

Revista Saúde.Com

ISSN 1809-0761

<https://periodicos2.uesb.br/index.php/rsc>**AVALIAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS
PARA USO NA GESTAÇÃO EM DIFERENTES PAÍSES****EVALUATION OF DRUG CLASSIFICATION CRITERIA FOR
USE DURING PREGNANCY IN DIFFERENT COUNTRIES****Marília Calazans Lima Rocha, Beatriz Rocha Cuzzuol, Isadora de Souza Barcelos, Kelle Oliveira
Silva**

Universidade Federal da Bahia

Abstract

This study aims to describe the classification criteria of medicines for use during pregnancy in different countries and to approach the online research tools about drugs and their effects for mother and fetus. The research is classified as exploratory and descriptive with a qualitative approach. Countries were selected according to the availability and quality of the information found in scientific articles, websites and official documents. In America, the data from the United States, Canada, Brazil and Argentina were discussed. In Oceania, Australia and New Zealand have been discussed about. In Europe, Sweden, the United Kingdom and Germany were mentioned. Then Asia, speaking about Bangladesh, India, Indonesia, Maldives, Nepal, China and Japan, and, finally, Africa was approached talking about Cameroon and Angola. The main existing classifications in the world to evaluate the risks of drugs used by pregnant women are those of the United States, Australia and Sweden, which served as a model for other countries. In Canada, studies were identified that pointed to a new, but poorly documented, category of risk. A descriptive approach to the risks of drug use by pregnant women was reported in the United Kingdom. Studies in Germany also presented a descriptive information, a use of colors to determine the risks and a classification by group as well, which this last one is rarely reported. E-portals also were found facilitating the access to medicine package inserts, as well as information regarding the interaction of drugs in the maternal and fetal organism

Keywords: Pregnancy. Teratogens. Potentially Inappropriate Medication.

Resumo

Este estudo tem como objetivo descrever os critérios de classificação dos medicamentos para uso na gestação em diversos países e abordar as ferramentas de pesquisa online sobre os fármacos e seus efeitos para mãe e concepto. A pesquisa se classifica como exploratória e descritiva com abordagem qualitativa. Os países foram selecionados de acordo com a disponibilidade e qualidade de informações em artigos científicos, sites e documentos oficiais. Na América abordou-se dados dos Estados Unidos, Canadá, Brasil e Argentina. Na Oceania, discorreu-se sobre Austrália e Nova Zelândia. Na Europa, contemplou-se Suécia, Reino Unido e Alemanha. Depois, seguiu-se com Ásia, com informações sobre Bangladesh, Índia, Indonésia, Maldivas, Nepal, China e Japão e, por fim, abordou-se a África a partir de Camarões e Angola. Tem-se que as principais classificações existentes no mundo para avaliar os riscos dos medicamentos são as dos Estados Unidos, Austrália e Suécia, as quais serviram como modelo para outros países. No Canadá identificou-se estudos que apontaram uma nova categoria de risco, mas pouco documentada. Uma abordagem descritiva dos riscos em gestantes foi relatada no Reino Unido. Já estudos na Alemanha também apresentaram informações descritivas, além da utilização de cores para determinar os riscos e demonstraram uma classificação por grupo pouco relatada. Encontrou-se ainda portais eletrônicos com informações sobre os medicamentos, bem como a possibilidade de registrar seus efeitos.

Palavras-chave: Fármacos Teratogênicos. Medicamentos Potencialmente Inapropriados.

Introdução

A gestação é possibilitada pela ovulação, etapa do ciclo reprodutivo feminino, que permite que o óvulo, estimulado pelos hormônios luteinizante e folículo estimulante, seja liberado para as tubas uterinas e a partir de movimentos ciliares e peristalse da trompa, seja fecundado pelo espermatozóide, formando assim o zigoto, o que será posteriormente feto. A fase gestacional dura cerca de 40 semanas e além das influências hormonais envolve intensas transformações anatômicas, psicológicas e metabólicas.¹

É considerável destacar que no período gestacional pode surgir a necessidade de utilização de fármacos em razão do aparecimento de sintomas comuns da gestação, possíveis intercorrências, patologias, ou mesmo devido às condições médicas maternas prévias à concepção que exigem uso contínuo de medicamentos.² Em um estudo de coorte realizado nos Estados Unidos, relatou-se o uso de medicamentos, com exceção de vitaminas e vacinas, por cerca de 73,4% das 9.546 participantes, dessas 55,1% utilizaram no primeiro trimestre. A polifarmácia, que no estudo considerou uso de cinco ou mais medicamentos, correspondeu a uma taxa de 13,0%.³

Um outro estudo de coorte, realizado no Brasil, demonstrou que 84,7% (n = 924) das gestantes fizeram uso de medicamentos durante a gestação e 13% referiram automedicação, sendo que o primeiro trimestre foi marcado por uma incidência significativa de 75,5% das gestantes iniciando uma terapia medicamentosa.⁴

Contudo, é imprescindível compreender que o corpo da mãe passa por alterações fisiológicas esperadas como o aumento do volume plasmático, da taxa de filtração glomerular, do débito cardíaco e diminuição da concentração de albumina do plasma e das proteínas totais.¹ Sendo assim, o reconhecimento dessas alterações é indispensável para a escolha ou troca da droga, ajuste de doses e tempo de uso de medicamentos, pois as alterações no organismo materno influenciam na farmacocinética e na farmacodinâmica dos medicamentos.⁵

Dessa maneira, o medicamento, ao ser administrado, pode desencadear efeitos para o feto, como os teratogênicos que podem alterar uma estrutura ou função, a exemplo de defeitos do tubo neural, anormalidades cardíacas congênitas, fenda labial ou palatina. Além disso, existem as repercussões adversas no feto como

abstinência após o nascimento, alterações eletrolíticas, ocasionadas principalmente por opióides, antidepressivos e antipsicóticos. Outros impactos dos medicamentos na gestação podem cursar com parto prematuro, aborto e até a morte do feto.⁶ Ademais, é relevante entender e adaptar o plano terapêutico farmacológico de acordo com as necessidades, de forma que os benefícios superem os riscos materno e fetal.²

Sendo assim, foram criados critérios de classificação de medicamentos inapropriados na gestação, fundamentados em estudos com animais e/ou humanos, os quais têm o objetivo de evidenciar os riscos em relação à exposição a fármacos nessa fase da vida. Esses modelos também foram elaborados no intuito de ajudar na escolha do medicamento mais adequado para cada caso, de forma a evitar a administração de fármacos que desencadeiam efeitos que impactam na saúde embriofetal e materna, além de contribuir com o ajuste de doses de drogas já utilizadas anteriormente à concepção.⁶

Diante desse contexto, é fundamental ressaltar a carência de trabalhos publicados que descrevem as classificações dos medicamentos conforme o risco, de políticas públicas que visem a segurança materna e fetal e de um critério único de classificação de medicamentos durante a gestação com a compilação de dados mundiais, garantindo assim informações precisas para o profissional de saúde e paciente.

Portanto, o objetivo deste estudo é descrever os critérios de classificação dos medicamentos na gestação em diferentes países, analisando as informações de *sites* oficiais e artigos científicos, bem como apresentar as principais ferramentas *online* disponíveis para pesquisa sobre fármacos e seus efeitos nesse período nos países em estudo.

Metodologia

Em termos de objetivos, a pesquisa se classifica como exploratória e descritiva com abordagem qualitativa, uma vez que tem como foco levantar informações sobre as classificações dos medicamentos em diferentes países, de forma a mostrar um panorama mundial, a partir da análise e interpretação dos dados, elaborada por meio de uma pesquisa bibliográfica e documental, a partir da análise de textos identificados em bancos de dados científicos e informações disponibilizadas pelos governos e agências de saúde pública em seus respectivos *sites*, contemplando os principais critérios e consensos de classificação de medicamentos destinados às gestantes utilizados em cada

continente. Como critério de inclusão, os países foram selecionados de acordo com a disponibilidade e qualidade de informações em *sites* e documentos oficiais.

Além do mais, foram realizadas buscas por artigos nas bases de dados SciELO, LILACS e PubMed no período de setembro de 2021, utilizando-se descritores em inglês validados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “pregnancy”, “treatment”, “pharmac”, “criteria”, “safety”, “classification”. Após leitura dos títulos e resumos, foram excluídos os estudos que não abordavam os critérios de classificação dos medicamentos e a quantidade de artigos restantes contemplando o tema foi irrelevante. Posteriormente, realizou-se a leitura de todo o conteúdo e, em seguida, as informações foram analisadas.

Resultados e Discussão

Os países foram agrupados nos seus respectivos continentes de acordo com as informações encontradas. Na América abordou-se dados dos Estados Unidos, Canadá, Brasil e Argentina. Na Oceania, discorreu-se sobre a Austrália e brevemente sobre a Nova Zelândia. Na Europa, foram contemplados Suécia, Reino Unido e Alemanha. Depois, seguiu-se com Ásia,

registrando-se informações sobre Bangladesh, Índia, Indonésia, Maldivas, Nepal, China e Japão e por fim, abordou-se a África a partir dos países Camarões e Angola.

América

Nos Estados Unidos, os medicamentos são regulamentados por uma agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos, a *Food and Drug Administration* (FDA). Neste órgão, uma equipe do centro de avaliação e pesquisa qualifica os efeitos da droga e seus benefícios em relação aos riscos.⁷

Em 1979, a FDA aprovou o primeiro critério de classificação de medicamentos para gestantes e lactantes do país. O sistema de categorização baseou-se em estudos com mulheres grávidas e/ou animais e atribuiu as letras A, B, C, D e X aos medicamentos para designar os riscos do seu uso para o feto,⁴ como representado no Quadro 1. Contudo, ao longo dos anos, a identificação por letras foi considerada limitada por não detalhar os efeitos da droga e pelas controvérsias na prescrição, pois os profissionais muitas vezes eram induzidos a escolherem um medicamento de categoria inferior, desconsiderando outros fatores singulares e inerentes a cada paciente.⁸

QUADRO 1 - CRITÉRIOS DA FDA PARA AVALIAÇÃO DE RISCO DOS MEDICAMENTOS NA GRAVIDEZ - 1979

Classificação	Descrição
Categoria A	Estudos controlados em gestantes não demonstraram riscos para o feto no primeiro trimestre.
Categoria B	Estudos em animais não apresentaram riscos teratogênicos e não há estudos controlados realizados em gestantes.
Categoria C	Estudos em animais apresentaram efeito adverso no feto e não há estudos bem controlados em humanos, porém benefícios relevantes podem justificar o uso do fármaco em gestantes, apesar dos riscos.
Categoria D	Estudos em humanos apresentaram risco fetal baseado em dados de efeito adverso, mas benefícios relevantes podem justificar o uso do fármaco em gestantes, apesar dos riscos.
Categoria X	Estudos em animais ou humanos apresentaram anormalidades fetais e/ou efeito adverso e os riscos no uso da droga em gestantes superam os benefícios.

Fonte: Próprios Autores

Em meados de 2015, a categorização por letras foi reformulada a partir da “Regra de Rotulagem de Gravidez e Lactação”. A FDA alterou seus regulamentos e recomendou informações mais completas para as bulas dos medicamentos, em especial na seção “Gravidez e Amamentação”. As modificações deveriam abranger um resumo com descrição pertinente dos riscos, as considerações clínicas e dados de estudos em humanos e animais, além disso, uma nova subseção, “Mulheres e Homens com Potencial Reprodutivo”, deveria ser incluída e abordar a necessidade de teste de gravidez antes do uso do medicamento, interferência deste na contracepção e infertilidade. Ademais, o órgão instituiu a retirada da categorização em letras e estabeleceu prazos para as indústrias farmacêuticas reformularem as rotulagens. Medicamentos aprovados a partir de 2001 e anteriormente à nova regra, deveriam ser alterados até 2020, já os produtos recém aprovados, deveriam a partir de junho de 2015, utilizar a norma mais recente.⁹

Na página *on-line* da FDA, há a subseção “Informações de registro para mulheres grávidas”, que dispõe da lista de registros, onde é possível pesquisar o medicamento e obter informações do *site* e telefone do patrocinador ou pesquisador. A usuária será direcionada a se inscrever em um registro de exposição, caso esteja em uso de terapia medicamentosa ou de produtos biológicos.¹⁰ Desse modo, a mulher pode apontar os possíveis efeitos sentidos e contribuir com novos resultados.

A FDA disponibiliza na mesma subseção um *link* de acesso para o banco de dados dos Guias de Medicação, o qual possui uma relação de mais de mil drogas com suas respectivas bulas. Outras informações estão disponíveis no banco de dados *DailyMed* que tem um arquivo com cerca de 20.000 medicamentos. Existe também uma Organização de Especialistas em Informação Teratológica que compõem a maior rede de informações do país, *MotherToBaby*, que pode esclarecer dúvidas sobre a administração de medicamentos, os riscos de exposição à droga no período gestacional ou durante a amamentação. Outros recursos estão disponíveis no *site* da FDA direcionados a profissionais de saúde como lista de registros de medicamentos e materiais gratuitos para compartilhamento com os pacientes.¹⁰

No Canadá, os estudos relativos às categorias de risco de medicamentos em gestantes são escassos e pouco disponíveis nas bases de dados canadenses. Por muito tempo

empregou-se a avaliação de risco preconizada pela FDA, segundo o sistema de classificação A, B, C, D e X. Mas, conforme Law e colaboradores,¹¹ essa especificação não é adequada para se analisar os reais benefícios e riscos.

Um estudo canadense de coorte retrospectiva conduzido por Leong e colaboradores¹² utilizou uma nova categoria denominada *Briggs* (Anexo A), descrita no livro “*Drugs in Pregnancy and Lactation*”. Esta é uma classificação alternativa de risco, que tem a finalidade de auxiliar os prescritores na escolha do medicamento mais apropriado para cada gestante, de acordo com o trimestre gestacional. Trata-se de uma categoria que possui 17 divisões, que especifica se o medicamento tem estudos em humanos ou animais, caracteriza o risco em baixo, moderado ou alto e de acordo com o trimestre gestacional, além de conter as contraindicações. Essa classificação tem respaldo clínico e científico, mas ainda é pouco explorada em pesquisas. Por isso, a categoria mais aplicada no Canadá segue os padrões antigos da FDA.

Pela falta de informações disponíveis, recursos adicionais são necessários para avaliar os efeitos dos medicamentos. Dessa forma, desde 1985, a plataforma *Motherisk* foi responsável por transmitir informações confiáveis, baseadas em evidências, para a população canadense sobre os riscos maternos-fetais causados pelo uso de medicamentos. Porém, em 2019, essa fonte de informações encerrou suas atividades, que consistiam em assistência ao público por via telefônica e em pesquisas sobre a segurança dos medicamentos em gestantes e lactantes. Esse fechamento, deixou lacunas e incertezas quanto a administração dos medicamentos. Por isso, a população canadense baseia-se em programas de outros países, como *MotherToBaby*, *Best Use of Medicines in Pregnancy* (BUMPS) e *Drugs and Lactation Database* (LactMed).¹³ Segundo a diretora da *MotherToBaby* nos Estados Unidos, ligações realizadas do Canadá aumentaram muito após o desligamento da *Motherisk*.¹⁴

No início de 2021, foi anunciada uma nova plataforma nacional para rastrear a segurança dos medicamentos, a *Canadian Mother-Child Cohort* (CAMCCO), apoiada pela Agência de Saúde Pública do Canadá (*Public Health Agency of Canada* - PHAC). Esse banco de dados, compreenderá informações de várias províncias canadenses a respeito do uso de medicamentos na gravidez, sobretudo, resultados longitudinais de pesquisas com aproximadamente 3,4 milhões de gestações e 3

milhões de crianças. A partir disso, será possível viabilizar dados consistentes para o planejamento de políticas e programas voltados para o público-alvo e assim, diminuir o déficit nessa área da saúde.¹⁵

No Brasil, o órgão regulador dos medicamentos é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que permite a comercialização de medicamentos e vacinas. As normas para aprimoramento do conteúdo presente nas bulas dos fármacos sofreram poucas alterações ao longo dos anos. A Resolução vigente, RDC Nº 47 de 2009 com modificações em 2010, estabelece a indicação da categoria de risco na gravidez nas seções de “Advertências e Precauções” e de “Contraindicações” nas bulas. Essa categoria referida baseia-se na antiga classificação da FDA, que utiliza as letras A, B, C, D e X para determinar os riscos.¹⁶

A ANVISA dispõe em seu endereço eletrônico o “Bulário”, sistema que engloba as bulas dos medicamentos para consulta pública. As informações que contém na bula são atualizadas conforme novos estudos sejam feitos. No portal da ANVISA também são publicados alertas de farmacovigilância e informações sobre a segurança dos medicamentos disponíveis no Brasil.¹⁷

A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) elaborou um Manual de Drogas na Gravidez com a proposta de ser um guia prático para contribuir na escolha da terapia medicamentosa. Este documento apresenta 357 medicamentos dispostos em ordem alfabética, com informações sobre sua classe, categoria de risco segundo FDA, posologia, indicações, contraindicações, efeitos adversos, interações medicamentosas, efeitos na gravidez e amamentação.¹⁸

Existem outros meios que contribuem com informações e são essenciais para notificar o uso de medicamentos na gestação e seus eventos adversos. O VigiMed é um sistema associado à ANVISA, que foi implantado em 2018, no qual registram-se problemas durante o tratamento medicamentoso e a notificação é enviada para o banco de dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), *VigiLyse*, a fim de contribuir com novos estudos.¹⁹

Em 1990, foi implantado no Rio Grande do Sul o Serviço de Informação sobre Agentes Teratogênicos (SIAT) que se difundiu para mais estados, como Bahia, Fortaleza, Rio de Janeiro e São Paulo. Esse programa pesquisa os impactos causados por agentes químicos, físicos e biológicos em gestantes e no conceito, permite

o registro de informações em um banco de dados e atua na prevenção de efeitos congênitos. O serviço está disponível gratuitamente para a população, profissionais de saúde e pesquisadores, os quais podem entrar em contato via telefônica, fax e e-mail para dúvidas, esclarecimentos, consultas ou registros de efeitos²⁰.

Na Argentina, as fontes oficiais não dispõem de dados sobre a existência de um sistema de categorização de risco de fármacos na gravidez. No entanto, estudos realizados acerca do tema relataram que as classificações mais utilizadas são as da FDA e a classificação australiana.^{21,22,23} Algumas instituições médicas e farmacêuticas, como o portal do Colégio de Farmacêuticos de Tucumán, na Argentina, apontam a FDA como referência no uso de medicamentos na gestação.²⁴ O *site* oficial da FDA expressa também um acordo de confidencialidade com a Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica (ANMAT) da República da Argentina, que estabelece uma estrutura legal para a agência dos Estados Unidos compartilhar informações não públicas em países estrangeiros, como parte da aplicação de atividades regulatórias, que se estendem para o uso e aprovação de medicamentos.²⁵ Nessa perspectiva, esses dados apontam para o uso majoritário da categorização da FDA na Argentina, para a prescrição de fármacos na gestação.

De um modo geral, na América Latina, segundo um estudo conduzido por Morgado²⁶, mesmo com a iniciativa de harmonizar as regulamentações farmacológicas por parte de algumas organizações, como o Mercosul e a Organização Pan-Americana da Saúde, não existe um órgão que regulamente o uso de medicamentos de forma conjunta. A sistematização é prejudicada por abarcar uma quantidade significativa de países com seus respectivos sistemas regulatórios, políticas e produtos de saúde, além dos fatores históricos e econômicos inerentes a cada um. Reitera-se, no entanto, que as organizações podem fazer recomendações, mas não possuem o poder de impor regras como uma agência do governo.

Oceania

A Austrália especifica os riscos dos medicamentos segundo a *Therapeutic Goods Administration* (TGA), agência governamental que faz parte do Departamento de Saúde do Governo do país. A categorização da TGA é baseada no potencial dos medicamentos de causarem malformações congênitas, efeitos

adversos ao nascimento e problemas pós-natais. Vale ressaltar que se aplica apenas para tratamentos indicados em doses terapêuticas por profissionais da saúde. Essa classificação também é utilizada pela Nova Zelândia.²⁷

A categorização divide-se em A, B1, B2, B3, C, D e X e apesar de ser alfabética, não é hierárquica, conforme descrito no Quadro 2. Ou seja, medicamentos classificados como C não

necessariamente são de maior risco do que um medicamento classificado como B2.^{28,29} Por isso, é importante considerar outras variáveis que influenciam na toxicidade fetal de medicamentos de uma mesma categoria, a fim de evitar interpretações errôneas e consequentemente decisões clínicas *equivocadas*.^{28,29,30,31}

QUADRO 2 - CRITÉRIOS DA TGA PARA AVALIAÇÃO DE RISCO DOS MEDICAMENTOS NA GRAVIDEZ

Classificação	Descrição
Categoria A	Medicamentos utilizados por muitas mulheres grávidas e em idade fértil, sem comprovação do aumento da frequência de malformações congênitas ou outros efeitos nocivos para o feto.
Categoria B1	Medicamentos utilizados por um número limitado de mulheres grávidas e em idade fértil, sem comprovação do aumento da frequência de malformações congênitas ou outros efeitos nocivos para o feto.
Categoria B2	Medicamentos utilizados por um número limitado de mulheres grávidas e em idade fértil, sem comprovação do aumento da frequência de malformações congênitas ou outros efeitos nocivos para o feto. Estudos em animais estão inadequados ou em falta, mas a informação disponível não mostra evidência de dano fetal.
Categoria B3	Medicamentos utilizados por um número limitado de mulheres grávidas e em idade fértil, sem comprovação do aumento da frequência de malformações congênitas ou outros efeitos nocivos para o feto. Estudos em animais mostraram aumento de dano fetal, mas a sua significância foi considerada incerta em humanos.
Categoria C	Medicamentos que devido às suas propriedades farmacológicas, podem ser suspeitas de causar efeitos danosos ao feto, sem causar malformações. Esses efeitos podem ser reversíveis.
Categoria D	Medicamentos que causaram ou são suspeitos de terem causado malformações fetais ou danos irreversíveis. Esses medicamentos também podem apresentar efeitos farmacológicos adversos.
Categoria X	Medicamentos que apresentam alto risco de causarem danos fetais permanentes e não devem ser utilizados na gravidez ou na possibilidade de engravidar.

Fonte: Próprios Autores

Essa classificação considera a qualidade e a quantidade de informações disponíveis, sendo que a maioria dos medicamentos é classificada como B e C devido aos dados faltantes ou inadequados e testes realizados apenas em animais. A TGA também demonstra que a exposição medicamentosa nos primeiros trimestres da gestação está associada ao maior risco de malformação congênita. No entanto, sua categorização não indica qual estágio do desenvolvimento fetal pode ser prejudicado, nem inclui o trimestre da gravidez.²⁷

A categorização da TGA não especifica o risco do uso do mesmo medicamento para contextos clínicos distintos, que podem ter via de administração e/ou doses diferentes, como no caso de mulheres que tomam gabapentina para síndrome das pernas inquietas e outras que tomam para tratamento de epilepsia, o que pode enquadrar a droga em duas categorias, por exemplo. Como também podem existir fármacos numa mesma categoria, apresentando riscos diferentes, como o valproato e a paroxetina, ambos na categoria D. Contudo, valproato é associado com maior risco de malformações congênitas e sequelas do neurodesenvolvimento, enquanto a paroxetina está associada com aumento leve do risco de defeitos cardíacos.²⁹

Na prática clínica, o uso de medicamentos na gravidez ainda levanta muitas preocupações sobre o seu potencial impacto, mesmo sendo considerados seguros e não teratogênicos em sua maioria.²⁸ Na Austrália, a base de dados “*Prescribing Medicines in Pregnancy*” do TGA é utilizada como principal referência clínica para profissionais da saúde. Disponível no *site* oficial do TGA, é possível buscar medicamentos por nome, classificação e categorização. Essa base de dados utiliza o critério convencional por letras, e permite ao profissional avaliar rapidamente o risco e a

segurança dos medicamentos durante a gravidez.²⁷

No ano de 2015, o guia de prescrição de medicamentos destinado a profissionais de saúde australianos, o *Australian Medicines Handbook (AMH)*, adicionou em suas monografias descrições narrativas e removeu as categorias alfabéticas, impondo maior responsabilidade aos profissionais de saúde no momento de prescrever medicamentos às gestantes.³²

Ainda assim, estudos demonstraram que a categorização alfabética de risco é fundamental na tomada de decisão da prescrição medicamentosa mas deve-se ter cuidado ao prescrever pois pode-se superestimar o potencial teratogênico limitando a escolha de medicamentos ou recomendando apenas a categoria A, fator que prejudica a evolução clínica de muitos pacientes.²⁸

Europa

A Suécia implementou em 1978 o primeiro sistema do mundo de classificação de risco dos medicamentos, denominado *Farmaceutiska Specialiteter i Sverige (FASS)*. Esse sistema caracteriza-se pela utilização das letras A, B1, B2, B3, C e D, sendo determinada apenas uma categoria por medicamento, além de basear-se em dados clínicos e estudos em animais.⁹

Na FASS, a categoria A representa o medicamento mais apropriado para uso por gestantes, os subgrupos B1, B2 e B3 refletem o resultado de estudos em animais, já as categorias C e D referem-se a fármacos que podem desencadear maiores ou potenciais riscos para o feto.³³ No Quadro 3 essas informações são melhor detalhadas.

QUADRO 3 - CRITÉRIOS DA FASS PARA AVALIAÇÃO DE RISCO DOS MEDICAMENTOS NA GRAVIDEZ

Classificação	Descrição
Categoria A	Medicamentos que estão disponíveis há muito tempo; Medicamentos que, devido, à sua faixa de indicação têm sido tomados por muitas mulheres grávidas e em idade fértil; Medicamentos que foram realizados exames retrospectivos e prospectivos satisfatórios em gestantes.
Categoria B1	Estudos não apresentaram aumento na incidência de defeitos congênitos ou outros efeitos adversos no período gestacional.
Categoria B2	Estudos deficientes ou inexistentes, sendo que os dados disponíveis não fornecem evidências de um aumento da incidência de defeitos congênitos ou outros efeitos adversos no período gestacional.
Categoria B3	Evidências de um aumento na incidência de defeitos congênitos ou outros efeitos prejudiciais no processo reprodutivo, mas a sua significância foi considerada incerta em humanos.
Categoria C	Medicamentos que pela experiência clínica, revelam potencial risco ao feto e/ou recém-nascido sem apresentar malformação direta; Experimentos em animais demonstraram aumento da incidência de defeitos congênitos ou outros efeitos adversos no processo reprodutivo, mas a sua significância foi considerada incerta em humanos.
Categoria D	Medicamentos que quando administrados em humanos podem desencadear efeitos teratogênicos ou efeitos adversos fetais.

Fonte: Próprios Autores

Os dados dos medicamentos da FASS, tais como indicação, níveis de toxicologia reprodutiva, efeitos e riscos materno-fetais e outros, estão disponibilizados para a população via plataforma *online* e fundamentam-se em resumos e folhetos informativos de fármacos aprovados pela Agência de Produtos Médicos (*Läkemedelsverket* - LV) ou pela Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency* - EMA).³⁴ A LV é uma autoridade administrativa estatal sueca que tem a função de aprovar e fiscalizar os fármacos e outros produtos. Enquanto a EMA, é uma agência com atribuições similares à LV quanto à farmacovigilância, mas com atuação na União Europeia.³⁵

No Reino Unido, não foi possível identificar se existe uma categorização de risco de medicamentos na gravidez a partir das pesquisas realizadas nas bases de dados. No entanto, as buscas apontaram para o *NICE British National Formulary* (BNF), um catálogo utilizado no Reino Unido e em outros territórios britânicos. Apesar dessa informação, não foi possível acessá-lo, uma vez que o *site* é disponível apenas para usuários dessas regiões.³⁶

Outra plataforma utilizada é o *site* "*Bumps - best use of medicines in pregnancy*", o qual possui folhetos online produzidos pelo Serviço de Informação de Teratologia do Reino Unido - UKTIS. Nesse sistema é possível pesquisar os medicamentos e obter informações sobre o uso, riscos de acordo com o trimestre da gestação e possíveis malformações congênitas.³⁷ Esses elementos, todavia, são mais direcionados ao paciente. Também foi encontrada outra plataforma chamada *TOXBASE*, um banco de dados de toxicologia clínica que inclui revisões científicas direcionadas a profissionais da saúde do Reino Unido, os quais possuem acesso exclusivo ao material.³⁸

Na Alemanha, as pesquisas realizadas acerca de uma possível classificação de medicamentos apontaram que, segundo a *Rote List*, farmacopeia oficial alemã, existe uma categoria que caracteriza os medicamentos em grupos de 1 a 11, podendo haver mais de um grupo para o mesmo medicamento, porém não foram encontrados dados que discorram sobre cada grupo.³⁹ Ademais, estudos sobre o uso de medicamentos na gravidez, como o trabalho de Dathe e Schaefer,⁴⁰ demonstraram que em Berlim existe o Instituto de Farmacovigilância para Embriotoxicologia, *Embryotox*, que desde 1988 realiza avaliação dos efeitos colaterais e aconselhamento sobre a tolerância e segurança dos medicamentos.

Em sua plataforma *online a Embryotox* reúne informações a respeito de mais de 400 medicamentos de forma descritiva, como também utiliza um sistema de três cores denominado "semáforo" para estratificar os riscos. A cor vermelha indica medicamentos com teratogenicidade e fetotoxicidade graves; a cor cinza engloba os medicamentos que não demonstraram riscos teratogênicos significativos, ou que os resultados dos estudos foram insuficientes ou contraditórios; já a cor verde, compreende uma droga de escolha para a indicação de tratamento específico, cujo uso na gravidez não demonstrou potencial embriotóxico ou fetotóxico significativo. No entanto, isso não implica na utilização inofensiva e segura, devendo-se avaliar os riscos e os benefícios. Assim, a classificação por cores refere-se apenas ao uso em doses terapêuticas e não substitui a utilização de informações mais detalhadas, logo não deve ser empregada como única alternativa na prática clínica.⁴¹

Ásia

Em Bangladesh, a Diretoria Geral de Administração de Medicamentos - DGDA é a autoridade reguladora de medicamentos do país, estando sob responsabilidade do Ministério da Saúde e Bem-estar da Família do Governo da República Popular.⁴²

No *site* oficial da DGDA é possível encontrar todos os medicamentos registrados em uma base de dados que compila desde os alopáticos, vacinas e imunoglobulinas a homeopáticos, bioquímicos e aqueles usados na ayurveda e na medicina unani.⁴² Apesar de ser um *site* com muitos dados, não há nenhuma seção que aborda o uso racional de medicamentos durante a gestação, havendo apenas uma série de arquivos sobre drogas específicas e suas contra-indicações, onde podem ser encontradas informações sobre a gestação e a lactação.

Na Índia, a autoridade reguladora nacional é a Organização Central de Controle de Padrões de Medicamentos - CDSCO, a qual é subordinada à Diretoria Geral de Serviços de Saúde e ao Ministério da Saúde e Bem-Estar Familiar. Esse órgão é responsável pela aprovação e padronização de medicamentos, realização de ensaios clínicos, controle de qualidade de medicamentos importados e concessão de licenças a categorias de drogas críticas, como sangue e produtos sanguíneos, fluidos intravenosos, vacinas e soros.⁴³ Do mesmo modo que em Bangladesh, o sistema regulatório indiano também não traz em seu *site*

oficial nenhum tópico específico sobre a regulação do uso de medicamentos durante a gestação. Não foi encontrado qualquer critério norteador sobre essa temática.

Na Indonésia, o órgão governamental que supervisiona os medicamentos e alimentos é a Agência Nacional de Controle de Medicamentos e Alimentos - NADFC. Em seu *site*, é possível verificar uma lista de todos os medicamentos autorizados para a venda e consumo no território nacional, havendo ainda uma aba para busca, que possui o nome do produto, via de administração, forma farmacêutica e composto ativo.⁴⁴

Apesar do *site* não trazer informações acerca do uso de medicamentos utilizados na gravidez, existe um documento oficial desenvolvido pelo órgão, cuja última edição foi publicada em 2014, que aborda esse assunto. Trata-se do Livro Nacional de Informações sobre Medicamentos da Indonésia (IONI), que contém dados padronizados sobre os fármacos que circulam no país. Em seus Apêndices 4 e 5 consta uma lista de fármacos a serem evitados ou usados com cautela durante a gestação e a amamentação. Apesar de ser um livro físico, no *site* do Centro Nacional de Informações sobre Drogas (*Pusat Informasi Obat Nasional* - PIO Nas) há um local onde se pode inserir o nome do medicamento e pesquisar sobre a segurança de seu uso durante esse período.⁴⁴

Nas Maldivas, a regulação das drogas fica a cargo da Autoridade de Alimentos e Medicamentos das Maldivas, subordinada ao Ministério da Saúde Nacional. Há um documento intitulado “Lista de Medicamentos Essenciais”, publicado por esse órgão, em setembro de 2021, que traz uma lista dos fármacos usados no país, categorizados quanto à forma farmacêutica, a via de administração e a classe terapêutica. No entanto, tais drogas não são classificadas quanto à segurança do uso na gestação.⁴⁵

No Nepal, o Departamento de Administração de Medicamentos é responsável pela regulação das drogas e está associado ao Ministério da Saúde. O *site* oficial do órgão possui uma seção para a busca de informações acerca dos medicamentos registrados, mas esse registro é composto apenas pelo nome do fármaco, composição, tipo, composto ativo e algumas observações, não havendo nenhum tipo de classificação quanto a seu risco na gravidez e/ou amamentação.⁴⁶ Assim como nas Maldivas, o órgão nepalês publicou uma lista de medicamentos essenciais, no ano de 2016, porém também não constam informações relacionadas à gestação.⁴⁷

Na China, os órgãos reguladores de medicamentos mudaram constantemente nos últimos anos, sendo atualmente representados pela *China Food and Drug Administration* (CFDA). Desde 2013, esse órgão integra as responsabilidades do Escritório de Segurança Alimentar e Medicamentosa, zelando sobre a administração desses compostos.⁴⁸

Nos rótulos e bulas dos medicamentos chineses são descritos itens como nome da droga, ingredientes, indicações, dosagens, reações adversas, precauções, contraindicações e um tópico sobre mulheres grávidas e lactantes.⁴⁸ Apesar de não existirem diretrizes oficiais que abordam o uso de medicamentos na gravidez,⁴⁹ nos fármacos registrados há uma seção sobre a influência de cada medicamento nos períodos de gestação, parto e lactação, indicando se a droga pode ser utilizada e quais são os cuidados quanto ao seu uso. Nesse item também é declarada a ausência de referências confiáveis ou de experimentos para a população em questão.⁴⁸

No Japão, por sua vez, a farmacovigilância fica a cargo da Agência de Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos, que tem a função de promover medidas de segurança desde a fase de desenvolvimento até a de comercialização de novos medicamentos.⁵⁰ Na página da *internet* da agência está disponível o “Guia de medicamentos do paciente”, no qual é possível acessar, a partir do nome genérico ou comercial, documentos relacionados ao medicamento, como folheto informativo, avisos sobre o uso adequado, podendo pesquisar ainda a eficácia, precauções de uso, contraindicações e cuidados ao associá-lo. Além do mais, pode-se registrar os efeitos colaterais após o uso de algum fármaco, a fim de promover melhorias na segurança desse tipo de produto.⁵¹

O Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar do Japão criou em 2005 o “Centro de Informações sobre Medicamentos na Gravidez” que fornece atendimento presencial em Tóquio e possui 46 instituições médicas cooperantes em todo o país. No *site* desse projeto, a marcação de consulta é estimulada em casos de dúvidas sobre uso de fármacos na gestação, podendo ser via telefônica ou presencial.⁵² Existe também um livro de padrões farmacêuticos estabelecido pelo Ministério da Saúde, avaliado e revisado periodicamente por comitês especializados. A última edição foi a 18ª, publicada em 07 de junho de 2021, estando disponível somente em japonês. Esse documento estabelece requisitos de qualidade e segurança para os fármacos.⁵³

África

Na África a Farmacovigilância é bem diversificada no continente, alguns países têm agências atuantes, outros países os sistemas são pouco ou quase inexistentes, o que dificulta a monitorização sobre eficácia, qualidade e efeitos dos fármacos. Esse cenário implica no acesso da população a medicamentos seguros e, conseqüentemente, impacta na abordagem terapêutica de condições que requerem tratamento.⁵⁴

O uso de medicamentos por gestantes africanas como analgésicos, antianêmicos, antimaláricos e antibióticos aumentou nos últimos anos. Essas circunstâncias estimularam reflexões sobre melhorias na assistência, bem como, a necessidade de estabelecer critérios de risco e ampliar a disseminação de informações para que os efeitos da droga sobre mãe e feto sejam ao máximo evitados. Geralmente, a categoria utilizada pelos estudos para definir o risco da droga em gestantes é a versão antiga da FDA que utiliza as letras A, B, C, D ou X. Em países, a exemplo de Camarões, não existem normas sistematizadas para se prescrever um medicamento e a automedicação é significativa, o que propicia gestantes a estarem vulneráveis aos efeitos teratogênicos.⁵⁵

Em Angola, a assistência à saúde da mulher passou a ser priorizada na década de 70, quando o país tornou-se independente de Portugal. Nessa época, Angola fez aliança com a Suécia e desenvolveram o Programa de Saúde Reprodutiva. Em 1995, na capital Luanda, foi criada uma política pública de saúde, ampliada para outras regiões do país após 5 anos. Ademais, o governo de Angola implementou um Plano Nacional de Desenvolvimento Sanitário visando melhorias, entre os anos 2012 e 2025, como a diminuição da mortalidade materna e neonatal, que possui índices bastante elevados a nível mundial, além da promoção da segurança de medicamentos utilizados no período reprodutivo. Mesmo com esses projetos, o serviço de saúde é precário e milhões de mães e filhos morrem diariamente, muitas vezes por motivos evitáveis.⁵⁶

As pesquisas no país são escassas, o que prejudica abordagens mais consistentes e elaboração de projetos destinados a essa população.⁵⁵ O governo de Angola em 2021, criou a Agência Reguladora de Medicamentos e Tecnologias de Saúde (ARMED) para tornar mais rigorosa e efetiva a produção, fiscalização e qualidade dos medicamentos essenciais, além do controle dos preços, permitindo melhor acesso

pela população e diminuindo os índices de morbimortalidade.⁵⁷

Considerações finais

Constatou-se que as principais categorias existentes no mundo para avaliar os riscos dos medicamentos utilizados por gestantes são a dos Estados Unidos, a da Austrália e a da Suécia, as quais se difundiram para diversos países como Canadá, Brasil, Argentina e Nova Zelândia. Tais categorias ao serem formuladas utilizaram as letras para designar os riscos, mas apresentam diferenças importantes.

Os Estados Unidos substituíram o critério das letras priorizando um modelo mais descritivo; a classificação da Austrália não é hierárquica e designa mais de uma categoria por medicamento, a depender da patologia, da dose ou da via de administração; já a Suécia não possui a categoria X e, assim como o modelo antigo dos Estados Unidos, estabelece apenas uma categoria para cada medicamento. Percebeu-se ainda que outras categorias de classificação de risco foram criadas ao longo dos anos mas pouco disseminadas, estudadas ou entraram em desuso, como a categoria *Briggs* no Canadá, a classificação por grupo de 1 a 11 e a por cores na Alemanha. Ademais, a Alemanha e o Reino Unido adotaram sistemas descritivos.

Além disso, informações sobre a categorização dos medicamentos em continentes como Ásia e África são escassas. Entretanto, em todos os continentes, com exceção da África, possuem serviços eletrônicos que dispõem de informações dos medicamentos, a fim de corroborar com a escolha terapêutica e evitar efeitos potenciais no desenvolvimento embrionário e fetal.

Nesse sentido, seria interessante, uma classificação regional ou mesmo internacional que permitisse maior uniformidade nos dados e uma classificação única, garantindo escolhas medicamentosas seguras. Torna-se indispensável, portanto, estabelecer um critério de fácil entendimento, que ajude tanto o profissional de saúde quanto o paciente na escolha terapêutica, para que se previna efeitos adversos e teratogênicos, além de contribuir com a diminuição da mortalidade neonatal e materna e redução de custos para a saúde pública.

Referências

1. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG, et

- al. Ginecologia de Williams. 2ª. Ed. Porto Alegre: McGraw-Hill Artmed; 2016.
2. Andrade AM, Ramalho AA, Opitz SP, Martins FA, Koifman RJ. Farmacocinética e mecanismos de teratogenicidade dos medicamentos na gestação: uma revisão da literatura. *Infarma - Ciências Farmacêuticas*. 30 de junho de 2017;29(2):100–7.
 3. Haas DM, Marsh DJ, Dang DT, Parker CB, Wing DA, Simhan HN, et al. Prescription and other medication use in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. maio de 2018;131(5):789–98.
 4. Costa DB, Coelho HLL, Santos DB dos. Utilização de medicamentos antes e durante a gestação: prevalência e fatores associados. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 9 de março de 2017 [citado 23 de outubro de 2021];33. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/csp/a/qs9LgbKpsXGGVjY PfccTFz/?lang=pt>
 5. Silva, P. Farmacologia. 8ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
 6. Aragão FF de, Tobias AF. Pharmacological treatment of pain in pregnancy. *BrJP*. 2 de dezembro de 2019;2:374–80.
 7. Stahl, EG. Política de medicamentos en Estados Unidos de América. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. v.26, n.4, p. 537-43, dez. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v26n4/a16v26 n4>.
 8. Wood W. FDA pregnancy categories: Help or hindrance? *Mental Health Clinician*. 1o de agosto de 2013;3(2):78–80.
 9. Wilmer E, Chai S, Kroumpouzou G. Drug safety: Pregnancy rating classifications and controversies. *Clinics in Dermatology*. maio de 2016;34(3):401–9
 10. Commissioner O of the. Registry information for pregnant women. FDA [Internet]. 16 de setembro de 2021 [citado 23 de outubro de 2021]; Disponível em: <https://www.fda.gov/science-research/womens-health-research/registry-information-pregnant-women>
 11. Law R, Bozzo P, Koren G, Einarson A. FDA pregnancy risk categories and the CPS. *Can Fam Physician*. março de 2010;56(3):239–41.
 12. Leong C, Chateau D, Dahl M, Falk J, Katz A, Bugden S, et al. Prescription medication use during pregnancies that resulted in births and abortions (2001-2013): A retrospective population-based study in a Canadian population. Mintzes B, organizador. *PLoS ONE*. 6 de março de 2019;14(3):e0211319
 13. Zipursky JS, Russell E, Stall NM. Reinvent Motherisk to keep mothers and babies from harm. *CMAJ*. 27 de maio de 2019;191(21):E572–3.
 14. Glauser W. New service proposed for expectant mothers after Motherisk closure. *CMAJ*. 3 de junho de 2019;191(22):E619–20.
 15. Health Canada communications – camcco Canadian mother-child cohort [Internet]. [citado 23 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://motherchildcohort.ca/health-canada-communications/>
 16. Legislação - Anvisa [Internet]. [citado 23 de outubro de 2021]. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao/?inheritRedirect=true#/visualizar/28431>
 17. Bulário Eletrônico [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. [citado 23 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/bulario-eletronico>
 18. Kulay Junior L, Lapa AJ Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. *Drogas na gravidez : manual de orientação*. São Paulo: Ponto [FEBRASGO; 2003.
 19. Informes [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. [citado 23 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/informes>
 20. Toralles MB, Trindade BMC, Fadul LC, Peixoto Junior CF, Santana MACC de, Alves C. A importância do Serviço de Informações sobre Agentes Teratogênicos, Bahia, Brasil, na prevenção de malformações congênicas: análise dos quatro primeiros anos de funcionamento. *Cad Saúde Pública*. janeiro de 2009;25(1):105–10.
 21. Marín GH, Cañas M, Homar C, Aimetta C, Orchueta J. Uso de fármacos durante el período de gestación en embarazadas de Buenos Aires, Argentina. *Rev salud pública*. outubro de 2010;12:722–31.
 22. Rousseau M, Belleri F, Califano P, Casasco R, Cohen V, Katsicas MM, et al. Guía preliminar para la prevención de teratogénesis causada por medicamentos. Argentina. *Boletín CIME: Garrahan*. 2018; 42. Disponível em: <https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/cime/junio2018.pdf>.
 23. Gallego Úbeda M, Delgado Téllez de Cepeda L, Campos Fernández de Sevilla Mª de los A, Lorenzo Pinto A de, Tutau Gómez F. Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo. *Farmacia Hospitalaria*. agosto de 2014;38(4):364–78.
 24. Uso de fármacos durante el embarazo y la lactancia [Internet]. Colegio de Farmacéuticos de Tucumán, Argentina. [citado 23 de outubro de

- 2021]. Disponível em: <https://cofatuc.org.ar/uso-de-farmacos-durante-el-embarazo-y-la-lactancia/>
25. Commissioner O of the. Fda – the administracion nacional de medicamentos, alimentos, alimentos y tecnologia medica of argentina republic. FDA [Internet]. 20 de abril de 2020 [citado 23 de outubro de 2021]; Disponível em: <https://www.fda.gov/international-programs/confidentiality-commitments/fda-administracion-nacional-de-medicamentos-alimentos-alimentos-y-techologia-medica-argentina>
26. Morgado M. Regulamentação na América Latina: Convergir, Harmonizar, Registrar na Diferença. Ordem dos Farmacêuticos. Set. 2019.
27. Administration AGD of HTG. Prescribing medicines in pregnancy database [Internet]. Therapeutic Goods Administration (TGA). 2021 [citado 23 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>
28. Leung HY, Saini B, Ritchie HE. Medications and pregnancy: The role of community pharmacists – A descriptive study. PLOS ONE. 9 de maio de 2018;13(5):e0195101.
29. Kennedy D. Classifying drugs in pregnancy. Aust Prescr. 1º de abril de 2014;37(2):38–40.
30. Lynch MM, Amoozegar JB, McClure EM, Squiers LB, Broussard CS, Lind JN, et al. Improving safe use of medications during pregnancy: the roles of patients, physicians, and pharmacists. Qual Health Res. novembro de 2017;27(13):2071–80.
31. Csajka C, Jaquet A, Winterfeld U, Meyer Y, Einarson A, Panchaud A. Risk perception by healthcare professionals related to drug use during pregnancy: a Swiss survey. Swiss Med Wkly. 7 de março de 2014;144:w13936.
32. Buckley N; Rossi, S. Australasian Society of Clinical and Experimental Pharmacologists and Toxicologists, Pharmaceutical Society of Australia, Royal Australian College of General Practitioners. Australian medicines handbook 2016. 2016.
33. Tronnes JN, Lupattelli A, Nordeng H. Safety profile of medication used during pregnancy: results of a multinational European study. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2017;26(7):802–11.
34. Graviditets- och amningsinformation - FASS Allmänhet [Internet]. [citado 23 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.fass.se/LIF/menydokument?userType=2&menyubrikid=124>
35. Anonymous. Who we are [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado 23 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/who-we-are>
36. BNF is only available in the UK [Internet]. NICE. [citado 23 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/bnf-uk-only>
37. Uktis [Internet]. [citado 23 de outubro de 2021]. Disponível em: <http://www.uktis.org/>
38. TOXBASE - poisons information database for clinical toxicology advice [Internet]. [citado 23 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.toxbase.org/>
39. Fetal risk [Internet]. [citado 23 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.fetalrisk.com/en/howtouse>
40. Dathe K, Schaefer C. The use of medication in pregnancy. Dtsch Arztebl Int. novembro de 2019;116(46):783–90.
41. Embryotox - arzneimittelsicherheit in schwangerschaft und stillzeit: startseite [Internet]. [citado 23 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.embryotox.de/>
42. DGDA [Internet]. [citado 6 de outubro de 2021]. 2021. Disponível em: <https://www.dgda.gov.bd/>
43. CDSCO [Internet]. [citado 6 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://cdsco.gov.in/opencms/opencms/en/Home/>
44. Badan pengawas obat dan makanan - republik indonesia [Internet]. [citado 23 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.pom.go.id/new/>
45. Ministry of health [Internet]. [citado 23 de outubro de 2021]. Disponível em: <http://health.gov.mv/>
46. Dda: home [Internet]. [citado 23 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.dda.gov.np/>
47. NLEM. National List of Essential Medicines - Nepal, Fifth Revision, 2016.
48. Tan Y, Xie Y, Qiao X, Bai S. The china food and drug administration(Cfda). In: Lu MQ, organizador. Approaching China's Pharmaceutical Market: A Fundamental Guide to Clinical Drug Development [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [citado 23 de outubro de 2021]. p. 239–84. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-15576-0_
49. Zhang J, Ung COL, Guan X, Shi L. Safety of medication use during pregnancy in mainland China: based on a national health insurance database in 2015. BMC Pregnancy and Childbirth. 3 de dezembro de 2019;19(1):459.

50. Mori K, Watanabe M, Horiuchi N, Tamura A, Kutsumi H. The role of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency and healthcare professionals in post-marketing safety. *Clin J Gastroenterol.* abril de 2014;7(2):103–7.
51. Recuperação de informações de medicamentos prescritos | pharmaceuticals and medical devices agency [Internet]. [citado 23 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0002.html>.
52. Centro de Informações sobre Gravidez e Medicamentos | Centro Nacional de Pesquisa Médica. [Internet]. [citado em 16 de novembro de 2021]. Disponível em: <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>
53. Japanese pharmacopoeia | pharmaceuticals and medical devices agency [Internet]. [citado 3 de novembro de 2021]. Disponível em: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0009.html>
54. Organização das Nações Unidas para o Desenvolvimento Industrial - ONUDI e Comissão da União Africana - CUA. União Africana. PLANO DE FABRICAÇÃO FARMACÊUTICA PARA ÁFRICA - Plano de negócio. Adis Abeba, 2012. Acesso em https://www.unido.org/sites/default/files/2013-02/PMPA_Plano_de_negocio_ebook_portugues_012013_0.PDF.
55. Leke AZ, Dolk H, Loane M, Casson K, Maboh NM, Maeya SE, et al. First trimester medication use in pregnancy in Cameroon: a multi-hospital survey. *BMC Pregnancy Childbirth.* dezembro de 2018;18(1):450.
56. Simão AMS, Santos JLG dos, Erdmann AL, Mello ALSF de, Backes MTS, Magalhães ALP. Management of prenatal nursing care at a Health Center in Angola. *Rev Bras Enferm.* fevereiro de 2019;72(suppl 1):129–36.
57. GOVERNO DE ANGOLA. Ministério das Finanças. Diário da República Órgão Oficial da República de Angola – Decreto Presidencial n.º 136/21. <http://www.ucm.minfin.gov.ao/cs/groups/public/documents/document/aw4x/nja1/~edisp/minfin1605092.pdf>

Endereço para Correspondência

Marilia Calazans Lima Rocha

Avenida Jesiel Norberto, 695, Apt 202, Candeias -

Vitória da Conquista/BA, Brasil

E-mail: mary_caliro@hotmail.com

Recebido em 01/02/2022

Aprovado em 08/09/2022

Publicado em 30/12/2022