

Interações medicamentosas graves em gestantes de alto risco: uma análise de rede

Severe drug interactions in high-risk pregnant women: a network analysis

Priscilla Karilline do Vale Bezerra

Farmacêutica, especialista em Farmacologia Clínica e Prescrição farmacêutica e mestre em Ciências Farmacêuticas. Atua nas áreas de Farmácia Hospitalar e Farmácia Clínica, como também na área de Farmácia Comunitária.

Sarah Dantas Viana Medeiros

Farmacêutica, mestre em Ciências Farmacêuticas e doutora em Ciências da Saúde. Atua nas áreas de Farmácia Hospitalar e Farmácia Clínica, como também na área de Imunologia Clínica e atualmente é Farmacêutica Clínica na Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC) – UFRN.

Solimar Ribeiro Carlete Filho

Farmacêutico e atualmente realiza Residência Multiprofissional em Atenção Cardiovascular no Complexo de Hospital de Clínicas da UFPR.

Gabriela Santana Oliveira

Farmacêutica e atualmente aluna de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica pela UFRN.

Conceição Beatriz Costa de Lira

Farmacêutica, especialista em Farmácia Clínica Hospitalar e atualmente realiza Residência Multiprofissional em Terapia Intensiva Adulto no Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL) – UFRN. Experiência na área de Farmácia Hospitalar e Farmácia Clínica, como também na área de Farmácia Comunitária.

Anny Laryssa Ferreira da Silva

Farmacêutica e especialista em Gestão de Farmácia Hospitalar. Atualmente é funcionária Pública da Prefeitura Municipal de Parnamirim - RN, atuando como técnica em laboratório e Supervisora Técnica. Experiência nas áreas de Farmácia Clínica, Farmácia Hospitalar, Gerenciamento Farmacêutico, Genética, Imunologia, Medicina Tropical e COVID-19.

Jéssica Escorel Chaves Cavalcanti

Farmacêutica, especialista em Farmacologia Clínica e Prescrição farmacêutica e mestre em Ciências Aplicadas à Saúde da Mulher. Atua nas áreas da Assistência Farmacêutica, como também Farmácia Clínica e Hospitalar. Atualmente é Farmacêutica da Secretaria de Saúde Pública do Estado do Rio Grande do Norte.

Rand Randall Martins

Farmacêutico, especialista em Citologia Clínica e em Saúde Mental & Atenção Psicossocial, mestre em Ciências Farmacêuticas e doutor em Ciências da Saúde. Atua nas áreas de farmácia clínica com ênfase em terapia intensiva e atualmente é professor adjunto da disciplina de Farmacologia Aplicada do Departamento de Farmácia da UFRN

Resumo

Objetivo: Esse estudo tem como objetivo caracterizar a ocorrência de Interações Medicamentosas Potenciais (IMPs) em gestantes hospitalizadas, principais medicamentos envolvidos e potenciais desfechos clínicos via análise de rede. **Métodos:** Esse estudo recebeu aprovação do comitê de Ética e Pesquisa institucional e consentimento por escrito. Estudo de coorte com 297 gestantes de alto risco atendidas em uma maternidade escola entre agosto de 2019 e agosto de 2021. Foram incluídas todas as pacientes com tempo de hospitalização superior a 24 h. Avaliação diária via entrevistas e análise de prontuários eletrônicos. As IMP foram classificadas utilizando a base de dados Uptodate em leves, moderadas e graves, a análise de rede foi feita a partir do software Gephi utilizando-se o critério de centralidade. **Resultados:** Com predomínio de hipertensão (32,0%) e diabetes gestacional (35,7%), observou-se uma prevalência de 85,3% e incidência de 146,3 IMP por 1000 pacientes (IC95% 121,5 - 198,6). Em relação as IMP graves, a análise de rede destacou três fármacos: levomepromazina associada a depressores e anticolinérgicos, dipirona associada a AINES e sulfato ferroso com fármacos com potencial para sua quelação. **Conclusão:** A prevalência de IMPs em gestantes de alto risco é elevada, clinicamente estão relacionadas com um pior controle pressórico, anemia, efeitos anti muscarínicos e depressão do sistema nervoso central.

Palavras-chave: Gestação de alto risco; Interações de medicamentos; Serviço de farmácia clínica; Análise de rede.

Abstract

Objective: This study aims to characterize the occurrence of Potential Drug Interactions (PDIs) in hospitalized pregnant women, main drugs involved and potential clinical outcomes via network analysis. **Methods:** This study received institutional research ethics committee approval and written consent. Cohort study with 297 high-risk pregnant women seen at a maternity school between August 2019 and August 2021. All patients with a hospitalization time of more than 24 h were included. Daily evaluation via interviews and electronic chart analysis. PDIs were classified using the UpToDate database into mild, moderate and severe, network analysis was done using Gephi software adopting the centrality criterion. **Results:** With a predominance of hypertension (32,0%) and gestational diabetes (35.7%), a prevalence of 85.3% and incidence of 146.3 PDI per 1000 patients (95% CI 121.5 - 198.6) were observed. Regarding severe PDI, the network analysis highlighted three drugs: levomepromazine associated with depressants and anticholinergics, dipyrone associated with NSAIDs, and ferrous sulfate with drugs with potential for its chelation. **Conclusions:** The prevalence of PDIs in high-risk pregnant women is high, and clinically they are related to poorer blood pressure control, anemia, anti-muscarinic effects, and central nervous system depression.

Keywords: High-risk pregnancy; Drug interactions; Clinical pharmacy service; Network analysis.

Introdução

A gestação de alto risco ocorre em cerca de 20% dos casos e caracteriza-se como condição clínica, obstétrica ou social que pode apresentar risco potencial para o binômio materno-fetal.¹ Dentre as condições clínicas associadas à gestação de alto risco, a hipertensão arterial gestacional (HAG) e o diabetes mellitus gestacional (DMG) se destacam devido à alta morbimortalidade materna chegando a 20% em alguns estudos.¹⁻² A abordagem farmacológica é a primeira linha de tratamento e caracteriza-se pelo uso de anti-hipertensivos para o controle pressórico, além do controle da glicemia com hipoglicemiantes orais e insulinas.³⁻⁴

A farmacoterapia durante a gestação possui diversas peculiaridades relacionadas às mudanças fisiológicas presentes no período. Gestantes apresentam parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos distintos com destaque para maior volume de distribuição de fármacos, absorção influenciada por alteração no pH gástrico, maior metabolização hepática e excreção renal.⁵⁻⁶ Aliado a isto, o fato das gestantes não participarem de ensaios clínicos por critérios éticos provocam uma escassez de dados de segurança de medicamentos, e normalmente são feitas extrapolações a partir de dados em não-grávidas, desencadeando o amplo uso de medicamentos *off-label*.⁷⁻⁸ Estas questões fazem com que a terapia medicamentosa em gestantes de alto risco seja mais complexa pela ausência de informações consistentes em alguns casos, sobretudo no que se refere às interações medicamentosas.

Interações medicamentosas potenciais (IMP) são definidas como a possibilidade de uma droga provocar alterações no efeito de outra droga quando administrada em concomitância.⁹ Em diferentes cenários, as IMP aumentam o tempo de internações e gastos no sistema de saúde.¹⁰ Em gestantes de alto risco hospitalizadas, as IMPs são particularmente preocupantes em decorrência da gravidade do quadro clínico e das escassas informações sobre potenciais riscos das IMP para a gestação.

Poucos estudos relatam a ocorrência de IMP em gestantes hospitalizadas. No Brasil, apenas dois trabalhos abordaram o tema e destacaram uma prevalência superior a 90% de IMP nestas pacientes.¹¹⁻¹²

Contudo, foram avaliadas gestantes sob terapia intensiva. Até onde sabemos, inexistem estudos que caracterizem esse problema nas demais gestantes hospitalizadas.

Objetivo

Esse estudo tem como objetivo caracterizar a ocorrência de IMP em gestantes hospitalizadas, principais medicamentos envolvidos e potenciais desfechos clínicos via análise de rede.

Metodologia

Desenho do estudo

Estudo observacional de coorte prospectivo realizado em uma maternidade escola no município de Natal/Brasil. A instituição conta com 22 leitos para gestações de alto risco e cerca de 1.440 admissões anuais. Foram incluídas consecutivamente entre agosto de 2019 a agosto de 2021, gestantes com tempo de hospitalização superior a 24 horas e com prescrição de um ou mais medicamentos. Foram excluídas as gestantes readmitidas e hospitalizadas apenas para procedimentos diagnósticos. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFRN, conforme determinações da Resolução CNS nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, com parecer nº 3.483.15. Todas as participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Coleta dos dados

Os dados foram coletados diariamente através de entrevistas com as gestantes e em consulta aos prontuários. Foram coletadas variáveis clínicas como diagnóstico de admissão, idade gestacional em semanas (IG), comorbidade e idade em anos. Diagnósticos de admissão foram agrupados segundo a Classificação Internacional de Doenças versão 10 (CID-10).¹³ O tempo de tratamento, ou seja, dias em que a paciente fez uso de medicamentos foi registrado.

A partir dos medicamentos utilizados por cada paciente foram analisadas potenciais IMs pelo banco de dados UpToDate®. E classificadas como graves

(necessidade de intervenção para diminuir ou prevenir danos graves que podem levar ao óbito), moderadas (agravamento no quadro clínico e possíveis alterações na prescrição medicamentosa) e leves (possibilidade de agravamento, mas sem a necessidade de intervenção).

A coleta dos dados foi executada por duas farmacêuticas previamente treinadas (PKVB e JECC) e com auxílio de estudantes de farmácia. Um estudo piloto com 10 pacientes foi executado para verificar a aceitabilidade e consistência do instrumento de coleta de dados duas semanas antes da coleta de dados real.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada pelo software Stata©15 (Stata Corporation, College Station, TX, EUA). Os dados foram descritos como média e desvio padrão ou frequência relativa e absoluta quando pertinente. Para caracterizar a distribuição das potenciais interações, utilizou-se o software GEPHI©, para a construção de uma rede com os nós representando as classes farmacológicas e as arestas das potenciais interações medicamentosas grave, aplicando o algoritmo de distribuição espacial Yifan Hu.¹⁵ O critério de centralidade posiciona as classes farmacológicas mais implicadas com potencial IM grave no centro da estrutura.¹⁶

Resultados

Durante o período de estudo, 297 pacientes foram incluídas (Tabela 1), com média de $30 \pm 6,6$ anos e idade gestacional de $30,9 \pm 7,0$ semanas. Os diagnósticos de admissão foram hipertensão gestacional (87; 32%), Diabetes gestacional (97, 35,7%) e infecções urinárias e vaginose (28; 10,3%). O tempo médio de tratamento foi de $5,8 \pm 4,2$ dias, nesse período houve uma média de $7,4 \pm 2,9$ medicamentos por paciente.

Na população do estudo foi possível observar uma média de $3,2 \pm 2,7$ interações por pacientes. A taxa de incidência de IMP por 1000 pacientes-dia foi de 146,3 (IC95% 598,6 – 1249,9), cerca de 231 (85,3%) pacientes apresentaram uma ou mais IMP, foram identificadas 143 IMP graves (16,7%), 680 moderadas (79,4%) e 33 do tipo leve (3,9%).

Tabela 01. Caracterização das gestantes do estudo de acordo com as variáveis clínicas (Natal/RN, 2022)

Características (n = 297)	Valores	
Idade em anos (m, dp)	30,4 ± 6,6	
Idade gestacional em semanas (m, dp)	30,9 ± 7,0	
Diagnóstico de admissão (n, %)		
Hipertensão gestacional	87	32,0%
Diabetes gestacional	97	35,7%
Infecções urinárias e vaginose	28	10,3%
Tempo de tratamento em dias (m, dp)	5,6 ± 4,2	
Medicamentos por paciente (m, dp)	7,4 ± 2,9	

Legenda: Média e desvio padrão (m, dp), frequência absoluta e relativa (n, %)

Tabela 02. Perfil de interações medicamentosas potenciais identificadas (Natal/RN, 2022)

Características (n = 297)	Valores	
Taxa de incidência (IMP por 1000 pacientes-dia, IC95%)	146,3 (121,5 - 198,6)	
Interações por paciente (m, dp)	3,2 ± 2,7	
Uma ou mais IMP no período (n, %)	231	85,3%
Tipo de IMP (n, %)		
Grave	143	16,7%
Moderada	680	79,4%
Leve	33	3,9%
Total	856	100,0%

Legenda: interações medicamentosas potenciais (IMP); média e desvio padrão (m, dp); intervalo de confiança 95% (IC95%); frequência absoluta e relativa (n, %)

Em relação aos pares de IMP graves (tabela 03), a maior ocorrência se deve à menor absorção do ferro induzida pela metildopa (n = 55; 43,7%) e o maior risco de desconforto gastrointestinal pelo par AAS / dipirona (17,5%). Adicionalmente, destaca-se a ocorrência de IMP envolvendo escopolamina com levomepromazina (7,9%) e tramadol (6,3%) ocasionando efeitos anticolinérgicos e depressores do sistema nervoso central, respectivamente.

Tabela 03. Pares de interações medicamentosas potenciais graves e seus respectivos mecanismos de ação (Natal/RN, 2022)

Pares de IMP	Frequência		Mecanismo de ação		
	n	%	Tipo	Descrição	Potencial desfecho
Metildopa (VO) / Ferro (VO)	55	43,7	Farmacocinética	Menor absorção do ferro	Anemia
AAS (VO) / Dipirona (VO) e (PAR)	22	17,5	Farmacodinâmica	Sinergismo na inibição da cicloxigenase	Desconforto gastrointestinal
Escopolamina (VO)/ Levomepromazina (VO)	10	7,9	Farmacodinâmica	Sinergismo na ação anticolinérgica	Síndrome anticolinérgica
Escopolamina (VO)/ Tramadol (PAR)	8	6,3	Farmacodinâmica	Efeito aditivo na ação depressora do SNC	Sedação e bradipnéia
Ferro (VO) / Hidróxido de alumínio (VO)	6	4,8	Farmacocinética	Menor absorção do ferro	Anemia
Levomepromazina (VO) / Metoclopramida (VO)	4	3,2	Farmacodinâmica	Sinergismo no bloqueio dopaminérgico	Síndrome extrapiramidal
Domperidona (VO) / Ondansetrona (PAR)	2	1,6	Farmacodinâmica	Sinergismo no bloqueio dos canais de K	Aumento do intervalo Qt
Fenobarbital (VO) / Nifedipino (VO)	2	1,6	Farmacocinética	Indução do metabolismo do nifedipino	Hipertensão
Metildopa (VO) / Propranolol (VO)	3	2,4	Farmacodinâmica	Efeito aditivo na diminuição da pressão arterial	Hipotensão
Ferro (VO) / Levotiroxina (VO)	3	2,4	Farmacocinética	Menor absorção de ambos	Anemia e hipotireoidismo
Ferro (VO) / Cálcio (VO)	1	0,8	Farmacocinética	Menor absorção do ferro	Anemia
Clorpromazina (VO) / Haloperidol (VO)	1	0,8	Farmacodinâmica	Sinergismo no bloqueio dos canais de K	Aumento do intervalo Qt
Ipratrópio (TO) / Escopolamina (VO)	2	1,6	Farmacodinâmica	Sinergismo na ação anticolinérgica	Síndrome anticolinérgica
Fenobarbital (VO) / Levomepromazina (VO)	1	0,8	Farmacodinâmica	Efeito aditivo na ação depressora do SNC	Sedação e bradipnéia
Fenobarbital (VO) / Ondansetrona (PAR)	1	0,8	Farmacocinética	Indução do metabolismo da ondansetrona	Náusea e emese
Fenobarbital (VO) / Diazepam (VO)	1	0,8	Farmacocinética	Efeito aditivo na ação depressora do SNC	Sedação e bradipnéia
Levomepromazina (VO) / Sertralina (VO)	1	0,8	Farmacodinâmica	Sinergismo no bloqueio dos canais de K	Aumento do intervalo Qt
Levomepromazina (VO) / Tramadol (PAR)	1	0,8	Farmacodinâmica	Efeito aditivo na ação depressora do SNC	Sedação e bradipnéia
Metildopa (VO) / Metoprolol (VO)	1	0,8	Farmacodinâmica	Efeito aditivo na diminuição da pressão arterial	Hipotensão
Dipirona (VO) / Heparina (PAR)	1	0,8	Farmacodinâmica	Efeito aditivo na inibição da coagulação	Hemorragia
Total	126	100,0	-	-	-

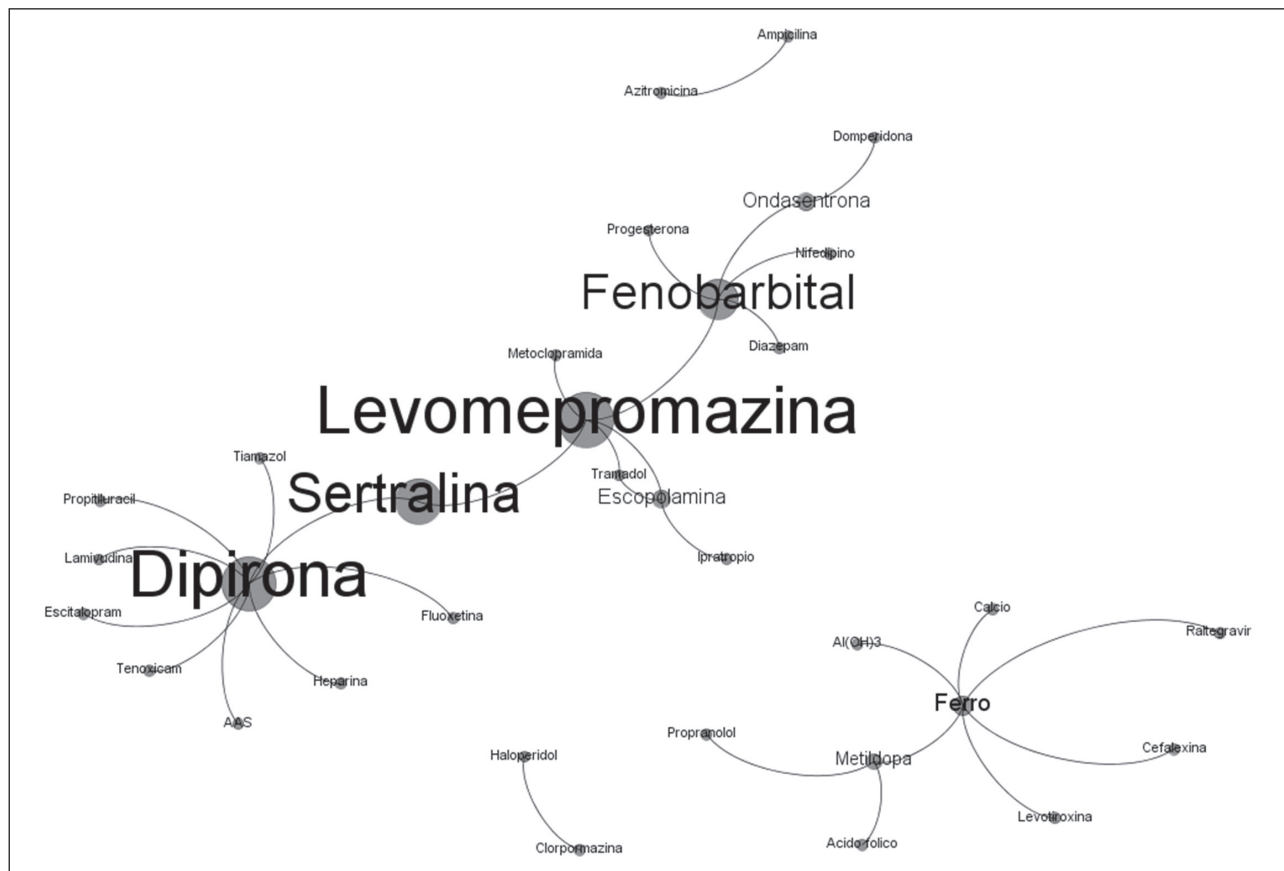
Legenda: via oral (VO), parenteral (PAR), Tópico (TO)

A figura 1 mostra um gráfico em que os nós são as classes e os laços suas interações em potencial. Os nós principais e os laços representam, respectivamente, duas classes farmacológicas e potenciais interações medicamentosas graves. No total, os medicamentos estavam envolvidos em 126 potenciais interações graves.

A análise de rede identificou dois clusters isolados, centralizados em torno da levomepromazina e

do sulfato de ferro. A maior centralidade reflete a probabilidade interações graves quando o fármaco é prescrito. No cluster da levomepromazina, percebe-se ainda relevância da dipirona, sertralina e fenobarbital. Importante destacar que as interações relacionadas a levomepromazina implicam sobretudo em possibilidade de síndrome extrapiramidal e depressão cardiorespiratória.

Figura 01. Principais medicamentos envolvidos em potencial interação medicamentosa grave (Natal/RN, 2022).



Discussão

Nosso estudo evidencia uma alta ocorrência de IMP graves na qual uma a cada cinco gestantes apresentam o evento. Em relação aos medicamentos implicados, a análise de rede destacou dois grupos: IMP associadas à prescrição de fenobarbital, levomepromazina, sertralina e dipirona (risco de depressão cardiorespiratória e síndrome extrapiramidal) e relacionadas à prescrição de sulfato ferroso (manutenção da anemia devido à absorção prejudicada).

Interações medicamentosas, apesar de eventos comuns no âmbito hospitalar e muitas vezes evitáveis, causam aumento no risco de hospitalização, morbidade e maiores custos para o sistema de saúde.¹⁷⁻¹⁸ Alguns fatores de risco para ocorrência de IM são amplamente conhecidos, destacando-se maior idade, polifarmácia e maior tempo de hospitalização.¹⁹ Contudo, pouco se sabe quanto ao perfil, riscos e fatores associados à ocorrência de IM em gestantes

hospitalizadas. Potencialmente tratam-se de pacientes com maior vulnerabilidade às IM, pois a progressão da gestação afeta a fisiologia de modo a alterar parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos de forma pouco clara.²⁰

A literatura sobre IMP graves em pacientes hospitalizados é ampla e, adicionalmente, heterogênea do ponto de vista metodológico. Um estudo de coorte prospectivo conduzido no México com 88 pacientes pediátricos relatou uma prevalência de 25,5% de IMP graves.²¹ Avaliando adultos, outra coorte suíça com 851 pacientes apresentou uma prevalência de 9,6%.²² Um estudo retrospectivo alemão encontrou em 21% dos pacientes IMP graves.²³ Importante destacar que o nosso estudo é pioneiro ao analisar interações em gestantes hospitalizadas, logo, a comparação com outros estudos é limitada, mas podemos observar que a ocorrência de IMP graves é similar. Destacamos ainda que nossos dados foram obtidos prospectivamente através de avaliações diárias.

Dois grupos foram identificados pela análise de rede, o primeiro concentrado em torno da levomepromazina e o segundo, sulfato ferroso. No primeiro grupo, a levomepromazina encontra-se com maior centralidade indicando que sua prescrição apresenta um grande potencial para interações graves. Além de seu efeito antidopaminérgico principal, a levomepromazina liga-se a vários receptores em nível de sistema nervoso central, destacando-se o bloqueio muscarínico e sinergismo anticolinérgico.²⁴⁻²⁵ Quando administrado concomitantemente a outros fármacos com estas características, destacando-se antidepressivos observados em nossa amostra (sertralina e escitalopram, por exemplo), há risco da ocorrência de sedação, visão turva e taquicardia. A própria ação antidopaminérgica da levomepromazina acarreta efeitos depressores mais amplos em nível cardiorespiratório, havendo possibilidade de efeito aditivo de barbitúricos e benzodiazepínicos.²⁷⁻³¹ De forma similar ao fenobarbital, a levomepromazina também atua induzindo a atividade de algumas isoformas do citocromo P450 nos hepatócitos, respectivamente CYP3A4 e CYP2D6.²⁵ Basicamente, estes fármacos podem reduzir a meia vida de outro e de si mesmos, consequentemente diminuindo sua eficácia.²⁶

A dipirona, apesar de disposta marginalmente pela análise de rede, possui potencial para interações medicamentosas relevantes. Ainda que amplamente utilizada como analgésico e antipirético, não é recomendada a utilização na gestação durante o segundo e terceiro trimestre por longos períodos de tempo, com o risco de reduzir o líquido amniótico, assim como sua utilização juntamente com outros AINES, como o ácido acetilsalicílico, pelo sinergismo na inibição da cicloxigenase-1, potencializando o efeito antiplaquetário e aumentando o risco de desconforto gastrointestinal.²⁸⁻²⁹⁻³⁰

Os suplementos de ferro foram relacionados a uma alta frequência de interações. O sulfato ferro é a primeira escolha para o tratamento da anemia ferropriva, evento que afeta cerca de 25% das gestações e se deve à expansão do volume de sangue e maior demanda de ferro para o metabolismo.³¹ Deficiência de ferro está associado a maior risco de parto prematuro, menor peso do neonato e morbidade materno-fetal.³² Os suplementos de ferro

quando administrados em concomitância com outros fármacos tem absorção e efetividade clínica diminuída. O principal mecanismo de interação do ferro se deve a formação de complexos quimicamente estáveis.³³ Metildopa, antimicrobianos como penicilinas, tetraciclina, quinolonas e tiroxina são exemplos de medicamentos que interagem formando complexos, causando desfechos clínicos significantes para as pacientes, como anemia, pior controle pressórico.³⁴⁻³⁵

Esse estudo tem relevância na prática clínica para diversos profissionais de saúde em geral, pois fornece informações a respeito de potencial de interações medicamentosas que ocorrem rotineiramente. Possibilita realização de uma farmacoterapia mais segura, elaborando ações voltadas ao uso seguro de medicamentos e de forma racional durante a gestação de alto risco. A incorporação do serviço de farmácia clínica se mostra fundamental para a monitorização terapêutica e realização efetiva do serviço de farmacovigilância.

O estudo apresentou como limitação, a coleta de dados ser realizada em uma única instituição, que pode vir a causar uma menor capacidade de generalização dos achados. Como perspectivas futuras são necessárias novas pesquisas que realizem o monitoramento das potenciais interações medicamentosas relevantes indicadas no nosso estudo, tendo em vista a escassez de trabalhos sobre o tema.

Conclusão

Em suma a ocorrência de IMP em gestantes de alto risco é elevada e relaciona-se à utilização de dipirona, levomepromazina, fenobarbital, metildopa e preparações de ferro. Clinicamente, estão relacionadas com um pior controle pressórico, anemia, efeitos anti muscarínicos e depressão do sistema nervoso central.

Importante destacar que as interações detectadas são potenciais, não implicando necessariamente em prejuízo à paciente ou impedindo sua prescrição. Contudo, tratam-se de informações relevantes para o seguimento farmacoterapêutico destas pacientes, uma vez que conhecer as IMP possibilita uma monitorização mais efetiva por parte do farmacêutico e demais profissionais da equipe de cuidado.

Referências

- 1 Holness N. High-Risk Pregnancy. *Nurs Clin North Am.* 2018;53(2):241-251. doi: 10.1016/j.cnur.2018.01.010.
- 2 Abumohsen H, Bustami B, Almusleh A, Yasin O, Farhoud A, Safarini O, Thabaleh A, Sukhon M, Nazzal Z, Damiri B. The Association Between High Hemoglobin Levels and Pregnancy Complications, Gestational Diabetes and Hypertension, Among Palestinian Women. *Cureus* 2021;13(10):e18840. doi: 10.7759/cureus.18840.
- 3 Webster LM, Conti-Ramsden F, Seed PT, Webb AJ, Nelson-Piercy C, Chappell LC. Impact of Antihypertensive Treatment on Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancy Complicated by Chronic Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5):e005526. doi: 10.1161/JAHA.117.005526.
- 4 Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol.* 2014;5(65):1-5. doi: 10.3389/fphar.2014.00065.
- 5 Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015;39(7):512-9. doi: 10.1053/j.semperi.2015.08.003.
- 6 Bérard A, Abbas-Chorfa F, Kassai B, Vial T, Nguyen KA, Sheehy O, Schott AM. The French Pregnancy Cohort: Medication use during pregnancy in the French population. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219095. doi: 10.1371/journal.pone.0219095.
- 7 Rayburn WF, Farmer KC. Off-label prescribing during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997; 24(3):471-8. doi: 10.1016/s0889-8545(05)70317-x.
- 8 Niu J, Straubinger RM, Mager DE. Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(6):1395-1406. doi: 10.1002/cpt.1434.
- 9 Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JI, Baysari MT. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(1):15-27. doi: 10.1007/s00228-017-2357-5.
- 10 Bucşa C, Farcaş A, Cazacu I, Leucuta D, Achimas-Cadariu A, Mogosan C, Bojita M. How many potential drug-drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? *Eur J Intern Med.* 2013;24(1):27-33. doi: 10.1016/j.ejim.2012.09.011.
- 11 Pessoa TL, Clemente Junior WS, Costa TX, Bezerra PK, Martins RR. Drug interactions in maternal intensive care: prevalence, risk factors, and potential risk medications. *einstein (São Paulo).* 2019;17(3):eAO4521. doi:10.31744/einstein_journal/2019AO4521.
- 12 Ferracini AC, Rodrigues AT, Visacri MB, Stahlschmidt R, Silva NMOD, Surita FG, Mazzola PG. Potential Drug Interactions and Drug Risk during Pregnancy and Breastfeeding: an Observational Study in a Women's Health Intensive Care Unit. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(6):258-264. doi: 10.1055/s-0037-1603680.
- 13 World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases (ICD-10)10th Revision [Internet]. Geneva, 2019 [acesso 21 dezembro 2021]. Disponível em: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
- 14 Tayebati SK, Nittari G, Mahdi SS, Ioannidis N, Sibilio F, Amenta F. Identification of World Health Organisation ship's medicine chest contents by Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification codes. *Int Marit Health* 2017;68:39-45. doi: 10.5603/IMH.2017.0007.
- 15 Hu Y. Efficient, high-quality force-directed graph drawing. *Math J.* 2005;10(1):37-71.
- 16 Batool K, Niazi MA. Towards a methodology for validation of centrality measures in complex networks. *PLoS One.* 2014;9(4):e90283. doi: 10.1371/journal.pone.0098379.
- 17 Peyriere H, Cassan S, Floutard E, Riviere S, Blayac JP, Hillaire-Buys D, Le Quellec A, Hansel S. Adverse drug events associated with hospital admission. *Ann Pharmacother.* 2003;37(1):5-11. doi: 10.1345/aph.1C126.
- 18 Moura CS, Acurcio FA, Belo NO. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharm Sci.* 2009;12(3):266-72. doi: 10.18433/j35c7z.
- 19 Bateman BT, Huybrechts KF. Drug-drug interactions in pregnancy: An important frontier for

- pharmacoepidemiology. *Pediatr Perina Epid*. 2020;35(2):194-5. doi: 10.1111/ppe.12733
- 20 Medina-Barajas F, Vázquez-Méndez E, Pérez-Guerrero EE, Sánchez-López VA, Hernández-Cañaverl II, Gabriel A RO, Huerta-Olvera SG. Pilot study: Evaluation of potential drug-drug interactions in hospitalized pediatric patients. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(3):279-289. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.11.006.
- 21 Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. *Eur J Intern Med*. 2008;19(6):413-20. doi: 10.1016/j.ejim.2007.12.002.
- 22 Zwart-van Rijkom JE, Uijtendaal EV, ten Berg MJ, van Solinge WW, Egberts AC. Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(2):187-93. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03443.x.
- 23 American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 95: anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2008;112(1):201-7. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181809c0d.
- 24 Hefner G, Hahn M, Hiemke C, Toto S, Wolff J, Roll SC, Klimke A. Pharmacodynamic Drug-Drug interactions of QT-prolonging drugs in hospitalized psychiatric patients. *J Neural Transm (Vienna)* 2021;128(2):243-252. doi:10.1007/s00702-020-02291-y.
- 25 Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit*. 2018;40(5):526-548. doi: 10.1097/FTD.0000000000000546.
- 26 Dathe K, Frank J, Padberg S, Hultsch S, Beck E, Schaefer C. Fetal adverse effects following NSAID or metamizole exposure in the 2nd and 3rd trimester: an evaluation of the German Embryotox cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):666. doi: 10.1186/s12884-022-04986-4.
- 27 Dahl SG, Hall H. Binding affinity of levomepromazine and two of its major metabolites of central dopamine and alpha-adrenergic receptors in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 1981;74(2):101-4. doi: 10.1007/BF00432672.
- 28 Lima TAM, Furini AAC, Atique TSC, Di Done P, Machado RLD, Godoy MF. Analysis of potential drug interactions and adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs among the elderly. *Revis Bras Geri Geron*. 2016;19(3):533-544. doi: 10.1590/1809-98232016019.150062.
- 29 Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, Saxena AK. Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol*. 2013;721(1-3):215-24. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.09.032.
- 30 Passwal M, Dahl SG, Refsum H. Anticholinergic and cardiodepressive effects of levomepromazine and two of its metabolites on isolated rat atria. *Euro J Pharmacol*. 1976;40(2):249-54. doi: 10.1016/0014-2999(76)90059-5.
- 31 Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1832-43. doi: 10.1056/NEJMra1401038.
- 32 Campbell NR, Hasinoff BB. Iron supplements: a common cause of drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;31(3):251-5. doi: 10.1111/j.1365-2125.1991.tb05525.x.
- 33 Campbell NR, Hasinoff BB, Stalts H, Rao B, Wong NC. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1992;117(12):1010-3. doi: 10.7326/0003-4819-117-12-1010.
- 34 de Oliveira-Filho AD, Vieira AES, da Silva RC, Neves SJF, Gama TAB, Lima RV, Oliveira WR, de Gonçalves Dias JM. Adverse drug reactions in high-risk pregnant women: A prospective study. *Saudi Pharm J*. 2017;25(7):1073-1077. doi: 10.1016/j.jsps.2017.01.005.
- 35 Obara K, Horiguchi S, Shimada T, Ikarashi T, Yamaki F, Matsuo K, Yoshio T, Tanaka Y. Characterization of binding of antipsychotics to muscarinic receptors using mouse cerebral cortex. *J Pharmacol Sci*. 2019;140(2):197-200. doi: 10.1016/j.jphs.2019.05.006.

