos mais usados nos casos de automedicação foram os analgésicos e os antiácidos.

Muitos dos medicamentos relatados pelas pacientes, foram utilizados para condições não sérias, situação em que poderiam ter sido evitados. Portanto, devem-se tentar outras alternativas de tratamento para os desconfortos comuns da gravidez, talvez utilizando-se abordagens não farmacológicas.

Para que sejam reduzidos os riscos do uso de medicamentos na gravidez, o médico deve estar atento a alguns princípios, tais como, diminuir a exposição aos medicamentos dando a mínima dose efetiva, por um curto período de tempo, se possível; dar preferência para prescrição de formas orais; escolher preparações bem conhecidas ao invés de fármacos novos; estar atento aos componentes múltiplos de muitas formulações [50].

Das 1000 pacientes entrevistadas, somente 27.7% foram advertidas por profissionais de saúde sobre o risco do uso de medicamentos na gravidez.

Cabe a todos os profissionais de saúde o aconselhamento das pacientes sobre o risco do uso de medicamentos na gravidez, alertando para o perigo potencial da automedicação, e ao médico fazer uso de uma prescrição racional, baseada na avaliação dos riscos e benefícios da terapia medicamentosa a ser prescrita.

ABSTRACT

A retrospective survey on the drug use pattern during pregnancy was carried out in the maternity of a CAISM, at the State University of Campinas (Unicamp). From May to October 1996, 1000 women were interviewed after the delivery, while still in the hospital. Medical records and antenatal cards were analyzed whenever available. Data about drug use during the pregnancy were recorded: how many, which, for what indication, prescribed or selfmedication, in which trimester. The drugs were coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index (ATC). The study also evaluated the correlation of drug use with age, civil status, occupation, education, prenatal care and number of prenatal visits. 97,0% had had prenatal care, 47,1% starting on the first trimester. 94,6% of the patients took at least one drug during pregnancy. A median of 3 drugs was taken by each women (range 0-18). 88,8% of the drugs were prescribed. Of a total of 3778 drug use reports, 21,5% were used in the first trimester, 35,7% the second and 42,8% in the third. 46,1% of the women referred the use of drugs in the first trimester. The six most frequently used drug classes were: analgesics; antispasmodic and anticholinergic agents and propulsives; gynecological anti-infectives and antiseptics; antianemic preparations; antacids, drugs for treatment of peptic ulcer and flatulence; antibacterials for systemic use. A five most used drugs were: butylscopolamine, ferrous sulphate, dipyrrone, nystatin, multivitamins. Only 27,7% had been advised about drug use in pregnancy. A clear picture of the drug use profile during pregnancy helps to plan educational programs for patients and continuing education for the health staff.

ANEXOS

Anexo 1: Estudos sobre o uso de medicamentos na gravidez

Nº	Referência Bibliográfica	Lugar	Período	Nº Mulheres	Publicação	Tipo Estudo	% Mulheres que ingeriram medicamentos	Média de medicamentos	Peculiaridades
01	39	Houston, Univ. Wisconsin, USA	1966	240	1967	Prospectivo Entrevista	>89	5.4	Hist. Obstétrica Hábitos de vida Aval. Potenciais teratogênicos Hábitos de vida
02	18	Edinburg, Scotland	1963-65	911	1973	Retrospectivo Entrevista - Cartão PN	82 (excl. ferro e vitaminas)	4.0 (excl. ferro e vitaminas)	teratogênicos Hábitos de vida
03	24	Houston, USA	1970	156	1973	Retrospectivo Entrevista	100	10.3 (incl. medicamentos do parto)	Hábitos de vida
04	26	Tucson, Arizona, USA	1975	97	1977	Retrospectivo Entrevista	100	4.7	Hist. Obstétrica
05	15	Gainesville, Florida, USA	1974-76	168	1978	Prospectivo Entrevista - Cartão PN	100	11	Hábitos de vida Características sociodemográficas
06	11	Tennessee Medicaid's, USA	1975-76	2528	1978	Retrospectivo	82	5.1	Características sociodemográficas
07	05	Long Beach, California, USA	1973	153	1979	Dados Sistema Medicaid Prospectivo Entrevista - Diário	83	3.0 (excl. ferro e vitaminas)	Aval. Potenciais teratogênicos

Nº	Referência Bibliográfica	Lugar	Período	Nº Mulheres	Publicação	Tipo Estudo	% Mulheres que ingeriram medicamentos	Média de medicamentos	Peculiaridades
08	42	Ann Arbor, Michigan, USA	1982	245	1982	Retrospectivo	98	2.9	Hábitos de vida
09	17	Netherlands	1974-75 1978-79	1000 1000	1983	Prospectivo Comparação de duas coortes	82.7 71	2.4 2.3	Características sociodemográficas
10	45	Glasgow, UK	1982-84	2765	1986	Entrevista - Diário Prospectivo	34.8	?	Hábitos de vida
11	41	Michigan Medicaid's, USA	1981-83	18886	1987	Retrospectivo	100	5.5	Características sociodemográficas
12	22	Helsinki, Finland	1964-84	659	1988	Dados Sistema Medicaid Retrospectivo	?	?	Características sociodemográficas
13	12	New Haven, Connecticut, USA	1980-82	4186	1991	Retrospectivo Entrevista	66	1.3	Anal.: 05 classes medicamentos excl. ferro e vitaminas
14	13	Cooperative Intercontinental Study -22 countries	1987	14788	1992	Retrospectivo Entrevista - Registros do Hospital	86	(excl. ferro e vitaminas) 2.9	Análise primeiro trimestre Hist. Obstétrica

Nº	Referência Bibliográfica	Lugar	Período	Nº Mulheres	Publicação	Tipo Estudo	% Mulheres que ingeriram medicamentos	Média de medicamentos	Peculiaridades
15	25	Thuringia, Germany	1987	300	1992	Retrospectivo	56	?	
16	44	Baltimore, Washington, USA	1981-87	2752	1993	Entrevista - Registros do Hospital Retrospectivo Entrevista	68 (excl. ferro e vitaminas)	1.2	Características sociodemográficas
17	02	Cape Town, Africa	1991	236	1993	Retrospectivo Entrevista	71.2	?	
18	23	Pori, Finland	1987-88	5851	1994	Prospectivo Entrevista	100	?	Características sociodemográficas
19	06	Genova, Italy	1989-90	3112	1994	Retrospectivo Entrevista	82.7	2.17	Anal. classes de medicamentos Hábitos de vida
20	21	Szeged, Hungary	1993-94	2389	1995	Retrospectivo Entrevista*	65.7	?	Hábitos de vida Classificação de Risco Australiana

Anexo 3

Classificação segundo fatores de Risco [10]

Categoria A: Estudos controlados em mulheres não demonstraram um risco para o feto no primeiro trimestre (e não há evidências de risco nos trimestre posteriores) e a possibilidade de agressão fetal parece remota.

Categoria B: Pesquisas em reprodução animal não demonstram um risco fetal, mas não há estudos controlados em mulheres grávidas, ou os estudos em animais mostraram um efeito adverso (outros que não o decréscimo da fertilidade) mas que não foram confirmados em estudos controlados em gestantes no primeiro trimestre (e não há evidências de risco nos trimestres posteriores).

Categoria C: Os estudos em animais revelaram efeitos adversos no feto (teratogênico ou embriogênico, ou ambos) e não há pesquisas controladas em mulheres, ou elas não são disponíveis em mulheres e em animais. Os medicamentos devem ser administrados somente se o benefício esperado justificar o potencial de risco para o feto.

Categoria D: Há evidências de risco para o feto humano, mas os benefícios do uso na gestante podem justificar o risco (exemplo: se o medicamento for necessário em uma situação de risco de vida iminente, ou para tratar uma doença grave quando não existem outros medicamentos mais seguros ou se eles forem ineficazes).

Categoria X: Estudos em animais e no ser humano demonstraram anormalidade fetais, ou há risco fetal baseado em experiência humana, ou ambos, e este risco da utilização do medicamento na gestante claramente excede qualquer benefício potencial. O medicamento está contra-indicado em mulheres que estão ou irão ficar grávidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARRAIS, P.S.D.; COELHO, H.L.L.; BATISTA, M.C.D.S.; CARVALHO, M. L.; RIGHI, R. E.; ARNAU, J. M. - Perfil da automedicação no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, **31** (1):71-77, 1997.
2. AVIV, R. I.; CHUBB, K.; LINDOW, S. W. - The prevalence of maternal ingestion in the antenatal period. **South Afric. Med. J.**, **83**, 657-660, 1993.
3. BARROS, J.A.C. - Introdução. In: BARROS, J.A.C. - **Propaganda de medicamentos: atentado a saúde**. São Paulo, Hucitec-Sobravime, 1995. p. 21-74.
4. BERGLUND, F.; FLODH, H.; LUNDBORG, P.; PRAME, B.; SANNERSTEDT, R. - Drug use during pregnancy and breast-feeding. **Acta. Obstet. Gynecol. Scand.**, **126**: 1-55, 1984.
5. BODENDORFER, T.W.; BRIGGS, G.G.; GUNNING, J.E. - Obtaining drug exposure histories during pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **135** (4): 490-494, 1979.
6. BONASSI, S.; MAGNANI, M.; CALVI, A.; REPETTO, E.; PUGLISI, P.; PANTAROTTO, F. and LAZZARONI, F. - Factors related to drug consumption during pregnancy. **Acta. Obstet. Gynecol. Scand.**, **73**: 535-540, 1994.
7. BONATI, M.; BORTOLUS, R.; MARCHETTI, F.; ROMERO, M.; TOGNONI, G. - Drug use in pregnancy: an overview of epidemiological (drug utilization) studies. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, **38**: 325-328, 1990.
8. BOOBIS, A. R. & LEWIS, P.J. - Farmacocinética en el embarazo. In: LEWIS, P.- **Farmacologia clínica en obstetricia**. Buenos Aires, Editorial Medica Panamericana, 1985. p.17-26.
9. BOOBIS, A. R. & LEWIS, P. - Drugs in pregnancy: altered pharmacokinetics. **Brit. J. Hosp. Med.**, **28**: 566-573, 1982.
10. BRIGGS, G.G.; FREEMAN, R.K.; YAFFE, S.J. - Instructions for use of the reference guide. In: BRIGGS, G.G.; FREEMAN, R.K.; YAFFE, S.J. - **Drugs in pregnancy and lactation**. 4ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. p. 11-17.
11. BROCKLEBANK, J.C.; RAY, W. A.; FEDERSPIEL, C.F.; SCHAFFNER, W. - Drug prescribing during pregnancy: A controlled study of Tennessee Medical recipients. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **132** (3): 235-244, 1978.
12. BUITENDIJK, S. & BRACKEN, M. B. - Medication in early pregnancy: prevalence of use and relationship to maternal characteristics. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **165** (1): 330-340, 1991.

13. COLLABORATIVE GROUP ON DRUG USE IN PREGNANCY (C.G.D.U.P). - Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, **39**: 185-196, 1992.
14. CORDERO, J.F.; GODFREY, P.; OAKLEY, Jr. - Drug exposure during pregnancy: Some Epidemiologic considerations. *Clin. Obstet. Gynecol.*, **26** (2): 418-428, 1983.
15. DOERING, P. L.; STEWART, R.B. - The extent and character of drug consumption during pregnancy. *JAMA*, **239** (9): 843-846, 1978.
16. ERIKSSON, M.; CATZ, C. S.; YAFFE, S.J. - Drugs and Pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.*, **16**:199-225, 1973.
17. ESKES, T.K.A.B.; NIJDAN, W.S. - Epidemiology of drug intake during pregnancy. In: KRAUER, B.; KRAUER, F.; HYTTEN, F.E. ; POZO, E. - **Drugs and Pregnancy.: maternal drug handling - fetal drug exposure**. London, Academic Press, Inc. Ltd., 1983. p. 17-28.
18. FORFAR, J. O.; NELSON, M.M. - Epidemiology of drugs taken by pregnant women: drugs that may affect the fetus adversely. *Clin. Pharm. Ther.*, **14** (4): 632-642, 1973.
19. GOMES, K.R.O. - **Contribuição ao estudo do uso de medicamentos durante a gravidez**. São Paulo, 1994. [Tese - Mestrado - Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo].
20. GRUPO DE PREVENÇÃO AO USO INDEVIDO DE MEDICAMENTOS (GPUIM) - **Informativo Farmacêutico - Boletim do Centro de Informação sobre Medicamentos da UFC-CIM/UFC**. Fortaleza, Ceará, 1995.
21. HADI, B. A.; TÖRÖK, J.; MEZEY, G. - Drug utilization study during pregnancy. *Acta Pharm. Hung.*, **65**: 69-75, 1988.
22. HARJULEHTO, T.; ARO, T.; SAXÉN, L. - Long-term changes in medication during pregnancy. *Teratology*, **37**: 145-148, 1988.
23. HEIKKILÄ, A.M.; ERKKOLA, R. U.; NUMMI, S. E. - Use of medication during pregnancy - A prospective cohort study on use and policy of prescribing. *Ann. Chirug. et Gynaecol.*, **83**: 80-83, 1994.
24. HILL, R.M. - Drugs ingested by pregnant women. *Clin. Pharm. Ther.*, **14** (4): 654-659, 1973.
25. HOFFMANN, O.J; PEIKER, G.; REIMANN, I. - Drug use in pregnancy: East German data of an international collaborative study. *Int. J. Clin. Pharm. Ther. Toxicol.*, **30** (11): 462-464, 1992.

26. JOHNSON, F. L.; WINSHIP III, H. W.; TRINCA, C. E. - Neonatal medication surveillance by the pharmacist. **Am. J. Hosp. Pharm.**, **34**: 609-612, 1977.
27. JONCHEERE, K. - A necessidade e os elementos de uma política nacional de medicamentos. In: BONFIN, J.R.A.; MERCUCI, V.L. - **A construção da política de medicamentos**. São Paulo, Hucitec-Sobravime, 1997. p. 49-63.
28. JUCHAU, M.R.; FAUSTMAN-WATTS, E. - Pharmacokinetic considerations in the maternal-placental-fetal unit. **Clin. Obstet. Gynecol.**, **26 (2)**: 379-390, 1983.
29. KASILO, O.; ROMERO, M.; BONATI, M.; TOGNINI, G. - Information on drug use in pregnancy from the viewpoint regional drug information centre. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, **35**: 447-453, 1988.
30. KULAY, L.J.; KULAY, M. N. C.; LAPA, A.J. - Drogas na gravidez: repercussões perinatais. In: NEME, B. - **Obstetrícia Básica**. São Paulo, Sarvier, 1994. p. 647-655.
31. KULLANDER, S.; KÄLLÉN, B.; SANDAHL, B. - Exposure to drugs and other possibly harmful factors during the first trimester of pregnancy. **Acta. Obstet. Gynecol. Scand.**, **55**: 395-405, 1976.
32. LEE, D.; BERGMAN, U. - Studies of drug utilization. In: STRON, B.L. (ed). - **Pharmacoepidemiology**. 2 ed. Chichester, John Wiley & Sons, 1994. p. 379-393.
33. MARQUES, M. B. - A atenção materno-infantil como prioridade política. In: GUIMARÃES, R. - **Saúde e medicina no Brasil**. 4 ed. Rio de Janeiro, Graal, 1984. p. 121-146.
34. MATTISON, D. R.; MALEK, A.; CISTOLA, C. - Physiologic adaptations to pregnancy: impact to pharmacokinetics. In: YAFFE, S.J.; ARANDA, J.V. - **Pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice**. 2 ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1992. p. 81-96.
35. NAU, H. & MIRKIN, B.L. - Fetal and maternal clinical pharmacology. In: MELMON, K.L. et al (eds). - **Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology basic principles in therapeutics**. 3 ed. New York, McGraw-Hill, 1992. p. 80-117.
36. NETO, A.H.P. - Sistema de saúde e mortalidade materna. In: FAUNDES, A.; CECATTI, J.G. - **Morte materna uma tragédia evitável**. 2 ed. Campinas, Unicamp, 1991. p. 88-97.
37. NETTO, H. C.; FONSECA, A. L. A.; JUNIOR, J. A. - Prevenção da morte materna na gestação de alto risco. In: FAUNDES, A.; CECATTI, J.G. - **Morte materna uma tragédia evitável**. 2 ed. Campinas, Unicamp, 1991. p. 100-118.

38. NIERENBERG, D.W. & MELMON, K.L. - Introduction to clinical pharmacology. In: MELMON, K.L.; MORRELLI, H.F.; HOFFMAN, B.B.; NIERENBERG, D.W. ed.- **Melmon & Morrelli's - Clinical Pharmacology: basic principles in therapeutics**. 3 ed. New York, McGraw-Hill, 1992. p. 1-51.
39. NORA, J.J.; NORA, A.H.; SOMMERVILLE, R.J.; HILL, R.M.; McNAMARA, D.G. - Maternal exposure to potential teratogens. **JAMA**, **222** (12): 1065-1069, 1967.
40. PACIFICI, G. M. & NOTTOLI, R. - Placental transfer of drugs administered to the mother. **Clin. Pharmacokinet.**, **28** (3): 235-269, 1995.
41. PIPER, J.M.; BAUM, C.; KENNEDY, D.L. - Prescription drug use before and during pregnancy in a Medicaid population. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **157** (1): 148-156, 1987.
42. RAYBURN, W.; WIBLE-KANT, J.; BLEDSOE, P. - Changing trends in drug use during pregnancy. **J. Reprod. Med.**, **27** (9): 569-575, 1982.
43. ROSA, F.W. - Epidemiology of drugs in pregnancy. In: YAFFE, S.J.; ARANDA, J.V. - **Pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice**. 2 ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992. p. 97-106.
44. RUBIN, J. D.; FERENCZ, C.; LOFFREDO, C. and BALTIMORE - WASHINGTON INFANT STUDY GROUP. - Use of prescription and non-prescription drugs in pregnancy. **J. Clin. Epidemiol.**, **46** (6): 581-589, 1993.
45. RUBIN, P.C.; CRAIG, G.F.; GAVIN, K.; SUMNER, D. - Prospective survey of use of therapeutic drugs, alcohol, and cigarettes during pregnancy. **Brist. Med. J.**, **292**: 81-83, 1986.
46. RUDGE, M.V.C. & BEREZOWSKI, A.T. - Adaptação do organismo materno à gravidez. In: NEME, B. - **Obstetrícia Básica**. São Paulo, Sarvier, 1994. p. 31-37.
47. SPITZER, W. O. - Drugs as determinants of health and disease in the population- an orientation to the bridge science of Pharmacoepidemiology. **J. Clin. Epidemiol.**, **46** (8): 823-830, 1991.
48. STRON, B.L.- What is Pharmacoepidemiology? - In: STRON, B.L. (ed).- **Pharmacoepidemiology**. 2 ed. Chichester, John Wiley & Sons, 1994. p. 3-13.
49. TOGNONI, G. & LAPORTE, J.R.- Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. In: LAPORTE, J.R. & TOGNONI, G.- **Principios de Epidemiología del Medicamento**. 2 ed. Barcelona, Masson-Salvat, 1993. p. 1-24.

50. WHIPKEY, R. R.; PARIS, P.M.; STEWART, R. D. - Drug use in pregnancy. **Ann. Emerg. Med.**, 13: 346-354, 1984.
51. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Alma Ata 1978: Primary health care.** Geneva, 1978.
52. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Drug Utilization Studies.** Report of the WHO Drug Utilization Research Group. Copenhagen, 1989. Document EUR/ICP/DSE 127(II).
53. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Revised 1990 estimates of maternal mortality : a new approach.** WHO and UNICEF, 1990.
54. YAFFE, S.J. & CATZ, C. S. - Pharmacology of the perinatal period. **Clin. Obstet. Gynecol.**, 14: 722-744, 1971.

Anexo 2

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
PESQUISA SOBRE O USO DE MEDICAMENTOS NA GRAVIDEZ**

Questionário n° _____

Registro n° _____

Data ____/____/____

Iniciais _____

1. Procedência _____

2. Idade em anos completos: _____

3. Atividade remunerada fora de casa:
() sim () não. Qual: _____

4. Nível de instrução:
() não sou alfabetizada
1º grau ou equivalente
() incompleto
() completo
2º grau ou equivalente
() incompleto
() completo
3º grau ou equivalente
() incompleto
() completo
() Pós-graduação

5. Estado conjugal:
() casada () unida () viúva
() solteira () separada

6. Tempo de união: _____

7. N° de gestações - incluindo esta última:

- a. ____ nascido(s) vivo(s)
- b. ____ nascido(s) morto(s)
- c. ____ aborto(s) espontâneo(s)
- d. ____ aborto(s) provocado(s)

8. Utilização de algum método contraceptivo 01
mês antes desta gravidez: () sim () não
Qual/Quais? _____

9. Utilização de algum método contraceptivo
quando descobriu que estava grávida: () sim
() não Qual/Quais? _____

10. Mês em que descobriu a gravidez:

- () 1º () 2º () 3º
- () 4º () 5º () 6º
- () 7º () 8º () 9º

11. Fez consultas de pré-natal? () sim () não
Quantas? _____

12. Mês de gravidez quando iniciou o pré-natal
_____ mês

13. Há casos na sua família e/ou na do pai da
criança de defeito de nascimento:
() sim () não Qual/Quais? _____

14. Problemas de saúde anterior a esta gravidez
que exija o uso regular de um ou mais
medicamentos:
() sim () não Qual/Quais? _____

15. Medicamentos que continuou a usar após a
gravidez: _____

16. A gravidez alterou a maneira de usar estes
medicamentos? () sim () não

17. Internação hospitalar durante esta gravidez:
() sim () não

18. Se sim qual o motivo? _____

19. Algum profissional de saúde já conversou
com você sobre o uso de medicamentos na
gravidez?
() sim () não

SINTOMATOLOGIA DA GESTANTE DURANTE A GRAVIDEZ

INDICAÇÃO	COM QUE TRATOU	DOSE	DURAÇÃO DO USO	QUEM INDICOU	MÊS DE GRAVIDEZ DO INÍCIO DO USO
Náuseas e/ou vômitos					
Diarréia					
Prisão de ventre					
Dor abdominal					
Azia					
Infecção urinária					
Gripe					
Corrimento vaginal					
Prurido vulvar					
Sangramento vaginal					
Dor de cabeça					
Febre					
Insônia					
Ansiedade					
Vacinas					
Falta de ar					
Tosse					
Dor nas costas					
Alergia					
Outras indicações					