

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

IGOR LEONARDO DE MENEZES GOMES

ACURÁCIA DE ALGORITMO PARA IDENTIFICAÇÃO DE PROBLEMAS
RELACIONADOS A MEDICAMENTOS EM PUÉRPERAS HOSPITALIZADAS COM
PRÉ-ECLÂMPSIA

MACEIÓ- AL
2023

IGOR LEONARDO DE MENEZES GOMES

**ACURÁCIA DE ALGORITMO PARA IDENTIFICAÇÃO DE PROBLEMAS
RELACIONADOS A MEDICAMENTOS EM PUÉRPERAS HOSPITALIZADAS COM
PRÉ-ECLÂMPسيا**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao corpo docente do Instituto de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Sabrina Joany Felizardo Neves

Maceió- AL

2023

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

G633a Gomes, Igor Leonardo de Menezes.
Acurácia de algoritmo para identificação de problemas relacionados a medicamentos em puérperas hospitalizadas com pré-eclâmpsia / Igor Leonardo de Menezes Gomes. – 2023.

64 f. : il.

Orientadora: Sabrina Joany Felizardo Neves.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2023.

Bibliografia: f. 56-64.

1. Pré-eclâmpsia. 2. Problemas relacionados a medicamentos. 3. Acurácia. I. Título.

CDU: 618.3:616.12-008.33


Folha de Aprovação

IGOR LEONARDO DE MENEZES GOMES


ACURÁCIA DE ALGORITMO PARA IDENTIFICAÇÃO DE PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS EM PUÉRPERAS HOSPITALIZADAS COM PRÉ-ECLÂMPSIA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao corpo docente do Instituto de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia apresentado em


Banca Examinadora:

Documento assinado digitalmente
 **SABRINA JOANY FELIZARDO NEVES**
Data: 23/08/2023 16:44:41-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Sabrina Joany Felizardo Neves
(Universidade Federal de Alagoas)

Documento assinado digitalmente
 **EURICA ADELIA NOGUEIRA RIBEIRO**
Data: 23/08/2023 15:46:57-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Examinador Interno: Prof^ª. Dr^ª. Êurica Adélia Nogueira Ribeiro

Documento assinado digitalmente
 **ALFREDO DIAS DE OLIVEIRA FILHO**
Data: 23/08/2023 15:40:33-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Examinador Externo: Prof. Dr. Alfredo Dias de Oliveira Filho

Dedico:

À Elidiane dos Santos Torres, em sua memória, grande amiga que esteve ao meu lado em momentos bons e ruins durante a graduação.

AGRADECIMENTOS

Concluir a graduação em Farmácia em um estado diferente do qual nasci e fui criado foi, sem sombra de dúvidas, o meu maior desafio até hoje. Todavia, sempre tive ao meu lado pessoas que me ajudaram a dividir este fardo e acabaram tornando a caminhada mais leve. Portanto, expresso aqui os meus sinceros agradecimentos e eterna gratidão.

À Deus, por me dar forças durante estes 5 anos de graduação e estar sempre comigo tanto nos dias de insegurança, ansiedade e medos, quanto nos dias de conquistas.

Aos meus pais, Patrícia e Alexandre, por todo suporte emocional e financeiro, amor, companheirismo, conselhos e por se fazerem presentes não só no decorrer do curso, mas em toda minha vida. Agradeço por todas as vezes que negaram algo a si para investir na minha educação, esta conquista pertence a eles.

Aos meus avós, Manoel e Maria, meus grandes incentivadores e fonte de forças e que, apesar do pouco estudo, são fontes de grandes ensinamentos, os quais levarei comigo por toda a vida.

Ao meu irmão, Yuri, por todo o apoio incondicional e conselhos que me deu, principalmente em momentos difíceis, sendo a fonte da minha alegria e refúgio.

Ao meu primo, Jonnathan, grande incentivador da minha jornada acadêmica, se fazendo presente, mesmo de longe, em todos os meus momentos enquanto graduando.

À minha namorada, Julliana, a quem devo muito minhas conquistas, pois sempre me incentivou em momentos que eu mesmo já havia desistido de mim. Por toda companhia durante a graduação, horas de estudos, risadas e conselhos, sem ela eu não teria chegado onde cheguei e tenho plena certeza que, juntos, seremos farmacêuticos incríveis.

Aos meus amigos, Lucas e Natalia, por serem minhas duplas durante a graduação e dividirem a rotina cansativa da universidade, por me proporcionarem risadas e companhia, a qual foi de fundamental importância, pois sem eles eu provavelmente teria desistido do curso. A Bruno, um dos meus melhores amigos, agradeço por seu ombro amigo e por me proporcionar momentos felizes, tenho plena convicção que nossa amizade irá se perpetuar durante muitos anos. A Judson

e Cledson, por formar, junto comigo, o melhor trio da turma, agradeço pela parceria e momentos compartilhados, vocês são muito especiais.

Ao laboratório que faço parte, o Núcleo de Estudos em Farmacoterapia, por me moldar para vida acadêmica. Fazer parte deste laboratório foi a melhor escolha que tive durante o curso, pois pude perceber que fazer pesquisa e ensinar os outros é o meu propósito.

Aos meus professores, grandes tutores e responsáveis por abrir as portas do conhecimento e instigar em mim a sede de buscar mais e mais. Em especial agradeço à professora Êurica, por lecionar de forma magnífica a disciplina de farmacologia, minha favorita, e por me fazer sorrir diversas vezes. Agradeço também à minha orientadora, professora Dr^a Sabrina Neves, por todos os ensinamentos durante todo este tempo de graduação, sem dúvidas o que aprendi com a senhora se perpetuarão na minha carreira.

E por fim, agradeço ao professor Dr. Alfredo Dias de Oliveira Filho, por ser o maior responsável pela minha formação acadêmica, a quem vejo como norte a seguir na ciência. Sou eternamente grato ao senhor por ter me aceito, em 2018, como seu orientando, pois os conhecimentos adquiridos durante estes 5 anos eu devo completamente ao senhor. Desejo que nossa caminhada no mundo da ciência se estenda por muitos anos e sempre com o mesmo objetivo: conquistar o mundo.

“Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajoso! Não se desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar.”

Jos.,1,9

RESUMO

A pré-eclâmpsia é um distúrbio multissistêmico que acomete mulheres durante a gestação e, além de gerar hipertensão gestacional e proteinúria, traz complicações severas em vários órgãos. A avaliação da farmacoterapia das puérperas é de suma importância na otimização do tratamento e reduz os riscos que os problemas relacionados a medicamentos podem trazer as pacientes, entretanto, pouco se encontra na literatura estudos que discutem sobre esta temática. Devido a isto, o objetivo deste estudo foi determinar a acurácia de um algoritmo para identificação de problemas relacionados a medicamentos em puérperas hospitalizadas com pré-eclâmpsia. Para tal finalidade, foi utilizado uma base de dados de prontuários eletrônicos de 53 puérperas internadas no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Sergipe sob o número da CAE: 55217416.1.1001.5546. Como critério de inclusão as pacientes tinham que ter, no mínimo, 5 dias de internação. A análise da farmacoterapia do DAM foi feita pelo autor deste estudo, já a análise pelo PWDT por duas farmacêuticas clínicas. Um padrão-ouro foi criado pelo orientador deste estudo, para posterior análise da acurácia. Para mensurá-la, uma comissão de especialistas ficou responsável pelos cálculos. Foram identificados 100 PRMs, sendo os de efetividade os mais encontrados. A média pressórica foi 155/96 mmHg, a média de medicamentos prescritos foi 4 por paciente. A acurácia das ferramentas foi 0,59, a sensibilidade 0,79 e especificidade 0,17. Ao final, foi possível concluir que o DAM foi a ferramenta que apresentou os melhores resultados de acurácia e que, apesar dos baixos valores de especificidade, a sensibilidade foi satisfatória. Além disso, foi observado que os PRMs de efetividade aumentaram em um dia o tempo de internação das pacientes. Portanto, torna-se necessário a realização de estudos robustos para avaliar com maior clareza a relevância do uso de métodos de identificação de PRMs em pacientes puérperas.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia, PRM, Acurácia

ABSTRACT

Preeclampsia is a multisystem disorder that affects women during pregnancy and, in addition to generating gestational hypertension and proteinuria, it brings severe complications in several organs. The evaluation of postpartum women's pharmacotherapy is of paramount importance in optimizing treatment and reduces the risks that drug-related problems can bring patients, however, few studies are found in the literature that discuss this topic. Because of this, the aim of this study was to determine the accuracy of an algorithm for identifying drug-related problems in puerperal women hospitalized with pre-eclampsia. For this purpose, a database of electronic medical records of 53 postpartum women hospitalized at the University Hospital Professor Alberto Antunes, approved by the ethics committee of the Federal University of Sergipe under CAE number: 55217416.1.1001.5546, was used. As an inclusion criterion, patients had to be hospitalized for at least 5 days. The analysis of the pharmacotherapy of the AMD was carried out by the author of this study, while the analysis using the PWDT was carried out by two clinical pharmacists. A gold standard was created by the supervisor of this study, for later accuracy analysis. To measure it, a commission of specialists was responsible for the calculations. 100 DRPs were identified, with effectiveness being the most common. The mean blood pressure was 155/96 mmHg, the mean number of drugs prescribed was 4 per patient. The accuracy of the tools was 0.59, sensitivity 0.79 and specificity 0.17. In the end, it was possible to conclude that the DAM was the tool that presented the best accuracy results and that, despite the low specificity values, the sensitivity was satisfactory. In addition, it was observed that the effectiveness DRPs increased the patients' hospital stay by one day. Therefore, it is necessary to carry out robust studies to more clearly assess the relevance of using methods to identify DRPs in puerperal patients.

Keywords: Pre-eclampsia, DRP, Accuracy

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2 REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1 PRÉ-ECLÂMPسيا	13
2.1.1 Conceitos iniciais	13
2.1.2 Fisiopatologia da Pré-eclâmpسيا	14
2.1.3 Fatores genéticos da Pré-eclâmpسيا	17
2.1.4 Fatores de risco para o desenvolvimento da Pré-eclâmpسيا	19
2.1.5 Ferramentas preditivas e de diagnóstico da Pré-eclâmpسيا	20
2.1.6 Complicações da Pré-eclâmpسيا	23
2.2 PUERPÉRIO	24
2.2.1 Definição	24
2.2.2 Condutas no puerpério em casos de Pré-eclâmpسيا	24
2.3 PRINCIPAIS PRMs EM PUÉRPERAS COM PE	26
2.4 SERVIÇOS CLÍNICOS FARMACÊUTICOS	26
2.5 REVISÃO DA FARMACOTERAPIA	27
2.6 PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS	28
2.7 FERRAMENTAS DE IDENTIFICAÇÃO DE PRMs	29
2.7.1 Critérios de Beers	30
2.7.2 PRISCUS	31
2.7.3 Lista 7 MPI Da União Europeia	32
2.7.4 IMPROVE	33
2.7.5 Lista do Painel de Consenso Francês	34
2.7.6 Conselho Nacional Sueco de Saúde e Bem-Estar	35
2.7.7 STOPP e START	35
2.7.8 MAI	36
2.7.9 DAM	37
2.7.10 DART	39
2.7.11 TIMER	40
2.8 SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO DE PRMS	43
2.8.1 Sistema de Classificação de Strand	43
2.8.2 Consenso de Granada	44
2.8.3 Sistema de Classificação de Krska	44
2.8.4 Sistema de Classificação de Mackie	45
2.8.5 Pharmaceutical Care Network Europe	45
2.8.6 Pharmacist's Workup of Drug Therapy	47
3 OBJETIVOS	48
3.1 Geral	48
3.2 Específicos	48
4 MÉTODO	48
4.1 Delineamento do estudo	48

4.2 Amostragem de casos	48
4.3 Identificação e classificação dos PRMs	48
4.4 Cálculo da acurácia do estudo	49
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
5.1 Acurácia	52
6 CONCLUSÃO	55
REFERÊNCIAS	56

1. INTRODUÇÃO

A gestação é um período no qual acontecem diversas mudanças fisiológicas, físicas e psicológicas (ALVES et al, 2020). Estas transformações requerem monitoramento por parte da equipe de saúde da área pré-natal, com o objetivo de evitar possíveis complicações na gestação, todavia estudos apontam que aproximadamente 20 milhões de mulheres apresentam fatores, como a pré-eclâmpsia (PE), que culminam em uma gestação de alto risco (CAHILL et al, 2017).

A PE é caracterizada por ser um distúrbio multissistêmico que ocorre na gestação. Sua definição, hipertensão e proteinúria, foi aprimorada com o passar do tempo, atualmente as diretrizes internacionais definem pré-eclâmpsia como sendo hipertensão gestacional de início recente, com pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg ou os dois, adjunto com uma ou mais condições, como proteinúria, disfunção de órgãos maternos, complicações neurológicas e hematológicas e disfunção uteroplacentária, em ou após 20 semanas de gestação (CHAPPELL et al, 2021).

A incidência global de PE varia entre 3 e 5% das gestações apresentam esta patologia (FEBRASGO, 2017). No Brasil estima-se que a prevalência seja 3,3% (GUIDA et al, 2022). Giordano e colaboradores (2014) observaram que, em locais desenvolvidos, a prevalência de PE foi de 0,2%, com índice de mortalidade materna 0,8%, enquanto que regiões menos desenvolvidas apresentaram prevalência de 8,1% e 22% de mortalidade (JULIANA C et al, 2014). Anualmente, cerca de 42.000 mortes são registradas, além da probabilidade do desenvolvimento de morbidade substancial, com complicações mais severas, principalmente em países subdesenvolvidos, em virtude dos recursos mais escassos e dificuldade de acesso aos serviços obstétricos (CHAPPELL et al, 2021 e HODGINS et al, 2016).

As consequências para as mulheres acometidas por PE são variadas, isso se deve ao fato da PE envolver o endotélio em sua fisiopatologia, afetando diversos órgãos, como o sistema nervoso central, rins, fígado, coração e a cascata de coagulação, além de anormalidades metabólicas, incluindo resistência a insulina (BURTON et al, 2019). Segundo a American Heart Association, a avaliação do risco cardiovascular em mulheres deve conter o histórico de gravidez e a presença de PE constitui um risco (LORI et al, 2011).

Além dos danos na saúde das mães, as crianças nascidas de mulheres que desenvolveram PE podem ter tendência a doenças cardiovasculares e exibem

pressão arterial mais elevadas na juventude (ESTHER et al, 2012) e maiores chances de acidente vascular cerebral (AVC) (EERO et al, 2009). Burton e colaboradores (2015) apontam que um terço das crianças de gestações com a presença de PE demonstram restrição de crescimento e riscos aumentados de obesidade, diabetes, hipertensão e outras comorbidades.

A conduta no pós-parto é crítica, pois o quadro clínico das puérperas tende a piorar nas primeiras 24 horas, principalmente nos casos de nascimento por cesariana (FEBRASGO, 2017). O Nacional Institute for Health and Care Excellence (NICE) sugere que a frequência de monitoramento da pressão arterial (PA) das mulheres que desenvolveram PE seja de 1 a 2 dias por duas semanas e em casos de hipertensão gestacional, a monitoração deve ser feita uma vez entre os dias 3 e 5 (NICE et al, 2019). É recomendado que as pacientes sejam internadas em UTI, devendo ser feitos os controles dos parâmetros laboratoriais e o monitoramento da PA, para que sejam evitados picos hipertensivos, que somem nas primeiras 24 horas de internação (FEBRASGO, 2017), apesar disso, estudos mostram que a PA volta a se elevar de forma progressiva entre os primeiros 3 a 6 dias após o parto (FOO et al, 2015).

O tratamento das puérperas com PE consiste em tratar os sintomas. É indicado o uso de anti-hipertensivos, como metildopa, labetalol, captopril e nifedipina, que geralmente são efetivos e apresentam boa margem de segurança para os neonatos expostos a estes medicamentos através da amamentação (FEBRASGO, 2017). Podymow e colaboradores (2007) observaram que o uso de 20mg/dia de furosemida no puerpério otimizou o controle pressórico e reduziu o uso de outros medicamentos anti-hipertensivos, em casos de PE grave. Outro tratamento utilizado na prática clínica é o uso de sulfato de magnésio para tratar ou prevenir quadros de convulsões (BURTON et al, 2019), entretanto, há a necessidade do monitoramento terapêutico, pois casos de sobredosagem podem gerar insuficiência respiratória e cardíaca, sendo essencial a avaliação de risco-benefício (DULEY et al, 2002).

A análise da farmacoterapia das puérperas é imprescindível para a otimização do tratamento deste grupo de pacientes, com foco na busca pela minimização dos problemas relacionados a medicamentos (PRMs) (MIKAMI et al, 2014). Estes podem ser definidos como um evento ou circunstância envolvendo a farmacoterapia que interfere atualmente ou potencialmente com os resultados de saúde desejados

(PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE, 2020). Um estudo avaliou a influência dos PRMs no tempo de internação hospitalar em puérperas com PE e observou que a presença de PRMs esteve relacionada ao aumento de 20% no tempo de internação, quando comparado com puérperas que não apresentavam PRMs (GOES et al, 2022).

Assim, a identificação de PRMs durante o período pós-parto de puérperas hospitalizadas com PE tem o potencial para reduzir o tempo de internação.

Deste modo, o objetivo deste estudo foi analisar a acurácia de um algoritmo de revisão da farmacoterapia, DAM, para identificação de PRM em prontuários de puérperas hospitalizadas com pré-eclâmpsia.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 PRÉ-ECLÂMPسيا

2.1.1 Conceitos iniciais

A pré-eclâmpsia é um distúrbio multissistêmico de difícil descrição, pois é um agrupamento de condições clínicas que ocorrem concomitantemente e, só assim, conduzem a um diagnóstico e a um posterior tratamento (BURTON et al., 2019). A progressão da PE envolve diversos sistemas orgânicos, o que culminou, com o passar do tempo, em uma mudança de sua definição. Atualmente a PE é classificada como hipertensão de início recente atrelada à proteinúria e/ou disfunção de órgãos após 20 semanas de gestação (CHAPPELL et al., 2021).

As dificuldades em definir de forma clara a PE prejudicam as análises de incidência, principalmente em países de baixa e média renda (BURTON et al., 2019). Um revisão sistemática reuniu dados de 129 estudos, totalizando cerca de 39 milhões de gestações e estimaram uma incidência global de PE de 4,6% (ABALOS et al., 2013), todavia a exatidão desta patologia ainda não é mensurável (FEBRASGO, 2017). Foi observado que mulheres indígenas e com descendência africana são acometidas com mais frequência pela PE (NAKIMULI et al., 2014), em contrapartida, países mais desenvolvidos, como a Finlândia, apresentam baixa prevalência, aproximadamente 0,015% (JAATINEM et al., 2016).

As taxas de mortalidade materna por PE são mais expressivas em países de baixa e média renda, quase 30% (ABALOS et al., 2014), 200 vezes maior que a taxa de mortalidade do Reino Unido (KNIGHT et al., 2017), a carência de recursos em cuidados e educação profissional, contribuem para estes fatores. A nível global, anualmente são registradas cerca de 63 mil mortes maternas (BURTON et al., 2019). A hemorragia intracraniana vem sendo um dos problemas que mais levam as pacientes com PE à óbito, além de diversas outras disfunções, incluindo descolamento prematuro da placenta, síndrome HELLP, edema pulmonar agudo e insuficiência renal (POON et al., 2019).

A morte fetal intrauterina é uma das complicações mais relevantes da PE e está relacionada a gravidade deste distúrbio placentário, do local que a gestante vive, visto que a mortalidade é 3 vezes maior em países de baixa e média renda, e da presença de comorbidades (POON et al., 2019; DULEY et al., 2009). Estudos mostram que mais da metade das mortes fetais intrauterinas ocorrem devido à má placentação (YERLIKAYA et al., 2016). Crianças que nasceram prematuramente

devido a uma gestação pré-eclâmptica apresentam altos riscos de mortalidade e morbidade neonatal, podendo exibir enterocolite necrosante, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular e retardos no neurodesenvolvimento (POON et al., 2019).

Importantes revisões sistemáticas apontam fatores de risco semelhantes para desenvolver PE, como hipertensão crônica, diabetes pré-gestacional, doença renal crônica e nuliparidade (ABALOS et al., 2014; DUCKITT et al., 2005; BARTSCH et al., 2016). Há uma estimativa de risco em 4% de uma nulípara desenvolver PE (BURTON et al., 2019), a recorrência de PE aumenta consideravelmente as probabilidades de um novo acometimento, em cerca de 15% e 32% caso a paciente apresente duas gestações com a presença de PE (DÍAZ et al., 2009). Restrição de crescimento fetal, natimorto e descolamento prematuro da placenta também constituem fatores de risco aumentado para PE (CHAPPELL et al., 2021).

Intervenções e ações de educação em saúde, como informar a população acerca dos riscos existentes na gestação associados à idade, redução de peso, tratamento adequado de condições crônicas e a conscientização visando evitar gestações multi fetais oriundas de reproduções assistidas, podem contribuir para a redução de riscos da PE (CHAPPELL et al., 2021).

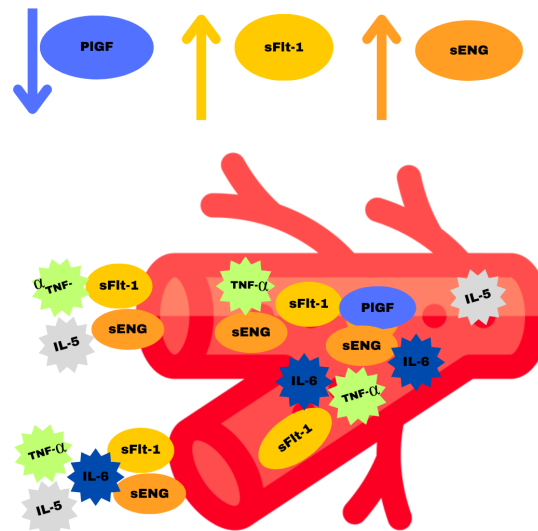
2.1.2 Fisiopatologia da Pré-eclâmpsia

Apesar de ser documentada há centenas de anos, a fisiopatologia da pré-eclâmpsia ainda carece de entendimento, o que limita a intervenção farmacoterapêutica (BURTON et al, 2019). A literatura aponta que, em gravidezes normais, há a remodelação da vasculatura uterina local mediada pela placenta (CHAPPELL et al, 2021), por outro lado, uma remodelação falha das arteríolas terminais foi vista em mulheres que desenvolveram pré-eclâmpsia (EMILY et al, 2017) e tiveram parto prematuro com a presença de restrição de crescimento fetal (KHRYSTYNA et al, 2017).

A literatura mostra que o desenvolvimento da PE é derivado de fatores advindos da placenta que são levados à corrente sanguínea (REDMAN et al., 2014). Especula-se que fatores como as citocinas pró-inflamatórias, exossomos e vesículas extracelulares (HAN et al., 2019 e SALOMON et al., 2007), e moléculas anti-angiogênicas tal qual tirosina quinase-1 do tipo fms solúvel (sFlt-1) (MAYNARD et al., 2003 e LEVINE et al., 2004) e endoglina solúvel (LEVINE et al., 2006), são

excretados de forma excessiva pelo sinciciotrofoblasto e colaboram para causar uma disfunção endotelial. Outro ponto importante é a supressão da liberação do fator de crescimento placentário pró angiogênico (PIGF) (CHAPPELL et al., 2021).

Figura 1: Fatores liberados no endotélio



Fonte: ADAPTADO, CHAPPELL et al., 2021

Um dos mecanismos pelos quais torna a sFlt-1 relacionada à PE é o fato desta proteína antiangiogênica se ligar ao receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), resultando na neutralização da capacidade do VEGF em enviar sinais para células endoteliais que mantém o vasorelaxamento, afetando a produção de óxido nítrico e gerando vasoconstrição (CHAPPELL et al., 2021 e BURTON et al., 2019). Estudos mostram que, nas semanas que antecedem o início clínico da PE, as concentrações de sFlt-1 aumentam (LEVINE et al., 2004 e ZEISLER et al., 2016).

McGinnis e colaboradores (2017) realizaram um estudo de associação do genoma e concluíram que a variante relacionada de forma significativa à PE constitui um locus adjunto ao gene FLT1, código sFlt-1, no cromossomo 13, corroborando com a importância do sFlt-1 para a PE, todavia, não é o único fator que provoca a doença (CHAPPELL et al., 2021).

O defeito na interação do útero com o trofoblasto no primeiro trimestre conduz a uma resposta ao estresse na placenta, o que prejudica o crescimento e desenvolvimento da árvore vilosa, refletindo em uma transferência de oxigênio e nutrientes inadequados para o feto (BURTON et al., 2019). Enquanto que em uma

gestação normal as células trofoblásticas extra vilosas destroem elastina e músculo liso, para posterior substituição por material fibrinóide inerte (PIJNENBORG et al., 2006), na gestação pré-eclâmptica a invasão trofoblástica e sua extensão divergem na literatura, Kadyrov e colaboradores (2003) relataram que a invasão ocorre de maneira superficial, já outro estudo mostra que a invasão acontece como em uma gestação normal, todavia, as células trofoblásticas extra vilosas não destroem as paredes das artérias (LYALL et al., 2013).

O estresse na placenta conduz à disfunção das células endoteliais periféricas da gestante, resposta inflamatória sistêmica e, por fim, à PE (BURTON et al., 2019; REDMAN e SARGENT, 2005). Há também redução do fluxo sanguíneo para os órgãos, vasoespasmo, o volume plasmático sofre redução e a cascata de coagulação é ativada (ROBERTS e LAIN, 2002; PORTO et al., 2017; ROBERTS, 1998).

O mau remodelamento cardíaco está presente na PE e em outros distúrbios placentários (BROSENS et al., 2011) e traz prejuízos à gestante, visto que a remodelação correta impede estragos às vilosidades placentárias e microvilosidades e também o comprometimento do fluxo sanguíneo placentário (HUTCHINSON et al., 2009 e BURTON et al., 2019). Esta remodelação deficiente das artérias se relaciona de forma frequente com as ondas Doppler de artérias uterinas de alta resistência (EVERETT et al., 2012). Ademais, ao se comparar gestações pré-eclâmpticas e gestações nas quais houve restrição de crescimento fetal, aquelas demonstram danos mais severos a nível vascular (LYALL et al., 2013; AARDEMA et al., 2001; ESPIZONA et al., 2006).

Estes danos placentários a nível macroscópico estão relacionados à má perfusão, há a presença de infartos do tecido viloso, inflamações, deposição de fibrina e lagos placentários sem vilosidades (BURTON et al., 2019), tais lesões não são exclusivas da PE, todavia Falco e colaboradores (2017) realizaram uma meta-análise e observaram que as lesões são vistas com mais frequência, cerca de 4 a 7 vezes mais, em gravidezes pré-eclâmpticas frente à gestações normotensas.

Em gestações normais, a artéria espiral dilata-se de tal forma que a velocidade de entrada do fluxo sanguíneo é diminuída e posteriormente o sangue é conduzido à cavidade central de um lóbulo placentário e vilosidades (BURTON et al., 2019). A passagem sanguínea pela veia uterina dura cerca de 25 a 30 segundos, tempo necessário para que haja a troca de oxigênio adequada, entretanto, em

gestações pré-eclâmpticas, não há dilatação suficiente para redução da velocidade do fluxo sanguíneo, que adentra no espaço intervilloso a uma velocidade de 1-2m/s, resultando em estragos nas vilosidades, troca de oxigênio deficiente, aumento das chances de vasoconstrição e lesão isquemia-reperfusão (BURTON et al., 2019)

A nível macroscópico observa-se necrose focal do sinciciotrofoblasto e a presença de distorção e perda das microvilosidades, edemas das mitocôndrias e dilatação em regiões específicas do retículo endoplasmático (JONES e FOX, 1980; HOLLAND et al., 2017). Pode haver hiperplasia de células citotrofoblásticas, porém um determinado número de células se degeneram ou sofrem apoptose (JONES e FOX, 1980; LONGTINE et al., 2012), estas lesões ocorrem devido à presença de detritos trofoblásticos (CHEN et al., 2012).

A literatura observa que, clinicamente é de suma importância o equilíbrio entre sFLT e o PIGF (LEVINE et al., 2004), além disso, é provável que a vasoconstrição que ocorre seja devido à produção defeituosa de óxido nítrico, a qual acontece em razão dos níveis elevados de sFLT, que induzem a redução da biodisponibilidade de VEGF nas células endoteliais (BURTON et al., 2019). Cindrova-Davies e colaboradores (2011) observaram que o sFLT não ativa células endoteliais umbilicais *in vitro*, porém aumentam a sensibilidade destas células à citocinas inflamatórias e isto, provavelmente, pode explicar a complexidade do tratamento da PE, já que este distúrbio é multifatorial (BURTON et al., 2019).

Em virtude do acometimento do endotélio na PE, muitos órgãos são prejudicados, dentre eles fígado, rins, cascata de coagulação e sistema nervoso central, ademais, é observado anormalidades metabólicas como dislipidemias e resistência à insulina (BURTON et al., 2019; DEMIRCI et al., 2011; AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2013; MAGEE et al., 2014), a nível histológico, os danos renais são encontrados nos glomérulos, com presença de edema endotelial profundo (BURTON et al., 2019).

2.1.3 Fatores genéticos da Pré-eclâmpsia

A literatura indica que o histórico familiar de PE é significativamente importante, sobretudo na PE de início precoce (BURTON et al., 2019), em especial irmãs e filhas de mulheres que desenvolveram PE possuem uma probabilidade cerca de 4 vezes maior de apresentar PE, frente às mulheres que não têm histórico familiar (WILLIAMS; BROUGHTON, 2011), todavia o mecanismo que explica esta

herança familiar ainda não foi esclarecido, devido a complexidade e envolvimento de diversos fatores (POON et al., 2019).

Apesar dos genes feminino influenciar de maneira mais acentuada um possível desenvolvimento de PE, em cerca de 35% de herdabilidade (CNATTINGIUS et al., 2004 e SKJAERVEN et al., 2005), os fatores genéticos advindos do pai podem induzir a um aumento de chances de uma gestação pré-eclâmptica e isso se deve a troca de parceiro, a presença de histórico familiar de pais nascidos de gravidez comprometida e gestação com PE em um relacionamento com outra mulher (BURTON et al., 2019).

Foi observado que estudos que abordam apenas o genoma materno não apresentam resultados satisfatórios, visto que a gestação se caracteriza por ser uma mistura de genes entre a mãe e o feto (BURTON et al., 2019). Portanto, o grande objetivo dos estudos genéticos está centrado na busca por genes presentes no estágio final da PE, em especial aqueles que implicam diretamente no endotélio, como o sistema renina-angiotensina, e também os que estão envolvidos no estresse oxidativo e via da trombofilia (BURTON et al., 2019).

McGinnis e colaboradores (2017) realizaram um estudo de associação ampla de genoma com 4.380 casos e 310.328 controles e observaram uma variante adjunta do gene que codifica a sFLT, dessa forma, quando a placenta é submetida a uma situação de estresse secundário à má perfusão, produz de maneira desordenada sFLT e isto pode estar atrelado à fatores genéticos fetais (BURTON et al., 2019).

O sistema imunológico (SI) das gestantes são alvos de muitos estudos e isso se deve ao fato da PE ocorrer nas primeiras gestações e, portanto, estão relacionadas à memória do SI, e a troca de parceiro à especificidade (BURTON et al., 2019). Tendo em vista que para que uma gravidez não tenha intercorrências é necessário que ocorra imunossupressão, estudos centraram-se no papel das células T durante a invasão trofoblástica e concluíram que não há relação entre este tipo de células e a PE (MOFFET; CHAZARA e COLUCCI, 2017).

Não obstante, o SI exerce função primordial em interações normais e danosas ao organismo nas células trofoblásticas extra-vilosas e decídua hospedeira, e estas interações anormais, quando acontecem nos três primeiros meses de gestação, possivelmente estão relacionadas com o aumento da probabilidade do desenvolvimento de PE (FAAS e DE VOS, 2018). Após o primeiro trimestre, altos

níveis de fatores antiangiogênicos, geradores de inflamação do endotélio, disfunção do mesmo e lesão nos vasos sanguíneos, são secretados pela placenta, culminando em hipertensão e lesão em diversos órgãos (RANA et al., 2019 e CHAPPELL et al., 2021).

As células natural killer (NK) são os principais tipos de leucócitos presentes quando ocorre a implantação e expressam receptores imunoglobulina assassino (KIR) no útero, este tipo de receptor se liga à HLA-C nas células trofoblásticas extra-vilosas (BURTON et al., 2019). A interação entre as células trofoblásticas extra-vilosas e as células NK do útero auxiliam na determinação das probabilidades do desenvolvimento de PE e outros distúrbios placentários, sendo observado em estudos realizados na Europa e África (HIBY et al., 2010 e NAKIMULI et al., 2015). Ainda não há na literatura um esclarecimento concreto do mecanismo pelo qual as células NK uterinas atuam na remodelação das artérias espirais em gestações com ou sem distúrbios placentários (MOFFETT e COLUCCI, 2015).

2.1.4 Fatores de risco para o desenvolvimento da Pré-eclâmpsia

Existem algumas variáveis que estão relacionadas ao aumento de risco para desenvolver PE, como síndrome do anticorpo fosfolípide, PE prévia, hipertensão crônica, IMC >30, diabetes pré-gestacional, raça negra e trombofilias (BARTSCH et al., 2016; FEBRASGO, 2017). Outrossim, alguns fatores podem ser revertidos, com um acompanhamento profissional correto, o IMC pode ser reduzido e assim evita-se o desenvolvimento de hipertensão e diabetes pré-gestacional (BARTSCH et al., 2016). Outras intervenções, como não optar por gravidez multifetal por meio de reprodução assistida, realização de tratamento eficaz de doenças crônicas e educação em saúde no que diz respeito às consequências de gestação em idade avançada, podem diminuir os riscos de ter PE (CHAPPELL et al., 2021).

A literatura mostra que a presença de disfunções placentárias em gravidezes anteriores, incluindo descolamento prematuro da placenta, restrição de crescimento fetal e natimorto, contribuem para maiores probabilidades do desenvolvimento de PE (CHAPPELL et al., 2021). Gestantes que apresentaram PE uma vez podem ter 15% de risco de desenvolver novamente o distúrbio e 22% de chances de serem acometidas por hipertensão gestacional, em casos nos quais houve PE de início precoce, PE grave, eclâmpsia ou síndrome HELLP, as chances de recorrência de PE são altas (FEBRASGO, 2017).

A hipertensão arterial (HA) é uma comorbidade que pode estar associada à PE, visto que mulheres que desenvolvem este distúrbio placentário possuem maiores riscos de desenvolver doenças cardiovasculares (BELLAMY et al., 2007). A recorrência de PE aumenta em 7 vezes o risco de ser acometido por HA e esta condição muito provavelmente se deve a um fenótipo patológico da PE que torna a mulher mais suscetível a doenças cardiovasculares (BELLAMY et al., 2007). Há a possibilidade da disfunção endotelial, que pode ocorrer desde a 23ª semana da gravidez até três meses após o parto, intensificar uma cadeia de reações que resultam em aterosclerose (SAVVIDOU et al., 2003; CHAMBERS et al., 2001), além disso, gestantes que apresentam predisposição genética para trombofilias têm maiores chances de apresentar doença tromboembólica venosa e PE (LIN e AUGUST, 2005; PAIDAS, KU e ARKEL, 2004).

2.1.5 Ferramentas preditivas e de diagnóstico da Pré-eclâmpsia

O diagnóstico de PE leva em consideração diversos fatores. É frequente na prática clínica utilizar como referência hipertensão arterial e proteinúria após a 20ª semana de gestação. A taxa de detecção é maior que 90% quando a PA encontra-se elevada e proteinúria em uma primípara, a qual tenha histórico familiar de PE, em especial mãe ou irmã. Por outro lado, em casos sem a presença de proteinúria, deve ser levado em consideração HAS e sinais de disfunção de órgãos maternos (FEBRASGO, 2017).

É comum a dificuldade na diferenciação de diagnósticos entre PE e hipertensão gestacional, principalmente quando a gestante é avaliada pela equipe de saúde a primeira vez depois de 20 semanas de gravidez e demonstra HA, entretanto não relata as medições de pressão anteriores e somente será diagnosticada com HAS crônica no puerpério (FEBRASGO, 2017). Diagnósticos de HAS crônica têm mais probabilidade de acerto quando a PA está aumentada antes de 20 semanas de gestação, quando a mulher não for primípara e apresentar taxas de ácido úrico sérico abaixo de 4,5 mg/dL e calciúria de 24 horas menor que 100 mg (FEBRASGO, 2017).

Existem algumas estratégias que são utilizadas na prática clínica para reduzir os efeitos adversos a curto e longo prazo oriundos da PE, dentre elas destacam-se a triagem para PE, visando identificar as gestantes que são de alto risco, e a utilização de testes diagnósticos, que auxiliam na exclusão do distúrbio placentário e calcula

as chances do desenvolvimento de PE por meio da combinação dos fatores de risco, modos de imagem e biomarcadores plasmáticos ou séricos (CHAPPELL et al., 2021).

Para que um teste tenha uma relevância clínica significativa, deve apresentar os fatores de risco, medidas de pressão arterial, fator de crescimento placentário sérico e o índice de pulsatilidade da artéria uterina (POON et al., 2019). Todos esses testes preditivos estão ligados a algoritmos que estabelecem níveis diferentes de vigilância para o pré-natal e distinguem as gestantes que necessitam fazer uso profilático de aspirina (CHAPPELL et al., 2021).

As triagens que utilizam as diretrizes do Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE), do Reino Unido, que estabelece que gestantes devem ser consideradas de alto risco quando apresentarem fatores como doença hipertensiva em alguma gestação que precedeu a atual, hipertensão crônica, doença renal crônica, diabetes mellitus ou doença autoimune, ou ainda algum fator de risco moderado: nuliparidade, idade maior que 40 anos, $IMC \geq Kg/m^2$, histórico familiar de PE ou intervalo entre gestações maior que 10 anos; possuem taxa de detecção de 39% para PE prematura e 34% para PE a termo, com índice de falso-positivo em 10,3% (POON et al., 2019).

O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) aconselha uma triagem semelhante à NICE, todavia insere nos fatores de risco moderados características sociodemográficas e histórico pessoal da gestante (ACOG, 2018) e, após estratificação das gestantes na triagem, é indicado o uso de aspirina em baixas dosagens a partir da etapa final do primeiro trimestre para as gestantes com histórico de PE precoce e parto prematuro com menos de 34 semanas ou para aquelas que já desenvolveram PE mais de uma vez (ACOG, 2018). Nesta metodologia de triagem, a taxa de detecção foi de cerca de 90%, porém com uma taxa de 64,3% de falsos-positivos (O'GORMAN et al., 2018).

Os biomarcadores são essenciais durante a avaliação dos algoritmos na triagem das gestantes, com destaque para a pressão arterial média (PAM), proteína plasmática associada à gestação sérica-A (PAPP-A), fator de crescimento placentário sérico (PLGF) e o índice de pulsatilidade da artéria uterina (UTPI) (POON et al., 2019). Há atualmente um incentivo para a utilização de biomarcadores, visto que triagens que utilizam apenas o histórico da paciente não são tão eficazes e não ajudam na predição da PE prematura (POON et al., 2019).

O PLGF é o marcador ideal para triagens realizadas nos primeiros três meses da gestação, com índices de detecção estimada em cerca de 55% e, através de conclusões de uma revisão sistemática e meta-análise, é considerado o melhor biomarcador (POON et al., 2019; ZHONG, ZHU e DING, 2015). Ademais, o PLGF está inserido na família do VEGF e variações dos níveis do fator de crescimento placentário estão ligados ao desenvolvimento de PE (MAYNARD et al., 2003; LEVINE et al., 2014; AHMAD e AHMED, 2004). Já o PAPP-A pode ser utilizado quando as mensurações de PLGF e UTPI não poderem ser medidas (POON et al., 2019).

O estudo doppler de artérias uterinas é bem avaliado na prática clínica, pois visa a identificação da circulação sanguínea da placenta de alta resistência, resultado de uma invasão trofoblástica defeituosa, e revela incisuras protodiastólicas que persistem após 23 semanas de gestação, fatores estes que implicam em maiores riscos para desenvolver PE (FEBRASGO, 2017). A positividade do teste ocorre quando há presença de alteração no índice de pulsatilidade adjunto ou não incisura protodiastólica bilateral das artérias uterinas de forma persistente (FEBRASGO, 2017).

Entretanto, a inserção deste tipo de estudo das artérias uterinas em sistemas de saúde público demonstra-se ser pouco viável, visto que necessita de altos investimentos em recursos (CHAPPELL et al., 2021). A maior parte dos países em desenvolvimento carece de programas de triagens para os três primeiros meses de gestação e, devido a isto, algumas adaptações nos testes são necessárias, geralmente utilizando a combinação de fator de risco da gestante e PAM (POON et al., 2019).

Von Dadelszen e colaboradores (2011) desenvolveram e validaram o modelo preditivo FullPIERS Calculator, que identifica complicações que põe as gestantes com PE em risco que tenham sido admitidas dentro de 48 horas no hospital. Neste modelo, foi inserido idade gestacional, presença ou ausência de dor torácica ou dispnéia, saturação de oxigênio, contagem de plaquetas e concentração de creatinina, além disso, o modelo foi capaz de identificar em até 7 dias antes o aparecimento de complicações relacionadas à PE (VON DADELSZEN et al., 2011).

2.1.6 Complicações da Pré-eclâmpsia

A PE gera complicações em múltiplos órgãos maternos, sendo a glomeruloendoteliose capilar um tipo de lesão frequentemente encontrada (FEBRASGO, 2017). Este tipo de lesão afeta a taxa de filtração glomerular e diminui o fluxo plasmático renal, já a insuficiência renal aguda não se apresenta de maneira comum na PE (FEBRASGO, 2017). Pode haver hiperuricemia, todavia a estabilização dos níveis normalmente ocorre após o parto (FEBRASGO, 2017).

Quando o controle dos níveis pressóricos encontra-se difícil de normalizar, provavelmente se justifica pela presença de edema pulmonar, que acontece costumeiramente na PE depois do parto (FEBRASGO, 2017). A gravidez leva a redução da pressão coloidosmótica e é intensificada na PE, o que pode resultar em extravasamento de fluidos no espaço alveolar, com consequente aumento da pressão hidrostática a nível vascular (FEBRASGO, 2017).

Outra complicação grave associada à PE é a síndrome HELLP, uma doença no fígado que é caracterizada por hemólise, transaminases hepáticas elevadas e plaquetas baixas (ALESE et al., 2021). Esta síndrome está presente entre 0,2 à 0,6% de todas as gravidezes e pode ser manifestada da semana 27 à semana 36 da gestação, com graus de gravidade variáveis, que dependem da contagem de plaquetas, sendo grave quando a contagem estiver menor que 50.000/mm, moderada quando estiver entre 50.000-100.000 mm e leve no intervalo 100.000-150.000mm (BARTON e SIBAI, 2004; ALESE et al., 2021). A síndrome HELLP se correlaciona com anemia hemolítica microangiopática e vasoespasmo no fígado da gestante, com uma sintomatologia caracterizada por epigastralgia - que pode ser um sinal de ruptura hepática, náuseas, mal estar e cefaléia (FEBRASGO, 2017; HAMMOUD e IBDAH, 2014).

Há presença de hemácias fragmentadas na síndrome HELLP, em consequência das lesões em vasos de baixo calibre, todavia isto não é indicativo de gravidade de disfunção orgânica, apenas retrata a abrangência do sistema endotelial (FEBRASGO, 2017). Aproximadamente em 46% dos episódios de síndrome HELLP há a presença de lesão renal e a severidade da disfunção está atrelada à situação clínica da paciente (RAMOS et al., 2003).

A longo prazo, as complicações da PE podem trazer sérios danos à saúde das mulheres, pois há altas probabilidades do desenvolvimento de doenças crônicas, especialmente complicações a nível cardiovascular (CHAPPELL et al.,

2021). Wu e colaboradores (2017), em uma grande revisão sistemática que incluiu mais de 6 milhões de mulheres, observaram que a presença de PE esteve relacionada a um risco aumentado em 4 vezes para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, já para doença cardíaca coronária o risco era mais que o dobro, cerca de 2,5 vezes, a probabilidade de um acidente vascular cerebral é de 1,8 vezes maior e, por fim, as chances de óbito por doença cardiovascular é dobrada quando comparada a mulheres que não apresentaram PE. O desenvolvimento de diabetes aparece com mais frequência em mulheres que apresentaram PE e isto independe do surgimento de diabetes gestacional (ENGELAND et al., 2011 e FEIG et al., 2013), complicações renais também podem estar presentes, como doença renal crônica e hipertensão renal (KHASHAN et al., 2019 e VIKSE et al., 2008).

2.2 PUERPÉRIO

2.2.1 Definição

O puerpério é um período que possui uma duração de cerca de seis a oito semanas que sucedem o parto e é classificado em três diferentes períodos: imediato, que vai do primeiro ao décimo dia; tardio, do 11º ao 45º dia e remoto, do 45º dia em diante (VIEIRA et al., 2010). Por este ser um período no qual ocorrem diversas mudanças tanto internas quanto externas, as pacientes devem ser assistidas de forma correta pela equipe de saúde, sendo crucial para a saúde da mãe e do neonato (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Em gestações com complicações é recomendado que as puérperas sejam avaliadas após 3 dias da alta hospitalar, devendo retornar, juntamente do recém-nascido, 7 dias após o parto, para que seja avaliado o quadro clínico da puérpera e do recém-nascido e a orientação correta enquanto à amamentação, cuidados básicos e planejamento familiar (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

2.2.2 Condutas no puerpério em casos de Pré-eclâmpsia

É comum no início do puerpério um agravo no quadro clínico da paciente à custa da plaquetopenia e baixa dos níveis de fatores de coagulação, que justificam grande parte das mortes no pós parto, graças às complicações hemorrágicas (FEBRASGO, 2017). Portanto, a puérpera deve ser conduzida à UTI, mesmo que o quadro clínico da mesma esteja aceitável, pois deve haver um acompanhamento rigoroso por parte da equipe de saúde, acompanhando os níveis de plaquetas, DHL,

TGO e bilirrubinas, o controle da diurese deve ser realizado e mantido acima de 25 ml/h, a pressão arterial deve apresentar valores abaixo de 160/100 mmHg (FEBRASGO, 2017).

A orientação pela equipe de saúde deve ser voltada, também, para o incentivo de uma vida mais saudável, visando uma melhora do sistema cardiovascular e metabólico, relatar os riscos de tabagismo, obesidade, hiperglicemia e hipercolesterolemia também é essencial, principalmente para as mulheres que foram diagnosticadas com PE antes da 32ª semana de gestação (FEBRASGO, 2017). A importância deste direcionamento pela equipe de saúde foi evidenciado em um estudo realizado por Horwitz e colaboradores (2021), os quais avaliaram complicações no puerpério entre os anos de 2008 à 2012 na Califórnia e contaram com mais de 2 milhões de nascimentos e concluíram que, sem os cuidados adequados no período pós-parto, as pacientes que apresentaram distúrbios hipertensivos durante a gestação possuíam riscos elevados para a grande maioria das complicações no puerpério, inclusive as não ligadas à hipertensão.

O manejo das pacientes que apresentam distúrbios hipertensivos após o parto exige altas doses de anti-hipertensivos, todavia grande parte das mulheres não necessitam mais do tratamento após 3 a 6 meses (CAIRNS et al., 2017). Em geral, o uso de medicamentos via oral é bem aceito, sendo os mais prescritos: metildopa, labetalol, captopril e nifedipina, em pacientes que apresentaram PE grave, a utilização de furosemida 20 mg/dia no puerpério controla a PA e reduz a necessidade do uso de outros anti-hipertensivos (FEBRASGO, 2017 e ASCARELLI et al., 2005). Um estudo avaliou as discrepâncias no controle pressórico entre mais de 1000 puérperas brancas e negras e observou que as pacientes negras apresentavam PA mais elevada e de maior complexidade para controlar e que isto poderia estar atrelado a elevação do risco de morbimortalidade, exigindo um tratamento anti-hipertensivo com tempo maior que 6 semanas após o parto (HAUSPURG et al., 2020).

Diversos estudos já avaliaram a relação entre a PE e depressão pós-parto, alguns autores observaram relação significativa entre a depressão no puerpério e distúrbios hipertensivos durante a gravidez e o desenvolvimento de eclâmpsia em uma população de mulheres com idade mais avançada e multíparas após 12 horas de parto (STRAPASSON et al., 2018). Recentemente, uma revisão sistemática com metanálise avaliou esta relação e concluiu que há uma maior prevalência de

depressão pós-parto em puérperas que desenvolveram PE quando comparadas às que não tiveram PE, além disso, a severidade dos sintomas de depressão é maior em mulheres que apresentaram PE (LUIZA et al., 2020).

2.3 PRINCIPAIS PRMs EM PUÉRPERAS COM PE

A literatura carece de estudos que determinem a prevalência de PRMs durante a internação e no pós-parto, todavia um estudo recente realizado com 600 gestantes, das quais 354 apresentaram pelo menos um PRM, avaliou a influência desta problemática no tempo de internação de puérperas com PE e observou que os principais tipos de PRMs identificados foram, segundo a Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) em sua versão 8.01, “medicamento não tomado/administrado”, “nenhum medicamento prescrito, mas com indicação clara” e “falha terapêutica” (GOES et al., 2022). Além disso, as pacientes que faziam uso de cinco ou mais medicamentos estavam relacionadas a maiores índices de PRMs e, também, a piora dos desfechos após o parto, o único medicamento que esteve ligado diretamente a presença de PRMs neste estudo foi o captopril, sendo ineficaz no controle da pressão arterial (GOES et al., 2022).

O aumento do tempo de internação foi associado à maior exposição das mulheres aos PRMs, principalmente aqueles relacionados aos anti-hipertensivos. A dificuldade de controle pressórico e o controle da dor foram as principais causas do prolongamento da internação (GOES et al., 2022).

2.4 SERVIÇOS CLÍNICOS FARMACÊUTICOS

Serviços clínicos farmacêuticos podem ser definidos como atividades nas quais o farmacêutico faz uso dos seus conhecimentos, habilidades e tomadas de decisões clínicas assertivas, com o objetivo de melhorar a farmacoterapia e quadro clínico do paciente, por meio do contato direto com o mesmo e com a equipe multidisciplinar de saúde (CIPOLLE et al., 2012; ROBERTS et al., 2003; BENRIMOJ et al., 2010).

As intervenções mediadas pelos farmacêuticos otimizam os processos de atendimentos, melhoram a qualidade do uso dos medicamentos e também a adesão à farmacoterapia (ROTTA et al., 2015; BENRIMOJ et al., 2010). Correr e colaboradores (2013), em uma revisão sistemática, elencaram um modelo hierárquico de serviços farmacêuticos cognitivos, são eles: informações sobre

medicamentos, cumprimento, adesão terapêutica e concordância, rastreamento de doenças, prevenção de doenças, intervenções clínicas ou identificação e resolução de problemas relacionados à medicamentos, revisão da utilização de medicamentos, gestão da farmacoterapia, gestão da patologia para doenças crônicas, participações em decisões terapêuticas junto com o médico e prescrição.

A presença do farmacêutico clínico na equipe multidisciplinar de saúde é essencial, visto que as ações de atenção farmacêutica diminuem a probabilidade de reinternação e melhoram a qualidade de vida dos pacientes (RUIZ-RAMOS et al., 2021).

Uma revisão sistemática com metanálise analisou a eficácia de diversos tipos de intervenção farmacêutica na farmacoterapia de pacientes internos e constataram que defeitos na prescrição dos medicamentos foram diminuídos através da reconciliação medicamentosa realizada por farmacêuticos e educação do prescritor, estes resultados tornam-se melhores quando somados com a distribuição automatizada dos medicamentos e uso de prontuário eletrônico (MANIAS, KUSLJIC e WU, 2020).

2.5 REVISÃO DA FARMACOTERAPIA

A revisão da farmacoterapia é definida pela PCNE como “avaliação estruturada dos medicamentos de um paciente com o objetivo de otimizar o uso de medicamentos e melhorar os resultados de saúde. Isso implica detectar problemas farmacoterapêuticos e recomendar intervenções.” (PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE, 2017). Esta função do farmacêutico é de fundamental importância para o sucesso do tratamento do paciente, visto que as falhas no processo da medicação, que inclui, entre outros procedimentos, a prescrição e a administração, estão relacionadas a quase um quarto dos erros na área da saúde (PATEL e BALKRISHNAN, 2010), gerando um prejuízo anual de aproximadamente US\$ 42 bilhões em todo o globo (AITKEN e GOROKHOVICH, 2012).

A análise profunda da terapia medicamentosa do paciente, voltada à necessidade, segurança e eficácia, diminui os índices de eventos adversos e auxilia o uso correto de medicamentos que apresentam risco elevado para a saúde do paciente (BRITO AM et al., 2017; MORRISON C e MACRAE Y, 2015).

A PCNE, em 2013, classificou a revisão da farmacoterapia em três tipos, o tipo 1, revisão da farmacoterapia simples, centrada no histórico da medicação

disponível na farmácia, tipo este que é capaz de identificar interações medicamentosas, alguns efeitos colaterais, doses não usuais e má adesão. Já o tipo 2 é subdividido em 2A e 2B, sendo aquele semelhante ao tipo 1, diferindo na capacidade de detectar interações dos medicamentos com alimentos, problemas na efetividade da terapia medicamentosa e com medicamentos que são isentos de prescrição (MIPS) e o 2B baseia-se tanto no histórico da medicação, quanto nas informações do médico, possui portanto as ferramentas de identificação de interações medicamentosas, efeitos colaterais, doses não usuais, problemas na adesão à terapia, efetividade, utilização dos medicamentos sem indicação e uma possível condição clínica não tratada. Por fim, o tipo 3, o mais avançado, analisa o histórico da medicação, informações dos pacientes e as informações clínicas, capaz portanto de detectar o que os demais tipos identificam e efeitos secundários (PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE, 2013).

Uma *overview* de 35 revisões sistemáticas realizada por Jokanovic e colaboradores (2016) identificou achados positivos da revisão da farmacoterapia da pressão arterial em aproximadamente 74% dos estudos, enquanto 78% dos estudos com pacientes diabéticos indicaram efeitos positivos, controle do colesterol (63%), adesão à farmacoterapia (56%) foram outros tipos de desfecho que foram atingidos na maioria dos estudos que se propuseram a isto. Por outro lado, apenas 35% que investigaram redução de custos dos medicamentos após a intervenção farmacêutica apresentaram resultados favoráveis.

2.6 PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS

Os PRMs são definidos como eventos ou circunstâncias envolvendo a terapia medicamentosa que interferem ou têm o potencial de interferir nos resultados de saúde desejado (PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE, 2020). Analisar os PRMs, principalmente em pacientes internos, é de grande relevância, pois estes pacientes estão sujeitos a uma presença elevada de PRMs e isso se deve à idade avançada, presença de comorbidades, às condições que conduziram à internação, polifarmácia, estado renal do paciente, oscilação na farmacoterapia e tempo de internação (KRÄHENBÜHL-MELCHER A et al., 2007; PIPPINS JR et al., 2008; REIS et al., 2013).

Os PRMs estão relacionados ao aumento do risco de internação em hospitais e atendimentos de emergência (MAHER, HANLON e HAJJAR, 2014), não obstante

à isso, os eventos adversos são responsáveis por quase 4% de todas as internações hospitalares, a não aderência à terapia representa 31% das internações e falhas no monitoramento: 22% (HOWARD et al., 2007). Nos países desenvolvidos, 1 a cada 10 pacientes têm intercorrências no atendimento hospitalar e a principal causa são os PRMs (AYELE e TESHAYE, 2021), já nos países em desenvolvimento há uma problemática maior com os PRMs devido às precárias condições dos ambientes de saúde, profissionais mal treinados, escassez de medicamentos ou preços elevados e prevalência elevada de doenças infecciosas (ORACH, 2009; CHUDI, 2010).

Estes riscos que os PRMs podem acarretar aos pacientes afetam com maior frequência a população idosa, por utilizarem um maior número de medicamentos e por apresentarem defeitos na farmacocinética, em especial na metabolização dos fármacos (MAHER, HANLON e HAJJAR, 2014; PÉREZ et al., 2018), em consequência, os idosos relacionam-se a 15% a 30% das internações ligadas aos medicamentos (SOMERS e PETROVIC, 2014). Pacientes hospitalizados com doença renal crônica (DRC) estão mais suscetíveis à PRMs, Alruqayb e colaboradores (2021), em uma revisão sistemática, observaram que a prevalência de PRMs em pacientes internos com DRC variou entre 12 à 87%, os medicamentos mais relacionados aos PRMs foram anti-histamínicos H2, metformina e antibióticos, os tipos mais comuns de PRMs encontrados foram: tratamento ineficaz, seleção inadequada da medicação e erros na dosagem (ALRUQAYB, PRICE, PAUDYAL e COX, 2021).

Todavia, os PRMs em idosos não estão presentes apenas no ambiente hospitalar, uma recente revisão sistemática avaliou os PRMs a nível domiciliar encontrados em idosos e observou que fármacos depressores do sistema nervoso central estavam relacionados a uso abusivo e reações adversas, já os medicamentos que agem no sistema cardiovascular estiveram ligados a reações adversas, monitoramento inapropriado ou inexistente e seleção de medicamentos e dose inadequadas, por fim, foi notado PRM de administração errada de inaladores, devido à dificuldade de uso por parte dos idosos (PLÁCIDO et al., 2020).

2.7 FERRAMENTAS DE IDENTIFICAÇÃO DE PRMs

A literatura conta com 14 ferramentas de identificação de PRMs e são divididas em ferramentas que utilizam critérios explícitos e implícitos, estes são fundamentados na coleta de dados e roteiro clínico definido, dependendo portanto

do julgamento clínico, já as ferramentas que usam critérios explícitos levam em consideração as características dos medicamentos e/ou da doença, no entanto, sem julgamento clínico (KAUFMANN et al., 2014). Dessa forma, o uso de critérios implícitos para identificar PRMs demanda mais tempo e vão variar de acordo com a experiência clínica do profissional, por outro lado, os critérios explícitos são mais práticos e rápidos no momento da aplicação e não são dependentes do conhecimento clínico do profissional (SPINEWINE et al., 2007).

As ferramentas de identificação de PRMs encontradas atualmente na literatura são: Beers criteria (FICK et al, 2003), PRISCUS (HOLT; SCHMIEDL; THÜRMAN, 2010), European Union (EU) (7)- PIM list (EU(7)-PIM list) (RENOM-GUITERAS; MEYER; THÜRMAN, 2015), IMPROVE (ISAKSEN et al., 1999), French consensus panel list (LAROUCHE; CHARMES; MERLE, 2007), Swedish National Board of Health and Fare (WALLERSTEDT et al., 2015), Screening Tool of Older's Persons potentially inappropriate Prescription/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment (STOPP/START) (HILL-TAYLOR et al., 2013, 2016), Medication Appropriateness Index (MAI) (HANLON et al., 1992), Diagnostic — Adverse Clinical Findings — Medicines (DAM) (GONZAGA, 2020), Drug-Associated Risk Tool (DART) (KAUFMAN et al., 2018) e Tool to Improve Medications in Elderly via Review (TIMER) (LEE et al., 2009).

2.7.1 Critérios de Beers

Os critérios de Beers são fundamentados em um consenso de especialistas que foi desenvolvido através de uma longa revisão de literatura com bibliografia e questionário avaliados por especialistas em cuidados geriátricos, farmacologia clínica e psicofarmacologia (FICK et al, 2003). Sua utilização está voltada para pesquisas relacionadas ao uso de medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) na prática clínica, análises de dados computadorizados e avaliação de estudos de intervenção para reduzir os PRMs em idosos (FICK et al, 2003).

Desde 2012 a Sociedade Americana de Geriatria Critérios Beer vem atualizando, a cada 3 anos, uma lista de MPI, destacando os medicamentos que devem ser evitados por idosos, tanto em situações específicas, como doenças ou certas condições, quanto no geral (AMERICAN GERIATRIC SOCIETY, 2019). A tabela 1 exemplifica alguns medicamentos que não são recomendados para idosos e o porquê.

Tabela 1: Medicamentos utilizados em idosos que podem exacerbar doença ou síndrome

Doença ou Síndrome	Medicamentos	Justificativa	Recomendação
Cardiovascular			
Insuficiência Cardíaca (IC)	Evitar: Cilostazol Evitar na IC com redução da fração de ejeção: BCCs diidropiridínicos Evitar na IC: AINES e inibidores da COX-2.	Potencial para promover retenção de líquidos e/ou exacerbar a IC (AINES e BCCs não diidropiridínicos) ,potencial para aumentar mortalidade em idosos com IC (Cilostazol).	Evitar ou usar com cuidado.

Fonte: ADAPTADA, AMERICAN GERIATRIC SOCIETY, 2019

2.7.2 PRISCUS

A lista PRISCUS (figura 2) é uma ferramenta de identificação de PRMs alemã criada em 2010 por uma iniciativa do Ministério da Saúde da Alemanha, que se baseou em 4 etapas: análise qualitativa de listas de MPis de outros países, pesquisas na literatura, desenvolvimento de uma lista preliminar de MPis para idosos voltada para o mercado alemão e geração da lista final de MPis por método Delphi, através de consultas a especialistas das áreas da medicina geriátrica, farmacologia clínica, clínica geral, medicina interna, terapia da dor, neurologia, psiquiatria e farmácia (HOLT; SCHMIEDL; THÜRMAN, 2010).

Figura 2: Lista PRISCUS contendo algumas classes de MPis

Achtung bei potenziell inadäquaten Medikamenten (PIM)

PRISCUS-PIM (Beispiele)	Begründung	Therapiealternativen ²
Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva <ul style="list-style-type: none"> Amitriptylin¹ Doxepin 	erhöhtes Risiko für <ul style="list-style-type: none"> anticholinerge UAE (peripher, zentral) delirante Syndrome Stürze Arrhythmien 	SSRI, z.B. <ul style="list-style-type: none"> Citalopram Sertralin Cave: gastrointestinale UAW, Elektrolytkontrolle nach Therapiebeginn, Blutungsrisiko
Benzodiazepine <ul style="list-style-type: none"> Bromazepam, Diazepam Lorazepam (> 1 mg/d) Lormetazepam (> 0,5mg/d) Z-Substanzen <ul style="list-style-type: none"> Zolpidem (> 5 mg/d) Zopiclon (> 3,75 mg/d) 	erhöhtes Risiko für <ul style="list-style-type: none"> Stürze Frakturen paradoxe u. psych. Reaktionen kognitive Funktionseinschränkungen 	<ul style="list-style-type: none"> Schlafhygiene niedrig dosierte Z-Substanzen (z.B. Zolpidem ≤ 5 mg/d) niedrig dosierte kürzer wirksame Benzo. (z.B. Lorazepam 0,5 mg/d)
Möglichst keine Therapie mit Benzodiazepinen / Z-Substanzen beginnen bzw. Behandlungsdauer von max. 4 Wochen nicht überschreiten		
<ul style="list-style-type: none"> Doxazosin 	<ul style="list-style-type: none"> orthostatische Hypotonie, Schwindel 	<ul style="list-style-type: none"> andere Antihypertensiva (z.B. ACE-Hemmer, Diuretika) BPH: selektive α_1-Blocker (z.B. Tamsulosin, Alfuzosin)
Antiphlogistika und Antirheumatika <ul style="list-style-type: none"> Coxibe (Etoricoxib, Celecoxib) Oxicame (Piroxicam, Meloxicam) Indometacin 	<ul style="list-style-type: none"> Coxibe: kardiovaskuläre Kontraindikationen sehr hohes Risiko für GI-Ulzerationen und Blutungen Indometacin: ZNS-Störungen 	Bei Entzündungszeichen: kurzwirksame, ggf. schwächere NSAR (z.B. Ibuprofen) plus PPI. Schmerz ohne Entzündungszeichen: Paracetamol, evtl. plus Tilidin; ggf. schwach wirksame Opioide
Urologika <ul style="list-style-type: none"> Oxybutynin Solifenacin Tolterodin (nicht retardiert) 	<ul style="list-style-type: none"> erhöhtes Risiko für anticholinerge UAE kognitive Funktionseinschränkungen 	<ul style="list-style-type: none"> nicht-medikamentöse Therapien (z.B. Beckenbodengymnastik, Physio- und Verhaltenstherapie) Trospium

¹ Einsatz der Therapiealternativen unter Berücksichtigung der Fachinformationen, Wechselwirkungen und individueller Nutzen-Risiko-Abschätzung

² Ausnahme: Amitriptylin niedrig dosiert, d.h. beginnend mit 25 mg/d und langsamer Dosissteigerung nach Wirkung und Verträglichkeit bis maximal 75 mg/d als Co-Analgetikum.

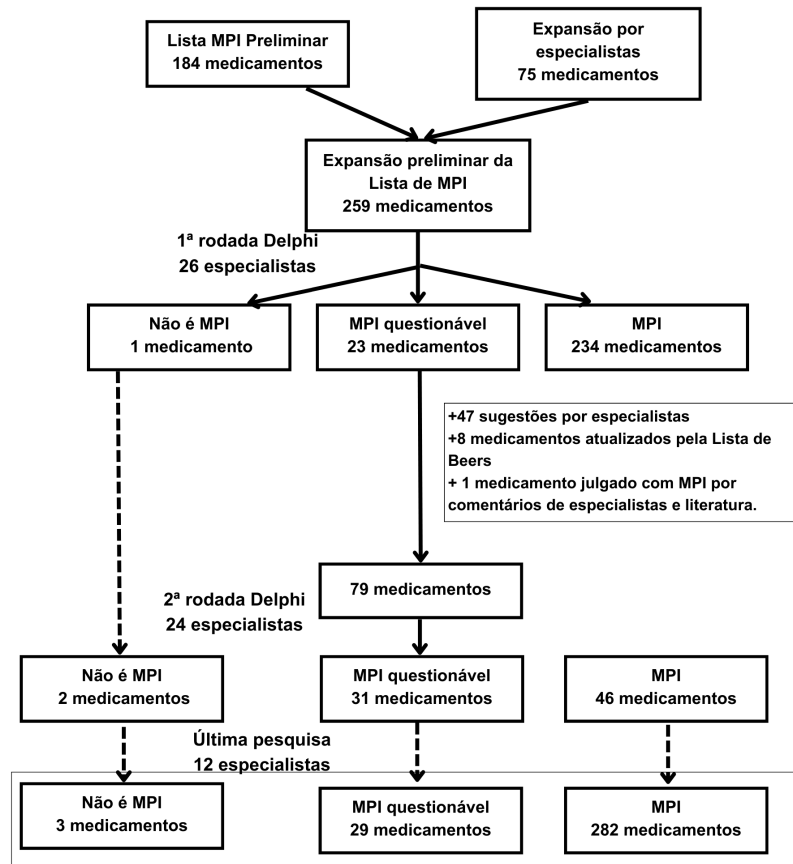
Fonte: THIEM et al., 2020

Recentemente, por meio de uma revisão sistemática, a lista PRISCUS foi atualizada, e a quantidade de MPis mais do que dobrou; atualmente estão listadas 177 substâncias. Além disso, a versão atualizada permite que profissionais que não possuem acesso a dados clínicos, como farmacêuticos, cuidadores comunitários ou familiares, consigam identificar na lista os medicamentos que não são aconselháveis para administrar aos idosos (MANN et al., 2023).

2.7.3 Lista 7 MPI Da União Europeia

Criada em 2015, esta ferramenta de identificação de PRMs permite identificar e comparar padrões de prescrições de MPis para pacientes idosos em todos os países europeus, promovendo alerta aos profissionais de saúde, possíveis ajustes de dose e farmacoterapias alternativas (RENOM-GUITERAS; MEYER; THÜRMAN, 2015). Para a criação da lista foram necessárias 5 etapas: elaboração de uma lista preliminar de MPis, convocação de especialistas em prescrição e farmacoterapia geriátrica, ampliação da lista preliminar, pesquisa Delphi em duas rodadas e por fim a elaboração da lista final (figura 3) (RENOM-GUITERAS; MEYER; THÜRMAN, 2015).

Figura 3: Fluxograma do desenvolvimento da Lista MPI da União Europeia



Fonte: ADAPTADA, RENOM-GUITERAS; MEYER; THÜRMAN, 2015

2.7.4 IMPROVE

Desenvolvido por Carter e colaboradores (1998), em um grande estudo multicêntrico e randomizado, e validado por Isaksen e colegas (1999), o IMPROVE, sigla traduzida para Impacto da Atenção Farmacêutica Gerenciada na Utilização de Recursos em Centros Médicos de Assuntos Veteranos, é uma ferramenta que avalia os resultados de pacientes com alto risco de abuso de medicamentos a nível global (CARTER et al., 1998).

A partir desta ferramenta, foi criado um programa de computador SAS que identifica pacientes com risco de apresentarem PRM, direcionando assim os farmacêuticos clínicos nas clínicas de atendimento ambulatorial para pacientes que são beneficiados com este tipo de intervenção (ISAKSEN et al., 1999). Os critérios utilizados, derivados de um outro estudo (KOECHLER; ABRAMOWITZ; SWIM; DANIELS, 1989) foram: cinco ou mais medicamentos na farmacoterapia atual do

paciente, 12 ou mais medicamentos utilizados por dia, três ou mais doenças crônicas presentes, histórico de abandono do tratamento e presença de medicamentos que requerem monitoramento.

O programa demonstrou ser útil para detectar PRMs em pacientes ambulatoriais, os níveis de sensibilidade e especificidade (tabela 2) foram satisfatórios, quase todos os critérios apresentaram sensibilidade >80% (ISAKSEN et al., 1999).

Tabela 2: Estimativas baseadas em computador versus registros médicos para critérios de alto risco

Critérios	Computador	Prontuário	Sensibilidade	Especificidade
≥ 5 medicamentos	42.7	43.1	86.8	90.7
≥ 12 doses/dia	32.9	9.7	91.7	73.4
≥ 3 doenças crônicas	47.0	69.6	60.4	85.7
Abandono de tratamento	54.2	34.8	80.9	61.1
Medicamentos que requerem monitoramento	15.9	15.5	86.8	97.1

Fonte: ADAPTADO, ISAKSEN et al., 1999

2.7.5 Lista do Painel de Consenso Francês

Em 2007, na França, foi estabelecida uma lista de critérios explícitos de MPis para detectar PRMs em idosos, utilizando o método Delphi em duas rodadas e foi organizado em seis fases: (1) criação do questionário preliminar por meio de revisão da literatura, (2) recrutamento dos especialistas, 15 ao todo, (3) envio do questionário relativo à primeira rodada, (4) análise das respostas e criação de novo questionário, (5) envio do segundo questionário para análise e (6) análise final (LAROCHE; CHARMES; MERLE, 2007).

Para o seu desenvolvimento, foi utilizado como parâmetro alguns Critérios de Beers, excluindo os medicamentos que não são utilizados na França, como pentazocina, trimetobenzamida, meperidina e doxazosina, ou os que não estão

disponíveis no país por serem considerados nocivos ou ineficazes, como os barbitúricos, exceto fenobarbital (LAROUCHE; CHARMES; MERLE, 2007). Anti-inflamatórios não foram classificados como inapropriados, todavia o uso dessa classe sem adaptação ao caso clínico ou a falta de vigilância é considerada prejudicial e inadequada (LAROUCHE; CHARMES; MERLE, 2007).

2.7.6 Conselho Nacional Sueco de Saúde e Bem-Estar

Os indicadores suecos de saúde para avaliação de farmacoterapias de pacientes idosos possuem nove indicadores específicos de medicamentos diferentes, como os medicamentos que devem ser evitados, polifarmácia e insuficiência renal (THE NACIONAL BOARD OF HEALTH AND WELFARE INDICATORS, 2017).

Em 2010, o Conselho Nacional Sueco de Saúde e Bem-Estar criou uma lista de polifarmácia e medicamentos que aumentam o risco de queda em idosos agrupando os medicamentos em grupos farmacológicos do sistema de classificação ATC (THE NACIONAL BOARD OF HEALTH AND WELFARE INDICATORS, 2010). Essa lista foi usada por alguns autores para mostrar que os pacientes internados em hospitais devido a uma queda prejudicial fizeram mais uso dos medicamentos contidos na lista sueca em seu tratamento do que aqueles que não caíram (SJÖBERG; WALLERSTEDT, 2013, HELGADÓTTIR et al., 2014, MILOS et al., 2014).

2.7.7 STOPP e START

STOPP, traduzido do inglês como ferramenta de triagem de prescrições potencialmente inapropriadas para idosos e START: ferramenta de triagem para alertar os médicos para o tratamento correto, são critérios baseados em evidências que facilitam a revisão de medicamentos em idosos multi mórbidos, desenvolvidos na Irlanda usando um processo Delphi modificado que envolveu 18 especialistas em farmacoterapia geriátrica de todo o Reino Unido e Irlanda (BARRY; GALLAGHER; RYAN; O'MAHONY, 2007, 2008).

O STOPP abrange 65 critérios que auxiliam pesquisadores e profissionais de saúde a identificar sistematicamente MPis, já o START é composto por 22 critérios e identifica potenciais omissões de prescrição (HILL-TAYLOR et al., 2013). Estes critérios podem oferecer vantagens sobre os critérios de Beers e outras ferramentas

de triagem e são organizados de acordo com os sistemas fisiológicos aos quais cada um se relaciona, aumentando assim sua usabilidade (BARRY; GALLAGHER; RYAN; O'MAHONY, 2007, 2008).

Uma grande vantagem do STOPP e START é se referirem a classes de medicamentos, ao invés de elencar medicamentos específicos, excluindo assim a limitação de outras ferramentas no que diz respeito à disponibilidade de medicamentos de cada país (HILL-TAYLOR et al., 2013). Os critérios STOPP/START têm sido utilizados por diversos pesquisadores em vários ambientes de saúde em várias jurisdições diferentes na Europa (CAHIR et al., 2010), Taiwan (LIU et al., 2012) e nos Estados Unidos (PYSZKA; SEYS; MILHANS, 2010).

2.7.8 MAI

Sigla para Medication Appropriateness Index (Índice de Adequação da Medicação), criado em 1992, o MAI é baseado em experiências clínicas e buscas na literatura, realizados por um farmacêutico clínico e uma geriatra, que identificaram usos desejáveis dos medicamentos, culminando na criação de 10 critérios em forma de perguntas (figura 4) (HANLON et al., 1992).

Cada pergunta do MAI está relacionada respectivamente a um critério, são eles: indicação, efetividade, dosagem, instruções, praticidade, interação medicamentosa, interação medicamento-doença, duplicação desnecessária, duração e custo do medicamento (HANLON et al., 1992).

Alguns estudos avaliaram a confiabilidade do MAI, Khazaka e colaboradores (2021) estudaram o impacto da retirada do farmacêutico clínico de uma unidade geriátrica e observaram redução na adequação da medicação e que a confiabilidade entre dois farmacêuticos avaliadores era boa, estatística kappa 0,82, bem como a comparação das avaliações daqueles com um farmacêutico especialista, estatística kappa 0,75. A validade preditiva do MAI é descrita em vários estudos, recentemente um estudo confirmou a validade preditiva do MAI em comparação com outras medidas explícitas de prescrições inapropriadas e foi notado uma maior taxa de identificação destas prescrições erradas pelo MAI (AWAD; HANNA, 2019)

Figura 4: MAI

Para avaliar a adequação do medicamento, responda às seguintes perguntas e circule a pontuação aplicável				
• 1 Há uma indicação clara para o medicamento?	1 Indicado	2 Não indicado	3 Não sei	9
• 2 O medicamento é eficaz para a doença?	1 Indicado	2 Não indicado	3 Não sei	9
• 3 A dose está correta?	1 Indicado	2 Não indicado	3 Não sei	9
• 4 As instruções de uso estão corretas?	1 Indicado	2 Não indicado	3 Não sei	9
• 5 As instruções são práticas?	1 Indicado	2 Não indicado	3 Não sei	9
• 6 Há interações medicamentosas clinicamente significativas?	1 Indicado	2 Não indicado	3 Não sei	9
• 7 Há contraindicações significativas?	1 Indicado	2 Não indicado	3 Não sei	9
• 8 Há duplicação desnecessária com outros medicamentos?	1 Indicado	2 Não indicado	3 Não sei	9
• 9 A duração do tratamento é aceitável?	1 Indicado	2 Não indicado	3 Não sei	9
• 10 Este medicamento é a alternativa menos custosa para o paciente em comparação com outras de igual qualidade?	1 Indicado	2 Não indicado	3 Não sei	9

Fonte: ADAPTADO, HANLON et al., 1992

2.7.9 DAM

Ao notar as limitações dos métodos da farmácia clínica, como a heterogeneidade dos registros clínicos e a ausência de foco na identificação de PRMs, Gonzaga e colaboradores (2020) desenvolveram e validaram um prontuário orientado para resolução de PRMs manifestados, denominado Diagnóstico-Achados Clínicos Adversos-Medicamentos (DAM) (figuras 5 e 6).

Figura 5: DAM (frente)

DAM (Diagnosis-Adverse Clinical Findings-Medicines)			
Name:		Consultation number:	Bed: Date:
D – REAL OR SUSPECTED CLINICAL DIAGNOSIS (1)	A – ADVERSE CLINICAL FINDINGS 1. Diagnostic Related 2. Drug Related	M – MEDICINES (2) Drug, dose, route of administration, dosage, dilution, infusion time, adverse drug reaction, drug interaction	
		1	
		2	
		1	
		2	
SIGNALS AND SYMPTOMS Reported in the literature		1	
		2	
		1	
		2	
		1	
		2	
		1	
		2	
D – REAL OR SUSPECTED CLINICAL DIAGNOSIS (1)		1	
		2	
		1	
		2	
SIGNALS AND SYMPTOMS Reported in the literature		1	
		2	
		1	
		2	
		1	
		2	
		1	
		2	
		1	
		2	

Fonte: GONZAGA et al., 2020


Figura 6: DAM (verso)

DAM			
D – REAL OR SUSPECTED CLINICAL DIAGNOSIS (1)		A – ADVERSE CLINICAL FINDINGS 1. Diagnostic Related 2. Drug Related	M – MEDICINES (2) Drug, dose, route of administration, dosage, dilution, infusion time, adverse drug reaction, drug interaction
		1	
		2	
		1	
		2	
SIGNALS AND SYMPTOMS Reported in the literature		1	
		2	
		1	
		2	
		1	
		2	
		1	
		2	
		1	
		2	
		1	
		2	
		1	
		2	
		1	
		2	

PHARMACEUTICAL EVALUATION	
*Identified DRP (See PCNE classification V5.01 attached):	
Cause of DRP (Action or lack of action that leads to the occurrence of a potential or actual problem):	
Intervention (Interventions to correct the cause of the problem):	
Outcome of the intervention (Indicate if the problem was resolved by doing the intervention): () Fully resolved () Partially resolved () Unresolved	
Observations:	

*DRP – drug-related problems

Signature of professional



Fonte: GONZAGA et al., 2020

Para validar o DAM, foi montada uma equipe de especialistas composta por um médico, dois enfermeiros e três farmacêuticos com experiência clínica em hospitais ou assistência farmacêutica com pelo menos 5 anos. Após análises dos especialistas a primeira versão do DAM continha 42 itens distribuídos nas seções: identificação do paciente, anamnese, diagnóstico clínico, achados clínicos adversos,

medicamentos e avaliação farmacêutica, após algumas alterações, a versão final compreendeu 45 itens (GONZAGA et al., 2020).

Métodos de diagnóstico clínico como o Método Dáder, Medical Record System (SOAP), Pharmacotherapy Workup (PW) e Therapeutic Outcomes Monitoring (TOM) apesar de serem bastante utilizados carecem de um modelo de raciocínio explícito e possuem aplicabilidade somente em ambiente ambulatorial (CANADAY; YARBOROUGH, 1994). Tendo em vista os problemas presentes no cotidiano dos farmacêuticos clínicos durante a avaliação de PRMs em hospitais, o DAM surgiu como uma ferramenta para auxiliar o farmacêutico clínico de maneira sistemática, ágil e estruturada, através do raciocínio e registro clínico, avaliando as causas dos achados clínicos adversos, levando em consideração os princípios que levam à alta hospitalar (GONZAGA et al., 2020; CAPUZZO; MORENO; ALVISI, 2010; NARAYAN; KASHUK, 2019).

Um ensaio clínico randomizado realizado em hospitais de grande porte, localizados em Sergipe e Maceió, foi realizado para determinar o efeito do DAM sobre o tempo de internação de pacientes em UTIs, com um total de 150 pacientes, e observou uma grande diferença entre o tempo de internação entre os grupos intervenção e controle, 7,08 e 10,7 dias respectivamente, além de uma discrepante diferença entre as taxas de óbito, 6,58% no grupo intervenção e 25,68% no grupo controle (GONZAGA et al., 2020). Neste estudo, o tipo de PRM mais encontrado, segundo a PCNE em sua versão 9.0, foi o PRM 2.1 (PRM de segurança), evento adverso possivelmente ocorrendo, observado em 53,2% dos pacientes e o principal medicamento envolvido nesta problemática foi a furosemida, 12,2% dos casos (GONZAGA et al., 2020).

2.7.10 DART

A Drug-Associated Risk Tool (figura 7), ferramenta de risco associada a medicamentos, foi desenvolvida por Kaufmann e colaboradores (2018) com o objetivo de ser uma ferramenta de triagem de auto-avaliação para identificar PRMs que permita os farmacêuticos reconhecer pacientes que têm chances de apresentarem PRMs. O estudo abrangeu 165 pacientes, que respondiam ao questionário DART, em média cada paciente respondia em 7 minutos, a sensibilidade do DART foi de 67% e especificidade 88% (KAUFMANN et al., 2018).

Figura 7: DART

Yes	Partially	No	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I'm worried about taking my medicine.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sometimes I worry about the long term effects of my medicine.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I do not understand what my medicine is for.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	My medicine interferes with my life.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sometimes I worry about becoming dependent on my medicine.

I feel well informed about my medicine.			
Strongly disagree	Disagree	Agree	Strongly agree
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Application of medicine	
I am having trouble with the application of my medicine	
Yes	No
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
The preparation of my medicine	
Yes	No
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I use one of the following application forms	
Yes	No
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Would you like to tell us more about your health and medicine?

Thank you very much for taking the time to fill out this questionnaire.

Date: _____

Page 1 of 2

V2.3 ENG

Date: _____

Page 2 of 2

V2.3 ENG

Fonte: KAUFMANN et al., 2018

O estudo concluiu que o DART apresentou boa confiabilidade e viabilidade, destacando a importância da participação do paciente no processo de identificação de PRMs em um cotidiano no qual as informações dos pacientes muitas vezes são ignoradas (KAUFMANN et al., 2018).

2.7.11 TIMER

Do português “Ferramenta para Melhorar Medicamentos em Idosos via Revisão”, o TIMER foi desenvolvido para ajudar farmacêuticos e estudantes de farmácia a identificar PRMs ao realizarem a revisão da farmacoterapia dos pacientes (LEE et al., 2009). O TIMER contém 4 seções: seleção de medicamentos com boa relação custo-benefício, adesão, segurança de medicamentos e obtenção de metas terapêuticas, e abrange os PRMs mais comuns que afetam os adultos mais velhos, cada seção possui pontos para discussão e recomendações a serem feitas aos pacientes (figuras 8 à 12) (LEE et al., 2009).

Para validação do TIMER foi realizado um estudo randomizado e controlado em duas partes, incluindo farmacêuticos (fase 1 do estudo) e estudantes de farmácia do terceiro ano (fase 2 do estudo), foram disponibilizados casos clínicos hipotéticos para que a ferramenta fosse utilizada pelos participantes do estudo (LEE et al., 2009). Os farmacêuticos que utilizaram o TIMER conseguiram identificar mais PRMs, em comparação com os que não usaram a ferramenta, já os estudantes de farmácia que usaram o TIMER identificaram apenas metade dos PRMs quando comparados com os alunos que não fizeram uso do TIMER, todavia, os estudantes que não tinham acesso ao TIMER apresentaram maior dificuldade para reconhecer interações com varfarina, baixa adesão e terapia menos dispendiosa (LEE et al., 2009).

Figura 8: Seções de Custo-benefício e aderência do TIMER

TIMER[®]: Tool to Improve Medications in the Elderly via Review	
Confirm all current medications, including Prescription, Herbal remedies, Vitamins and OTCs, and how patients are taking them.	
A. COST AND COVERAGE (<i>generic and therapeutic substitution</i>) Determine if patient has Rx insurance and consider formulary considerations. Upon review, determine if a lower-cost product would be appropriate.	
B. ADHERENCE (<i>Determine adherence by asking screening questions and reviewing dispensing records</i>)	
1. SCREENING Select from: Never; Rarely; Sometimes; Often; Very often 1. "Everyone forgets to take their medicines. How often does this happen to you?" 2. "Everyone says that they miss out a dose of their medication or adjust it to suit their own needs. "How often do you do this?" "Why?" 3. "Has your physician told you to change how you take any of your medications?" 4. "Has your physician told you to stop taking any of your medications?"	
2. RECOMMENDATIONS 1. If forgetful, consider adherence aids (medication boxes). 2. If intentional nonadherence, or noncompliance, determine cause and promote patient education. 3. Confirm whether the patient has stopped taking any medications without the knowledge of the physician.	
References: Home R, Weinman J. J Psychosom Res. 1999 Dec; 47(6):555-67. Morisky EE, Green LW, Levine DM. Med. Care 1986;24:67-74.	

Fonte: ADAPTADA, LEE et al., 2009

Figura 9: Seção de PRMs do TIMER

C. SAFETY (<i>Determine if there are any adverse effects or potentially inappropriate medications</i>)	
1. ADVERSE DRUG EVENTS <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;">"Describe what side effects, unwanted reactions, or other problems you may have experienced from medications taken in the last six months."</div>	
2. NEW OR PROBLEMATIC SCREENING FOR SYMPTOMOLOGY Determine if any symptom is possibly attributable to allergy, side effect or adverse drug events: a. "Tell me about any symptoms that you may have been experiencing in the past few months." b. "In the past few months have you experienced any of the following?"	
If symptoms are present, evaluate if any may be related to medications the patient is taking. Reference: Weingart SN, et al. Arch Intern Med. 2005 Jan 24; 165(2):234-40.	Choose from 10 common symptoms due to adverse effects: <ul style="list-style-type: none"> • Headache/pain • Hives/rash • Problems with sleep • Dizziness/balance problems • Incontinence/urinating problems • Muscle aches • Fatigue • Change in mood • Stomach or gastrointestinal problems • Sexual problems

Fonte: ADAPTADA, LEE et al., 2009

Figura 10: Seção de interação medicamentosa do TIMER

3. SCREENING FOR POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATION OR COMBINATIONS
DRUG INTERACTION
 Review the patient's medications for potential drug interactions, including these top drug interactions based on prevalence or risk of adverse event .

Object drug	Precipitant Drug	Prevalence ¹ (1-10 scale) 1 is most prevalent	Object drug	Precipitant Drug	Risk of Adverse Event ² (1-10 scale) 10 is greatest risk
Warfarin	NSAIDs	1	Carbamazepine	Propoxyphene	8.4
Warfarin	Sulfa drugs	2	Thiopurines	Allopurinol	8.0
Warfarin	Macrolides	3	Warfarin	Sulfinpyrazone	7.2
Warfarin	Quinolones	4	Benzodiazepines	Azole antifungal agents	7.0
Warfarin	Phenytoin	5	Pimozide	Macrolide antibiotics	6.0
ACE inhibitors	Potassium supplements	6	Nitrates	Sildenafil	6.0
ACE inhibitors	Spiroolactone	7	Warfarin	Fibric acids	6.0
Digoxin	Amiodarone	8	Warfarin	Cimetidine	6.0
Digoxin	Verapamil	9	Ergot alkaloids	Macrolide antibiotics	5.8
Theophylline	Quinolones	10	Pimozide	Azole antifungal agents	5.6
			Anticoagulants	Salicylates	4.8
			Anticoagulants	Thyroid hormones	5.6

Reference: ¹M3 Project (Multidisciplinary Medication Management Project), Lesher, BA, "Clinically Important Drug Reactions", Prescriber's Letter 2004 Jun, 11; Detail-Document #: 200601

Reference: ²Malone DC, et al. J Am Pharm Assoc (Wash DC). 2004 Mar-Apr; 44(2):142-51.

DRUGS TO BE AVOIDED IN THE ELDERLY
DUPLICATION SCREENING
 Review the list "Drugs to be Avoided in the Elderly" (AVAILABLE UPON REQUEST FROM AUTHORS)
 Review the patient's medications, including OTCs to confirm there is no inappropriate therapeutic duplication, paying particular attention to multiple narcotics, multiple NSAIDs and combination products with analgesics. Ensure that duplicate usage is consistent with practice.

Reference: PCM and PSC data

RECOMMENDATION
 If any safety indicator is present, (especially important if it is a change within the last 6 months) action is required.

Potential Course of Action
 1. Discontinue drug and recommend alternate drug therapy to physician.
 2. Educate patient about what to watch for and what action to take

© 2009 University of Iowa Page 1

Fonte: ADAPTADA, LEE et al., 2009

Figura 11: Seção de recomendações do TIMER

TIMER[®]: Tool to Improve Medications in the Elderly via Review
 Confirm all current medications, including Prescription, Herbal remedies, Vitamins and OTCs, and how patients are taking them.

D. ATTAINING THERAPEUTIC GOALS

1. CARDIOVASCULAR RISK MANAGEMENT

MAJOR RISK FACTORS FOR CORONARY HEART DISEASE (CHD) (Exclusive of LDL Cholesterol) **THAT MODIFY LDL GOALS**
PREDETERMINED: Increasing age (men >45 years; women >55 years), Male sex (gender), Family history of premature CHD (CHD in male first degree relative <55 years; CHD in female first degree relative <65 years),
MODIFIABLE: Tobacco smoke/cigarette smoking, high blood cholesterol, hypertension (BP >140/90 mmHg or on antihypertensive medication), physical inactivity, obesity, diabetes mellitus, Low HDL cholesterol (<40 mg/dL)*,
 * HDL cholesterol >60 mg/dL counts as a "negative" risk factor; its presence removes one risk factor from the total count.

A. EVALUATE TREATMENT GOAL BY RISK CATEGORY. Obtain the following medical history and test results, reviewing accepted clinical values and cardiovascular risk.
 Note: The Framingham risk equation, attempts to determine percent risk of a heart attack or stroke over 10 years. The Framingham Risk Calculator is available through NCEP at: <http://hin.nhlbi.nih.gov/atpii/calculator.asp?usertype=prof>

Diagnosis	Cardiovascular Risk Category	Treatment Goal		
		Lipids: LDL	Lipids: Non-HDL (Total - HDL)	Blood Pressure
Diabetic	Diabetes is considered a CHD risk equivalent	<100 mg/dl	<130 mg/dl	<130/80 mmHg
Non-Diabetic	Coronary Heart Disease (CHD) and CHD Risk Equivalent (10-year risk for CHD >20%)	<100 mg/dl	<130 mg/dl	<140/90 mmHg
	Multiple (2+) Risk Factors (10-year risk ≤20%)	<130 mg/dl	<160 mg/dl	
	0-1 Risk Factor (10-year Risk Factor <10%)	<160 mg/dl	<190 mg/dl	

Reference: American Diabetes Association. ATPIII Guideline. National Cholesterol Education Program (NCEP). INC-7. American Heart Association.

B. RECOMMENDATION
 If the patient has not achieved the recommended goal, action is required.

Potential Course of Action
 1. Consider non-adherence to current therapy and/or under-treatment.
 2. Consider need for additional or alternative therapy, and recommend therapy to physician.

Fonte: ADAPTADA, LEE et al., 2009

Figura 12: Seção de recomendações do TIMER

2. COMPLICATION MANAGEMENT (review potential complications)

A. Determine the presence or absence of geriatric syndromes by asking, "Describe how you have been feeling lately?"

B. Review common geriatric syndromes and rule out drug-induced causality.

Common Geriatric Syndromes	Drug-Induced Causes	Potential Course of Action
Pain* 0-10 Numeric Pain Intensity Scale	Mild 1-3/10	1. Clarify the type of pain the patient is experiencing. 2. Recommend acetaminophen. 3. Nonopioid analgesic, fixed dose***
	Moderate 4-6/10	Opioid (consider adjunct analgesic)
	Severe 7-10/10	Refer to guideline for 24hr and breakthrough pain management ***
Constipation Determine frequency of combinations with drugs producing anti-cholinergic effects.	Opioids, Acetaminophen-NSAID combinations*** Anticholinergics	1. Reduce drug-induced causes 2. Recommend bowel regimen utilizing osmotic laxatives and/or stool softeners, lower dose bulk-forming agents with adequate liquid intake. **
	Calcium supplementation**	
Muscular soreness and stiffness	Statins.	1. Recommend acetaminophen for musculoskeletal pain. 2. Avoid multiple NSAIDs.
Osteoporosis	Corticosteroids.	1. Recommend measure bone density scan and treat accordingly (use supplements to prevent bone loss and rebuild bone). >age 50 need 1200 mg Calcium daily and daily vitamin D at age 51-70 400 IU and >age 70 600 IU. 2. Refer patient to physician.
Falls	Analgesics, antipsychotics, benzodiazepines, anticonvulsants, antiparkinson agents, antidepressants, cardiovascular agents (including diuretics, anti-arrhythmics***), oral hypoglycemics**	1. Identify individuals likely to fall, based upon review of inappropriate medication or combination screening. 2. Discontinue or modify drug regimen. 3. Utilize assistive devices, fall prevention programs, exercise to improve strength.

C. **RECOMMENDATION**

If drug-induced causes, action must be taken.

Potential Course of Action

1. Discontinue drug and recommend alternate drug therapy to physician.
2. Educate patient about what to watch for and what action to take.

Reference: Core competencies for the care of older patients: recommendations of the American Geriatrics Society. The Education Committee Writing Group of the American Geriatrics Society. Acad Med. 2000 Mar;75(3):252-5. *Koda-Kimble, Mary Anne, Yee Young, Lloyd, Kradjan, Wayne A., Guglielmo, B. Joseph, Alldredge, Brian K., Corelli, Robin L., 2005, *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 8th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. ** Delafuente JC, Stewart RB, eds. Therapeutics in the elderly. 3rd ed. Cincinnati:Harvey Whitney Books Co., 2001. *** J Am Geriatr Soc. 1998 May;46(5):635-51. The management of chronic pain in older persons: AGS Panel on Chronic Pain in Older Persons. American Geriatrics Society.

Page 2

Fonte: ADAPTADA, LEE et al., 2009

2.8 SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO DE PRMS

2.8.1 Sistema de Classificação de Strand

O primeiro sistema de classificação de PRMs publicado foi publicado em 1990 no periódico "The Annals of Pharmacotherapy" e era composto por oito categorias:

- 1) O paciente possui uma condição médica que requer terapia medicamentosa, todavia não está recebendo medicação para esta condição;
- 2) O paciente tem uma condição médica para a qual o medicamento errado está sendo administrado;
- 3) O paciente tem uma condição médica para a qual está sendo administrado muito pouco do medicamento correto;
- 4) O paciente tem uma condição médica para a qual está sendo administrado muito do medicamento correto;
- 5) O paciente possui uma condição médica resultante de uma reação adversa a um medicamento;
- 6) O paciente tem uma condição médica resultante de uma interação medicamento-medicamento, medicamento-alimento e/ou medicamento-laboratório;
- 7) O paciente tem uma condição médica resultante do não recebimento do medicamento prescrito;
- 8) O paciente tem uma condição médica resultante do uso de um medicamento para o qual não há indicação médica válida (STRAND et al., 1990).

2.8.2 Consenso de Granada

Em 1998, um grupo espanhol de especialistas chegou a um consenso acerca da definição e análise dos PRMs, que posteriormente foi revisado em 2002 e 2007. Neste sistema, os problemas potenciais foram excluídos e a definição se concentra em resultados clínicos negativos e não em problemas de saúde do paciente em geral (PAINEL DE CONSENSO, 2007).

Neste Consenso, os PRMs são definidos como situações nas quais o uso do medicamento causa ou podem causar a aparição de um resultado negativo associado a medicação, sendo classificados em PRMs de necessidade, efetividade e segurança (figura 13) (PAINEL DE CONSENSO, 2007).

Figura 13: Classificação dos PRMs segundo o 3º Consenso de Granada

<p>Necessidade</p> <p>1) Problema de saúde não tratado: O paciente sofre de um problema de saúde associado a não receber a medicação de que necessita.</p> <p>2) Efeito do medicamento desnecessário: O paciente sofre de um problema de saúde associado ao recebimento de um medicamento de que não necessita.</p>
<p>Efetividade</p> <p>1) Ineficácia não quantitativa: O paciente sofre de um problema de saúde associado a uma ineficácia não quantitativa da medicação.</p> <p>2) Ineficácia quantitativa: O paciente sofre de um problema de saúde associado a uma ineficácia quantitativa da medicação.</p>
<p>Segurança</p> <p>1) Problema de segurança não quantitativo: O paciente sofre de um problema de saúde associado a um problema não quantitativo de segurança do medicamento.</p> <p>2) Problema quantitativo de segurança: O paciente sofre de um problema de saúde associado a um problema quantitativo de segurança do medicamento.</p>

Fonte: ADAPTADO, 3º CONSENSO DE GRANADA, 2007

2.8.3 Sistema de Classificação de Krska

Criado em 2002 durante um estudo de avaliação do uso de medicamentos, Krska e colaboradores (2002) desenvolveram um sistema de classificação de PRMs contendo 12 itens (figura 14) e aplicaram este sistema a mais de 300 pacientes,

encontrando um total de 2586 PRMs, destes 513 foram classificados como “reação adversa medicamentosa potencial” (KRSKA et al., 2002).

Figura 14: Sistema de Classificação de Krska

Sistema de Classificação de Krska
1- Reações adversas potenciais/suspeitas
2- Problemas de monitoramento
3- Potencial terapia ineficaz
4- Educação necessária
5- Regime de dose inapropriado
6- Indicação não tratada
7- Sem indicação
8- Repetir prescrição não é mais necessário
9- Duração inapropriada da terapia
10- Discrepância entre as doses prescritas e usadas
11- Potencial interação medicamento-doença
12- Outros

Fonte: ADAPTADO, KRSKA et al., 2002

2.8.4 Sistema de Classificação de Mackie

Desenvolvido após uma adaptação do sistema de classificação de PRMs de Cipolle, Mackie utilizou uma amostra de 50 pacientes que possuíam um ou mais PRMs e criou um sistema com 16 categorias para classificar PRMs, são elas: 1) Adequação, 2) Terapia desnecessária, 3) Nenhuma indicação aparente, 4) Indicação não tratada, 5) Segurança, 6) Reação adversa, 7) Interação medicamentosa clinicamente significativa, 8) Contraindicação, 9) Efetividade, 10) Terapia ineficaz, 11) Escolha inapropriada da terapia, 12) Formulação inapropriada, 13) Dose inapropriada, 14) Não adesão admitida, 15) Monitoramento necessário e 16) Diversos (*apud*, ADUSUMILLI; ADEPU, 2014).

2.8.5 Pharmaceutical Care Network Europe

Este sistema de classificação de PRMs foi desenvolvido durante a conferência de trabalho da Pharmaceutical Care Network Europe em janeiro de 1999. A PCNE é composta pelo esquema de classificação, fichas de notificação e casos para treinamento ou validação. A validação e adaptação do sistema de classificação ocorre regularmente. A versão atual é V9.1, que foi desenvolvida após

uma rodada de validação e um workshop especializado em fevereiro de 2020. A versão 9.1 é compatível com versões anteriores do V8, com algumas adaptações, entretanto não é compatível com versões anteriores ao V8 devido a revisão das principais seções. A PCNE é utilizada em pesquisas sobre a natureza, prevalência e incidência de PRMs e também como um indicador de processo em estudos experimentais de resultados de cuidados farmacêuticos. Também se destina a ajudar os profissionais de saúde a documentar as informações do PRM no processo de assistência farmacêutica (PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE, 2020).

A classificação atual possui 3 domínios primários para problemas (tabela 3), 9 domínios primários para causas e 5 domínios primários para intervenções planejadas, 3 domínios primários para nível de aceitação das intervenções e 4 domínios primários para o status do problema. No entanto, a um nível mais detalhado existem 7 subdomínios agrupados para problemas, 43 subdomínios agrupados para causas e 17 subdomínios agrupados para intervenções e 10 subdomínios para aceitação de intervenções (PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE, 2020).

Tabela 3: Domínios primários para PRMs

Domínios Primários	Código V9.1	PRM
1- Efetividade do Tratamento Existe um potencial problema com a falta de efeito da farmacoterapia	P1.1	Nenhum efeito do tratamento medicamentoso apesar do uso correto.
	P1.2	O efeito do tratamento medicamentoso não é ótimo.
	P1.3	Sintomas não tratados ou indicação.
2- Segurança do tratamento O paciente sofre, ou pode sofrer, de um evento adverso a medicamentos.	P2.1	Evento adverso medicamentoso possivelmente ocorrendo.
3- Outros	P3.1	Tratamento medicamentoso desnecessário.
	P3.2	Problema/reclamação pouco clara. Maior esclarecimento necessário.

Fonte: ADAPTADO, PCNE 2020

2.8.6 Pharmacist's Workup of Drug Therapy

Também denominado Modelo de Minnesota, ou abreviado para PWDT, este método foi desenvolvido por Strand e colaboradores (1988) e busca avaliar as necessidades dos pacientes, abrangendo três etapas distintas no processo: avaliação, desenvolvimento do plano de cuidado e o acompanhamento dos resultados alcançados (CIPOLLE et al., 1998; CIPOLLE et al., 2004; STRAND et al., 1988). A primeira etapa está centrada na identificação dos problemas médicos atuais do paciente, na qual é realizada a coleta de dados e análise da adequação, efetividade e segurança da terapia, bem como o histórico da farmacoterapia e, por fim, as queixas do paciente, sendo possível, a partir disto, identificar os PRMs (MARINHO e CASTILHO, 2017). A tabela 4 expressa o sistema de classificação de PRMs da metodologia PWDT.

Tabela 4: Classificação de PRMs segundo método PWDT

Categoria	Tipo do PRM	Classificação
Necessidade	PRM 1	Necessidade de medicamento adicional
	PRM 2	Terapia medicamentosa desnecessária
Efetividade	PRM 3	Medicamento sem efetividade
	PRM 4	Medicamento com baixa dose
Segurança	PRM 5	Presença de reações adversas
	PRM 6	Medicamento com dose alta
Adesão	PRM 7	Não adere a farmacoterapia

Fonte: ADAPTADO, CIPOLLE; STRAND e MORLEY (1998)

Todos os medicamentos do paciente são analisados para observar se a prescrição está correta, se há realmente indicação de uso e se existem medicamentos mais efetivos e seguros para a terapia, a adesão também é avaliada (CIPOLLE et al., 1998; CIPOLLE et al., 2004; STRAND et al., 1988). Munido de todas estas informações, o farmacêutico consegue desenvolver um plano de cuidado, buscando a solução dos PRMs encontrados, sugerindo alterações na farmacoterapia, quando necessário, sempre baseado no histórico atual da doença (CIPOLLE et al., 1998; CIPOLLE et al., 2004; STRAND et al., 1988). Após isso, o farmacêutico deve acompanhar a evolução do paciente, certificando-se se as metas do plano de

cuidado vêm sendo cumpridas (CIPOLLE et al., 1998; CIPOLLE et al., 2004; STRAND et al, 1988).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Determinar a acurácia de um algoritmo para identificação de problemas relacionados a medicamentos em puérperas hospitalizadas com pré-eclâmpsia.

3.2 Específicos

- Determinar a sensibilidade e a especificidade do algoritmo;
- Identificar os tipos de PRMs em puérperas com pré-eclâmpsia.

4 MÉTODO

4.1 Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo de acurácia diagnóstica por meio da determinação da validade de critério, comparando o algoritmo DAM com a identificação dos PRMs por meio do método PWDT.

4.2 Amostragem de casos

Neste estudo foi utilizado uma base de dados de prontuários eletrônicos, parte de uma tese de doutorado de Aline Santana Góes, do ano de 2017, de puérperas com pré-eclâmpsia hospitalizadas no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA), aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Sergipe sob o número da CAE: 55217416.1.1001.5546. As pacientes que foram selecionadas deveriam ter no mínimo 5 dias de internação.

4.3 Identificação e classificação dos PRMs

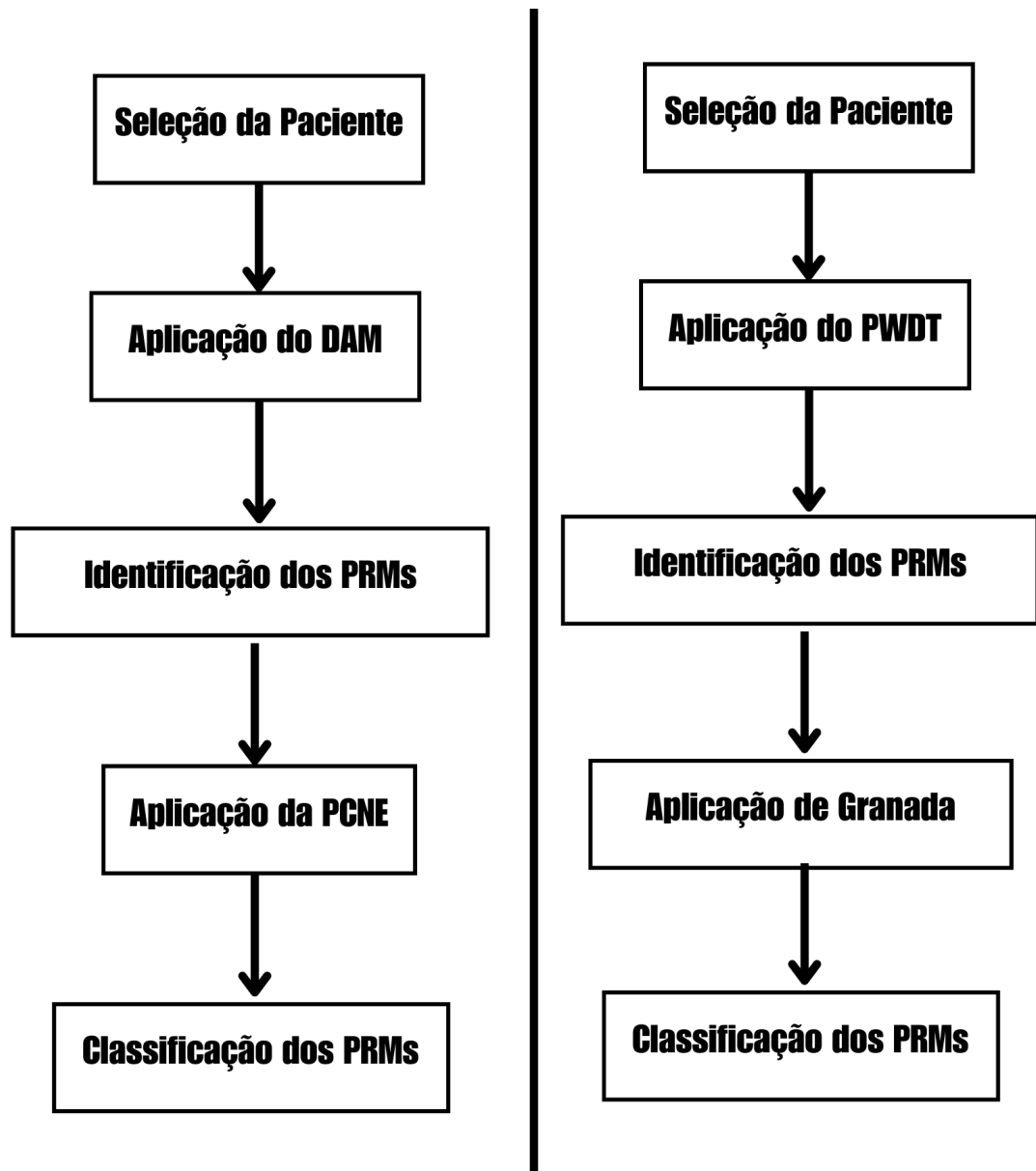
Após a seleção das pacientes, foi realizada a identificação dos PRMs. Para isto, foram selecionados o segundo e terceiro dia de internação de cada paciente, corroborando com Goes e colaboradores (2022), que afirmam que a maioria dos PRMs se manifesta entre o segundo e o terceiro dia de internação.

A análise dos PRMs, feita utilizando o DAM, e a classificação destes, por meio da PCNE, em sua versão 9.01, foi realizada pelo autor deste estudo e os dados armazenados em uma planilha do excel, os procedimentos estão descritos na figura 15. Já a identificação dos PRMs por meio do PWDT foi realizada por duas

farmacêuticas clínicas, para classificar os PRMs foi utilizado o Consenso de Granada.

Por fim, eventuais discrepâncias foram julgadas por um terceiro avaliador, A.D.O.F.

Figura 15: Fluxograma do processo de identificação dos PRMs pelo DAM (à esquerda) e PWDT.



Fonte: Autor, 2023

4.4 Cálculo da acurácia do estudo

A acurácia do instrumento foi determinada por meio da análise e identificação dos PRMs, sendo feita por uma comissão de farmacêuticos especialistas, visando

aumentar a confiabilidade do presente estudo. Para os cálculos foi utilizada a calculadora virtual da BVS Atenção Primária em Saúde, as categorias desta calculadora são elencadas em 4 letras: A (verdadeiro positivo), B (falso positivo), C (falso negativo) e D (verdadeiro negativo) (BRASIL, 2023). A fórmula utilizada para o cálculo da acurácia foi $A+D/A+B+C+D$, para a sensibilidade: $A/A+C$ e, por fim, para especificidade $D/B+D$.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

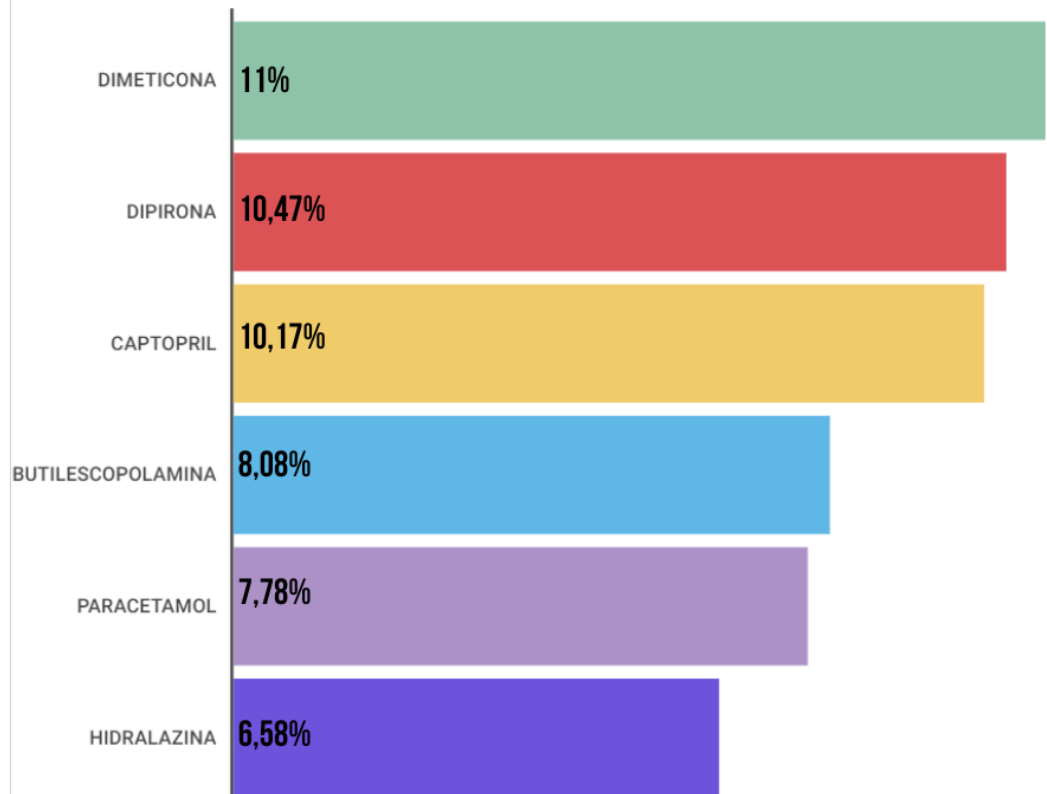
Foram utilizados os prontuários de 53 pacientes com pré-eclâmpsia no puerpério, com média de idade de 24,1 anos, idade mínima e idade máxima de 14 e 43 anos, respectivamente. A PAS média foi 155 mmHg e a PAD foi de 96 mmHg, estas médias pressóricas elevadas vão de encontro a um dos critérios de diagnóstico da PE: pressão arterial igual ou acima de 140/90 mmHg (FEBRASGO, 2017). Ao todo foram encontrados 100 PRMs pelo operador da ferramenta.

A média de medicamentos prescrita foi de 4 medicamentos por paciente, os mais prescritos estão evidenciados na figura 16. As prescrições seguiram as recomendações do Ministério da Saúde e a grande maioria está presente na lista de medicamentos essenciais de atenção no puerpério (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Dentre os anti-hipertensivos utilizados (figura 17), o captopril foi o mais prescrito, seguido por hidralazina, metildopa e losartana. Apesar da literatura apresentar dados evidenciando que o uso de bloqueadores de canal de cálcio são bastante efetivos para pacientes puérperas com PE (ABALOS; DULEY; STEYN; GIALDINI, 2018), o nifedipino foi pouco prescrito, presente em apenas 3 pacientes. O uso da hidralazina intravenosa é sustentado por ensaios clínicos randomizados que demonstraram eficácia, tanto deste medicamento, quanto do labetalol, para resolução dos níveis pressóricos nos períodos pré e pós-parto (VIGIL-DE GRACIA et al., 2007).

Figura 16: Relação dos medicamentos mais prescritos

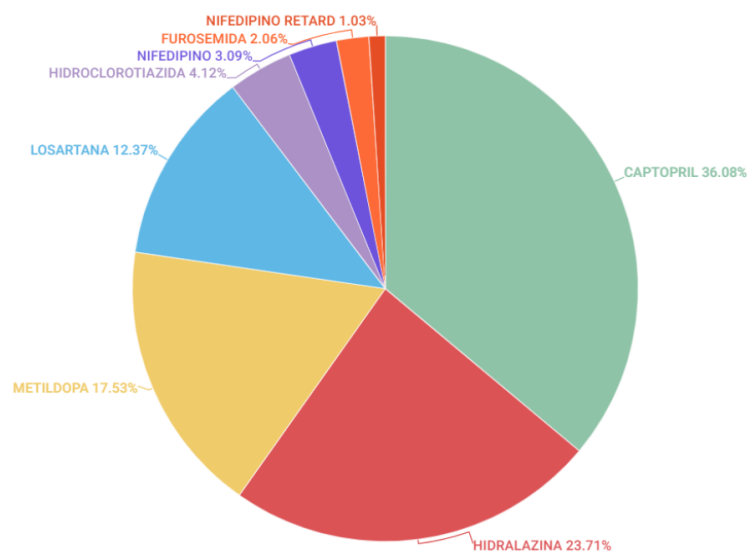
MEDICAMENTOS MAIS PRESCRITOS



Fonte: AUTOR, 2023

Figura 17: Proporção dos anti-hipertensivos prescritos

ANTI-HIPERTENSIVOS



Fonte: AUTOR, 2023

A utilização de inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) é permitida no puerpério, visto que há pouca excreção no leite materno, já o uso de bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), não é aconselhado, devido a carência de estudos acerca da excreção no leite desta classe de medicamentos (BARROSO et al., 2020). No atual estudo, a prescrição de losartana, um fármaco da classe BRA, representou cerca de 3,5% do total de prescrições, o que pode ser considerado um PRM. Outro anti-hipertensivo prescrito, embora com baixa frequência, apenas 2 prescrições, foi a furosemida, um diurético de alça, que também não é aconselhado o uso, salvo quando há necessidade clínica, pois este medicamento pode reduzir a quantidade de leite excretado pela mãe (BARROSO et al., 2020).

5.1 Acurácia

A comparação entre a identificação dos PRMs por meio do DAM e do PWDT se encontra na Tabela 5. Os PRMs identificados pelo método PWDT foram alocados em maior número nas categorias PRM de necessidade (necessidade de um medicamento adicional) e PRM de segurança (medicamento com dose alta), 51% e 25% respectivamente. A identificação dos PRMs através do DAM obteve o maior número de PRMs encontrados (61 ao total), destes, 50 (81%) foram PRMs de efetividade, sendo 32 (64%) relacionados a sintomas não tratados ou sem indicação, 15 (30%) ligados ao efeito do tratamento medicamentoso não estar ótimo e 3 (6%) demonstraram o PRM “não há efeito do tratamento medicamento, apesar do uso correto da medicação”.

Tabela 5: Resultados das identificações de PRMs em cada ferramenta

PWDT	DAM	PADRÃO-OURO
<u>PRM tipo 1</u>	<u>PRM P1.1</u>	<u>PRM P1.1</u>
20 PRMs	3 PRMs	4 PRMs
<u>PRM tipo 2</u>	<u>PRM P1.2</u>	<u>PRM P1.2</u>
3 PRMs	15 PRMs	9 PRMs
<u>PRM tipo 3</u>	<u>PRM P1.3</u>	<u>PRM P1.3</u>
1 PRM	32 PRMs	28 PRMs
<u>PRM tipo 4</u>	<u>PRM P2.1</u>	<u>PRM P2.1</u>

5 PRMs	8 PRMs	11 PRMs
<u>PRM tipo 6</u>	<u>PRM P3.1</u>	<u>PRM P3.1</u>
10 PRMs	3 PRMs	5 PRMs

Fonte: AUTOR, 2023

Foi observado que as pacientes que apresentaram PRMs de efetividade permaneceram mais dias na UTI, 8 dias ao total, quando comparadas com as pacientes que apresentaram outros tipos de PRMs, 7 dias. A literatura carece de estudos que determinem a prevalência de PRMs entre puérperas hospitalizadas, todavia Goes e colaboradores (2021) observaram que PRMs de efetividade afetaram as variáveis clínicas das pacientes, levando a uma maior dificuldade em controlar os níveis pressóricos, consequentemente aumentando o tempo de internação, indo de encontro ao observado no presente estudo.

Dentre as ferramentas de identificação de PRMs utilizadas neste estudo, o DAM foi a ferramenta que teve resultados mais semelhantes ao padrão-ouro, o que pode ter ocorrido pelo fato do DAM ser uma ferramenta que se difere das demais pois foca nos achados clínicos adversos dos pacientes, facilita a organização e induz o raciocínio clínico de maneira ágil e prática (GONZAGA et al., 2020).

A acurácia geral do estudo, DAM vs PWDT em relação ao padrão-ouro, (tabela 6) foi 0,59, este valor mediano se justifica pelos baixos valores de especificidade e valor preditivo negativo encontrados, significando que houve uma quantidade baixa de falsos negativos, ou seja, limitações, muito provavelmente relacionadas aos operadores das ferramentas, para excluir corretamente as pacientes que de fato não apresentaram PRMs. Entretanto, é muito mais importante no âmbito clínico identificar as pacientes que possuem PRMs, do que aquelas que não os possuem, portanto, apesar deste estudo ter baixa especificidade, a sensibilidade, capacidade de identificação das pacientes que tinham PRM, foi satisfatória. Além disso, um PRM falso tem a capacidade de atrair a atenção da equipe de saúde para uma paciente que pode apresentar outros tipos de PRMs.

Tabela 6: Relação dos testes diagnósticos das ferramentas em relação ao padrão-ouro

Acurácia	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
0,59	0,79	0,17	0,66	0,29

Fonte: AUTOR, 2023

Já acurácia do DAM em relação ao padrão-ouro foi calculada isoladamente e apresentou resultados satisfatórios (tabelas 7, 8 e 9), o PRM de segurança, especificamente o PRM 2.1 da PCNE (evento adverso medicamentoso possivelmente ocorrendo), obteve maior acurácia, a menor especificidade observada foi nos PRMs de efetividade, isto pode ter ocorrido devido a alguns fatores, como a inexperiência do operador ou um defeito do próprio instrumento, todavia é mais válido na prática clínica identificar o maior número possível de PRMs, portanto, uma baixa especificidade neste caso não chega a ser um problema significativo.

Tabela 7: Acurácia do DAM em relação aos PRMs de efetividade

PRM TIPO 1	Acurácia	Especificidade	Sensibilidade	VPP	VPN
	0,92	0,77	1	0,89	1

Fonte: AUTOR, 2023

Tabela 8: Acurácia do DAM em relação aos PRMs de segurança

PRM TIPO 2	Acurácia	Especificidade	Sensibilidade	VPP	VPN
	0,96	1	0,8	1	0,95

Fonte: AUTOR, 2023

Tabela 9: Acurácia do DAM em relação aos PRMs tipo 3

PRM TIPO 3	Acurácia	Especificidade	Sensibilidade	VPP	VPN
	0,94	1	0,5	1	0,94

Fonte: AUTOR, 2023

6 CONCLUSÃO

A literatura carece de estudos acerca dos PRMs que acometem puérperas com PE, bem como sobre a prevalência destes PRMs, fato que acende uma luz de alerta, visto que esse público merece uma atenção especial, pois são duas vidas que podem ser afetadas drasticamente em decorrência das consequências advindas dos PRMs. Este estudo determinou o nível de acurácia de uma ferramenta desenvolvida para identificar PRMs em pacientes hospitalizados. A acurácia e a sensibilidade do instrumento foram consideradas satisfatórias. Por outro lado, a especificidade foi baixa. Embora apenas um operador tenha manuseado o instrumento, o resultado relativo à baixa especificidade pode indicar necessidade de adaptação do DAM com vistas a reduzir o número de falsos positivos. Os principais tipos de PRMs foram relacionados à efetividade, principalmente o efeito sobre o controle pressórico. A acurácia do DAM foi igual para os três tipos de PRMs.

REFERÊNCIAS

- AARDEMA, M W.; OOSTERHOF, H.; TIMMER, A.; ROOY, I Van.; AARNOUDSE G F. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. **Placenta**, v. 22, n. 5, p. 405-411, 2001.
- ABALOS, Edgardo; CUESTA, Cristina; GROSSO, Ana L.; CHOU, Doris; SAY, Lale. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. **European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology**, v. 170, n. 1, p. 1-7, 2013.
- ABALOS, Edgardo, DULEY, Lelia; STEYN, D Wilhelm. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 10, n. 10, 2018.
- ADUSUMILLI, P.K.; ADEPU, Ramesh. Drug related problems: An overview of various classification systems. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 7, p. 7-10.
- AITKEN, Murray; GOROKHOVICH, Lyudmila. **Advancing the Responsible Use of Medicines: Applying Levers for Change**, 2012. Disponível em: <https://ssrn.com/abstract=2222541> Acesso em: 21 abr 2023.
- ALRUQAYB, Wadia S.; PRICE, Malcolm J.; PAUDYAL, Vibhu; COX, Anthony R. Drug-related problems in hospitalised patients with chronic kidney disease: a systematic review. **Drug Saf**, v. 44, n. 10, p. 1041-1058; 2021.
- AMERICAN GERIATRICS SOCIETY BEERS CRITERIA® UPDATE EXPERT PANEL. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **Journal of the American Geriatrics Society** v. 67, n. 4, p. 674-694, 2019.
- ASCARELLI, Marian H *et al.* Postpartum preeclampsia management with furosemide: a randomized clinical trial. **Obstetrics and gynecology**, v. 105, n. 1, p. 29-33, 2005.
- AWAD, Abdelmoneim; HANNA, Olivia. Potentially inappropriate medication use among geriatric patients in primary care setting: A cross-sectional study using the Beers, STOPP, FORTA and MAI criteria. **PloS one** v. 14, n. 6, 2019.
- AYELE, Yohanes; TESFAYE, Zelalem Tilahun. Drug-related problems in Ethiopian public healthcare settings: Systematic review and meta-analysis. **SAGE open medicine**, v. 9, 2021.
- BARROSO, WKS *et al.*. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiro de Cardiologia**, v. 116, n.3, p. 516-658.
- BARRY, P J.; GALLAGHER, P.; RYAN, C.; O'MAHONY, D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)--an evidence-based screening tool to detect

prescribing omissions in elderly patients. **Age and ageing** v. 36, n. 6, p. 632-638, 2007.

BERKS, Durk; STEEGERS, Eric A P.; MOLAS, Marek; VISSER, Willy. Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. **Obstetrics and gynecology**, v. 114, n. 6, p. 1307-1314, 2009.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **BVS Atenção Primária em Saúde**. Disponível em: <https://aps.bvs.br/apps/calculadoras/?page=1>. Acesso em: 31 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. **Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada – manual técnico**/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas – Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 163 p. color. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) – (Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos – Caderno nº 5) ISBN 85-334-0885-4. Disponível em:

https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_pre_natal_puerperio_3ed.pdf

Acesso em 20 abr. 2023

BURTON, Graham J.; FOWDEN, Abigail L.; THORNBURG, Kent L. Placental Origins of Chronic Disease. **Physiological reviews**, v. 96, n. 4, p. 1509- 1565, 2016.

CAHIR, Caitriona; FAHEY, Tom; TEELING, Mary; TELJEUR, Conor; FEELY, John; BENNETT, Kathleen. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. **British journal of clinical pharmacology** v. 69, n. 5, p. 543-552, 2010.

CAPUZZO, Maurizia; MORENO, Rui P.; ALVISI, Raffaele. Admission and discharge of critically ill patients. **Current opinion in critical care**, v. 16, n. 5, p. 499-504, 2010.

CARTER, B L *et al*. The IMPROVE study: background and study design. Impact of Managed Pharmaceutical Care on Resource Utilization and Outcomes in Veterans Affairs Medical Centers. **American journal of health-system pharmacy**, v. 55, n. 1, p. 62-67, 1998.

CHAPPELL, L C; CLUVER, C A; KINGDOM, J; TONG, S. Pre-eclampsia. **Lancet**, v. 398, n. 10297, p. 341-354, 2021.

CHEN, Yu; HUANG, Yajuan; JIANG, Rongzhen; TENG, Yincheng. Syncytiotrophoblast-derived microparticle shedding in early-onset and late-onset severe pre-eclampsia. **International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics**, v. 119, n. 3, p. 234-238, 2012.

CHHABRA, Pankdeep T *et al*. Medication reconciliation during the transition to and from long-term care settings: a systematic review. **Research in social & administrative pharmacy**, v. 8, n. 1, p. 60-75, 2012.

CORRER, C. J., I. Rotta; FERNANDEZ-LLIMOS, F. Tipos de Serviços Farmacêuticos Clínicos: O que dizem as Revisões Sistemáticas?. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 2, n. 1, p. 21-34, 2013.

DAVIS, Esther Frances *et al.* Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. **Pediatrics**, v. 129,n. 6, p. 1552-1561, 2012.

DEMIRCI, Oya; TUGRUL, Ahmet Semih; DOLGUN, Nihal; SOZEN, Hamdullah; EREN, Sadiye. Serum lipids level assessed in early pregnancy and risk of pre-eclampsia. **The journal of obstetrics and gynaecology research** vol. 37,10 (2011): 1427-32.

ENGELAND, Anders *et al.* Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. **European journal of epidemiology**, v. 26, n. 2, p.157-163, 2011.

ESPINOZA, Jimmy *et al.* Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy. **Journal of perinatal medicine**, v. 34, n. 6, p. 447-458, 2006.

FAAS, Marijke M.; DE VOS, Paul. Innate immune cells in the placental bed in healthy pregnancy and preeclampsia. **Placenta**, v. 69, p. 125-133, 2018.

FALCO, M L.; SIVANATHAN, J.; LAORETI, A.; THILAGANATHAN, B.; KHALIL, A. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. **Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 50, n. 3, p. 295-301, 2017.

FEIG, Denice S *et al.* Preeclampsia as a risk factor for diabetes: a population-based cohort study. **PLoS medicine**, v. 10, n. 4, e1001425, 2013.

FICK, Donna M *et al.* Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. **Archives of internal medicine**, v. 163, n. 22, p. 2716-2724, 2003.

FOO, L.; TAY, J.; LEES, C. C.; *et al.* Hypertension in Pregnancy: Natural History and Treatment Options. **Current Hypertension Reports**, v. 17, n. 5, 2015.

GALLAGHER, P.; RYAN, C.; KENNEDY, J.; O'MAHONY, D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. **International journal of clinical pharmacology and therapeutics**, v. 46, n. 2, p. 72-83, 2008.

GOES, A S.; OLIVEIRA, A S.; TNG, de Andrade *et al.* Influence of drug-related problems on length of hospital stay of women with a history of preeclampsia: A multicenter study. **Pregnancy Hypertension**, v. 27, p. 8-13, 2022.

GRANGER, Joey P.; SPRADLEY, Frank T.; BAKRANIA, Bhavisha A. The Endothelin System: A Critical Player in the Pathophysiology of Preeclampsia. **Current hypertension reports**, v. 20, n. 4, p. 32, 2018.

GUIDA, J P S; ANDRADE, B G; PISSINATTI, L G F; RODRIGUES, B F; HARTMAN, C A; COSTA, M L. Prevalence of Preeclampsia in Brazil: An Integrative Review. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v.44, n.7, p. 686–691, 2022.

HAMMOUD, Ghassan M.; IBDAH, Jamal A. Preeclampsia-induced Liver Dysfunction, HELLP syndrome, and acute fatty liver of pregnancy. **Clinical liver disease**, v. 4, n. 3, p. 69-73, 2014.

HANLON, J T *et al.* A method for assessing drug therapy appropriateness. **Journal of clinical epidemiology** v. 45, n. 10, p. 1045-1051, 1992.

HAN, Cha *et al.* Syncytiotrophoblast-Derived Extracellular Vesicles in Pathophysiology of Preeclampsia. **Frontiers in physiology**, v. 10, p. 12-36. 2019.

HAUSPURG, Alisse *et al.* Racial Differences in Postpartum Blood Pressure Trajectories Among Women After a Hypertensive Disorder of Pregnancy. **JAMA**, v. 3, n. 12, e2030815, 2020.

HELGADÓTTIR, Björg; LAFLAMME, Lucie; MONÁRREZ-ESPINO, Joel; MOLLER, Jette. Medication and fall injury in the elderly population; do individual demographics, health status and lifestyle matter?. **BMC geriatrics**, v. 14, n. 92, 2014.

HEPLER, Charles D. Clinical pharmacy, pharmaceutical care, and the quality of drug therapy. **Pharmacotherapy**, v. 24, n. 11, p. 1491-1498, 2004.

HERNÁNDEZ-DÍAZ, Sonia; TOH, Sengwee; CNATTINGIUS, Sven *et al.* Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 338, p. 22-55, 2009.

HIBY, Susan E *et al.* Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2. **The Journal of clinical investigation**, v. 120, n. 11, p. 4102-4110, 2010.

HOLT, Stefanie; SCHMIEDL, Sven; THURMANN, Petra A. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. **Deutsches Arzteblatt international**, v. 107, n. 31-32, p. 543-51, 2010.

HOLLAND, Olivia *et al.* Review: Placental mitochondrial function and structure in gestational disorders. **Placenta**, v. 54, p. 2-9, 2017.

HOWARD, R L *et al.* Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. **British journal of clinical pharmacology**, v. 63, n. 2, p. 136-147, 2007.

INVESTIGATORS OF THE MAGIC-PHARM STUDY *et al.* Medication appropriateness on an acute geriatric care unit: the impact of the removal of a clinical pharmacist. **Age and ageing**, v. 50, n. 2, p. 527-533, 2021.

ISAKSEN, S F *et al.* Estimating risk factors for patients with potential drug-related problems using electronic pharmacy data. IMPROVE investigators. **The Annals of pharmacotherapy**, v. 33, n. 4, p. 406-412, 1999.

JAATINEN, N.; EKHOLM, E. Eclampsia in Finland; 2006 to 2010. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 95, n. 7, p. 787-792, 2016.

JONES, C J.; FOX, H. An ultrastructural and ultrahistochemical study of the human placenta in maternal pre-eclampsia. **Placenta**, v. 1, n. 1, p. 61-76, 1980.

KAJANTIE, Eero; ERIKSSON, Johan G.; OSMOND, Clive; THORNBURG, Kent L.; BARKER, David J P. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study. **Stroke**, v. 40, n. 4, p. 1176-1180, 2009.

KAUFMANN, Carole P.; STAMPFLI, Dominik; MORY, Nadine; HERSBERGER, Kurt E.; LAMPERT, Markus L. Drug-Associated Risk Tool: development and validation of a self-assessment questionnaire to screen for hospitalised patients at risk for drug-related problems. **BMJ open**, v. 8, n. 3, 2018.

KAUFMANN, Carole P.; TREMP, Regina; HERSBERGER, Kurt E.; LAMPERT, Markus L. Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. **European journal of clinical pharmacology**, v. 70, n. 1, p. 1-11, 2014.

KOECHELER, J A.; ABRAMOWITZ, P W.; SWIM S E.; DANIELS, C E. Indicators for the selection of ambulatory patients who warrant pharmacist monitoring. **American journal of hospital pharmacy**, v. 46, n. 4, p. 729-732, 1989.

KRAHENBUHL-MELCHER, Anita *et al.* Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. **Drug safety**, v. 30, n. 5, p. 379-407, 2007.

KRSKA, Janet *et al.* A classification system for issues identified in pharmaceutical care practice. **International Journal of Pharmacy Practice**, v. 10, p. 91-100, 2002.

LAROCHE, Marie-Laure; CHARMES, Jean-Pierre; MERLE, Louis. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. **European journal of clinical pharmacology**, v. 63, n. 8, p. 725-731, 2007.

LEVINE, Richard J *et al.* Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. **The New England journal of medicine**, v. 350, n. 7, p. 672-683, 2004.

LEVYTSKA, Khrystyna *et al.* Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes. **American journal of perinatology**, v. 34, n. 5, p. 451-457, 2017.

LIU, Chien-Liang *et al.* Potentially inappropriate prescribing (IP) for elderly medical inpatients in Taiwan: a hospital-based study. **Archives of gerontology and geriatrics** v. 55, n. 1, p.148-151, 2012.

LONGTINE, M S.; CHEN, B.; ODIBO, A O.; ZHONG, Y.; NELSON, D M. Villous trophoblast apoptosis is elevated and restricted to cytotrophoblasts in pregnancies complicated by preeclampsia, IUGR, or preeclampsia with IUGR. **Placenta**, v. 33, n. 5, p. 352-359, 2012.

LYALL, Fiona; ROBSON, Stephen C.; BULMER, Judith N. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome. **Hypertension**, v. 62, n. 6, p. 1046-1054, 2013.

MAHER, Robert L.; HANLON, Joseph; HAJJAR, Emily R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. **Expert opinion on drug safety**, v. 13, n. 1, p. 57-65, 2014.

MANIAS, Elizabeth; KUSLJIC, Snezana; WU, Angela. Interventions to reduce medication errors in adult medical and surgical settings: a systematic review. **Therapeutic advances in drug safety**, v. 11, 2042098620968309, 2020.

MANN, Nina-Kristin *et al.* Potentially Inadequate Medications in the Elderly: PRISCUS 2.0—First Update of the PRISCUS List. **Deutsches Arzteblatt international**, v. 120, p. 3-10, 2023.

McGINNIS, Ralph *et al.* Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. **Nature genetics**, v. 49, n. 8, p. 1255-1260, 2017.

MIKAMI, Yukiko *et al.* Post-partum recovery course in patients with gestational hypertension and pre-eclampsia. **The journal of obstetrics and gynaecology research**, v. 40, n. 4, p. 919-925, 2014.

MILOS, Veronica *et al.* Fall risk-increasing drugs and falls: a cross-sectional study among elderly patients in primary care. **BMC geriatrics** v. 14, n. 40, 2014.

MOFFETT, Ashley; COLUCCI, Francesco. Co-evolution of NK receptors and HLA ligands in humans is driven by reproduction. **Immunological reviews**, v. 267, n. 1, p. 283-297, 2015.

MOSCA, Lori *et al.* Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 57, n.12, p. 1404-1423, 2011.

NAKIMULI, Annetee *et al.* A KIR B centromeric region present in Africans but not Europeans protects pregnant women from pre-eclampsia. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 3, p. 845-850, 2014.

NAKIMULI, Annetee *et al.* Pregnancy, parturition and preeclampsia in women of African ancestry. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 210, n. 6 p. 510-520, 2014.

NARAYAN, M.; KASHUK, J. L. Admission/Discharge Criterion for Acute Care Surgery Patients in the ICU: A General Review of ICU Admission and Discharge Indications. **Hot Topics in Acute Care Surgery and Trauma**, p. 1-21, 2019.

ORACH, Christopher Garimoi. Health equity: challenges in low income countries. **African health sciences**, v. 9, n. 2, p. 49-51, 2009.

PATEL, Isha; BALKRISHNAN, R. Medication Error Management around the Globe: An Overview. **Indian journal of pharmaceutical sciences**, v. 72, n. 5, p. 539-545, 2010.

PÉREZ, Teresa *et al.* Prevalence of potentially inappropriate prescribing in older people in primary care and its association with hospital admission: longitudinal study. **BMJ**, v. 363, 2018.

PIJNENBORG, R; VERCRUYSSSE, L.; HANSSSENS, M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. **Placenta**, v. 27, n. 9-10, p. 939-958, 2006.

PIPPINS, Jennifer R *et al.* Classifying and predicting errors of inpatient medication reconciliation. **Journal of general internal medicine**, v. 23, n. 9, p. 1414-1422.

PLÁCIDO, Ana I.; HERDEIRO, Maria Teresa; MORGADO, Manuel; FIGUEIRAS, Adolfo; ROQUE, Fátima. Drug-related Problems in Home-dwelling Older Adults: A Systematic Review. **Clinical therapeutics**, v. 42, n. 4, p. 559-572, 2020.

PODYMOW, Tiina; PHYLLIS, August. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. **Hypertension in pregnancy**, v. 29, n. 3, p. 294-300, 2010.

PORTO, Ludmila Barcelos; BRANDÃO, Augusto Henriques Fulgêncio; LEITE, Henrique Vítor; CABRAL, Antônio Carlos Vieira. Longitudinal evaluation of uterine perfusion, endothelial function and central blood flow in early onset pre-eclampsia. **Pregnancy hypertension**, v. 10, p. 161-164, 2017.

PYSZKA, Lauren L.; RANOLA, Trisha M Seys; MILHANS, Sara M. Identification of inappropriate prescribing in geriatrics at a Veterans Affairs hospital using STOPP/START screening tools. **The Consultant pharmacist**, v. 25, n. 6, p.365-373, 2010.

RAMOS, José Geraldo Lopes; MARTINS-COSTA, Sérgio; VETTORAZZI-STUCZYNSKI, Janete; BRIETZKE. Morte materna em hospital terciário do Rio Grande do Sul - Brasil: um estudo de 20 anos. **Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetrícia**, v. 25, n.6, p. 431-436, 2003.

RANA, Sarosh; LEMOINE, Elizabeth; GRANGER, Joey P; KARUMACHI, S Ananth. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. **Circulation research**, v. 124, n. 7, p. 1094-1112, 2019.

REDMAN, Christopher W; SARGENT, Ian L. Latest advances in understanding preeclampsia. **Science (New York, N.Y.)**, v. 308, n. 5728, p. 1592-1594, 2005.

REDMAN, C W.; SARGENT, I L.; STAFF A C. IFPA Senior Award Lecture: making sense of pre-eclampsia - two placental causes of preeclampsia?. **Placenta**, v. 35, p. 20-25.

REIS, Wáleri Christini Torelli; SCOPEL, Caroline Thays; Correr, Cassyano Januário; ANDRZEJEVSKI, Vânia Mari Salvi. Analysis of clinical pharmacist interventions in a tertiary teaching hospital in Brazil. **Einstein** (São Paulo), v. 11, n. 2, p. 190–196, 2013.

RENOM-GUITERAS, Anna; MEYER, Gabriele; THURMANN, Petra A. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. **European journal of clinical pharmacology**, v. 71, n. 7, p. 861-875, 2015.

ROBERTS, J M. Endothelial dysfunction in preeclampsia. **Seminars in reproductive endocrinology**, v. 16, n. 1, p. 5-15, 1998.

ROBERTS, J M.; LAIN, K Y. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. **Placenta**, v. 23, n. 5, p. 359-372, 2002.

RUIZ-RAMOS, Jesús *et al.* The Impact of Pharmaceutical Care in Multidisciplinary Teams on Health Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 22, n. 12, p. 2518-2526, 2021.

SALOMON, C.; RICE, G E. Role of Exosomes in Placental Homeostasis and Pregnancy Disorders. **Progress in molecular biology and translational science**, v. 145, p. 163-179, 2017.

SJOBORG, Christina; WALLERSTEDT, Susanna M. Effects of medication reviews performed by a physician on treatment with fracture-preventing and fall-risk-increasing drugs in older adults with hip fracture-a randomized controlled study. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 61, n. 9, 1464-1472, 2013.

SOMERS, Annemie; PETROVIC, Mirko. Principaux Problèmes Liés Aux Médicaments Conduisant à Une Hospitalisation Chez Les Personnes Âgées. **Journal De Pharmacie De Belgique**, v. 69, n. 2, p. 34-38, 2014.

SPINEWINE, Anne *et al.* Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised?. **Lancet**, v. 370, n. 9582, p. 173-184, 2007.

STRAND, L M.; MORLEY, P C.; CIPOLLE, R J.; RAMSEY R.; LAMSAM, G D. Drug-related problems: their structure and function. **DICP : the annals of pharmacotherapy**, v. 24, n. 11, p. 1093-1097, 1990.

THIEM, Ulrich *et al.* Reduction of potentially inappropriate medication in the elderly: design of a cluster-randomised controlled trial in German primary care practices (RIME). **Therapeutic advances in drug safety**, v. 12, 2020.

US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE *et al.* Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. **JAMA**, v. 317, n.16, p. 1661-1667, 2017.

VIEIRA, F.; BACHION, M. M.; SALGE, A. K. M.; MUNARI, D. B. Diagnósticos de enfermagem da NANDA no período pós-parto imediato e tardio. **Escola Anna Nery**, v.14, n. 1, p. 83–89, 2010.

VIGIL-DE GRACIA P *et al.* Management of severe hypertension in the postpartum period with intravenous hydralazine or labetalol: a randomized clinical trial. **Hypertens Pregnancy**, v. 26, n. 2, p. 163-171, 2007.

WRIGHT, Emily *et al.* Maternal Vascular Malperfusion and Adverse Perinatal Outcomes in Low-Risk Nulliparous Women. **Obstetrics and gynecology**, v. 130, n.5, p. 1112–1120, 2017.

WU, Pensée *et al.* Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Circulation. Cardiovascular quality and outcomes**, v. 10, n. 2, e003497, 2017.

YERLIKAYA, G.; AKOLEKAR, R.; MCPHERSON, K.; SYNGELAKI, A.; NICOLAIDES, K HI. Prediction of stillbirth from maternal demographic and pregnancy characteristics. **Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 48, n. 5, p. 607-612, 2016.

ZEISLER, Harald *et al.* Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. **The New England journal of medicine**, v. 374, n. 1, p. 13-22, 2016.