



Universidade Federal de Pelotas
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia
Doutorado em Epidemiologia



TESE DE DOUTORADO

**Uso de Medicamentos durante a Gestação e Lactação
na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015**

Bárbara Heather Lutz

Pelotas, 2020

BÁRBARA HEATHER LUTZ

**Uso de Medicamentos durante a Gestação e Lactação
na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015**

Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Epidemiologia da
Universidade Federal de Pelotas
como requisito parcial para obtenção
do título de Doutor em Epidemiologia

Orientadora: Andréa H. Dâmaso

Pelotas, 2020

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

L975u Lutz, Bárbara Heather

Uso de medicamentos durante a gestação e lactação na coorte de nascimentos de Pelotas de 2015 / Bárbara Heather Lutz ; Andréa Homsí Dâmaso, orientadora. — Pelotas, 2020.

206 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, 2020.

1. Epidemiologia. 2. Estudos de Coorte. 3. Uso de medicamentos. 4. Gravidez. 5. Aleitamento materno. I. Dâmaso, Andréa Homsí, orient. II. Título.

CDD : 614.4

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Andréa Homsí Dâmaso (presidente)

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dra. Iná da Silva dos Santos (examinadora interna)

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta (examinador interno)

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dra. Camila Giugliani (examinadora externa)

Departamento de Medicina Social, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, o Autor da Vida, que me sustentou tanto nos momentos bons quanto nos momentos difíceis dessa jornada, permitindo que eu conseguisse concretizar esse sonho.

À minha família, especialmente meus pais, Ronald e Erna, por me darem todo o apoio e suporte nesses anos que exigiram tanto esforço e dedicação.

Aos meus colegas do Departamento de Medicina Social e da UBS Areal Leste da Universidade Federal de Pelotas, obrigada por todo apoio e por me proporcionarem as condições para que eu realizasse o doutorado.

À minha colega Vanessa Miranda e à professora Marysabel Silveira, obrigada pela grande parceria na construção dos bancos de dados e na redação dos artigos. Obrigada pelo apoio em todos os momentos em que precisei de ajuda!

À minha orientadora, professora Andréa Dâmaso, de quem fui aluna desde o mestrado. Não tenho palavras para agradecer toda tua disponibilidade, inclusive enquanto estavas no pós-doutorado em Boston. Obrigada por teu olhar tão atento ao meu trabalho e pelo apoio em todos os momentos difíceis. Foi um privilégio ter sido orientada por ti!

Aos colegas de doutorado Pilar, Nadege, Lina, Bernardo e Fernando, pela parceria nos estudos para a prova de qualificação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo financiamento do doutorado sanduíche.

Ao professor Diego Bassani, pela orientação no doutorado sanduíche em Toronto e pelas contribuições nas análises e na escrita do artigo. Obrigada pela paciência e por me proporcionar essa oportunidade de crescimento pessoal e profissional.

Aos colegas do Centre for Global Child Health durante o doutorado sanduíche: Nadine, Eric, Omar, Suzanne, Karen, e em especial à Heloísa, que se tornou uma grande amiga. Obrigada por me acolherem e contribuírem para que eu me sentisse em casa! Agradeço também aos meus amigos Bruno e Priscila, aos meus tios Lowell e Mirta e à minha prima Megan, por todo o suporte em Toronto. Foi uma experiência que fez e ainda fará muita diferença na minha vida!

Aos professores que fizeram parte da banca, Iná Santos, Bernardo Horta e Camila Giugliani. Obrigada pelas valiosas contribuições a este trabalho!

Aos colegas, professores e colaboradores do Centro de Pesquisas Epidemiológicas, especialmente aos que fizeram parte do Acompanhamento de 24 Meses da Coorte 2015. Foi uma experiência de trabalho incrível, que acrescentou muito à minha vida profissional. Como médica de família e epidemiologista, tenho muito orgulho em ter participado deste estudo e, de alguma forma, ajudado a contribuir para a melhoria da saúde de mães e crianças.

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001”.

RESUMO

Lutz, Bárbara Heather. **Uso de Medicamentos durante a Gestação e Lactação na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015**. 2020. Tese (Doutorado). Programa de Pós-graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas (UFPel).

O uso de medicamentos por mulheres durante a gestação e lactação é uma prática muito frequente. Considerando o fato de que o uso de medicamentos nestas fases pode ter influência também na saúde da criança, a informação sobre seu uso durante a vida reprodutiva é importante para todos. A falta de informações claras sobre este assunto resulta em situações em que o tratamento é interrompido ou usado em doses reduzidas por mulheres grávidas ou lactantes, enquanto que, por outro lado, medicamentos com potenciais efeitos tóxicos são ingeridos, o que torna o tema um problema de saúde pública que deve ser abordado. Além disso, independentemente da indicação de medicamentos para doenças agudas ou crônicas pré-existentes, alguns medicamentos são recomendados rotineiramente durante a gravidez no Brasil, como o sulfato ferroso e o ácido fólico, desde o período pré concepcional e principalmente no primeiro trimestre da gestação

Utilizando dados da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015, essa tese teve como objetivos descrever o uso de medicamentos pelas gestantes cujos filhos participaram do estudo, descrever o uso de medicamentos por essas mulheres na fase inicial da lactação e sua relação com o desmame e avaliar a relação do uso de ácido fólico durante a gestação e a ocorrência de depressão pós-parto.

Os resultados do primeiro artigo demonstraram que a prevalência de uso de medicamentos foi de 92,5%, excluindo sais de ferro, ácido fólico, vitaminas e outros minerais. A prevalência de automedicação foi de 27,7%. Na análise ajustada, as mulheres que tiveram três ou mais problemas de saúde durante a gravidez demonstraram maior uso de medicamentos. A automedicação foi mais

frequente nos grupos de baixa renda, entre fumantes e multíparas (três gestações ou mais). Paracetamol, escopolamina e dimenidrinato foram os medicamentos mais usados.

O segundo artigo teve como objetivo descrever o uso de medicamentos pelas mães do nascimento até o terceiro mês pós-parto, avaliar a sua associação com o desmame e descrever os comportamentos destas mulheres em relação à amamentação e uso de medicamentos. O uso de medicamentos com algum risco para a lactação foi frequente (79,6% considerando as Categorias de Risco na Lactação de Hale e 12,3% considerando os critérios do Ministério da Saúde do Brasil). Não encontramos diferenças estatisticamente significativas para o desmame aos 6 ou 12 meses entre o grupo que não fazia uso de medicamentos ou usava apenas medicamentos compatíveis e o grupo que usava medicamentos com algum risco para a lactação, segundo ambos os critérios. Quanto aos comportamentos analisados, 10,6% das mães participantes do estudo responderam que optaram por não usarem medicamentos por estarem amamentando e 2,8% delas pararam de amamentar devido ao uso de algum medicamento. Entre as mães que não amamentaram, 10,2% delas relataram que o uso de medicamentos foi o motivo para a criança não ter sido amamentada. Adicionalmente, foi realizada uma análise sobre o uso de anticoncepcionais hormonais e sua relação com a duração da amamentação. Na análise ajustada, houve proteção para o desmame dos três aos seis meses pós-parto entre as mulheres que usaram o grupo de anticoncepcionais somente com progestagênio.

O terceiro artigo teve como objetivo verificar se a suplementação de ácido fólico durante a gravidez está associada com a ocorrência de sintomas depressivos aos três meses pós-parto na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015. As mulheres foram classificadas em três grupos: sem suplementação de ácido fólico, uso durante apenas um trimestre da gestação e uso durante dois ou três trimestres. Os sintomas depressivos maternos foram avaliados aos três meses pós-parto através da Escala de Depressão Pós-natal de Edimburgo (EPDS). A prevalência do escore ≥ 10 na EPDS foi de 20,2% e ≥ 13 foi de

11%. Mulheres que não utilizaram ácido fólico na gestação tiveram maior prevalência de sintomas depressivos, porém, nas análises ajustadas, não houve associação estatisticamente significativa entre o uso de ácido fólico na gestação e a ocorrência de sintomas depressivos aos três meses pós-parto, considerando os dois pontos de corte.

O estudo apresentou o padrão do uso de medicamentos durante a gestação e lactação em uma amostra de base populacional em uma cidade de médio porte, demonstrando uma alta prevalência de automedicação na gravidez e uma prevalência elevada de uso de medicamentos com algum risco para a lactação até três meses pós-parto, embora não tenha sido comprovada associação do uso desses medicamentos com o desmame. Também realiza uma análise sobre outro possível benefício do uso de ácido fólico durante a gravidez, apesar da perda de significância estatística após o controle para fatores de confusão. Este estudo pode contribuir para o reconhecimento de práticas indevidas e aumento do uso seguro de fármacos nessa fase, além de destacar a importância da suplementação de ácido fólico na gestação.

Palavras chave: estudos de coorte, farmacoepidemiologia, uso de medicamentos, gravidez, aleitamento materno, ácido fólico, depressão pós-parto.

ABSTRACT

Lutz, Barbara Heather. **Use of Medicines during Pregnancy and Lactation in the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study**. 2020. Thesis (Doctoral Thesis). Postgraduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas (UFPel).

Medication use by women during pregnancy and lactation is a very common practice. Because the use of medications in these phases can also influence the child's health, information on their use during reproductive life is important for everyone. The lack of clear information on this subject results in situations in which treatment is interrupted or used in low doses by pregnant or lactating women, while on the other hand drugs with potential toxic effects are ingested, making the issue a public health issue that must be addressed. Besides that, regardless of the indication of medications for acute or chronic diseases, some medications are routinely recommended during pregnancy in Brazil, such as ferrous sulfate and folic acid, since the preconception period and especially in the first trimester of pregnancy.

Using data from the 2015 Pelotas Birth Cohort Study, this thesis aimed to describe the use of medication by pregnant women whose children participated in the study, describe the use of medications by these women in the early stages of lactation and their relationship with weaning, and evaluate the relationship between the use of folic acid during pregnancy and the occurrence of postpartum depression.

The results of the first article showed that the prevalence of medication use was 92.5%, excluding iron salts, folic acid, vitamins, and other minerals. The prevalence of self-medication was 27.7%. In the adjusted analysis, women who had three or more health problems during pregnancy demonstrated higher use of medications. Self-medication was more frequent in low-income groups and among smokers and multiparous women (three or more pregnancies). Paracetamol, scopolamine, and dimenhydrinate were the most used drugs.

The second article aimed to describe the use of medication by mothers from birth to the third postpartum month, to assess its association with weaning, and

to describe the behaviors of these women concerning breastfeeding and medication use. The use of drugs with some risk for lactation was frequent (79.6% considering Hale's Lactation Risk Categories and 12.3% considering the criteria of the Ministry of Health of Brazil). We found no statistically significant differences for weaning at 6 or 12 months between the group that did not use drugs or used only compatible drugs and the group that used drugs with some risk for lactation, according to both criteria. As for the behaviors analyzed, 10.6% of the mothers participating in the study responded that they chose not to use medication because they were breastfeeding and 2.8% of them stopped breastfeeding due to the use of some medication. Among mothers who did not breastfeed, 10.2% of them reported that the use of medication was the reason for the child not having been breastfed. Additionally, an analysis was carried out on the use of hormonal contraceptives and their relationship with the duration of breastfeeding. In the adjusted analysis, there was protection for weaning from three to six months postpartum among women who used the group of progestogen-only contraceptives.

The third article aimed to verify whether folic acid supplementation during pregnancy is associated with the occurrence of depressive symptoms at three months postpartum in the 2015 Pelotas Birth Cohort. The women were classified into three groups: no folic acid supplementation during pregnancy; folic acid intake for only one trimester of pregnancy; folic acid intake for two or three trimesters. Symptoms of maternal depression were assessed at three months postpartum using the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS). The prevalence of the score ≥ 10 in the EPDS was 20.2%, and ≥ 13 was 11%. Women who did not have folic acid supplementation during pregnancy had a higher prevalence of depressive symptoms. In the adjusted analyzes, however, there was no statistically significant association between the intake of folic acid supplementation during pregnancy and the occurrence of depressive symptoms at three months postpartum, considering both cut off points.

The study showed the pattern of medication use during pregnancy and lactation in a population-based sample in a medium-sized city, demonstrating a high

prevalence of self-medication in pregnancy and a high prevalence of medication use with some risk for lactation until three months postpartum, although an association between the utilization of these drugs and weaning could not be proven. Besides, it performs an analysis of another possible benefit of folic acid supplementation during pregnancy, despite the loss of statistical significance after controlling for confounding factors. This study can contribute to the recognition of improper practices, increasing the safe use of drugs in this phase, also highlighting the importance of folic acid supplementation during pregnancy.

Keywords: cohort studies, pharmacoepidemiology, drug utilization, pregnancy, breastfeeding, folic acid, postpartum depression.

SUMÁRIO

Apresentação	14
Projeto de Pesquisa	15
Alterações no Projeto de Pesquisa	102
Relatório de Trabalho de Campo	104
Artigo 1	153
Artigo 2	168
Artigo 3	185
Nota à Imprensa	203

APRESENTAÇÃO

A presente tese foi elaborada conforme as normas regimentais do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas.

O volume da tese está composto pelo projeto de pesquisa defendido em outubro de 2017, seguido das alterações que se tornaram necessárias após sua aprovação. Na sequência encontra-se o relatório do trabalho de campo do acompanhamento de 24 meses da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015, em cujo trabalho de campo a doutoranda realizou a parte prática de seu doutorado, contemplando as ações de planejamento, execução e supervisão da coleta de dados.

A seção seguinte é composta pelos três artigos elaborados para esta tese. O primeiro artigo, intitulado “*Medication Use among Pregnant Women from the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study*”, teve como objetivo descrever o uso de medicamentos pelas gestantes da Coorte 2015. Este artigo encontra-se publicado na revista *International Journal of Environmental Research and Public Health*.

O segundo artigo, intitulado “*Use of Medications by Breastfeeding Women in the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study*”, teve como objetivo descrever o uso de medicamentos pelas puérperas da Coorte 2015 até três meses após o parto e avaliar a associação deste uso com a ocorrência de desmame aos 6 e 12 meses, conforme categorias de risco para a lactação. Este artigo encontra-se publicado na revista *International Journal of Environmental Research and Public Health*.

O terceiro artigo, intitulado “*Suplementação de ácido fólico na gestação e sintomas depressivos pós-parto - Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015*” teve como objetivo avaliar a associação entre a suplementação de ácido fólico durante a gestação e a ocorrência de sintomas depressivos maternos aos três meses pós-parto. Este trabalho será traduzido e submetido à revista *Nutrients* após aprovação da banca examinadora.

Por fim, é apresentado um comunicado à imprensa com a síntese dos achados principais dos artigos oriundos desta tese.

Projeto de Pesquisa



Universidade Federal de Pelotas
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia
Doutorado em Epidemiologia



PROJETO DE PESQUISA
Tese de Doutorado

**USO DE MEDICAMENTOS DURANTE A GESTAÇÃO E
LACTAÇÃO NA COORTE DE NASCIMENTOS DE
PELOTAS DE 2015**

Doutoranda: Bárbara Heather Lutz

Orientadora: Andréa H. Dâmaso

Pelotas, novembro de 2017.

SUMÁRIO

Lista de termos e abreviações	19
Lista de quadros, tabelas e figuras.....	20
Resumo	21
Temas propostos para os artigos	22
1. Introdução	23
2. Revisão de literatura	27
2.1 Uso de medicamentos durante a gestação	28
2.1.1 Estudos internacionais sobre uso de medicamentos durante a gestação.....	28
2.1.2 Estudos nacionais sobre uso de medicamentos durante a gestação.....	32
2.2 Uso de medicamentos durante a amamentação	34
2.2.1 Estudos internacionais sobre uso de medicamentos durante a amamentação.....	34
2.2.2 Estudos nacionais sobre uso de medicamentos durante a amamentação.....	39
2.3 Usos e possíveis efeitos adversos do Ácido Fólico	40
3. Justificativa	41
4. Marco Teórico	43
5. Objetivos da tese	45
5.1 Objetivo geral.....	46
5.2 Objetivos específicos	46
6. Hipóteses	46
7. Métodos	47
7.1 Logística da Coorte 2015	47
7.1.1 Acompanhamento Pré-Natal (maio de 2014 – abril de 2015).....	47
7.1.2 Acompanhamento Perinatal.....	48
7.1.3 Acompanhamento Três meses	48
7.1.4 Acompanhamento Doze meses	48
7.2 Logística da criação do banco de dados	49
7.2.1. Merge dos Bancos do Pré-natal e Perinatal.....	49
7.2.2. Construção do banco de dados dos medicamentos.....	50
7.3. Instrumentos de coleta de dados	50

7.4. Artigo 1	51
7.4.1. Delineamento	51
7.4.2. População em estudo e amostra	51
7.4.3. Definição do desfecho principal	51
7.4.4. Definição das variáveis independentes	51
7.4.5. Análise de dados	52
7.5 Artigo 2	53
7.5.1. Delineamento	53
7.5.2 População em estudo e amostra	53
7.5.3 Critérios de exclusão	53
7.5.4 Definição dos desfechos	53
7.5.5 Definição da exposição principal	54
7.5.6 Tamanho de amostra e poder	56
7.5.7 Análise de dados	56
7.6 Artigo 3	57
8. Aspectos éticos	58
9. Limitações	58
10. Financiamento	58
11. Divulgação dos resultados	59
12. Cronograma	59
13. Referências	60
ANEXO I – Descrição dos estudos identificados sobre uso de medicamentos na gestação.	68
ANEXO II – Descrição dos estudos identificados sobre uso de medicamentos e amamentação.	80
ANEXO III – QUESTIONÁRIOS	90

Lista de termos e abreviações

FDA: Food and Drug Administration

Febrasgo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

OMS: Organização Mundial da Saúde

SUS: Sistema Único de Saúde

C2015: Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015

PNDS: Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher

Lista de quadros, tabelas e figuras

Tabela 1: Descrição da estratégia de busca da literatura

Figura 1: Fluxograma de revisão da literatura

Figura 2: Marco teórico

Quadro 1: Características das variáveis independentes do Artigo 1

Quadro 2: Características das variáveis independentes do Artigo 2

Resumo

O uso de medicamentos por mulheres durante a gestação e o período de amamentação é uma prática frequente. Considerando o fato de que o uso de fármacos não só na gestação, mas também no período anterior à concepção e durante a lactação podem influenciar negativamente a criança, a informação sobre o impacto do seu uso durante a vida reprodutiva é importante para todos. Existem evidências de que as mulheres em uso de medicamentos podem interromper a amamentação ou não consumir os fármacos de que necessitam por medo de expor o bebê ao medicamento através do leite materno. Tendo em vista estes aspectos, pretende-se realizar uma descrição dos medicamentos utilizados pelas mães dos participantes da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015 durante a gestação, além de uma revisão da literatura sobre os possíveis malefícios do uso de ácido fólico no período pré-concepcional e gestacional e avaliar a relação entre uso de medicamentos com a iniciação e duração da amamentação.

Temas propostos para os artigos

Artigo 1. Perfil do uso de medicamentos pelas gestantes da Coorte de nascimentos de Pelotas de 2015: trimestre de uso, grupos terapêuticos, automedicação, duração de uso.

Artigo 2. Amamentação e uso de medicamentos pela lactante: A duração da amamentação (curva de sobrevivência do aleitamento materno) sofre influência do uso de medicamentos pelas mães na Coorte de 2015? As mães interrompem seus tratamentos em função da amamentação? As mães deixam de amamentar em função dos medicamentos de que necessitam usar? Qual a frequência e quais medicamentos levam a isso?

Artigo 3. Uso de ácido fólico no período pré-concepcional e na gestação: efeitos adversos e consequências do uso excessivo. (Revisão de Literatura)

1. Introdução

Estima-se que mais de 90% das mulheres grávidas utilizem medicamentos com e sem prescrição¹. Considerando o fato de que o uso de medicamentos não só na gestação, mas também no período anterior à concepção e durante a lactação podem ter influência na criança, a informação sobre o impacto do seu uso durante a vida reprodutiva é importante para todos. A falta de informações claras sobre este assunto, tanto por parte dos profissionais de saúde quanto das mães, resulta em situações em que o tratamento é interrompido ou usado em doses reduzidas por mulheres grávidas, enquanto que, por outro lado, medicamentos com potenciais efeitos tóxicos são ingeridos, o que torna o tema um problema de saúde pública que deve ser abordado². Portanto, é necessário uma observação dos padrões de uso de medicamentos durante o pré-natal para o reconhecimento de potenciais práticas indevidas e aumento do uso seguro dos fármacos na gravidez³.

A lição aprendida com a tragédia da talidomida nos anos 1960 resultou no reconhecimento de que o uso de drogas durante a gravidez pode ser muito prejudicial para o feto³. Este medicamento foi prescrito para mulheres grávidas como sedativo e como tratamento de náuseas e vômitos, causando focomelia (ausência ou subdesenvolvimento congênito das extremidades) durante o desenvolvimento fetal, um efeito desconhecido antes do uso generalizado da droga na época. Houve mais de 8000 crianças nascidas com focomelia em todo o mundo em consequência do uso da droga durante a gravidez. Essa tragédia alertou os profissionais de saúde e a equipe da FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos para a necessidade de avaliação de efeitos dos medicamentos no feto antes da sua liberação⁴.

Antes desse episódio, acreditava-se que a placenta era uma barreira que protegia o feto; hoje, porém, sabe-se que a maioria dos fármacos utilizados por gestantes atravessam a placenta⁵. Medicamentos prescritos e de venda livre, produtos fitoterápicos, suplementos alimentares, cremes tópicos, inaladores, vitaminas, álcool, nicotina e drogas ilícitas podem atravessar a placenta e chegar à circulação sanguínea fetal². Há também a questão da não inclusão de

mulheres grávidas nos ensaios clínicos de novos fármacos devido a aspectos éticos, justificando ainda mais os cuidados necessários nessa fase^{3, 5}.

Após discussão e contribuições de médicos, empresas farmacêuticas, cientistas e pesquisadores, em 1979, as normas para uso de medicamentos na gravidez do FDA foram instituídas. Elas foram desenvolvidas como um guia para os profissionais de saúde avaliarem os riscos e os benefícios de uma determinada droga para as mulheres grávidas. Este sistema utilizava cinco categorias com os rótulos A (estudos controlados mostram risco ausente), B (nenhuma evidência de risco em humanos), C (risco não pode ser excluído), D (evidência positiva de risco) e X (contraindicado na gravidez)^{4, 6} e passou a ser um dos mais utilizados no mundo.

Em 2015, o sistema de classificação de riscos de medicamentos na gravidez e lactação do FDA foi modificado. A nova rotulagem incluiu um resumo dos riscos de usar o medicamento durante a gravidez e a lactação, uma discussão dos dados que suportam esta informação e dados relevantes para ajudar os profissionais de saúde na tomada de decisões e aconselhamento de mulheres grávidas e em lactação⁴. Também foram reformulados o conteúdo e o formato das bulas e, concomitantemente, removidas as referências às categorias A, B, C, D e X, anteriormente utilizadas⁶.

Sabe-se que vem aumentando a prevalência de doenças crônicas durante a gravidez, como hipertensão e diabetes², em decorrência do aumento da idade média em que as mulheres engravidam pela primeira vez e de outros fatores como o aumento da obesidade^{4, 7}. Um estudo realizado nos Estados Unidos e Canadá demonstrou que, nas últimas três décadas, o uso de medicamentos prescritos no primeiro trimestre aumentou mais de 60%, e o uso de quatro ou mais medicamentos mais do que triplicou⁸. As atuais políticas de saúde pública também podem ser um dos fatores envolvidos no aumento da prescrição e do uso de medicamentos⁹.

Independentemente da indicação de medicamentos para doenças crônicas pré-existentes, no Brasil, alguns medicamentos são recomendados rotineiramente durante a gravidez, como o sulfato ferroso, para tratamento e profilaxia de anemia por deficiência de ferro e o ácido fólico, desde o período pré-concepcional e principalmente no primeiro trimestre da gestação¹⁰. Um

protocolo mais recente orienta o uso de ácido fólico durante toda a gestação¹¹. Seu uso é recomendado na dose de 0,4 mg diárias, com vistas principalmente à prevenção de defeitos do tubo neural¹². Entretanto, existem controvérsias quanto à sua dosagem adequada e possíveis consequências negativas para a mãe (como a progressão de lesões pré-cancerosas existentes e não diagnosticadas) e para o bebê, como risco aumentado de desenvolver asma, infecções respiratórias e alergias¹³.

Na fase seguinte à gestação, a maioria das mulheres saudáveis inicia a amamentação, como forma reconhecida de alimentação ideal para os primeiros meses da vida de um bebê. No entanto, as mulheres em uso de medicamentos podem interromper a amamentação ou não consumir os fármacos de que necessitam por medo de expor o bebê ao medicamento através do leite materno¹⁴. Se a mulher realmente necessita de um medicamento durante a lactação, todos os riscos devem ser considerados - o risco de não tratar a condição médica da mãe pode superar o risco potencial para o bebê amamentado¹⁵.

A maioria dos estudos sugere que mais de 50% das mulheres no período pós-parto (amamentando ou não) necessitam de no mínimo um medicamento¹⁶. Com tantas mulheres que usam terapia medicamentosa durante a lactação, pediatras e obstetras enfrentam o desafio de determinar quais medicamentos são adequados para as mães que amamentam. Embora haja ampla literatura sobre a transferência de medicamentos para o leite materno, isso geralmente não é de conhecimento geral dos estudantes e clínicos; portanto, muitas mulheres são aconselhadas a parar de amamentar ou evitar o tratamento com base nas informações obtidas a partir das bulas dos produtos¹⁷.

Considerando o número de medicamentos disponíveis, relativamente poucos efeitos adversos conhecidos ocorrem em bebês e geralmente não é necessário suspender a amamentação devido ao uso de medicamentos pela mãe¹⁸. A maioria das mulheres em lactação consome poucos medicamentos e, quando o faz, é de forma ocasional. Além disso, embora praticamente todas as drogas sejam transferidas para o leite materno até certo ponto, a quantidade de droga é geralmente pequena e é pouco provável que cause um efeito adverso sobre o bebê¹⁸. Apesar disso, também existem medicamentos que causam toxicidade

significativa nos bebês¹⁹, sugerindo que uma avaliação de risco caso a caso seja feita antes que a mãe inicie a amamentação ou a terapia medicamentosa¹⁴.

É importante ter consciência de como as drogas se transferem para o leite materno e quais fatores podem influenciar isso: concentração do medicamento no plasma materno, ligação proteica plasmática materna, tamanho da molécula do medicamento, grau de ionização, solubilidade lipídica, farmacogenômica materna¹⁸. E, se o bebê é exposto a uma droga através do leite materno, vários fatores determinam se haverá um efeito: quanto tempo depois da ingestão da dose a criança é amamentada, toxicidade da droga, sua biodisponibilidade oral, volume de leite ingerido, dose recebida via leite materno e idade da criança¹⁸.

Para auxiliar os profissionais, referências mais completas podem ser obtidas no banco de dados *LactMed* (<https://toxnet.nlm.nih.gov/>). É uma base de dados on-line gratuita com informações sobre drogas e lactação, que faz parte do sistema TOXNET da Biblioteca Nacional de Medicina (*National Library of Medicine*) dos Estados Unidos. Voltado tanto para o profissional de saúde quanto para a mãe lactante, o *LactMed* contém mais de 450 registros de drogas. Inclui informações como níveis no leite materno, níveis no sangue da criança, efeitos potenciais nas crianças que amamentam e na própria lactação e a categorização da Academia Americana de Pediatria, indicando o nível de compatibilidade da droga com a amamentação e medicamentos alternativos a considerar.

No Brasil, visando auxiliar os profissionais de saúde nas suas avaliações quanto ao uso de drogas durante a amamentação, o Ministério da Saúde, em parceria com a Sociedade Brasileira de Pediatria e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), disponibilizou um manual contendo informações básicas sobre o uso de drogas durante o período da lactação, no ano de 2000, com atualização em 2010²⁰. Outras referências bastante utilizadas são a classificação da Organização Mundial de Saúde²¹, a classificação da Academia Americana de Pediatria, com última atualização em 2013²² e o livro *Medications and mothers' milk*, com última edição em 2016²³.

Quanto ao impacto do uso de medicamentos para mulheres pós-parto na amamentação, alguns estudos sugerem que o uso de certos medicamentos (por exemplo: antiepilépticos, propiltiouracil e antibióticos) durante a lactação pode retardar a iniciação e/ou reduzir a duração da amamentação. Esses estudos são limitados pelo pequeno tamanho da amostra, e com uma exceção²⁴, todos foram conduzidos no Canadá há mais de uma década¹⁶.

2. Revisão de literatura

Foi utilizada a base de dados PubMed (MEDLINE) para a revisão de literatura. Os descritores contidos na Tabela 1 foram utilizados para a busca de referências. Foram considerados os artigos publicados nos últimos 20 anos nos idiomas Inglês, Espanhol e Português e que foram conduzidos com seres humanos. Adicionalmente, foram incluídos artigos citados nas referências selecionadas.

Tabela 1 – Descrição da estratégia de busca da literatura.

Tópico de interesse	Descritores utilizados	Artigos localizados	Leitura resumos	Artigos selecionados*
1. Uso de medicamentos na gestação	(((((drug utilization[MeSH Major Topic]) OR drug therapy[MeSH Major Topic]) OR pharmaceutical preparations[MeSH Major Topic]) AND pregnancy[MeSH Terms]) AND humans[MeSH Terms] (((breastfeeding[MeSH Terms] OR lactation[MeSH Terms])) AND (((drug therapy[MeSH Terms] OR drug utilization[MeSH Terms]) OR pharmaceutical preparations[MeSH Terms])) AND humans[MeSH Terms])	8.017	224	27
2. Uso de medicamentos e amamentação	(((((drug utilization[MeSH Major Topic]) OR drug therapy[MeSH Major Topic]) OR pharmaceutical preparations[MeSH Major Topic]) AND pregnancy[MeSH Terms]) AND humans[MeSH Terms] (((breastfeeding[MeSH Terms] OR lactation[MeSH Terms])) AND (((drug therapy[MeSH Terms] OR drug utilization[MeSH Terms]) OR pharmaceutical preparations[MeSH Terms])) AND humans[MeSH Terms])	1775	118	17
3. Efeitos adversos do ácido fólico**	(folic acid) AND (((pregnancy) OR preconception care) OR prenatal care)	6222	385	18**

*Após leitura de títulos e resumos e busca adicional nas referências bibliográficas dos artigos relevantes.

**Busca preliminar para o artigo de revisão.

A Figura 1 explica como foram selecionados os artigos para a revisão de literatura. Foram excluídos artigos que tratavam exclusivamente do uso de medicamentos de grupos específicos ou que abordavam o uso de medicamentos em mulheres com determinadas patologias. Foram excluídos também artigos teóricos (que não apresentavam resultados originais) e estudos que abordavam somente o uso de drogas ilícitas.

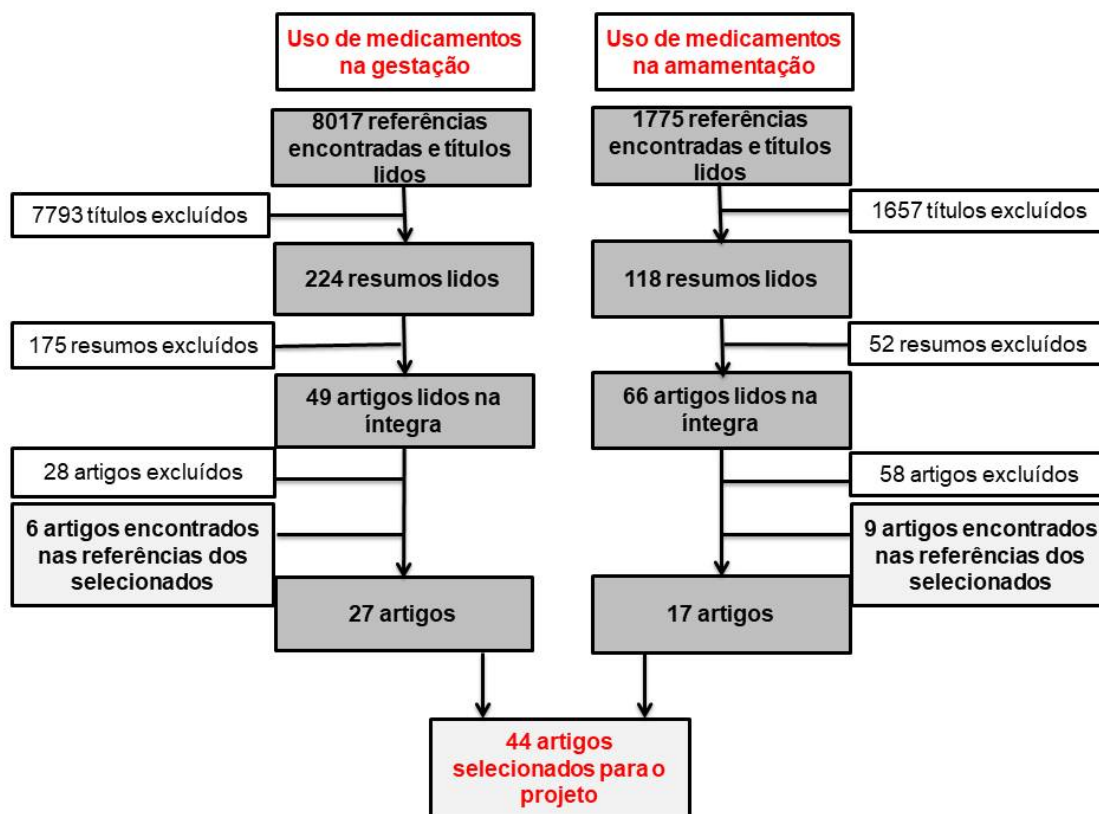


Figura 1: Fluxograma da revisão de literatura

Os Anexos 1 e 2 apresentam os artigos incluídos na revisão de literatura, que está apresentada abaixo. Nos quadros estão incluídos autor, ano, país, tipo de estudo, população em estudo e principais resultados.

2.1 Uso de medicamentos durante a gestação

2.1.1 Estudos internacionais sobre uso de medicamentos durante a gestação

A prevalência de uso de medicamentos nos estudos encontrados variou amplamente, de 75% a até 93,9%^{8, 25-30}. Muitos estudos internacionais separam o uso de medicamentos entre os prescritos e os de venda livre. A prevalência de uso de medicamentos de venda livre variou de 12,4% na Etiópia (2009)³¹ a 32,3% na Argentina (2010)²⁸. A prevalência de uso de medicamentos prescritos, excluindo-se ferro e vitaminas, variou de 17,6% em um estudo realizado no estado do Hawaii (2014) a 93% na França (2009)³¹⁻⁴². Esta

heterogeneidade pode existir devido às diferentes formas de coleta e análise das informações (por exemplo, exclusão ou não de minerais e vitaminas) e às diferenças entre os países nos protocolos de prescrição para mulheres grávidas.

Diversos estudos analisaram os medicamentos utilizados conforme a classificação de risco do FDA. A prevalência do uso de medicamentos das categorias D e X variou de 4% a 42%^{28, 29, 31, 32, 34, 36-38}. Em um estudo escocês (2010), nenhum código do FDA estava disponível para 4035 prescrições emitidas (87 itens diferentes), a maioria dos quais eram de antiácidos e preparações para indigestão³⁸.

Alguns estudos avaliaram os fatores associados ao uso de medicamentos pelas gestantes. Palmsten et al, nos EUA (2015), analisaram os dados de 1.106.757 mulheres que tiveram filhos nascidos vivos, inscritas no *Medicaid*. A dispensação dos medicamentos comumente usados variou de acordo com a idade materna e raça/etnia, sendo geralmente maiores para mulheres mais jovens e de cor da pele branca²⁹. Na Argentina (2010), um estudo demonstrou um uso de medicamentos maior em mulheres mais velhas, com um alto nível educacional e socioeconômico²⁸. Em um estudo italiano (2000), a análise de regressão logística do uso de drogas também demonstrou uma chance maior de uso de medicamentos entre as mulheres mais velhas, com maior escolaridade, que relataram problemas de saúde e que necessitaram de repouso e/ou hospitalização durante a gravidez²⁶.

Quanto aos fatores associados especificamente ao uso de medicamentos prescritos, Smolina et al realizaram um estudo de base populacional com todas as mulheres que deram à luz na Colúmbia Britânica, Canadá, entre 2002 e 2011 (225.973 mulheres e 322.219 gestações). Maior IMC, tabagismo durante a gravidez, idade inferior a 25 anos, gestação múltipla e ser diagnosticada com uma condição crônica aumentaram significativamente as chances de uso de drogas prescritas durante a gravidez neste estudo⁴¹. Um estudo realizado nos EUA e Canadá demonstrou que o uso de medicamentos prescritos aumentou com a idade e escolaridade materna, foi maior para mulheres brancas não hispânicas e variava de acordo com o estado⁸.

Em 2004, Headley et al publicaram um estudo realizado com 14119 mães participantes do *Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)*, com data do parto durante os anos de 1991 e 1992. Durante o pré-natal, 14.119 mães completaram pelo menos um questionário e 11.545 mulheres completaram quatro. Os dados incluíram medicamentos prescritos, auto-medicação, ervas e produtos homeopáticos, bem como ferro, vitaminas e outros suplementos. Apenas 7,6% relataram não ter usado nenhum medicamento durante toda a gravidez. Após exclusão de ferro, folato, vitaminas, suplementos, produtos fitoterápicos e homeopáticos e emolientes para a pele, 83% daqueles que preencheram todos os questionários usaram drogas terapêuticas convencionais. Analgésicos foram relatados por cerca de um terço das mulheres em cada estágio da gravidez, e o paracetamol foi a substância mais relatada. Preparações de ferro foram relatados por 33% da coorte completa em algum estágio, e folato por 21,9%. O uso de produtos anti-anêmicos aumentou durante a gravidez, com maior incidência nas 32 semanas. Foram consumidos outras vitaminas e suplementos por 17,4% das mulheres, em algum momento da gestação. O uso de vitaminas diminuiu durante a gravidez, de 9,6% no início para 5% às 32 semanas. O uso de antiácidos foi relatado por 23% das mulheres às 32 semanas. A incidência relatada de uso de antibióticos diminuiu ligeiramente durante a gravidez, de 8% no início para 5,8% às 32 semanas; a amoxicilina foi o antibacteriano relatado mais frequentemente²⁷.

Em 2011, Daw et al conduziram uma revisão sistemática com estudos realizados somente em países desenvolvidos, publicados entre 1989 e 2010. A revisão teve o propósito de descrever o padrão de prescrição de medicamentos para pacientes ambulatoriais durante a gravidez em geral, por categoria terapêutica e por potencial para dano fetal. Os estudos selecionados revelaram ampla variação nas estimativas de uso de drogas prescritas durante a gravidez (27 a 93% de mulheres grávidas com pelo menos uma prescrição, excluindo vitaminas e minerais). Entre os estudos de delineamento similar, as estimativas de uso de medicamentos foram mais baixas nos países do Norte da Europa (44-47%) e maiores na França (93%) e Alemanha (85%). As taxas de uso de medicamentos contraindicados na gravidez variaram de 0,9% (Dinamarca, 1991-1996) a 4,6% (EUA, 1996-2000). A maioria dos estudos utilizou a

classificação do FDA, mas classificações da Austrália, Suécia e Canadá também foram utilizadas. As variações nas taxas de uso de medicamentos prescritos (no geral e por classes específicas) possuem algumas explicações. Uma consideração é a inclusão de vitaminas e minerais em alguns estudos e as diferenças entre os países na exigência de prescrição para alguns medicamentos. Outras diferenças podem se dar devido à variação entre protocolos para o tratamento de certas condições na gravidez³³.

Também no ano de 2011, Mitchell et al publicaram um estudo realizado com 30.000 mulheres entrevistadas sobre uso de medicamentos na gestação, pelo *Slone Epidemiology Center Birth Defects Study* e *National Birth Defects Prevention Study*, nos EUA e Canadá, entre os anos de 1976 e 2008. A partir de 1993, uma amostra de mães de lactentes sem defeitos congênitos também foi incluída em cada centro ou registro. O estudo demonstrou que, nas últimas três décadas, o uso de medicamentos prescritos no primeiro trimestre aumentou mais de 60%, e o uso de quatro ou mais medicamentos mais do que triplicou⁸.

Na Argentina, Marín et al realizaram um estudo com 1338 mulheres que deram à luz no ano de 2008 na cidade de Buenos Aires. 90,6% das mulheres consumiram pelo menos um fármaco durante o período de gestação, enquanto 81,9% utilizaram medicamentos além de ácido fólico e ferro, geralmente indicados como profilaxia. Ferro (71,8%), folato (40,3%) antimicrobianos (40,9%); analgésicos (38,5%), antieméticos (30,8%) e vitaminas (19,7%) foram os medicamentos mais utilizados. A taxa de automedicação foi de 32,3%²⁸.

Nishigori et al publicaram em 2017 um estudo analisando dados de 97.464 gestantes japonesas participantes do *Japan Environment and Children's Study* (JECS). Foram analisados dados envolvendo casos em que medicamentos foram utilizados por 12 meses antes do diagnóstico de gravidez, entre o momento do diagnóstico de gravidez até a 12ª semana e após a 12ª semana de gravidez. As porcentagens de mulheres grávidas que consumiram um ou mais fármacos e suplementos antes do diagnóstico de gravidez, entre o momento do diagnóstico de gravidez até a 12ª semana e, após a semana 12 de gravidez, foram de 78,4%, 57,1% e 68,8%, respectivamente. Excluindo suplementos de ferro, ácido fólico e outras vitaminas e minerais, as

porcentagens de uso de medicamentos foram de 75,3%, 36,0% e 51,7% em cada ponto de tempo respectivo. As seguintes drogas e suplementos foram frequentemente usados a partir do diagnóstico de gravidez até a 12ª semana e após a 12ª semana da gravidez: ácido fólico (28,9% e 26,2%), antipiréticos, analgésicos e/ou medicamentos para tratamento de resfriado comum, que foram prescritos em hospitais (7,8% e 13,3%), ervas medicinais chinesas (6,0% e 9,4%) e relaxantes uterinos (5,1% e 15,2%)⁴³.

2.1.2 Estudos nacionais sobre uso de medicamentos durante a gestação

Entre os trabalhos encontrados, não existem estudos de representatividade nacional. A maioria foram realizados com usuárias do Sistema Único de Saúde, especialmente em serviços de atenção primária e terciária.

A prevalência de uso de medicamentos na gestação variou de 80% a 97,6%^{1, 44-47}. Já a prevalência de automedicação nos estudos variou de apenas 1,1% a 33,5%^{44, 48}. Alguns estudos caracterizaram os fatores associados ao uso de medicamentos. Uma publicação de 2004 com as participantes do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional encontrou que o uso de qualquer medicamento mostrou uma associação positiva com o aumento da escolaridade, da idade e com o fato de ter companheiro, e uma associação negativa com maior número de filhos⁴⁹. Em um estudo realizado na cidade de São Paulo, as gestantes que relataram maior uso de medicamentos foram mulheres com mais de 29 anos de idade, casadas, com terceiro grau completo, com atividade remunerada e que tinham acesso aos serviços privados de saúde⁴⁴. Em Rio Branco, Acre os medicamentos essenciais (antianêmicos, suplementos e vitaminas com uso preconizado pelo Ministério da Saúde na atenção pré-natal) foram menos utilizados entre as mulheres com maior renda familiar e que realizaram o pré-natal na rede privada⁴⁸.

Alguns estudos avaliaram a classificação de risco dos medicamentos na gravidez conforme as categorias do FDA. Andrade et al publicaram estudo realizado com 887 primigestas da cidade de Rio Branco, Acre. Na categorização de risco, 69,3% pertenciam à categoria A (risco ausente); 22,3% à B (nenhuma evidência de risco em humanos); 7,6% à C (risco não pode ser

excluído) e 0,8% à D (evidência positiva de risco). A chance de ter sido exposta à utilização de medicamentos de risco foi maior nas primigestas que foram atendidas em uma maternidade de atendimento misto - particular, convênios e SUS (Sistema Único de Saúde), na faixa etária de 19 a 24 anos e com prescrição médica ⁴⁸. Em um estudo realizado por Mengue et al (2001) em 6 capitais brasileiras, para uma proporção de 12,9% dos medicamentos utilizados, não foi localizada qualquer informação na literatura sobre a segurança para o uso durante a gestação. Essa proporção, somada aos 26,9% dos medicamentos classificados no grupo "C", mostrou que 40% do uso de medicamentos na gestação foram feitos sem bases definidas de segurança⁴⁶.

Este último trabalho foi realizado com as participantes do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional - 5564 gestantes que estavam realizando pré-natal em serviços do Sistema Único de Saúde, em Porto Alegre (1.110 gestantes), São Paulo (1.236), Rio de Janeiro (557), Salvador (985), Fortaleza (1.173) e Manaus (503). 4.614 (83,8%) gestantes usaram pelo menos um medicamento durante a gestação. Os medicamentos mais utilizados foram as vitaminas associadas a antianêmicos (33,5%), os medicamentos que atuam sobre o aparelho digestivo (31,3%), os analgésicos/anti-inflamatórios (22,2%), os antianêmicos (19,8%) e os antimicrobianos (11,1%). Não foi encontrado um padrão nacional quanto ao uso desses medicamentos na gestação. Medicamentos claramente contraindicados durante a gestação corresponderam a 3% dos 9.956 medicamentos utilizados⁴⁶.

Na cidade de Pelotas, Bertoldi et al publicaram um estudo relacionado à Coorte de Nascimentos de 2004. Foram entrevistadas 4189 mães. 92,7% delas relataram o uso de no mínimo um medicamento durante a gestação e 52,5% utilizaram pelo menos um medicamento de risco fetal desconhecido (aqueles em que estudos em animais revelaram efeitos adversos no feto e não há estudos controlados em humanos, ou estudos em humanos e animais não estão disponíveis). O uso destes medicamentos foi associado com cor da pele branca, maior escolaridade, renda alta, seis ou mais consultas pré-natais, internação hospitalar durante a gravidez e morbidade durante a gestação. A quantidade de medicamentos usados durante a gestação variou de 1 a 10 medicamentos por mulher, com uma média de 2,9 (DP 1,6). Considerando o

trimestre da gravidez, a média de medicamentos utilizados foi de 1,3 (DP 0,6), 1,4 (DP 0,7) e 1,7 (DP 0,9) durante o primeiro, segundo e terceiro trimestres, respectivamente¹.

Dentre os estudos realizados no Rio Grande do Sul, em Passo Fundo, Geib et al (2007) realizaram estudo de linha de base de uma coorte composta por mães de 2.285 lactentes nascidos vivos na zona urbana do município. 80% das mães consumiram pelo menos um medicamento durante a gravidez, distribuídos nas classes de risco do FDA da seguinte forma: A (53,4%), B (18,1%), C (24,46%), D (1,47%), X (0,06%) e V (vários – medicamentos não classificados nas categorias do FDA foram agrupados à parte) (2,1%). Atenção pré-natal incompleta e idade materna ≤ 20 anos determinaram o consumo de medicamentos na classe A e complicações da gravidez o consumo das classes B, C e D. Na classe C, cesariana e aborto prévio determinaram o consumo, sendo que o consumo na classe V foi independente das variáveis analisadas⁴⁵.

2.2 Uso de medicamentos durante a amamentação

2.2.1 Estudos internacionais sobre uso de medicamentos durante a amamentação

A maioria dos artigos encontrados na revisão de literatura descreve a utilização de medicamentos pelas mães nesse período, focando na segurança dos fármacos.

Em 1999, dois estudos publicados pelo mesmo grupo dinamarquês analisaram os dados referentes às prescrições de cerca de 160000 mulheres primíparas, que haviam dado à luz entre 1991 e 1996⁴². As 34.334 prescrições foram analisadas segundo a classificação sueca de risco de uso de drogas na gravidez e na lactação. Medicamentos seguros (grupo I e II), medicamentos com possíveis efeitos neonatais danosos (grupo III) e medicamentos não classificados representaram 43,5%, 4,8% e 35,8% das prescrições no período pós-parto, respectivamente. Conforme o sistema de classificação de risco sueco, drogas dos grupos I e II podem ser consideradas como não tendo nenhuma influência sobre a criança; já as drogas do grupo III são excretadas

no leite materno em quantidades tais que há um risco de influência sobre a criança quando doses terapêuticas são utilizadas⁵⁰.

Em 2004, Schirm et al publicaram um estudo realizado com 549 mães de crianças de até 6 meses que visitaram clínicas pediátricas na província de Friesland, Holanda. Ao todo, 82,1% das participantes amamentaram seu bebê em algum momento. Mais da metade (65,9%) de todas as mulheres que estavam amamentando usaram medicamentos; no entanto, elas usaram medicamentos menos frequentemente do que as mulheres que não estavam amamentando (79,6%). Quase 10% das 297 mulheres (Amamentação sim, Medicamento sim) interromperam a amamentação ou o uso de medicamentos. 17% das 154 mulheres (Amamentação sim, Medicamento não) indicaram que teriam usado remédios se não estivessem amamentando. Cerca de 12% das 78 mulheres (Amamentação não, Medicamento sim) relataram o uso de medicamento como motivo para não amamentar. Os autores concluem que os medicamentos desempenham um papel importante na decisão das mulheres para iniciar ou continuar a amamentar: mulheres frequentemente hesitam em usar medicamentos durante a amamentação, param o uso dos fármacos ou a amamentação para evitar a combinação dos dois, utilizam algum meio para minimizar a exposição da criança, não utilizam qualquer droga por causa da amamentação, ou não amamentam devido à utilização de medicamentos⁵¹.

No ano de 2007, Stultz et al publicaram um estudo de coorte realizado com 45 mulheres que deram à luz na cidade de Hershey, Pensilvânia (EUA). As participantes foram convidadas a registrar os medicamentos que usaram durante a gravidez e posteriormente foram contatadas todos os meses durante a lactação para determinar quais medicamentos haviam consumido, porém não foi analisada a relação com a duração da amamentação. As participantes deste estudo tomaram mais medicamentos prescritos e não prescritos durante a amamentação do que durante a gravidez. Mais de um terço das mulheres consumiram medicamentos avaliados como possivelmente ou provavelmente inseguros, ou com segurança desconhecida⁵².

Alguns estudos foram realizados com pacientes atendidas em hospitais. Em 2016, Al-Sawalha et al publicaram estudo realizado com 903 lactantes atendidas em hospitais ou centros de cuidados materno-infantis na Jordânia.

17% das mulheres utilizaram medicamentos de venda livre e 33% consumiram medicamentos prescritos⁵³. Smedberg et al, na Noruega, determinaram a extensão e o tipo de problemas relacionados com medicamentos entre mulheres grávidas e lactantes. 91% das mulheres estavam usando ou planejavam usar pelo menos um medicamento prescrito, de venda livre, vitamina, mineral ou remédio fitoterápico durante a amamentação. 42% das mulheres experimentaram no mínimo um problema relacionado com medicamentos durante a gestação ou lactação⁵⁴.

Ainda em estudos realizados no cenário hospitalar, encontram-se dois estudos indianos. Sukumaran et al (2016) realizaram um estudo com 313 mulheres que tiveram parto normal em um hospital secundário. A maioria das drogas prescrita foi considerada segura na lactação. Dez tipos de drogas deveriam ter sido evitados, mas possivelmente não causaram danos por causa de seu uso limitado de curto prazo apenas durante o período intranatal⁵⁵. Outro estudo realizado com 90 mulheres lactantes durante a internação pós-parto também objetivou verificar a compatibilidade e segurança dos medicamentos na amamentação. A maioria dos medicamentos prescritos foi segura e compatível com a amamentação, tais como suplementos nutricionais e antibióticos. Neste estudo, também foi observado o efeito de drogas suspeitas de causar reações nos lactentes. Foram observados casos de diarreia nos lactentes devido ao uso de ceftriaxona e amicacina pelas mães, constipação devido ao uso de amoxicilina e manchas de sangue nas fezes de bebês cujas mães haviam usado diclofenaco⁵⁶.

No ano de 2017, Spiesser-Robelet et al publicaram um artigo de revisão, uma análise de escopo para mapear e analisar os dados disponíveis na literatura em relação ao conhecimento das mães, atitudes e comportamentos sobre amamentação e uso de medicamentos. Dezoito estudos preencheram os critérios de seleção. Foram descritos comportamentos de segurança como não iniciação, redução da duração, cessação da amamentação e recusa do consumo de medicamentos para poder amamentar. A maioria mostrou um conflito entre o consumo de medicamentos e o aleitamento materno. Os autores concluíram que os resultados desta revisão confirmam a necessidade de estudos qualitativos para explorar o conhecimento, representações e

atitudes das mulheres que amamentam diante da tomada de medicamentos, para que seja possível entender sua conexão com comportamentos observados e sejam adotadas ações educativas apropriadas⁵⁷.

Estudos analisando o impacto do uso de medicamentos na duração da amamentação ou a influência da amamentação para as mães que deixam de usar os medicamentos de que necessitam são raros.

Em 2015, Saha et al publicaram um artigo com o objetivo de revisar sistematicamente a extensão do uso de medicamentos em mulheres no pós-parto e o impacto do uso de medicamentos maternos (excluindo anticoncepcionais e galactogogos) sobre desfechos na amamentação (iniciação e/ou duração). Foram incluídos estudos observacionais com informações sobre o uso de qualquer tipo de medicamento para doenças crônicas ou agudas por mulheres no período pós-parto, com ou sem informações sobre amamentação. A maioria dos estudos relevantes sugeriu que mais de 50% das mulheres pós-parto (amamentando ou não) consomem pelo menos um medicamento. A proporção de uso de medicamentos por mulheres no pós-parto variou amplamente, de 34 a 100%. Quanto ao impacto do uso de medicamentos por mulheres na amamentação, alguns estudos sugeriram que o uso de certos medicamentos (por exemplo, antiepilépticos⁵⁸, propiltiouracil, antibióticos⁵⁹) durante a lactação pode reduzir a iniciação e/ou duração da amamentação. Esses estudos são limitados pelo pequeno tamanho da amostra e, com uma exceção, todos foram conduzidos no Canadá há mais de uma década. Os autores concluem que estudos em larga escala são necessários para estabelecer a relação entre o uso de medicamentos e a amamentação, considerando o tipo de doença, o período de uso e a duração total do uso de medicamentos¹⁶.

Entre os estudos canadenses que avaliaram o uso de medicamentos e sua relação com a duração da amamentação, encontra-se um estudo de coorte com 88 lactantes que consultaram o *Motherisk Teratogen Information Centre* para verificar a compatibilidade dos seus medicamentos com a amamentação e receberam conselhos tranquilizadores. As mães foram acompanhadas por entrevista até a cessação da amamentação ou até que o bebê completasse 7 meses. 69 mulheres usaram os medicamentos (Grupo 1) e 19 mulheres não

iniciaram o medicamento de interesse (Grupo 2). 22 mulheres (32%) do Grupo 1 pararam de amamentar antes da criança completar 6 meses, enquanto apenas 1 mulher (5%) do Grupo 2 parou antes dos 6 meses ($p < 0,04$). As mulheres que fizeram o tratamento iniciaram o uso de fórmula infantil significativamente mais cedo do que as que não fizeram ($p=0.02$)⁶⁰.

Outros dois estudos do mesmo grupo analisaram a relação entre a iniciação ou duração da amamentação em mulheres usuárias de classes específicas de medicamentos, descritos a seguir. Em 1995, foi realizado um estudo de coorte com 34 mulheres grávidas em uso de antiepilépticos e 34 mulheres grávidas "controles" pareadas por idade. 50% das mulheres que usavam antiepilépticos escolheram o aleitamento materno como o método inicial de alimentação do bebê, significativamente menos que os controles (85%, $p=0.004$). A decisão do método inicial esteve fortemente associada a conselho de médicos ou outras fontes. As 17 mulheres do grupo recebendo antiepilépticos que escolheram amamentar inicialmente suspenderam o aleitamento mais cedo do que o grupo controle. Devido a importantes fatores demográficos (status socioeconômico, idade materna, estado civil e nível educacional) para a escolha da amamentação terem sido semelhantes entre os dois grupos, a diferença pode ser atribuída à terapia medicamentosa materna ou à doença em si. "Medicação materna" e "doença materna" foram os dois fatores mais citados para a escolha da fórmula infantil entre as mulheres que estavam em uso de anticonvulsivantes. Os autores concluíram que as mães que recebem antiepilépticos tendem a optar pela fórmula alimentar; mesmo quando escolheram amamentar inicialmente, a duração do aleitamento foi mais curta que a usual⁵⁸.

Em 1993, o mesmo grupo canadense publicou um estudo realizado com 203 lactantes que receberam prescrição de antibióticos (em monoterapia) e consultaram o *Motherisk Teratogen Information Centre*, entre janeiro de 1990 e julho de 1991, para verificar a compatibilidade dos antibióticos com a amamentação. Das 203 lactantes que consultaram o Programa *Motherisk* para obter informações sobre a segurança dos antimicrobianos durante a amamentação, 125 (62%) foram seguidas em 32 semanas. 17 mulheres (15%) não iniciaram a terapia antimicrobiana. Das 106 mulheres restantes, 7 (7%)

pararam de amamentar durante a terapia. Apesar de receberem conselhos tranquilizadores, 1 em cada 5 mulheres não iniciou a terapia ou não continuou a amamentar⁵⁹.

2.2.2 Estudos nacionais sobre uso de medicamentos durante a amamentação

Em 2002, Lamounier et al publicaram um estudo transversal realizado com 2173 parturientes em 4 maternidades da cidade de Belo Horizonte. Através de entrevistas junto às mães e da coleta de dados obtidos de prontuários médicos da mãe e do recém-nascido, foi avaliada a frequência do uso de medicamentos no pós-parto imediato. Os medicamentos foram agrupados em categorias quanto à compatibilidade com amamentação. As classificações usadas foram: Associação Americana de Pediatria (1994), Lista de Recomendações para o Uso de Drogas Essenciais da OMS/ONU e do Ministério da Saúde do Brasil. Foram prescritos medicamentos no pós-parto imediato para 2.090 mulheres (96,2%). Dos medicamentos utilizados, 2.054 (98,3%) foram de drogas sem contraindicação à amamentação; 338 (16,2%) foram de drogas sem informações seguras, e 3 (0,14%) de drogas contraindicadas na amamentação. Os autores concluíram que a maioria das drogas prescritas foi compatível com a amamentação, o que pareceu não influenciar negativamente a prática do aleitamento materno⁶¹.

Um estudo brasileiro analisou a relação do uso de medicamentos com a duração da amamentação. Em 2011, Chaves et al publicaram um estudo de coorte com 246 mulheres que haviam dado à luz na cidade de Itaúna, MG. O efeito dos medicamentos sobre a duração da amamentação foi analisado através do modelo de regressão de Cox. O acompanhamento às mães e recém-nascidos foi realizado mensalmente nos primeiros 12 meses após o parto ou até a interrupção da amamentação. As drogas foram classificadas quanto à segurança na amamentação de acordo com os critérios da Academia Americana de Pediatria (2001) e Hale (2004). 98% das mães que estavam amamentando usaram medicamentos após a alta hospitalar. A duração do

aleitamento foi maior entre as mães que não usaram medicamentos ou usaram medicamentos considerados seguros durante a lactação ($p < 0,005$). A interrupção do aleitamento foi justificada pelo consumo de medicamentos por 4,5% das mulheres. Os autores concluem que os profissionais de saúde devem prescrever medicamentos com segurança estabelecida para os bebês e para o processo de lactação²⁴.

Em outra publicação, os autores analisaram os dados da mesma amostra com o objetivo de investigar a prática da automedicação em nutrizes, os principais fármacos utilizados e sua influência sobre a duração do aleitamento materno. O efeito da prática da automedicação sobre o tempo de aleitamento materno foi avaliado por análise multivariada, a partir do modelo de regressão de Cox, com covariáveis dependentes do tempo. A automedicação foi praticada por 52,4% das nutrizes. As classes farmacológicas mais utilizadas foram os analgésicos/antipiréticos (54,4%), anti-inflamatórios não esteroides (15%), espasmolíticos (6,2%), laxantes (3,5%), benzodiazepínicos (3%), descongestionantes nasais (1,4%) e antibióticos (0,9%). A prática de automedicação associou-se à maior probabilidade de uso de medicamentos com risco de efeitos adversos sobre o lactente ou sobre a lactação ($p = 0,000$), porém não foi associada ao desmame ($p=0,135$; RR = 1,59; IC95% 0,81-3,11)⁶².

2.3 Usos e possíveis efeitos adversos do Ácido Fólico

Dois estudos controlados randomizados publicados no início da década de 1990 demonstraram que a suplementação de ácido fólico evitava a ocorrência e a recorrência de defeitos do tubo neural. Estudando famílias com história de defeitos do tubo neural, Wald et al demonstraram a eficácia da suplementação com 4 mg/dia de ácido fólico⁶³. Ao estudar famílias sem histórico destes defeitos, Czeizel et al posteriormente demonstraram a eficácia da suplementação com 0,8 mg/dia, iniciando antes da concepção⁶⁴.

Uma dose profilática de 300 μ g (0,3 mg) por dia durante toda a gestação foi sugerida em 1968 pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A dose suplementar foi elevada para 400 μ g (0,4 mg) de ácido fólico por dia em 1998⁹.

Em vista da aderência limitada à suplementação pelas mulheres em idade reprodutiva, foi proposta também a fortificação de alimentos. Mais de 50 países possuem leis para a fortificação obrigatória das farinhas de trigo com ácido fólico, incluindo o Brasil⁶⁵. No Brasil, é recomendada a administração preventiva de ácido fólico 400µg ou 0,4 mg, via oral/dia, pelo menos 30 dias antes da concepção. Mulheres com histórico de defeitos no tubo neural devem usar dose diária de 4mg¹¹. Porém, nas duas últimas décadas, a preocupação com a ingestão de ácido fólico em quantidades além do nível máximo tolerável tem aumentado^{13, 66-68}. No Brasil, a dosagem do suplemento de ácido fólico fornecido gratuitamente às gestantes é elevada (cinco vezes superior nível máximo de ingestão tolerável de 1.000 mcg). Assim, as gestantes brasileiras beneficiárias do Programa Nacional de Suplementação de Ferro estão em risco de exposição à concentração excessiva de ácido fólico por período relativamente longo⁶⁵.

Alguns dos possíveis efeitos adversos da suplementação excessiva de ácido fólico já questionados são asma, chiado e alergias⁶⁹⁻⁷¹, aumento do risco de autismo na prole^{72, 73}, mascaramento de deficiência de vitamina B12 e subsequentes complicações neurológicas⁶⁸, efeitos carcinogênicos^{74, 75} e risco de atraso no desenvolvimento psicomotor⁷⁶.

Em vista da importância do tema e dos resultados conflitantes levantados por diferentes estudos, pretende-se realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os possíveis efeitos adversos da suplementação excessiva de ácido fólico no período pré-concepcional e na gestação.

3. Justificativa

O uso de medicamentos durante a gestação é uma prática frequente¹. Torna-se necessário entender os padrões e fatores associados ao uso de medicamentos durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, que inclui o período de organogênese⁸. Também é fundamental identificar a prevalência de exposição tanto a medicamentos prescritos por profissionais de saúde como por automedicação, e como o uso de medicamentos muda ao

longo do tempo⁸. A Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015 (C2015), com quase a totalidade dos nascimentos que ocorreram durante um ano em uma cidade de porte médio, fornecerá uma boa estimativa da prevalência de uso e das características dos medicamentos utilizados durante a gravidez.

Entre os medicamentos frequentemente indicados e utilizados durante a gestação inclui-se o ácido fólico, que embora possua benefícios comprovados para o feto^{77, 78}, pode apresentar consequências indesejadas, como potenciais riscos para a saúde da mãe e da prole decorrentes de sua ingestão excessiva^{13, 66, 67}. Estudos mostram que um número significativo de mulheres que ingerem suplementos de ácido fólico durante a gravidez excede o limite superior tolerável de 1000 µg/dia^{13, 65}. Portanto, faz-se necessário conhecer os potenciais riscos para mães e crianças, especialmente da suplementação em dosagem excessiva, prática comum em nosso meio⁶⁵.

Outro período relevante de uso de medicamentos é o pós-parto, visto que muitas mulheres enfrentam problemas de saúde agudos e crônicos, como infecções, problemas intestinais, mastite, dor de cabeça, dor nas costas, hipertensão e depressão, necessitando assim de tratamento farmacológico¹⁶. Porém, os medicamentos utilizados pela mãe que amamenta podem afetar a lactação, aumentando ou diminuindo o volume de leite⁵¹. Além disso, muitas mulheres hesitam em combinar medicamentos com a amamentação, não iniciando ou não mantendo o aleitamento, ou, ainda, parando de usar medicamentos de que necessitam durante a amamentação¹⁴. No entanto, o impacto deste uso nas taxas de amamentação é em grande parte desconhecido.

Muitos fármacos são transferidos para o leite, de modo que o bebê pode ser exposto a efeitos potencialmente prejudiciais, apesar de a maioria ser considerado seguro e o risco para o recém-nascido ser mínimo¹⁶. Entretanto, a recomendação para interromper a amamentação na vigência de tratamento medicamentoso da nutriz ainda é comum⁷⁹. Diante dos inúmeros benefícios do aleitamento materno para a mãe e para a criança, faz-se necessário avaliar se existe ou não um impacto negativo do uso de medicamentos pela mãe sobre a duração da amamentação.

Portanto, diante das particularidades do uso de medicamentos pelas mulheres nesta fase do ciclo vital e da relevância destes temas para a saúde pública, pretende-se analisar o uso de medicamentos entre as gestantes da C2015, revisar os possíveis malefícios da suplementação de ácido fólico neste período e avaliar o uso de medicamentos pelas lactantes desta Coorte e sua relação com a duração da amamentação.

4. Marco Teórico

O marco teórico apresentado se refere ao estudo do uso de medicamentos durante a lactação e sua influência sobre a duração da amamentação.

Além do uso de medicamentos, diversos outros fatores relacionados à mãe e à criança podem interferir na interrupção da amamentação, o que requer uma hierarquização para o entendimento da rede causal que determina o desmame ou não iniciação do aleitamento materno em decorrência do uso de medicamentos.

Com base na revisão de literatura, construiu-se um modelo teórico para estabelecer a possível relação e hierarquia entre as variáveis que serão estudadas (Figura 2).

No nível mais distal, encontram-se os fatores socioeconômicos e demográficos que podem influenciar a decisão da mãe de não iniciar a amamentação ou desmamar a criança precocemente. O desmame precoce costuma ser mais frequente entre mães mais jovens^{80, 81}, que trabalham fora^{82, 83}, de menor escolaridade^{81, 82, 84}, que não vivem com companheiro⁸⁵ e que não realizaram pré-natal⁸³. Mulheres de cor da pele branca costumam ter maior prevalência de aleitamento materno exclusivo, porém a duração total do aleitamento materno costuma ser maior entre as mulheres de cor da pele negra⁸⁶.

Estudos mostram que a duração da amamentação é maior entre as múltiparas, sugerindo que isso possa estar relacionado a experiências anteriores de amamentação^{85, 87}. Em relação ao nível socioeconômico, nas Coortes de

Nascimentos de Pelotas de 1982, 1993 e 2004 a amamentação foi mais prevalente em famílias de renda mais alta aos 6-9 meses, mas depois dessa idade passou a ser mais comum entre famílias mais pobres⁸⁸.

O tipo de parto também pode influenciar na iniciação precoce e, conseqüentemente, na duração do aleitamento materno. Há uma associação negativa entre cesariana realizada antes do início do trabalho de parto e amamentação precoce⁸⁹. Um estudo na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993 também demonstrou um risco maior de desmame ao 1º mês entre nascidos de cesariana eletiva⁹⁰.

Problemas de saúde da mãe, tanto agudos quanto crônicos, podem acarretar em dificuldades para que a mãe continue a amamentar, independente do uso de medicamentos. Entre eles, merece destaque a depressão pós-parto. Alguns estudos sugerem que as mulheres com sintomatologia depressiva no período pós-parto precoce podem ter maior risco de desfechos negativos na alimentação de seus filhos, incluindo a diminuição da duração da amamentação, aumento das dificuldades na amamentação e diminuição dos escores de auto eficácia na amamentação. Também há evidências que sugerem que as mulheres deprimidas podem ser menos propensas a iniciar a amamentação e a fazê-lo exclusivamente^{91, 92}. Do mesmo modo, problemas de saúde da criança e prematuridade frequentemente são descritos como motivos para que a amamentação seja descontinuada, pois a imaturidade do sistema neurológico e a hipotonia muscular dificultam os reflexos da sucção, da deglutição e da respiração⁸⁰.

Dentre as características do tratamento farmacológico, os medicamentos de uso contínuo têm mais chances de terem sido prescritos, portanto a mãe pode ter recebido orientações por parte do profissional quanto ao seu uso durante a amamentação. Uma boa orientação do profissional prescritor pode tranquilizar a mãe quanto aos efeitos do medicamento, fazendo com que a mãe não deixe de amamentar. Porém, medicamentos de uso contínuo podem também levar a uma preocupação maior devido à cronicidade do uso, pois o bebê amamentado poderia estar exposto por mais tempo aos seus efeitos. Em alguns casos, especialmente de tratamento contínuo, o profissional precisa avaliar o custo-benefício e nem sempre vai poder optar pela continuidade da amamentação¹⁵.

Por outro lado, há uma expectativa de que as mães devam evitar quaisquer riscos, protegendo assim os bebês de danos e colocando as necessidades da criança acima das suas, levando muitas mulheres à não aderência ao tratamento medicamentoso⁹³. Alguns dos possíveis motivos para o desmame em função do uso de medicamentos são o medo dos possíveis efeitos nocivos sobre o lactente, orientações de profissionais da saúde ou de outras pessoas e diminuição do volume de leite causado por alguns medicamentos. As mulheres dependem não só de informações biomédicas e do conhecimento especializado dos profissionais, mas também de suas próprias experiências e entendimentos culturais. Ao tomar decisões sobre o uso de medicamentos, elas são influenciadas por suas famílias, parceiros e pelas normas e expectativas dentro de sua cultura, sendo influenciadas por uma série de discursos⁹³.

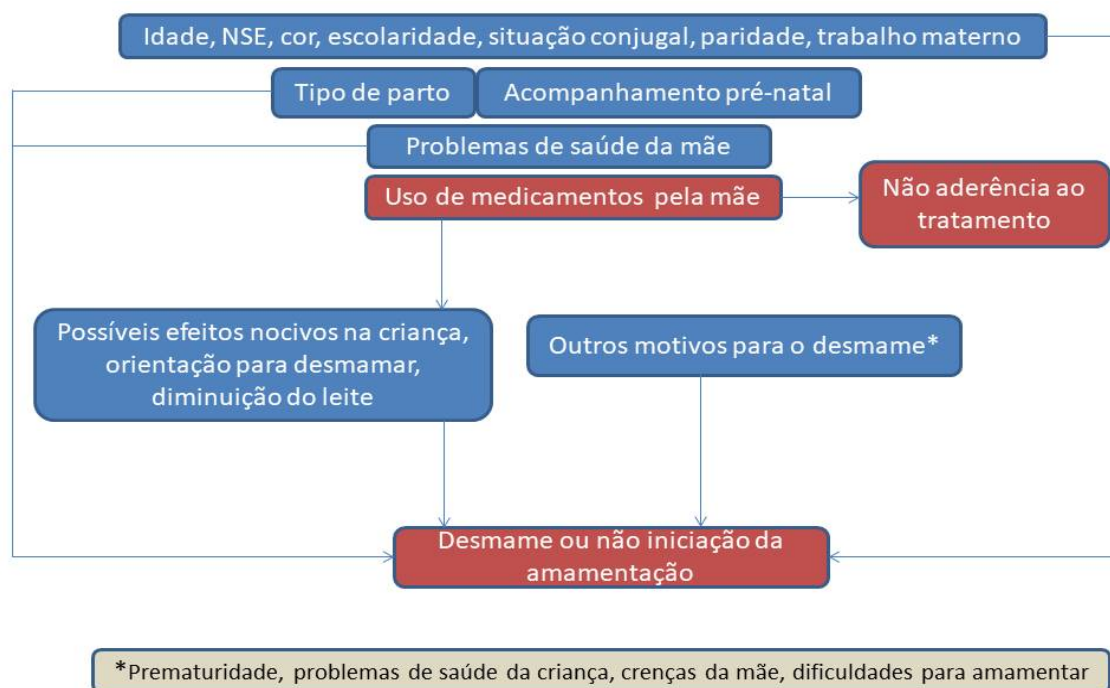


Figura 2. Modelo teórico

5. Objetivos da tese

5.1 Objetivo geral

Descrever o uso dos medicamentos utilizados durante a gestação na Coorte de 2015, revisar as consequências negativas do uso de ácido fólico pelas gestantes (revisão de literatura) e analisar a relação entre o uso de medicamentos pela lactante e a iniciação e duração da amamentação.

5.2 Objetivos específicos

- Determinar a prevalência de uso de medicamentos pelas gestantes descrevendo o uso conforme grupos terapêuticos, trimestre de uso e prática de automedicação ou uso por prescrição.
- Classificar os medicamentos utilizados pelas mães durante a lactação, conforme critérios do Ministério da Saúde e descrever a relação entre o uso de medicamentos pelas mães e a duração da amamentação.
- Verificar a proporção de mães que deixam de amamentar em função dos medicamentos que estão usando e analisar quais os medicamentos que levaram a esta prática.
- Verificar a proporção de mães que deixam de usar os medicamentos de que precisam em função da amamentação e analisar quais os medicamentos que levaram a esta prática.
- Revisar a literatura sobre efeitos adversos e consequências negativas do uso de ácido fólico no período pré-concepcional e na gestação, tanto nas mães quanto nas crianças.

6. Hipóteses

- A prevalência de uso de medicamentos pelas gestantes será em torno de 90%. Os grupos de medicamentos mais utilizados serão vitaminas e sais de

ferro, seguidos de analgésicos e antieméticos. A proporção de uso de medicamentos será maior no 1º trimestre de gestação. A prevalência de automedicação será em torno de 35%.

- A duração da amamentação será maior entre as mães que fizeram uso de medicamentos compatíveis com a amamentação ou não fizeram uso de medicamentos.
- A proporção de mães que deixam de amamentar em função dos medicamentos em uso será em torno de 2,5%.
- A proporção de mães que deixam de usar os medicamentos em função da amamentação será em torno de 10%.

7. Métodos

Esse projeto utiliza dados da Coorte de Nascimentos da cidade de Pelotas do ano de 2015, que inclui todos os nascidos vivos cujas mães residiam na zona urbana de Pelotas, Colônia Z3 da zona rural e bairro Jardim América do município de Capão do Leão. Serão analisados os dados das mães coletados durante os acompanhamentos pré-natal, perinatal, 3 e 12 meses.

7.1 Logística da Coorte 2015

7.1.1 Acompanhamento Pré-Natal (maio de 2014 – abril de 2015)

Todos os locais de possível afluência das gestantes foram contatados e visitados diariamente a partir de maio de 2014 a fim de identificar as gestantes com previsão de parto para o ano de 2015 (1º janeiro a 31 de dezembro). Isto incluiu laboratórios de análises clínicas, clínicas de ultrassonografia, policlínicas, unidades básicas de saúde, ambulatórios de hospitais e universidades e consultórios médicos privados.

O tipo de entrevista variava de acordo com a idade gestacional da mulher no momento em que ela era identificada, objetivando-se a realização de pelo

menos uma entrevista durante o período gestacional. A gestante captada antes da 16ª semana de gestação respondeu a um questionário referente ao contato inicial, onde foram coletadas informações socioeconômicas, demográficas e de saúde. Nessa ocasião já era agendada nova entrevista para o período entre a 16ª e 24ª semanas de gestação, quando as mulheres respondiam a um questionário com foco em seus hábitos de vida (atividade física, tabagismo, uso de álcool, uso de drogas), presença de algumas morbidades, saúde bucal e uso de medicamentos. A gestante identificada após a 16ª de gestação, respondia a ambos os questionários em um único momento. Nesse acompanhamento, foram entrevistadas 4426 gestantes que poderiam fazer parte da C2015.

7.1.2 Acompanhamento Perinatal

De 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2015, todos os hospitais com maternidade da cidade de Pelotas (Santa Casa de Misericórdia de Pelotas, Beneficência Portuguesa, Hospital São Francisco de Paula, Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas e Hospital Miguel Piltcher) foram monitorados diariamente e os nascimentos informados à nossa equipe de pesquisa. As mães foram entrevistadas algumas horas após o parto e os recém-nascidos avaliados por meio de medidas antropométricas. Das 4387 mães elegíveis para o estudo, 4329 (98,6%) vieram a fazer parte do estudo perinatal da C2015. Uma vez que 54 nascimentos foram de fetos mortos, passaram a fazer parte da C2015 os 4275 bebês que nasceram vivos.

7.1.3 Acompanhamento Três meses

O terceiro acompanhamento da Coorte de Nascimentos de 2015 teve início quando os bebês completaram três meses de idade. Nessa ocasião, foram coletadas informações da mãe e da criança em seu próprio domicílio. Foram coletadas informações sobre o uso de medicamentos pela mãe neste período.

7.1.4 Acompanhamento Doze meses

O quarto acompanhamento da Coorte de Nascimentos de 2015 teve início quando os bebês completaram doze meses de idade. Nessa ocasião, também foram coletadas informações da mãe e da criança em seu próprio domicílio.

7.2 Logística da criação do banco de dados

7.2.1. Merge dos Bancos do Pré-natal e Perinatal

Com o objetivo de ter um banco único com todas as informações referentes ao pré-natal das gestantes, realizou-se a junção desses dados, através do comando “*merge*” (comando do programa estatístico Stata).

No estudo do Pré-natal, o número identificador (ID) foi referente às gestantes. Trata-se de um número único gerado automaticamente em cada entrevista. No entanto, no estudo do Perinatal o ID foi específico para cada criança, sendo também gerado automaticamente no início da entrevista. Dessa forma, para juntar os bancos de dados dos dois estudos, duas estratégias foram implementadas. Inicialmente, foram utilizadas duas variáveis coletadas em ambos os estudos, relativas às gestantes/mães: CPF e Cartão SUS. Nesta estratégia, primeiro foi realizado o *merge* de acordo com o CPF (variável com maior número de informações nos dois estudos). As gestantes/mães de cada banco de dados que não apresentavam CPF idêntico foram incluídas em um novo banco de dados para cada estudo. Assim, o mesmo procedimento era realizado por meio da variável “Cartão SUS”, e por último, para aquelas mães ainda não identificadas, foi realizada uma inspeção visual, na qual duas pessoas realizaram independentemente uma busca ativa na lista de nomes do Perinatal para cada nome que aparecia na lista Pré-natal.

Ao final, 3220 (74,8%) gestantes que participaram no Perinatal participaram também do estudo do Pré-natal. Cabe ressaltar que em todas as tentativas de *merge* foi utilizada a opção “*one:many*”, disponibilizada pelo pacote estatístico Stata. Assim, uma gestante participante do Pré-natal poderia ser ligada a mais de uma criança do estudo do Perinatal, como é necessário para o caso de gestação múltipla.

7.2.2. Construção do banco de dados dos medicamentos

As vitaminas e sais de ferro foram coletadas a partir de questões específicas (Anexo III), separadamente das perguntas dos medicamentos em geral. A partir dessas informações, foi construído um banco único de todos os medicamentos, vitaminas e sais de ferro relatados pelas gestantes nas entrevistas do pré-natal e perinatal, utilizando o comando *reshape*, que transforma o banco original o qual contém uma linha por indivíduo, na versão *long*, que possui uma linha por medicamento.

Os nomes dos medicamentos que estavam incorretos foram corrigidos e foi gerada uma variável com o princípio ativo dos medicamentos utilizados. Esses medicamentos foram classificados de acordo com a classificação utilizada pela OMS, *Anatomical-Therapeutic Chemical (ATC)*⁹⁴.

As informações coletadas no pré-natal são exatamente as mesmas do perinatal, porém, no acompanhamento do perinatal o período recordatório foi de nove meses (período da gestação), enquanto que no pré-natal a gestante foi questionada sobre o uso de medicamentos em momento mais próximo à sua utilização. Com isso, como deveria lembrar mais facilmente sobre os medicamentos utilizados, em caso de respostas discordantes, optamos pela informação dada no pré-natal.

O banco final de medicamentos, vitaminas e sais de ferro na gestação compreende todos os medicamentos relatados em qualquer um dos dois acompanhamentos, sem duplicidade de informação, sendo possível separá-los por trimestre de uso, permitindo uma informação mais qualificada.

7.3. Instrumentos de coleta de dados

Todas as informações necessárias para este projeto foram coletadas por meio de questionários padronizados com questões pré-codificadas aplicadas nas entrevistas dos acompanhamentos pré-natal, perinatal, três meses e doze meses. Foram utilizadas versões em papel e versões digitais dos questionários aplicados em tabletes.

Serão apresentados a seguir o detalhamento dos métodos específicos de cada artigo da tese.

7.4. Artigo 1

Descrição do uso de medicamentos, estratificado por trimestre da gestação, grupos terapêuticos, automedicação e duração de uso.

7.4.1. Delineamento

O presente estudo faz parte da C2015. Será realizada uma análise dos dados coletados durante o estudo perinatal, incluindo os dados referentes às gestações de natimortos. O bloco dos medicamentos será complementado com os dados do acompanhamento pré-natal.

7.4.2. População em estudo e amostra

Todas as mulheres que tiveram filhos nas cinco maternidades de Pelotas durante o período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2015 e que residiam na zona urbana de Pelotas, Colônia Z3 e bairro Jardim América do município de Capão do Leão e que aceitaram participar do estudo perinatal, tendo relatado ou não o uso de medicamentos.

7.4.3. Definição do desfecho principal

Uso de pelo menos um medicamento durante a gestação, avaliada através das questões:

- A Sra. usou algum remédio durante a gestação?
- Quais os nomes dos remédios que a Sra. usou durante a gestação?
- A Sra. usou ou está usando alguma vitamina, cálcio, ácido fólico ou sais de ferro desde que ficou grávida?
- Quais os nomes das vitaminas, cálcio, ácido fólico ou sais de ferro que a senhora usou durante a gestação?

7.4.4. Definição das variáveis independentes

O Quadro 1 apresenta as variáveis que poderão ser utilizadas nesse artigo, bem como sua forma de mensuração e a possível categorização a ser utilizada.

Quadro 1: Características das variáveis independentes.

Nome da variável	Pergunta	Definição operacional
Trimestre de uso	A Sra. usou este remédio no primeiro trimestre, ou seja, até a 13ª semana de gestação? A Sra. usou este remédio no 2º trimestre, ou seja, entre a 14ª e a 27ª semana de gestação? A Sra. usou este remédio no 3º trimestre, ou seja, da 28ª semana de gestação em diante?	1º, 2º ou 3º trimestres
Origem da prescrição	Quem lhe indicou?	Médico, dentista ou a própria (automedicação)
Duração do uso	Durante quantos dias, em todo o 1º trimestre, a Sra. usou este remédio? Durante quantos dias, em todo o 2º trimestre, a Sra. usou este remédio? Durante quantos dias, em todo o 3º trimestre, a Sra. usou este remédio?	Uso eventual: Até 7 dias no trimestre 8 a 14 dias no trimestre 15 a 30 dias no trimestre 31 a 60 dias no trimestre Uso crônico: + de 60 dias no trimestre
Grupos farmacológicos	Quais os nomes das vitaminas, cálcio, ácido fólico ou sais de ferro que a senhora usou durante a gestação?	
Idade da mãe	Qual é a sua idade?	Em anos completos
Cor da pele auto-referida	A sua cor ou raça é:	Branca, preta, parda, amarela e indígena
Classificação econômica	Será operacionalizada de acordo com os dados por meio dos indicadores da ABEP*	A, B, C, D, E
Escolaridade auto-referida	Até que ano a Sra. completou na escola? A Sra. completou a faculdade?	Em anos completos de estudo Sim/ não
Realização de Pré-Natal	Quantas consultas de pré-natal a Sra. fez?	Número de consultas

7.4.5. Análise de dados

A análise dos dados será realizada através do programa estatístico STATA®, versão 12.0. Inicialmente será feita uma descrição da amostra apresentando as proporções das variáveis independentes. Em seguida será conduzida uma análise descritiva da frequência de utilização de medicamentos de acordo com

as variáveis independentes, apresentando os respectivos intervalos de confiança (IC95%), utilizando o teste X² de heterogeneidade de proporções.

7.5 Artigo 2

Amamentação e uso de medicamentos pela lactante: A duração da amamentação (curva de sobrevivência do aleitamento materno) sofre influência do uso de medicamentos pelas mães na Coorte de 2015? As mães interrompem seus tratamentos em função da amamentação? As mães deixam de amamentar em função dos medicamentos de que necessitam usar? Qual a frequência e quais medicamentos levam a isso?

7.5.1. Delineamento

Estudo de Coorte prospectivo.

7.5.2 População em estudo e amostra

Crianças nascidas nas cinco maternidades de Pelotas durante o período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2015 e cujas mães aceitaram participar do acompanhamento perinatal.

7.5.3 Critérios de exclusão

Serão excluídas as mães com contraindicação para amamentar, como por exemplo, portadoras do vírus HIV. Serão excluídos os participantes cujos questionários não foram respondidos pelas mães biológicas.

7.5.4 Definição dos desfechos

- 1) Iniciação e duração da amamentação (curva de sobrevivência). Será aferida através das seguintes questões:
 - Acompanhamento três meses: O (a) <criança> chegou a mamar no peito?

→ Acompanhamentos três e doze meses: Até que idade mamou no peito?

Além da duração da amamentação (predominante ou parcial), será avaliada a duração da amamentação exclusiva. Para isso, será construída uma variável que considera a introdução de diversos alimentos (Anexo III). Essas informações foram coletadas nos acompanhamentos dos 3 e 12 meses. Será considerada duração do aleitamento exclusivo o tempo entre o nascimento até a introdução do primeiro alimento relatado. Serão utilizadas as definições de aleitamento materno adotadas pela Organização Mundial da Saúde⁹⁵.

Serão considerados desfechos secundários, com o fim de ratificar os achados das análises do desfecho principal:

2) Não adesão ao tratamento medicamentoso devido à amamentação, aferida através da questão do acompanhamento dos doze meses:

→ Desde que o(a) <CRIANÇA> nasceu, a Sra. deixou de usar algum remédio porque estava amamentando? Qual o nome desse remédio?

3) Interrupção da amamentação devido ao uso de medicamentos, aferida através das questões do acompanhamento dos doze meses:

→ Durante a amamentação a Sra. parou de dar de mamar por causa de algum remédio que estava usando? Qual o nome desse remédio?

→ O motivo para a criança nunca ter mamado foi por causa de algum remédio que a Sra. precisava usar? Qual o nome desse remédio?

7.5.5 Definição da exposição principal

Uso de medicamentos durante a lactação conforme classificação do Ministério da Saúde²⁰ – uso compatível, criterioso ou contraindicado durante a amamentação. Para caracterizar essa exposição, será criada uma variável indicadora desta classificação para cada medicamento. Se uma mãe utilizou

mais de um medicamento com diferentes classificações, será considerada a classificação mais prejudicial para a amamentação.

O Quadro 2 apresenta as variáveis independentes, bem como sua forma de mensuração e a possível categorização a ser utilizada.

Quadro 2. Características das variáveis independentes

Nome da variável	Pergunta	Definição operacional	Questionário
Idade da mãe	Qual é a sua idade?	Em anos completos	Perinatal
Cor da pele auto-referida	A sua cor ou raça é:	Branca, preta, parda, amarela e indígena	Perinatal
Classificação econômica	Será operacionalizada de acordo com os dados por meio dos indicadores da ABEP*	A, B, C, D, E	Perinatal
Escolaridade auto-referida	Até que ano a Sra. completou na escola? A Sra. completou a faculdade?	Em anos completos de estudo Sim/ não	Perinatal
Paridade auto-referida	Quantas vezes a Sra. já engravidou, contando com esta gravidez?	Número de gestações	Perinatal
Situação conjugal	A Sra. Vive com marido ou companheiro?	Sim/Não	Perinatal
Trabalho materno	A Sra. começou ou voltou a trabalhar depois que a criança nasceu?	Sim/Não	Três meses
Tipo de parto	O seu parto foi normal ou cesariana?	Vaginal/Cesariana	Perinatal
Realização de Pré-Natal	Quantas consultas de pré-natal a Sra. fez?	Número de consultas	Perinatal
Nome da variável	Pergunta	Definição operacional	Questionário
Origem da prescrição	Quem lhe indicou?	Médico, dentista ou a própria (automedicação)	Perinatal e Três meses
Duração do uso do medicamento	Durante quantos dias, em todo o 1º trimestre, a Sra. usou este remédio? Durante quantos dias, em todo o 2º trimestre, a Sra. usou este remédio?	Uso crônico ou eventual	Perinatal e Três meses

	Durante quantos dias, em todo o 3º trimestre, a Sra. usou este remédio?		
Depressão pós-parto	Escala de Depressão Pós-Natal de Edimburgo	Risco de depressão ou não	Três meses

* ABEP: Associação Brasileira de Empresa e Pesquisa, disponível no endereço eletrônico www.abep.org.

7.5.6 Tamanho de amostra e poder

Dado que o presente projeto será executado com dados coletados previamente nos acompanhamentos de pré-natal, perinatal, três meses e doze meses da Coorte de Nascimentos de 2015, após a condução das análises, serão realizados cálculos para verificação de poder.

7.5.7 Análise de dados

Inicialmente, serão realizadas análises descritivas para o conjunto de variáveis de exposição principal, desfechos e possíveis variáveis de confusão utilizadas no estudo. Para isso, serão calculadas medidas de tendência central, variabilidade, frequências absolutas e relativas, de acordo com a natureza das variáveis.

A duração da amamentação de acordo com as variáveis de exposição será descrita através de análises de sobrevivência e curvas de Kaplan-Meier, as quais descrevem a probabilidade de uma criança apresentar uma duração de amamentação superior a “t meses”. Será considerado como tempo a idade da criança no momento da entrevista e a amamentação como uma variável dicotômica, assumindo o desmame como o desfecho em questão. Para as crianças que ainda estiverem em aleitamento materno no momento da entrevista, a idade da criança será usada como o tempo total de amamentação e o tempo de desmame será considerado um dado censurado. Para testar se a duração da amamentação foi diferente entre as categorias de exposição, será utilizado um teste não-paramétrico (Kruskal-Wallis).

Em um segundo momento, análises multivariáveis, incluindo modelo hierarquizado, serão realizadas a fim de identificar a associação entre as diferentes categorias de uso de medicamentos (conforme segurança na lactação) e a duração da amamentação. Será utilizado o modelo de regressão de Cox para estimar a razão de risco proporcional e respectivos intervalos de confiança de 95%. Todos os pressupostos da regressão de Cox serão avaliados através de inspeção visual e formal de resíduos de cada modelo utilizado. Todas as análises serão conduzidas no pacote estatístico Stata, versão 12.1.

7.6 Artigo 3

Uso de ácido fólico no período pré-concepcional e na gestação: efeitos adversos e consequências do uso excessivo. (Revisão de Literatura)

O artigo de revisão será realizado utilizando pelo menos cinco bases de dados (PubMed, Scielo, Web of Science, Scopus, Cochrane) para a busca dos artigos que compreendem a temática, por meio dos termos que foram utilizados para a busca da revisão do presente projeto (conforme a Tabela 1) e, também, com a inclusão de novos termos que estejam relacionados. Não serão utilizados limites de idioma. Também será realizada busca na literatura cinzenta, em sites como os seguintes:

- Open Grey – Europa <http://www.opengrey.eu/>
- NTIS <http://www.ntis.gov/>
- Grey Literature Report <http://www.greylit.org/>
- Grey Net International <http://www.greynet.org/>
- ProQuest Dissertations & Theses Global www.proquest.com/
- Banco de Teses da CAPES <http://bancodeteses.capes.gov.br/banco-teses/#/>

Após a busca serão selecionados os artigos por meio do processo de revisão por pares, avaliando desde os títulos até os artigos na íntegra. Além disso, as referências dos artigos incluídos também serão consultadas.

Além da revisão de literatura, será feita uma análise dos dados da C2105 sobre uso de ácido fólico na gestação e desfechos nas crianças aos 12 e 24 meses de idade. Será avaliada a possibilidade de analisar o uso de ácido fólico em dosagem excessiva (> 400 mcg/dia) e por tempo de uso durante a gestação (por trimestres).

Com o objetivo de evitar que grupos de pesquisa distintos executem o mesmo trabalho de forma independente, com duplicidade de esforços, será realizado o registro dessa revisão em uma base de registro de revisões sistemáticas tão logo haja aprovação do projeto.

8. Aspectos éticos

O projeto do estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Superior de Educação Física da Universidade Federal de Pelotas. Em todos os acompanhamentos da Coorte coletou-se a assinatura da mãe ou responsável legal, concordando em participar da pesquisa, a partir de um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

9. Limitações

O erro de recordatório pode estar presente nas questões de uso de medicamentos e de introdução de alimentos. Entretanto, acredita-se que esse seja um erro não diferencial, o que acarretaria na diluição da medida de efeito. Nas questões de medicamentos, este erro pode ter sido minimizado com a qualificação das respostas através do acompanhamento pré-natal.

10. Financiamento

O estudo “Coorte de Nascimentos de 2015” está sendo conduzido pelo Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, com colaboração da Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO). Este estudo recebe apoio financeiro da fundação inglesa

Wellcome Trust, do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

11. Divulgação dos resultados

Os achados do presente estudo serão divulgados para a comunidade científica por meio de publicação de artigos científicos que serão submetidos a periódicos de alto impacto. Outra estratégia de divulgação que será adotada, tendo como foco outros setores da sociedade, será a divulgação dos resultados por meio de veículos de comunicação com abrangência municipal, estadual e nacional. As Coortes de Pelotas/RS possuem ampla divulgação de seus resultados, sendo conhecidas internacionalmente.

12. Cronograma

ATIVIDADES	2016		2017		2018		2019	
	1º sem.	2º sem.	1º sem.	2º sem.	1º sem.	2º sem.	1º sem.	2º sem.
Definição do tema								
Revisão de literatura								
Entrega plano de trabalho								
Exame de qualificação								
Planejamento trabalho de campo								
Elaboração do projeto								
Defesa do projeto								
Trabalho de campo								
Redação dos artigos								
Defesa da tese								

13. Referências

1. Bertoldi AD, da Silva Dal Pizzol T, Camargo AL, Barros AJ, Matijasevich A, Santos IS. Use of medicines with unknown fetal risk among parturient women from the 2004 Pelotas Birth Cohort (Brazil). *Journal of pregnancy*. 2012;2012:257597.
2. Van Calsteren K, Gersak K, Sundseth H, Klingmann I, Dewulf L, Van Assche A, et al. Position Statement from the European Board and College of Obstetrics & Gynaecology (EBCOG): The use of medicines during pregnancy: call for action. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;201:211-4.
3. Odalovic M, Vezmar Kovacevic S, Ilic K, Sabo A, Tasic L. Drug use before and during pregnancy in Serbia. *International journal of clinical pharmacy*. 2012 Oct;34(5):719-27.
4. Tillett J. Medication use during pregnancy and lactation: the new FDA drug labeling. *The Journal of perinatal & neonatal nursing*. 2015;29(2):97-9.
5. Costa DB, Coelho HLL, Santos DBd. Utilização de medicamentos antes e durante a gestação: prevalência e fatores associados. *Cadernos de saúde publica*. 2017;33(2).
6. Rocha R, Rennó Jr J, Ribeiro HL. Medicamentos na gravidez e lactação: novas normas da FDA. *Revista Debates em Psiquiatria*. 2015 Setembro/Outubro 2105;5.
7. Cidade DG, Margotto PR, Peraçoli JC. Obesidade e sobre peso pré-gestacionais: prevalência e principais complicações maternas. *Comunicação em Ciências da Saúde*. 2011:169-82.
8. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernandez-Diaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jul;205(1):51 e1-8.
9. Organização Mundial da Saúde. Suplementação diária de ferro e ácido fólico em gestantes. Genebra: Organização Mundial da Saúde. 2013.
10. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. (Cadernos de Atenção Básica, 32).
11. Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres/ Ministério da Saúde, Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa – Brasília : Ministério da Saúde, 2016. 2016.
12. Chitayat D, Matsui D, Amitai Y, Kennedy D, Vohra S, Rieder M, et al. Folic acid supplementation for pregnant women and those planning pregnancy: 2015 update. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;56(2):170-5.

13. Barua S, Kuizon S, Junaid MA. Folic acid supplementation in pregnancy and implications in health and disease. *Journal of biomedical science*. 2014 Aug 19;21:77.
14. Ito S, Lee A. Drug excretion into breast milk—overview. *Advanced drug delivery reviews*. 2003;55(5):617-27.
15. Amir LH, Ryan KM, Jordan SE. Avoiding risk at what cost? Putting use of medicines for breastfeeding women into perspective. *International breastfeeding journal*. 2012;7(1):14.
16. Saha MR, Ryan K, Amir LH. Postpartum women’s use of medicines and breastfeeding practices: a systematic review. *International breastfeeding journal*. 2015;10(1):28.
17. Rowe H, Baker T, Hale TW. Maternal medication, drug use, and breastfeeding. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2015;24(1):1-20.
18. Hotham N, Hotham E. Drugs in breastfeeding. *Australian prescriber*. 2015;38(5):156.
19. Anderson PO, Manoguerra AS, Valdés V. A review of adverse reactions in infants from medications in breastmilk. *Clinical pediatrics*. 2016;55(3):236-44.
20. Ministério da Saúde. Amamentação e uso de Medicamentos e Outras Substâncias. 2ª Edição da Publicação “Amamentação e Uso de Drogas”. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília – DF – 2010. [Http://PortalSaudeGovBr/Portal/Arquivos/Pdf/Amamentacao_DrogasPdf](http://PortalSaudeGovBr/Portal/Arquivos/Pdf/Amamentacao_DrogasPdf). 2010.
21. World Health Organization, Unicef. Breastfeeding and maternal medication: recommendations for drugs in the eleventh WHO model list of essential drugs. 2002.
22. Sachs HC. The Transfer of Drugs and Therapeutics Into Human Breast Milk: An Update on Selected Topics. *Pediatrics*. 2013;132(3):e796.
23. Hale TW, Rowe HE. *Medications and Mothers' Milk 2017*: Springer Publishing Company; 2016.
24. Chaves RG, Lamounier JA, César CC. Association between duration of breastfeeding and drug therapy. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. 2011;1(3):216-21.
25. De Vigan C, De Walle HE, Cordier S, Goujard J, Knill-Jones R, Ayme S, et al. Therapeutic drug use during pregnancy: a comparison in four European countries. OECM Working Group. *Occupational Exposures and Congenital Anomalies*. *Journal of clinical epidemiology*. 1999 Oct;52(10):977-82.
26. Donati S, Baglio G, Spinelli A, Grandolfo ME. Drug use in pregnancy among Italian women. *European journal of clinical pharmacology*. 2000 Jul;56(4):323-8.

27. Headley J, Northstone K, Simmons H, Golding J. Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *European journal of clinical pharmacology*. 2004 Jul;60(5):355-61.
28. Marin GH, Canas M, Homar C, Aimetta C, Orchueta J. [Taking medicine during pregnancy in females living in Buenos Aires, Argentina]. *Revista de salud publica (Bogota, Colombia)*. 2010 Oct;12(5):722-31.
29. Palmsten K, Hernandez-Diaz S, Chambers CD, Mogun H, Lai S, Gilmer TP, et al. The Most Commonly Dispensed Prescription Medications Among Pregnant Women Enrolled in the U.S. Medicaid Program. *Obstetrics and gynecology*. 2015 Sep;126(3):465-73.
30. Zhu X, Qi X, Hao J, Huang Z, Zhang Z, Xing X, et al. Pattern of drug use during the first trimester among Chinese women: data from a population-based cohort study. *European journal of clinical pharmacology*. 2010 May;66(5):511-8.
31. Kebede B, Gedif T, Getachew A. Assessment of drug use among pregnant women in Addis Ababa, Ethiopia. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2009 Jun;18(6):462-8.
32. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K, et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Aug;191(2):398-407.
33. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2011 Sep;20(9):895-902.
34. Daw JR, Mintzes B, Law MR, Hanley GE, Morgan SG. Prescription drug use in pregnancy: a retrospective, population-based study in British Columbia, Canada (2001-2006). *Clinical therapeutics*. 2012 Jan;34(1):239-49 e2.
35. Dillon P, O'Brien KK, McDonnell R, Donnelly-Swift E, Galvin R, Roche A, et al. Prevalence of prescribing in pregnancy using the Irish primary care research network: a pilot study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2015 Mar 26;15:67.
36. Gagne JJ, Maio V, Berghella V, Louis DZ, Gonnella JS. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. *European journal of clinical pharmacology*. 2008 Nov;64(11):1125-32.
37. Hardy JR, Leaderer BP, Holford TR, Hall GC, Bracken MB. Safety of medications prescribed before and during early pregnancy in a cohort of 81,975 mothers from the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2006 Aug;15(8):555-64.
38. Irvine L, Flynn RW, Libby G, Crombie IK, Evans JM. Drugs dispensed in primary care during pregnancy: a record-linkage analysis in Tayside, Scotland. *Drug safety*. 2010 Jul 01;33(7):593-604.

39. Lacroix I, Hurault C, F Sarramon M, Guitard C, Berrebi A, Grau M, et al. Prescription of drugs during pregnancy: A study using EFEMERIS, the new French database 2009. 839-46 p.
40. Roberson EK, Hurwitz EL. Prescription drug use during and immediately before pregnancy in Hawai'i-findings from the Hawai'i Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, 2009-2011. *Hawai'i journal of medicine & public health : a journal of Asia Pacific Medicine & Public Health*. 2014 Dec;73(12):382-6.
41. Smolina K, Hanley GE, Mintzes B, Oberlander TF, Morgan S. Trends and determinants of prescription drug use during pregnancy and postpartum in British Columbia, 2002–2011: a population-based cohort study. *PloS one*. 2015;10(5):e0128312.
42. Olesen C, Steffensen FH, Nielsen GL, de Jong-van den Berg L, Olsen J, Sorensen HT. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. The EUROMAP group. *European journal of clinical pharmacology*. 1999 Apr;55(2):139-44.
43. Nishigori H, Obara T, Nishigori T, Metoki H, Ishikuro M, Mizuno S, et al. Drug Use before and during Pregnancy in Japan: The Japan Environment and Children's Study. *Pharmacy*. 2017;5(2):21.
44. Gomes KR, Moron AF, Silva R, Siqueira AA. [Prevalence of use of medicines during pregnancy and its relationship to maternal factors]. *Revista de saude publica*. 1999 Jun;33(3):246-54.
45. Geib LT, Vargas Filho EF, Geib D, Mesquita DI, Nunes ML. [Prevalence and determinants of medication during pregnancy by risk class among mothers of liveborn infants]. *Cadernos de saude publica*. 2007 Oct;23(10):2351-62.
46. Mengue SS, Schenkel EP, Duncan BB, Schmidt MI. [Drug use by pregnant women in six Brazilian cities]. *Revista de saude publica*. 2001 Oct;35(5):415-20.
47. Osorio-de-Castro CG, Pepe VL, Luiza VL, Cosendey MA, Freitas AM, Miranda FF, et al. [Prescribed and reported drug use during pregnancy]. *Cadernos de saude publica*. 2004;20 Suppl 1:S73-82.
48. Andrade AM, Ramalho AA, Koifman RJ, Dotto LM, Cunha Mde A, Opitz SP. [Factors associated with use of medication during first pregnancies in Rio Branco, Acre State, Brazil]. *Cadernos de saude publica*. 2014 May;30(5):1042-56.
49. Mengue SS, Schenkel EP, Schmidt MI, Duncan BB. [Factors related to use of medication during pregnancy in six Brazilian cities]. *Cadernos de saude publica*. 2004 Nov-Dec;20(6):1602-8.
50. Olesen C, Sorensen HT, de Jong-van den Berg L, Olsen J, Steffensen FH. Prescribing during pregnancy and lactation with reference to the Swedish

classification system. A population-based study among Danish women. The Euromap Group. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1999 Sep;78(8):686-92.

51. Schirm E, Schwagermann MP, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Drug use during breastfeeding. A survey from the Netherlands. *European journal of clinical nutrition*. 2004 Feb;58(2):386-90.

52. Stultz EE, Stokes JL, Shaffer ML, Paul IM, Berlin CM. Extent of medication use in breastfeeding women. *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*. 2007 Sep;2(3):145-51.

53. Al-Sawalha NA, Tahaineh L, Sawalha A, Almomani BA. Medication Use in Breastfeeding Women: A National Study. *Breastfeeding Medicine*. 2016;11(7):386-91.

54. Smedberg J, Brathen M, Waka MS, Jacobsen AF, Gjerdalen G, Nordeng H. Medication use and drug-related problems among women at maternity wards-a cross-sectional study from two Norwegian hospitals. *European journal of clinical pharmacology*. 2016 Jul;72(7):849-57.

55. Sukumaran D, Cherian AG, Das S, Winston AB, Kumar A, Shanthi Fx M. Drug Prescribing Pattern During Intranatal Period in a Secondary Care Hospital in South India: A Retrospective Study. *Journal of primary care & community health*. 2016 Apr;7(2):113-7.

56. Pallavi Priya P, Rajesh K, Purushothama Reddy K, Ravindra Reddy K. Drug use pattern among lactating women in a tertiary care teaching hospital. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*. 2013;4(3):1138-43.

57. Spiesser-Robelet L, Brunie V, de Andrade V, Gagnayre R. Knowledge, representations, attitudes, and behaviors of women faced with taking medications while breastfeeding: A scoping review. *Journal of Human Lactation*. 2017;33(1):98-114.

58. Ito S, Moretti M, Lian M, Koren G. Initiation and duration of breast-feeding in women receiving antiepileptics. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;172(3):881-6.

59. Ito S, Koren G, Einarson TR. Maternal noncompliance with antibiotics during breastfeeding. *Annals of Pharmacotherapy*. 1993;27(1):40-2.

60. Ito S, Liao M, Chan W, Koren G. Maternal drug therapy as a risk factor for shorter duration of breastfeeding. *PAEDIATRIC AND PERINATAL DRUG THERAPY*. 1999:44-8.

61. Lamounier JA, Cabral CM, Oliveira BC, Oliveira AB, Oliveira Jr AM, Silva APA. O uso de medicamentos em puérperas interfere nas recomendações ao aleitamento materno. *Jornal de pediatria*. 2002;78(1):57-61.

62. Chaves RG, Lamounier JA, Cesar CC. Self-medication in nursing mothers and its influence on the duration of breastfeeding. *Jornal de pediatria*. 2009 Mar-Apr;85(2):129-34.
63. Wald N, Sneddon J. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *The lancet*. 1991;338(8760):131-7.
64. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *New England Journal of Medicine*. 1992;327(26):1832-5.
65. dos Santos Q, Sichieri R, Marchioni DML, Verly Jr E. Avaliacao da seguranc a de diferentes doses de suplementos de acido folico em mulheres do Brasil. *Revista de saude publica*. 2013;47(5):952-7.
66. Burdge GC, Lillycrop KA. Folic acid supplementation in pregnancy: Are there devils in the detail? *The British journal of nutrition*. 2012 Dec 14;108(11):1924-30.
67. Moussa HN, Hosseini Nasab S, Haidar ZA, Blackwell SC, Sibai BM. Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks. *Future science OA*. 2016 Jun;2(2):FSO116.
68. Selhub J, Rosenberg IH. Excessive folic acid intake and relation to adverse health outcome. *Biochimie*. 2016;126:71-8.
69. Crider KS, Cordero AM, Qi YP, Mulinare J, Dowling NF, Berry RJ. Prenatal folic acid and risk of asthma in children: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;98(5):1272-81.
70. McStay CL, Prescott SL, Bower C, Palmer DJ. Maternal Folic Acid Supplementation during Pregnancy and Childhood Allergic Disease Outcomes: A Question of Timing? *Nutrients*. 2017;9(2):123.
71. Yang L, Jiang L, Bi M, Jia X, Wang Y, He C, et al. High dose of maternal folic acid supplementation is associated to infant asthma. *Food and Chemical Toxicology*. 2015;75:88-93.
72. Castro K, Klein LdS, Baronio D, Gottfried C, Riesgo R, Perry IS. Folic acid and autism: What do we know? *Nutritional neuroscience*. 2016;19(7):310-7.
73. Raghavan R, Fallin MD, Wang X. Maternal plasma folate, vitamin B12 levels and multivitamin supplementation during pregnancy and risk of Autism Spectrum Disorder in the Boston Birth Cohort. *The FASEB Journal*. 2016;30(1 Supplement):151-6.
74. Mason JB. Unraveling the complex relationship between folate and cancer risk. *Biofactors*. 2011;37(4):253-60.

75. Mortensen JHS, Øyen N, Fomina T, Melbye M, Tretli S, Vollset SE, et al. Supplemental folic acid in pregnancy and maternal cancer risk. *Cancer epidemiology*. 2015;39(6):805-11.
76. Valera-Gran D, de la Hera MG, Navarrete-Muñoz EM, Fernandez-Somoano A, Tardón A, Julvez J, et al. Folic acid supplements during pregnancy and child psychomotor development after the first year of life. *JAMA pediatrics*. 2014;168(11):e142611-e.
77. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *The Cochrane Library*. 2015.
78. Viswanathan M, Treiman KA, Kish-Doto J, Middleton JC, Coker-Schwimmer EJJ, Nicholson WK. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: an updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2017;317(2):190-203.
79. Hussain SY, Dermele N. Knowledge, attitudes and practices of health professionals and women towards medication use in breastfeeding: A review. *International breastfeeding journal*. 2011;6(1):11.
80. Bezerra VLVA, Nisiyama AL, Jorge AL, Cardoso RM, da Silva EF, Tristão RM. Aleitamento materno exclusivo e fatores associados a sua interrupção precoce: estudo comparativo entre 1999 e 2008. *Revista Paulista de Pediatria*. 2012;30(2):173-9.
81. Karall D, Ndayisaba J-P, Heichlinger A, Kiechl-Kohlendorfer U, Stojakovic S, Leitner H, et al. Breast-feeding Duration: Early Weaning—Do We Sufficiently Consider the Risk Factors? *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015;61(5):577-82.
82. Boccolini CS, Carvalho MLd, Oliveira MICd. Factors associated with exclusive breastfeeding in the first six months of life in Brazil: a systematic review. *Revista de saude publica*. 2015;49.
83. Demétrio F, Pinto EdJ, Assis AMO. Factors associated with early breastfeeding cessation: a birth cohort study in two municipalities in the Reconcavo region, Bahia State, Brazil. *Cadernos de saude publica*. 2012;28(4):641-50.
84. Bueno M, Souza J, Souza S, Paz S, Gimeno S, Siqueira A. Riscos associados ao processo de desmame entre crianças nascidas em hospital universitário de São Paulo, entre 1998 e 1999: estudo de coorte prospectivo do primeiro ano de vida. 2003.
85. Pereira RSV, De Oliveira MIC, De Andrade CLT, dos Santos Brito A. Fatores associados ao aleitamento materno exclusivo: o papel do cuidado na atenção básica Factors associated with exclusive breastfeeding: the role of primary health care. *Cadernos de saude publica*. 2010;26(12):2343-54.

86. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher - PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança. Ministério da Saúde Brasília; 2009.
87. Agboado G, Michel E, Jackson E, Verma A. Factors associated with breastfeeding cessation in nursing mothers in a peer support programme in Eastern Lancashire. *BMC pediatrics*. 2010;10(1):3.
88. Victora CG, Matijasevich A, Santos IS, Barros AJD, Horta BL, Barros FC. Breastfeeding and feeding patterns in three birth cohorts in Southern Brazil: trends and differentials. *Cadernos de saude publica*. 2008;24:s409-s16.
89. Prior E, Santhakumaran S, Gale C, Philipps LH, Modi N, Hyde MJ. Breastfeeding after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of world literature. *The American journal of clinical nutrition*. 2012:ajcn-030254.
90. Weiderpass E, Barros FC, Victora CG, Tomasi E, Halpern R. Incidência e duração da amamentação conforme o tipo de parto: estudo longitudinal no Sul do Brasil. *Revista de saude publica*. 1998;32(3):225-31.
91. Dennis C-L, McQueen K. The relationship between infant-feeding outcomes and postpartum depression: a qualitative systematic review. *Pediatrics*. 2009;123(4):e736-e51.
92. Grigoriadis S, H Vonderporten E, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis C-L, Koren G, et al. The Impact of Maternal Depression During Pregnancy on Perinatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis 2013. e321-41 p.
93. McDonald K, Amir LH, Davey M-A. Maternal bodies and medicines: a commentary on risk and decision-making of pregnant and breastfeeding women and health professionals. *BMC public health*. 2011;11(5):S5.
94. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. World Health Organization Oslo; 2016.
95. Ministério da Saúde. Saúde da criança: nutrição infantil: aleitamento materno e alimentação complementar. Ministério da Saúde, Brasília; 2009.
96. Matheson I, Kristensen K, Lunde PK. Drug utilization in breast-feeding women. A survey in Oslo. *European journal of clinical pharmacology*. 1990;38(5):453-9.

ANEXO I – Descrição dos estudos identificados sobre uso de medicamentos na gestação.

Autor (ano)/ País	Delineamento	População em estudo	Resultados/Conclusão
De Vigan (1999), França, Itália, Grã-Bretanha e Holanda ²⁵	Transversal	Dados do estudo OECM (<i>Study on Occupational Exposures and Congenital Malformations</i>), que foi realizado utilizando bancos de dados europeus de anomalias congênitas (dois na França, dois na Itália, um na Grã-Bretanha e um na Holanda), de 1989 a 1992.	As mães foram entrevistadas após o parto sobre exposições durante a gravidez, incluindo o uso de drogas terapêuticas. Os casos eram fetos ou bebês com grandes malformações e os controles eram recém-nascidos saudáveis pareados por data e local de nascimento. Foram analisados os dados das mães de 1134 controles saudáveis somente, para evitar o viés de recordatório vinculado ao status do recém-nascido (malformado ou normal). 64,1% das mulheres usaram pelo menos um medicamento durante a gravidez (incluindo o mês anterior à concepção); 36,2% usaram uma droga durante o primeiro trimestre e 14,2% durante o mês anterior à gravidez. As comparações mostraram que o uso de medicamentos foi maior na França e mais baixo na Grã-Bretanha para cada período da gravidez.
Gomes (1999), Brasil ⁴⁴	Transversal	1.620 mulheres que deram à luz em cinco hospitais de atendimento público, privado ou conveniado, da cidade de São Paulo, de julho a setembro de 1993.	A prevalência do uso de pelo menos um medicamento foi de 97,6%, com média de 4,2 medicamentos por mulher. A prevalência do uso de medicamentos por indicação médica e por automedicação foi de 94,9% e 33,5%, respectivamente. Os medicamentos mais usados, excluindo-se as vitaminas, sais minerais e vacinas, foram os analgésicos, antiácidos, antieméticos e antiespasmódicos. Usuárias com maior uso de medicamentos tiveram as seguintes características: acima de 29 anos de idade, casadas, terceiro grau completo, atividade remunerada e acesso aos serviços privados de saúde.
Olesen (1999), Dinamarca ⁵⁰	Transversal	15756 mulheres primíparas que deram à luz entre 1991 e 1996. Estudo de banco de dados de prescrições ligado ao Registro Médico Dinamarquês de Nascimento.	Todas as 34.334 prescrições foram analisadas segundo a classificação sueca de risco de uso de drogas na gravidez e na lactação. Durante a gravidez, medicamentos seguros (grupo A), potencialmente prejudiciais (grupo B3, C e D), e medicamentos não classificados representaram 40,9%, 26,6% e 28,7% das prescrições, respectivamente. A proporção de mulheres que receberam drogas dos grupos A, B, C e D foram 29,2%, 8,6%, 18,7% e 0,9%, respectivamente. A proporção de prescrições de grupos de alto risco diminuiu durante o curso da gravidez.

Autor (ano)/ País	Delineamento	População em estudo	Resultados/Conclusão
Olesen (1999), Dinamarca ⁴²	Transversal	16001 mulheres primíparas que deram à luz no município de North Jutland de 1991 a 1996. Estudo ligado ao <i>The North Jutland Prescription Database</i> .	Foram analisadas as prescrições desde 12 semanas pré-concepção até 12 semanas pós-parto. Durante a gravidez, 44,2% das mulheres receberam prescrições para pelo menos uma droga. As mulheres receberam 2,6 prescrições em média durante a gravidez; 5% delas receberam 24,2% de todas as prescrições. A proporção de mulheres que receberam prescrições de mais de três drogas diferentes foi de 2,7%. A maioria das prescrições foi de antibióticos (28,7%), medicamentos ginecológicos (13,3%) e anti-asmáticos (7,6%).
Donati (2000), Itália ²⁶	Transversal	9004 mulheres que deram à luz nos anos de 1995 e 1996 foram entrevistadas sobre os cuidados recebidos na gravidez, durante o parto e período pós-natal. As informações sobre cuidados pré-natais incluíram relatórios sobre o uso de drogas durante a gravidez.	75% das mulheres consumiram ao menos um medicamento durante a gravidez, sendo a média de dois medicamentos. Ferro (51%) e vitaminas (25%) foram a maioria das prescrições. 15% das mulheres relataram tratamento para ameaças de aborto e 27% para risco de parto pré-termo. Análise de regressão logística do uso de drogas (excluindo medicamentos hematológicos e nutricionais) mostrou um risco aumentado de uso entre as mulheres mais velhas, com maior escolaridade, que relataram problemas de saúde e que necessitaram de repouso e/ou hospitalização durante a gravidez. Os dados não diferiram do relatado em outros estudos italianos.
Mengue (2001), Brasil ⁴⁶	Transversal	5564 gestantes que estavam realizando pré-natal em serviços do Sistema Único de Saúde, em seis grandes cidades brasileiras - Porto Alegre (1.110 gestantes), São Paulo (1.236), Rio de Janeiro (557), Salvador (985), Fortaleza (1.173) e Manaus (503) – participantes do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional.	4.614 (83,8%) gestantes usaram pelo menos um medicamento durante a gestação, somando 9.556 medicamentos. Os medicamentos mais utilizados foram as vitaminas associadas a antianêmicos (33,5%), os medicamentos que atuam sobre o aparelho digestivo (31,3%), os analgésicos/anti-inflamatórios (22,2%), os antianêmicos (19,8%) e os antimicrobianos (11,1%). Não foi encontrado um padrão nacional quanto ao uso desses medicamentos na gestação. Para uma proporção de 12,9% dos medicamentos utilizados, não foi localizada qualquer informação na literatura sobre a segurança para o uso durante a gestação. Essa proporção, somada aos 26,9% dos medicamentos classificados no grupo “C”, mostra que 40% do uso de medicamentos na gestação são feitos sem bases definidas de segurança. Medicamentos claramente contra-indicados durante a gestação corresponderam a apenas 3% dos 9.956 medicamentos utilizados.

Autor (ano)/ País	Delineamento	População em estudo	Resultados/Conclusão
Headley (2004), Inglaterra ²⁷	Coorte	14119 mães participantes do <i>Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)</i> , com data do parto durante os anos de 1991 e 1992.	14.119 mães completaram pelo menos um questionário durante o pré-natal e 11.545 mulheres completaram quatro. Os dados incluíram medicamentos prescritos, auto-medicação, ervas e produtos homeopáticos, bem como ferro, vitaminas e outros suplementos. Apenas 7,6% relataram não ter usado nenhum medicamento durante toda a gravidez. Após exclusão de ferro, folato, vitaminas, suplementos, produtos fitoterápicos e homeopáticos e emolientes para a pele, 83% daqueles que preencheram todos os questionários usaram drogas terapêuticas convencionais. Analgésicos foram relatados por cerca de um terço das mulheres em cada estágio da gravidez, e o paracetamol foi a substância mais relatada. Preparações de ferro foram relatados por 33% da coorte completa em algum estágio, e folato por 21,9%. O uso de produtos anti-anêmicos aumentou durante a gravidez, com maior incidência nas 32 semanas. Foram tomadas outras vitaminas e suplementos por 17,4% das mulheres, em algum momento da gestação. O uso de vitaminas diminuiu durante a gravidez, de 9,6% no início para 5% às 32 semanas. O uso de antiácidos foi relatado por 23% das mulheres às 32 semanas. A incidência relatada de uso de antibióticos diminuiu ligeiramente durante a gravidez, de 8% no início para 5,8% às 32 semanas; a amoxicilina foi o antibacteriano relatado mais frequentemente.
Andrade (2004), EUA ³²	Transversal	Mulheres que deram à luz em hospitais entre os anos de 1996 e 2000 (152 531 mulheres preencheram os critérios de inclusão no estudo).	Para 98.182 mulheres (64%), um medicamento que não seja um suplemento vitamínico ou mineral foi prescrito nos 270 dias antes do parto: 3595 mulheres (2,4%) receberam uma droga da categoria A; 76.292 mulheres (50,0%) receberam um medicamento da categoria B; 57.604 mulheres (37,8%) receberam um medicamento da categoria C; 7333 mulheres (4,8%) receberam uma droga da categoria D e 6976 mulheres (4,6%) receberam um medicamento da categoria X de risco do sistema de classificação do <i>Food and Drug Administration</i> dos EUA. 5157 mulheres (3,4%) receberam uma droga da categoria D e 1653 mulheres (1,1%) receberam uma droga da categoria X após a consulta de pré-natal inicial. O uso de medicamentos de venda livre não foi avaliado.

Autor (ano)/ País	Delineamento	População em estudo	Resultados/Conclusão
Mengue (2004), Brasil ⁴⁹	Transversal	5.564 participantes do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (cidades de Porto Alegre, São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Fortaleza e Manaus), que se apresentaram para consulta em serviço de pré-natal do SUS, entre 1991 e 1995	<p>O uso de qualquer medicamento mostrou uma associação positiva com o aumento da escolaridade, da idade e com o fato de ter companheiro, e uma associação negativa com maior número de filhos. O uso de medicamentos multivitamínicos e medicamentos que atuam sobre o aparelho digestivo mostrou aumento da associação com maior escolaridade e idade e uma associação negativa com o aumento do número de filhos.</p> <p>O uso de medicamentos antianêmicos mostrou uma associação negativa com o aumento da escolaridade e com o aumento da idade. O uso de multivitamínicos e medicamentos que atuam sobre o aparelho digestivo mostrou uma associação com variáveis que caracterizam gestantes de melhor nível sócio-econômico, sugerindo que o uso de medicamentos é uma expressão de cuidado com a gestação.</p>
Osório-de-Castro (2004), Brasil ⁴⁷	Transversal	10072 mulheres no período pós-parto, que deram à luz em hospitais públicos e privados da cidade do Rio de Janeiro, entre 1999 e 2001	<p>Referiram o uso de algum medicamento durante a gravidez 8.832 (91,3%) puérperas, com média de 2,3 medicamentos por gestante. Uma média de 2,08 drogas foi prescrita durante o trabalho de parto. Anestésicos, antibióticos, oxitocina e analgésicos foram os medicamentos usados mais frequentemente durante o trabalho de parto, com diferenças entre os estratos (hospitais municipais e federais/ hospitais estaduais, militares, filantrópicos, contratados e universitários/ hospitais privados). Sulfato ferroso, vitaminas, escopolamina e acetaminofeno foram os principais medicamentos relatados durante a gravidez. As mulheres que tentaram o aborto referiram o uso de vários tipos de chá (49,7%) e misoprostol (9,2%). O padrão de utilização de drogas foi consistente com a literatura.</p>

Autor (ano)/ País	Delineamento	População em estudo	Resultados/Conclusão
Hardy (2006), Reino Unido ³⁷	Coorte	81975 mães incluídas no <i>UK General Practice Research Database</i> , de 1991 a 1999	Os períodos de interesse foram: 90 dias antes do primeiro registro de gravidez identificado da mulher (Período I), e este registro mais 70 dias (Período II, gravidez inicial). Foram selecionados pares com registros pré-natais de 7 meses ou mais e 2 registros ou mais no primeiro ano de vida do bebê. Os medicamentos foram classificados usando o <i>British National Formulary</i> e as categorias de risco na gravidez do <i>Food and Drug Administration</i> dos EUA. 65% das mães tinham mais de uma receita médica durante ambos os períodos combinados. Os medicamentos mais frequentes no período I foram anti-bacterianos, anticoncepcionais, esteróides tópicos e broncodilatadores. No período II, foram ácido fólico, anti-bacterianos, anti-ácidos e anti-infecciosos ginecológicos. Dentro do período I, 4% dos medicamentos foram da categoria A do FDA (considerado mais seguro), 34% categoria B e 49% C e D combinados. No período II, a prescrição de medicamentos da categoria A aumentou (ácido fólico, ferro) enquanto outras categorias declinaram. Medicamentos da categoria X, com potencial risco teratogênico que supera o benefício materno, foram prescritos para 5714 (7%) mulheres no período I e 501 (0,6%) mulheres no período II (46% de progesterona). Os autores afirmam que a consulta médica pré-natal precoce representa uma oportunidade para revisar medicamentos prescritos.
Geib (2007), Brasil ⁴⁵	Estudo de linha de base de uma coorte	Mães de 2.285 lactentes nascidos vivos na zona urbana do Município de Passo Fundo, Rio Grande do Sul	Dados foram coletados do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) e através de entrevistas domiciliares. 80% das mães consumiram pelo menos um medicamento durante a gravidez, distribuídos nas classes de risco do FDA da seguinte forma: A (53,4%), B (18,1%), C (24,46%), D (1,47%), X (0,06%) e V (vários – medicamentos não classificados pelo autor nas classes do FDA foram agrupados à parte) (2,1%). Atenção pré-natal incompleta e idade materna ≤ 20 anos determinaram o consumo de medicamentos na classe A e complicações da gravidez o consumo das classes B, C e D. Na classe C, cesariana e aborto prévio determinaram o consumo, sendo que o consumo na classe V foi independente das variáveis analisadas. Fatores maternos, especialmente complicações de saúde, determinaram o consumo de medicamentos durante a gravidez.

Autor (ano)/ País	Delineamento	População em estudo	Resultados/Conclusão
Gagne (2008), Itália ³⁶	Transversal	33343 mulheres residentes na região de Emilia-Romagna, Itália, que tiveram parto hospitalar no ano de 2004	70% das mulheres foram expostas a pelo menos um medicamento prescrito durante a gravidez e 48% foram expostas a pelo menos um medicamento prescrito após a exclusão de vitaminas e produtos minerais. Quase 1% das mulheres foi exposta a drogas contraindicadas (categoria X) durante a gravidez, incluindo 189 mulheres (0,6%) que receberam essas drogas durante o primeiro trimestre. Várias estatinas estavam entre as drogas contraindicadas mais comuns.
Kebede (2009), Etiópia ³¹	Transversal	1268 mulheres que realizaram pré-natal na cidade de Addis Ababa, Etiópia	71,3% das mulheres receberam prescrição de pelo menos um medicamento durante a gravidez. 12,4% das mulheres grávidas que relataram doença nas 2 semanas anteriores à data da entrevista se automedicaram com medicamentos de venda livre, medicamentos de prescrição ou ervas tradicionais. A maioria dos medicamentos prescritos foram ferro e vitaminas, seguidos dos anti-infecciosos. Quase 4% das gestantes receberam prescrição de drogas da categoria D ou X de risco do FDA.
Lacroix (2009), França ³⁹	Transversal	Mulheres grávidas que deram à luz entre 1 de julho de 2004 e 30 de junho 2005 em Haute-Garonne e que estão registradas no serviço francês de seguro saúde (10008 gestações e 10174 pares mãe-bebê, considerando as gestações múltiplas).	95% das mulheres tiveram pelo menos uma droga prescrita durante a gravidez (93% quando ferro e vitaminas foram excluídos). As drogas mais comumente consumidas foram para o trato digestivo e metabolismo (80%), sistema nervoso (67%), sistema respiratório (58%) e sangue e órgãos hematopoiéticos (56%). Entre os 20 princípios ativos mais prescritos, havia drogas bem avaliadas, como paracetamol e amoxicilina, mas também muitos medicamentos insuficientemente avaliados tais como hesperidina, diosmina, domperidona, alginato de sódio, clorexidina e bacitracina. O artigo também descreveu a implementação do EFEMERIS, a primeira base de dados francesa de prescrição de medicamentos para gestantes.

Autor (ano)/ País	Delineamento	População em estudo	Resultados/Conclusão
Irvine (2010), Escócia ³⁸	Transversal	3937 mulheres que deram à luz em Tayside, Escócia, no ano de 2007	<p>Os padrões de prescrição foram investigados durante os 3 trimestres de gravidez e os 3 meses anteriores à concepção. 21093 prescrições foram dispensadas para 3356 (85,2%) das 3937 mulheres. Os medicamentos mais frequentemente prescritos foram antiácidos, antibacterianos, ferro oral, preparações de ácido fólico e analgésicos. Medicamentos da categoria A e medicamentos da categoria B corresponderam a 19,6% e 26,9% de todas as prescrições dispensadas, respectivamente. A prescrição de medicamentos da categoria X durante a gravidez foi rara, com 112 prescrições dispensadas a 68 mulheres (1,7%). Medicamentos da categoria D foram dispensados para 166 mulheres (4,2%) durante a gravidez. Os medicamentos de categoria D mais comumente prescritos foram ansiolíticos, terapia de reposição de nicotina e medicamentos antiepilépticos. 30% das mulheres receberam um total de 3641 prescrições da categoria C, que representaram 17,3% de todas as prescrições emitidas durante a gravidez. Nenhum código da FDA estava disponível para 4035 prescrições emitidas (87 itens diferentes), a maioria dos quais eram de antiácidos e preparações para indigestão. O estudo fornece algumas evidências de que prescritores de cuidados primários estão prescrevendo drogas potencialmente prejudiciais adequadamente e com cautela durante a gravidez.</p>
Marín (2010), Argentina ²⁸	Transversal	1338 mulheres que deram à luz no ano de 2008 na cidade de Buenos Aires	<p>90,6% das mulheres consumiram pelo menos um fármaco durante o período de gestação, enquanto 81,9% utilizaram medicamentos além de ácido fólico e ferro, geralmente indicados como profilaxia. A média de utilização de drogas utilizada foi de 2 por paciente. Ferro (71,8%), folato (40,3%) antimicrobianos (40,9%); analgésicos (38,5%), antieméticos (30,8%) e vitaminas (19,7%) foram os medicamentos mais utilizados. A análise de regressão logística mostrou um uso de medicamentos maior em mulheres mais velhas, com um alto nível educacional e socioeconômico. A taxa de automedicação foi 32,3%. O uso de medicamentos considerados de alto risco pela FDA foi de 21,5%. A incidência de defeitos congênitos na amostra foi de 0,6% e não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo que fez uso de medicamentos em relação às mulheres que não consumiram.</p>

Autor (ano)/ País	Delineamento	População em estudo	Resultados/Conclusão
Zhu (2010), China ³⁰	Transversal	4290 mulheres chinesas no 1º trimestre de gestação pertencentes ao estudo de coorte ABCD (<i>Anhui Birth Defects and Child Development Cohort Study</i>)	75,9% das mulheres consumiram no mínimo um fármaco durante o primeiro trimestre. Os mais frequentemente usados foram ácido fólico (65,2%), vitaminas (14,6%), cálcio (12,0%), minerais (11,1%), ervas tradicionais chinesas (10,1%) e anti-infecciosos (6,5%). Entre as mulheres que utilizaram ervas tradicionais chinesas, gripe/resfriado e ameaça de aborto foram as principais indicações relatadas. Análise de regressão logística do uso de drogas (excluindo drogas nutricionais e hematológicas) mostrou que tanto o uso da medicina tradicional chinesa quanto da medicina ocidental estão associados com o uso de medicamentos para doenças ocasionais e contra ameaça de aborto. Não se encontrou associação entre doenças crônicas maternas e uso da medicina tradicional chinesa. Os autores concluem que, exceto para os medicamentos utilizados para doenças crônicas, há entre as mulheres chinesas uma certa relutância à medicina ocidental, recorrendo assim à medicina tradicional chinesa durante a gravidez.
Daw (2011) ³³	Revisão sistemática	Artigos publicados entre 1989 e 2010. Estudos conduzidos em países desenvolvidos.	Revisão sistemática com o propósito de descrever o padrão de prescrição de medicamentos para pacientes ambulatoriais durante a gravidez em geral, por categoria terapêutica e por potencial para dano fetal. Os estudos selecionados revelaram ampla variação nas estimativas de uso de drogas prescritas durante a gravidez (27 a 93% de mulheres grávidas com pelo menos uma prescrição, excluindo vitaminas e minerais). Entre os estudos de delineamento similar, as estimativas de uso de medicamentos foram mais baixas nos países do Norte da Europa (44-47%) e maiores na França (93%) e Alemanha (85%). As taxas de uso de medicamentos contraindicados na gravidez variaram de 0,9% (Dinamarca, 1991-1996) a 4,6% (EUA, 1996-2000).

Autor (ano)/ País	Delineamento	População em estudo	Resultados/Conclusão
Mitchell (2011), EUA ⁸	Transversal	30.000 mulheres entrevistadas sobre uso de medicamentos na gestação, pelo <i>Slone Epidemiology Center Birth Defects Study</i> e <i>National Birth Defects Prevention Study</i> , nos EUA e Canadá, entre os anos de 1976 e 2008. A partir de 1993, uma amostra de mães de lactentes sem defeitos congênitos também foi incluída em cada centro ou registro.	Nas últimas três décadas, o uso de medicamentos prescritos no primeiro trimestre aumentou mais de 60%, e o uso de quatro ou mais medicamentos mais do que triplicou. Em 2008, cerca de 50% das mulheres relataram tomar pelo menos um medicamento. O uso de medicamentos prescritos aumentou com a idade e escolaridade materna, foi maior para mulheres brancas não hispânicas e variou de acordo com o estado.
Bertoldi (2012), Brasil ¹	Transversal aninhado à coorte	4.189 mães de crianças pertencentes à Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004	92,7% das mulheres relataram o uso de no mínimo um medicamento durante a gestação e 52,5% utilizaram pelo menos um medicamento de risco fetal desconhecido (aqueles em que estudos em animais revelaram efeitos adversos no feto e não há estudos controlados em humanos, ou estudos em humanos e animais não estão disponíveis). O uso destes medicamentos foi associado com cor da pele branca, maior escolaridade, renda alta, seis ou mais consultas pré-natais, internação hospitalar durante a gravidez e morbidade durante a gestação. A quantidade de medicamentos usados durante a gestação variou de 1 a 10 medicamentos por mulher, com uma média de 2,9 (DP 1,6). Considerando o trimestre da gravidez, a média de medicamentos utilizados foi de 1,3 (DP 0,6), 1,4 (DP 0,7) e 1,7 (DP 0,9) durante o primeiro, segundo e terceiro trimestres, respectivamente. Multivitaminas e a associação entre escopolamina e dipirona representaram mais de 50% dos medicamentos com risco fetal desconhecido usados em qualquer momento durante a gravidez.

Autor (ano)/ País	Delineamento	População em estudo	Resultados/Conclusão
Daw (2012), Canadá ³⁴	Coorte retrospectiva	163.082 mães de nascidos vivos em hospitais da Colúmbia Britânica, de abril de 2001 a junho de 2006	Foram utilizados dados de registros hospitalares e prescrições ambulatoriais. Foram analisados dados de receitas médicas dos seis meses anteriores à gravidez até seis meses pós-parto. As drogas foram classificadas por categoria terapêutica e categorias de risco do FDA. 63,5% das mulheres receberam no mínimo uma prescrição. Pelo menos uma prescrição da categoria D ou X foi feita para 7,8% das mulheres (5,5% categoria D; 2,5% categoria X). As prescrições mais frequentes da categoria D foram de benzodiazepínicos e antidepressivos. As prescrições mais frequentes de medicamentos da categoria X foram de anticoncepcionais orais e estimulantes da ovulação no primeiro trimestre.
Andrade (2014), Brasil ⁴⁸	Transversal	887 primigestas da cidade de Rio Branco, Acre	As informações tiveram como base uma entrevista e o cartão de pré-natal. Os medicamentos foram classificados de acordo com o Sistema Anatómico Terapêutico Químico (ATC), da Organização Mundial da Saúde, e com a categoria de risco do FDA. A média de idade das mulheres foi de 21 anos e a média do uso de medicamentos foi de 2,42. Os medicamentos mais consumidos foram os antianêmicos (47,5%), suplementos e vitaminas (18,7%), analgésicos (13,8%) e antibióticos (10,5%). Na categorização de risco, 69,3% pertenciam à categoria A; 22,3% à B; 7,6% à C e 0,8% à D. A chance de ter sido exposta à utilização de medicamentos de risco foi maior nas primigestas que foram atendidas na unidade B (maternidade de atendimento misto - particular, convênio e SUS) (RC = 2,10; IC95%: 1,26-3,50), na faixa etária de 19 a 24 anos (RC = 2,79; IC95%: 1,58-4,93) e com prescrição médica (RC = 1,86; IC95%: 1,18-2,95). Os medicamentos essenciais (antianêmicos, suplementos e vitaminas com uso preconizado pelo Ministério da Saúde na atenção pré-natal) foram menos utilizados entre as mulheres com maior renda familiar (RC = 0,63; IC95%: 0,42-0,96), e que realizaram o pré-natal na rede privada (RC = 0,53; IC95%: 0,38-0,74).

Autor (ano)/ País	Delineamento	População em estudo	Resultados/Conclusão
Roberson (2014), EUA ⁴⁰	Transversal	4734 mães de nascidos vivos no estado do Hawai'i	Os dados da pesquisa do Sistema de Monitoramento de Avaliação de Riscos na Gravidez no Hawai'i (PRAMS) de 4.735 entrevistadas foram utilizados para estimar a prevalência estadual de uso de medicamentos prescritos, excluindo vitaminas, durante e no mês anterior à gravidez. Os dados foram ponderados para serem representativos de todas as gravidezes, resultando em nascidos vivos no Hawai'i de 2009-2011. 14,2% das mulheres (IC 95%: 13,0 - 15,5) relataram uso de medicamentos prescritos antes da gravidez e 17,6% (IC 95%: 16,2 - 19,0) relataram uso de drogas sob receita durante a gravidez. Os analgésicos (2,82%; IC 95%: 2,28 a 3,47), medicamentos psiquiátricos (2,34%; IC 95%: 1,85-2,95) e anti-infecciosos (1,91%; IC 95%: 1,46-2,48) foram os tipos mais comuns de medicamentos utilizados antes da gravidez. Os tipos de medicação prescrita mais comumente relatados, tomados durante a gravidez, foram anti-infecciosos (4,00%; IC 95%: 3,34 - 4,79), analgésicos (3,18%; IC 95%: 2,56-3,94) e medicamentos gastrointestinais (3,08%; IC 95%: 2,47 - 3,83).
Palmsten (2015), EUA ²⁹	Coorte	1.106.757 mulheres que tiveram filhos nascidos vivos, inscritas no <i>Medicaid</i> , durante os anos de 2000 a 2007	O objetivo do estudo foi caracterizar os 20 medicamentos mais prescritos e os 10 medicamentos mais comuns das categorias D ou X da antiga classificação do FDA dispensados para mulheres grávidas inscritas no programa <i>Medicaid</i> dos Estados Unidos. Durante a gravidez, 82,5% da coorte tiveram um ou mais medicamentos dispensados. Os medicamentos mais frequentemente dispensados durante a gravidez foram nitrofurantoína (21,6%), metronidazol (19,4%), amoxicilina (18,0%), azitromicina (16,9%) e prometazina (13,5%). Excluindo tratamentos de fertilidade, 42,0% das mulheres tinham pelo menos uma dispensação de medicamento D ou X durante a gravidez. Codeína (11,9%) e hidrocodona (10,2%) foram os medicamentos da categoria D mais comuns. A dispensação dos medicamentos comumente usados variou de acordo com a idade materna e raça/etnia. As proporções de dispensação para mulheres mais jovens foram mais altas para medicamentos como nitrofurantoína, metronidazol e azitromicina. As proporções de dispensação da maioria dos medicamentos foram mais altas para mulheres brancas, com algumas exceções, como para o metronidazol.

Autor (ano)/ País	Delineamento	População em estudo	Resultados/Conclusão
Smolina (2015), Canadá ⁴¹	Transversal	Estudo de base populacional, com todas as mulheres que deram à luz na Colúmbia Britânica, Canadá, entre 2002 e 2011 (225.973 mulheres e 322.219 gestações)	Aproximadamente dois terços das mulheres tiveram um ou mais medicamentos prescritos durante a gravidez, aumentando de 60% em 2002 para 66% em 2011. A proporção de mulheres grávidas que usaram medicamentos em todos os três trimestres de gravidez aumentou de 20% em 2002 para 27% em 2011. O uso de quatro ou mais diferentes tipos de medicamentos prescritos durante pelo menos um trimestre aumentou de 8,4% em 2002 para 11,7% em 2011. Maior IMC, tabagismo durante a gravidez, idade inferior a 25 anos, gestação múltipla e ser diagnosticada com uma condição crônica aumentaram significativamente as chances de uso de drogas prescritas durante a gravidez.
Nishigori (2017), Japão ⁴³	Coorte	97.464 gestantes japonesas participantes do <i>Japan Environment and Children's Study</i> (JECS)	Foram analisados dados do estudo JECS envolvendo casos em que medicamentos foram utilizados por 12 meses antes do diagnóstico de gravidez, entre o momento do diagnóstico de gravidez até a 12ª semana e após a 12ª semana de gravidez. As porcentagens de mulheres grávidas que consumiram um ou mais fármacos e suplementos antes do diagnóstico de gravidez, entre o momento do diagnóstico de gravidez até a 12ª semana e, após a semana 12 de gravidez, foram de 78,4%, 57,1% e 68,8%, respectivamente. Excluindo suplementos de ferro, ácido fólico e outras vitaminas e minerais, as porcentagens de uso de medicamentos foram de 75,3%, 36,0% e 51,7% em cada ponto de tempo respectivo. As seguintes drogas e suplementos foram frequentemente usadas nos 12 meses antes do diagnóstico de gravidez: antipiréticos, analgésicos e/ou medicamentos para tratamento de resfriado comum comercialmente disponíveis (34,7%), antipiréticos, analgésicos e/ou medicamentos para tratar resfriados comuns, que foram prescritos em hospitais (29,8%), medicamentos antimicrobianos (14,0%) e medicamentos antialérgicos (12,5%). As seguintes drogas e suplementos foram frequentemente usados a partir do diagnóstico de gravidez até a 12ª semana e após a 12ª semana da gravidez: ácido fólico (28,9% e 26,2%), antipiréticos, analgésicos e/ou medicamentos para tratamento de resfriado comum, que foram prescritos em hospitais (7,8% e 13,3%), ervas medicinais chinesas (6,0% e 9,4%) e relaxantes uterinos (5,1% e 15,2%).

ANEXO II – Descrição dos estudos identificados sobre uso de medicamentos e amamentação.

Autor (ano) / Local	Delineamento	População em estudo	Objetivos do estudo	Resultados/Conclusão
Matheson (1990), Noruega ⁹⁶	Transversal	885 mães com filhos de 3 a 5 meses na cidade de Oslo, no ano de 1985	Descrever o uso de medicamento entre as mães que estavam amamentando e entre as que pararam de amamentar.	69% (66-72%) das mulheres tinham consumido pelo menos um medicamento durante o período de quatro meses. Durante as duas semanas de recordatório, a porcentagem das que usaram medicamentos pelo menos uma vez (28%) era significativamente maior entre mães que haviam desmamado (35% [29-41%]) do que naquelas que ainda estavam amamentando (25% [22-28%]). Havia pequenas diferenças entre as mães que amamentaram por um período mais curto (n = 240) ou mais de quatro meses (n = 645) exceto para contraceptivos (25 vs. 9%), antiácidos (0,8 versus 2,2%) e neurolépticos (2,5 contra 0,2%). Vitaminas e preparações de ferro foram consumidas mais frequentemente por aquelas que ainda amamentavam. O número médio de medicamentos por mãe foi de 1,5 (intervalo 0-9), e aumentou com o nível de educação, mas não diferiu entre os grupos conforme amamentação. Metade dos medicamentos foi utilizada mediante aconselhamento de um profissional.
Ito (1993), Canadá ⁵⁹	Coorte	203 lactantes que receberam prescrição de antibióticos (em monoterapia) e consultaram o <i>Motherisk Teratogen Information Centre</i> , entre janeiro de 1990 e julho de 1991	Analisar a duração da amamentação em relação ao uso de antibióticos.	Das 203 lactantes que consultaram o Programa <i>Motherisk</i> para obter informações sobre a segurança dos antimicrobianos durante a amamentação, 125 (62%) foram seguidas em 32 semanas (mediana 11). 17 mulheres (15%) não iniciaram a terapia antimicrobiana. Das 106 mulheres restantes, 7 (7%) pararam de amamentar durante a terapia. Apesar de receberem conselhos tranquilizadores, 1 em cada 5 mulheres não iniciou a terapia ou não continuou a amamentar.

Autor (ano) / Local	Delineamento	População em estudo	Objetivos do estudo	Resultados/Conclusão
Ito (1995), Canadá ⁵⁸	Coorte	34 mulheres grávidas em uso de antiepilépticos, 34 mulheres grávidas "controles" pareadas por idade	Analisar a duração da amamentação em mulheres usuárias de antiepilépticos	50% das mulheres que usavam antiepilépticos escolheram o aleitamento materno como o método inicial de alimentação do bebê, significativamente menos que os controles (85%, $p=0.004$). A decisão do método inicial esteve fortemente associada a conselho de médicos ou outras fontes. As 17 mulheres do grupo recebendo antiepilépticos que escolheram amamentar inicialmente suspenderam o aleitamento mais cedo do que o grupo controle (4,7 +- 2,6 vs 9,3 +- 5,7 meses pós-parto, $p < 0,005$). Devido a importantes fatores demográficos (status socioeconômico, idade materna, estado civil e nível educacional) para a escolha da amamentação terem sido semelhantes entre os dois grupos, a diferença pode ser atribuída à terapia medicamentosa materna ou à doença em si. "Medicação materna" e "doença materna" foram os dois fatores mais citados para a escolha da fórmula infantil entre as mulheres que estavam em uso de anticonvulsivantes. Os autores concluem que as mães que recebem antiepilépticos tendem a optar pela fórmula alimentar. Mesmo quando escolheram amamentar inicialmente, a duração do aleitamento foi mais curta que a usual.

Autor (ano) / Local	Delineamento	População em estudo	Objetivos do estudo	Resultados/Conclusão
Ito (1999), Canadá ⁶⁰	Coorte	88 lactantes que consultaram o <i>Motherisk Teratogen Information Centre</i> para verificar a compatibilidade dos seus medicamentos com a amamentação e receberam conselhos tranquilizadores	Analisar a duração da amamentação em relação ao uso de medicamentos.	As mães foram acompanhadas por entrevista até a cessação da amamentação ou até que o bebê completasse 7 meses. 69 mulheres usaram os medicamentos (Grupo 1) e 19 mulheres não iniciaram o medicamento de interesse (Grupo 2). 22 mulheres (32%) do Grupo 1 pararam de amamentar antes da criança completar 6 meses, enquanto apenas 1 mulher (5%) do Grupo 2 parou antes dos 6 meses ($p < 0,04$). As mulheres que fizeram o tratamento iniciaram fórmula infantil significativamente mais cedo do que as que não fizeram ($p=0.02$).
Olesen (1999), Dinamarca ⁴²	Transversal	15756 mulheres primíparas que deram à luz entre 1991 e 1996. Estudo de banco de dados de prescrições ligado ao Registro Médico Dinamarquês de Nascimento.	Descrever o uso de medicamentos entre lactantes conforme o sistema de classificação de risco sueco e grupos farmacológicos	As prescrições foram analisadas segundo a classificação sueca de risco de uso de drogas na gravidez e na lactação. Medicamentos seguros (grupo I e II), medicamentos com possíveis efeitos neonatais danosos (grupo III) e medicamentos não classificados representaram 43,5%, 4,8% e 35,8% das prescrições no período pós-parto, respectivamente. Os principais fármacos nos grupos I e II foram penicilina, bromocriptina, nistatina e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), que representaram 18,6%, 4,2%, 2,6% e 2,3%, respectivamente das prescrições nestes grupos. Os fármacos utilizados do grupo III foram principalmente drogas ocitócicas (62,5%) e anti-histamínicos (9,3%).

Autor (ano) / Local	Delineamento	População em estudo	Objetivos do estudo	Resultados/Conclusão
Olesen (1999), Dinamarca ⁵⁰	Transversal	16001 mulheres primíparas que deram à luz no município de North Jutland de 1991 a 1996. Estudo ligado ao The North Jutland Prescription Database.	Descrever o uso de medicamentos entre gestantes e lactantes conforme grupos farmacológicos	Foram analisadas as prescrições desde 12 semanas pré-concepção até 12 semanas pós-parto. A proporção de prescrições no período pós-parto foi de 34,0%, sendo a maioria de penicilinas (20,1%), medicamentos oftalmológicos (15,5%) e corticosteroides para uso dermatológico (5,7%).
Lamounier (2002), Brasil ⁶¹	Transversal	2173 parturientes em 4 maternidades de Belo Horizonte	Descrever o uso de medicamentos entre lactantes conforme segurança na amamentação	Através de entrevistas junto às mães e da coleta de dados obtidos de prontuários médicos da mãe e do recém-nascido, foi avaliada a frequência do uso de medicamentos no pós-parto imediato. Os medicamentos foram agrupados em categorias quanto à compatibilidade com amamentação, à incompatibilidade, ao uso criterioso em monitorar e observar o recém-nascido para possíveis efeitos indesejáveis. As classificações usadas foram: Associação Americana de Pediatria (1994), lista de recomendações para o uso de drogas essenciais da OMS/ONU e do Ministério da Saúde do Brasil. Foram prescritos medicamentos no pós-parto imediato para 2.090 mulheres (96,2%). Dos medicamentos utilizados, 2.054 (98,3%) foram de drogas sem contraindicação à amamentação; 338 (16,2%) foram de drogas sem informações seguras, e 3 (0,14%) de drogas contraindicadas na amamentação. Os autores concluem que a maioria das drogas prescritas foi compatível com a amamentação, o que parece não influenciar negativamente a prática do aleitamento materno.

Autor (ano) / Local	Delineamento	População em estudo	Objetivos do estudo	Resultados/Conclusão
Schirm (2004), Holanda ⁵¹	Transversal	549 mães de crianças de até 6 meses que visitaram clínicas pediátricas na província de Friesland	Descrever o uso de medicamentos entre lactantes conforme grupos farmacológicos. Analisar comportamentos das mulheres que amamentam em relação ao uso de medicamentos	Ao todo, 82,1% dos participantes amamentaram seu bebê a qualquer momento pelo menos durante os primeiros seis meses após o nascimento. Mais da metade (65,9%) de todas as mulheres que estavam amamentando usaram medicamentos; no entanto, elas usaram medicamentos menos frequentemente do que as mulheres que não estavam amamentando (79,6%). O padrão de utilização de drogas diferiu: contraceptivos orais, preparações de ferro, drogas para úlcera péptica, e várias drogas psicotrópicas foram mais frequentemente utilizadas por mulheres que não estavam amamentando, enquanto vitaminas foram utilizadas mais frequentemente por mulheres que estavam amamentando. Quase 10% das 297 mulheres (Amamentação sim, Medicamento sim) interrompeu a amamentação ou o uso de medicamentos. 17% das 154 mulheres (Amamentação sim, Medicamento não) indicaram que teriam usado remédios se não estivessem amamentando. Cerca de 12% das 78 mulheres (Amamentação não, Medicamento sim) relataram o uso de medicamento como motivo para não amamentar. Os autores concluem que os medicamentos desempenham um papel importante na decisão das mulheres para iniciar ou continuar a amamentar: mulheres frequentemente hesitam em usar medicamentos durante a amamentação, param o uso de drogas ou a amamentação para evitar a combinação dos dois, utilizam algum meio para minimizar a exposição da criança, não utilizam qualquer droga por causa da amamentação, ou não amamentam devido à utilização de drogas.

Autor (ano) / Local	Delineamento	População em estudo	Objetivos do estudo	Resultados/Conclusão
Stultz (2007), EUA ⁵²	Coorte	45 mulheres que deram à luz na cidade de Hershey, Pensilvânia	Descrever o uso de medicamentos entre lactantes conforme grupos farmacológicos e segurança na amamentação	As participantes foram convidadas a registrar os medicamentos que usaram durante a gravidez e posteriormente foram contatadas todos os meses durante a lactação para determinar quais medicamentos haviam consumido. As participantes deste estudo tomaram mais medicamentos prescritos e não prescritos durante a amamentação do que durante a gravidez. Mais de um terço das mulheres consumiram medicamentos avaliados como possivelmente ou provavelmente inseguros, ou com segurança desconhecida.
Chaves (2009), Brasil ⁶²	Coorte	246 mulheres assistidas em uma maternidade de Itaúna (MG)	Investigar a prática da automedicação em nutrizes, principais fármacos utilizados e influência sobre a duração do aleitamento materno.	O acompanhamento às mães e recém-nascidos foi realizado mensalmente nos primeiros 12 meses após o parto ou até a interrupção da amamentação. O efeito da prática da automedicação sobre o tempo de aleitamento materno foi avaliado por análise multivariada, a partir do modelo de regressão de Cox, com covariáveis dependentes do tempo. A automedicação foi praticada por 52,4% das nutrizes. As classes farmacológicas mais utilizadas foram os analgésicos/antipiréticos (54,4%), anti-inflamatórios não-esteroides (15%), espasmolíticos (6,2%), laxantes (3,5%), benzodiazepínicos (3%), descongestionantes nasais (1,4%) e antibióticos (0,9%). Os fármacos mais utilizados foram dipirona (31,5%) e paracetamol (17,9%). A prática de automedicação associou-se à maior probabilidade de uso de medicamentos com risco de efeitos adversos sobre o lactente ou sobre a lactação ($p = 0,000$), porém não foi associada ao desmame ($p = 0,135$).

Autor (ano) / Local	Delineamento	População em estudo	Objetivos do estudo	Resultados/Conclusão
Chaves (2011), Brasil ²⁴	Coorte	246 mulheres que deram à luz na cidade de Itaúna, MG	Analisar a duração da amamentação em relação ao uso de medicamentos e sua classificação de segurança	O efeito dos medicamentos sobre a duração da amamentação foi analisado através do modelo de regressão de Cox, com covariáveis tempo-dependentes. As drogas foram classificadas quanto à segurança na amamentação de acordo com os critérios da Academia Americana de Pediatria (2001) e Hale (2004). 98% das mães que estavam amamentando usaram medicamentos após a alta hospitalar. A duração do aleitamento foi maior entre as mães que não usaram medicamentos ou usaram medicamentos considerados seguros durante a lactação ($p < 0,005$). A interrupção do aleitamento foi justificada pelo consumo de medicamentos por 4,5% das mulheres.
Priya (2013), Índia ⁵⁶	Prospectivo	90 mulheres lactantes, durante a internação pós-parto em um hospital universitário	Descrever o uso de medicamentos entre lactantes conforme segurança na amamentação	Os medicamentos prescritos para as lactantes foram classificados com base nas publicações da OMS e UNICEF. A maioria dos medicamentos prescritos foi segura e compatível com a amamentação, tais como suplementos nutricionais, seguidos de antibióticos. Foi observado o efeito de drogas suspeitas de causar reações nos lactentes (conforme a classificação da OMS). Foram observados casos de diarreia nos lactentes devido ao uso de ceftriaxona e amicacina pelas mães, constipação devido ao uso de amoxicilina e manchas de sangue nas fezes de bebês cujas mães haviam usado diclofenaco. 64,44% dos neonatos não tiveram efeitos devido ao uso de drogas pela mãe.

Autor (ano) / Local	Delineamento	População em estudo	Objetivos do estudo	Resultados/Conclusão
Saha (2015) ¹⁶	Revisão		Revisar sistematicamente a extensão do uso de medicamentos em mulheres no pós-parto e o impacto do uso de medicamentos maternos (excluindo os anticoncepcionais e galactogogos) sobre desfechos na amamentação (iniciação e/ou duração)	<p>Foram incluídos estudos observacionais com informações sobre o uso de qualquer tipo de medicamento para doenças crônicas ou agudas por mulheres no período pós-parto, com ou sem informações sobre amamentação. A maioria dos estudos relevantes sugeriu que mais de 50% das mulheres pós-parto (amamentando ou não) consomem pelo menos um medicamento. A proporção de uso de medicamentos por mulheres no pós-parto variou amplamente, de 34 a 100%. Quanto ao impacto do uso de medicamentos por mulheres na amamentação, alguns estudos sugeriram que o uso de certos medicamentos (por exemplo, antiepilépticos, propiltiouracil, antibióticos) durante a lactação pode reduzir a iniciação e/ou duração da amamentação. Esses estudos são limitados pelo pequeno tamanho da amostra e, com uma exceção, todos foram conduzidos no Canadá há mais de uma década. Os autores concluem que estudos em larga escala são necessários para estabelecer a relação entre o uso de medicamentos e amamentação, considerando o tipo de doença, o período de uso e a duração total do uso de medicamentos.</p>

Autor (ano) / Local	Delineamento	População em estudo	Objetivos do estudo	Resultados/Conclusão
Smedberg (2016), Noruega ⁵⁴	Transversal	212 mulheres grávidas ou lactantes, pacientes de duas maternidades norueguesas	Determinar a extensão e o tipo de problemas relacionados com medicamentos entre mulheres grávidas e lactantes.	<p>91% das mulheres estavam usando ou planejavam usar pelo menos um medicamento prescrito, de venda livre, vitamina, mineral ou remédio fitoterápico durante a amamentação. 42% das mulheres experimentaram no mínimo um problema relacionado com medicamentos durante a gestação ou lactação (105 eventos no total). “Necessidade de medicamento adicional” (46,7%) foi o mais frequente. O grupo de drogas mais frequentemente envolvido nesses eventos foram drogas que atuam no sistema respiratório, e a intervenção mais comum foi aumentar a conscientização/ fornecer confiança/ dar informações à paciente durante a revisão de tratamento.</p> <p>Os autores concluem que muitas mulheres têm questionamentos sobre o uso de medicamentos na gestação e na lactação. A colaboração multidisciplinar incluindo médicos, parteiras e farmacêuticos nos cuidados pré-natais e na maternidade poderia prevenir problemas relacionados a medicamentos e, assim, promover segurança para pacientes grávidas e lactantes.</p>
Sukumaran (2016), Índia ⁵⁵	Transversal retrospectivo	313 mulheres que tiveram parto normal em um hospital secundário	Avaliar o padrão de prescrição de medicamentos para mulheres que tiveram parto normal.	<p>O estudo incluiu três meses de registros médicos das pacientes. Um total de 2222 medicamentos, compreendendo 51 tipos diferentes de drogas, foi prescrito para 313 mães que tiveram parto normal. A maioria dessas drogas é considerada segura na lactação.</p> <p>Dez tipos de drogas deveriam ter sido evitados, mas possivelmente não causaram danos por causa de seu uso limitado de curto prazo apenas durante o período intranatal.</p>

Autor (ano) / Local	Delineamento	População em estudo	Objetivos do estudo	Resultados/Conclusão
Al-Sawalha (2016), Jordânia ⁵³	Transversal	903 lactantes atendidas em hospitais ou centros de cuidados materno-infantis no norte, sul e centro da Jordânia, no ano de 2015	Descrever o uso de medicamentos entre lactantes	17% das mulheres utilizaram medicamentos de venda livre e 33% consumiram medicamentos prescritos. Destas, 7% (n = 64) usaram tanto medicamentos de venda livre quanto prescritos. Analgésicos, seguidos por antibióticos, foram os medicamentos mais comumente usados. A maioria das mulheres consultou com seu médico ou farmacêutico antes de iniciar ou de alterar a medicação. As informações sobre o produto (bula) foram o recurso mais comumente usado pelas mulheres para tirarem dúvidas sobre a segurança dos medicamentos durante a amamentação.
Spiesser-Robelet (2017) ⁵⁷	Revisão		Análise de escopo para mapear e analisar os dados disponíveis na literatura em relação ao conhecimento das mães, atitudes e comportamentos sobre amamentação e uso de medicamentos.	Dezoito estudos preencheram os critérios de seleção. Eles descreveram comportamentos de segurança como não iniciação, redução de duração, cessação da amamentação e recusa do consumo de medicamentos para poder amamentar. A maioria mostrou um conflito entre o consumo de medicamentos e o aleitamento materno. Os autores concluem que os resultados desta revisão confirmam a necessidade de estudos qualitativos para explorar o conhecimento, representações e atitudes das mulheres que amamentam diante da tomada de medicamentos, para que seja possível entender sua conexão com comportamentos observados e sejam adotadas ações educativas apropriadas.

ANEXO III – QUESTIONÁRIOS
ACOMPANHAMENTO PRÉ-NATAL

BLOCO USO DE MEDICAMENTOS

Idade gestacional:

1º trimestre (1 a 3 meses): até 13ª semana 1

2º trimestre (4 a 6 meses): da 14ª a 27ª semana 2

3º trimestre (7 a 9 meses): da 28ª semana em diante 3

Agora vamos falar sobre os remédios que a Sra usou desde o início da gestação, sem contar vitaminas e ferro, mesmo que tenha sido uma única vez, e até mesmo aqueles usados antes de engravidar, mas que continuou usando agora.

Não se esqueça da pílula, daqueles remédios usados para enjojo, azia, dor, tratamento de infecção urinária, infecção por baixo, pressão alta ou diabetes.

62. A Sra. usou ou está usando algum remédio desde o início da gravidez até agora?

Não 0

Sim 1

SE NÃO OU IGN → 64

IGN 9

63. Quais os nomes dos remédios que a Sra. usou ou está usando desde o início dessa gravidez?

Se usou, mas não sabe o nome, perguntar: “Lembra para o que foi usado o remédio?”

Anotar: “Remédio para XXX”

63r1a. Remédio 1: _____

63r2a. Remédio 2: _____

63r3a. Remédio 3: _____

63r4a. Remédio 4: _____

63r5a. Remédio 5: _____

63r6a. Remédio 6: _____

63r7a. Remédio 7: _____

63r8a. Remédio 8: _____

63r9a. Remédio 9: _____

63r10a. Remédio 10: _____

63a. Número total de remédios usados = __ __

(SOLICITAR QUE APRESENTE CAIXA, EMBALAGEM OU RECEITA DOS REMÉDIOS CITADOS)

63r1a. Agora vamos falar sobre o <nome Remédio 1> _____

<i>63r1ab. Apresentação de caixa, embalagem ou receita?</i>	Não 0
<i>Essa questão não deve ser lida para a gestante.</i>	Sim 1
63r1b. Quem lhe indicou?	Médico que acompanha a gestação 1 Outro médico ou dentista 2 Outra pessoa ou a própria 3 IGN 9
63r1c. A Sra. usou este remédio no primeiro trimestre, ou seja, até a 13ª semana de gestação?	Não 0 Sim 1 IGN 9
<i>SE NÃO OU IGN → 63r1e</i>	
<i>Se a gestante estiver no primeiro trimestre, não perguntar e marcar sim.</i>	
63r1d. Durante quantos dias, em todo o 1º trimestre, a Sra. usou este remédio? Não precisam ser dias seguidos.	Até 7 dias no trimestre 1 8 a 14 dias no trimestre 2 15 a 30 dias no trimestre 3 31 a 60 dias no trimestre 4 + de 60 dias no trimestre 5 IGN 9
63r1e. A Sra. usou este remédio no 2º trimestre, ou seja, entre a 14ª e a 27ª semana de gestação?	Não 0 Sim 1 NSA 8 IGN 9
<i>SE NÃO, NSA OU IGN → 63r2a</i>	
63r1f. Durante quantos dias, em todo o 2º trimestre, a Sra. usou este remédio? Não precisam ser dias seguidos.	Até 7 dias no trimestre 1 8 a 14 dias no trimestre 2 15 a 30 dias no trimestre 3 31 a 60 dias no trimestre 4 + de 60 dias no trimestre 5 IGN 9
63r1g. A Sra. usou este remédio no 3º trimestre, ou seja, da 28ª semana de gestação em diante?	Não 0 Sim 1 NSA 8 IGN 9
<i>SE NÃO, NSA OU IGN → 63r2a</i>	
63r1h. Durante quantos dias, em todo o 3º trimestre, a Sra. usou este remédio? Não precisam ser dias seguidos..	Até 7 dias no trimestre 1 8 a 14 dias no trimestre 2 15 a 30 dias no trimestre 3 31 a 60 dias no trimestre 4 + de 60 dias no trimestre 5 IGN 9

Agora vou lhe perguntar sobre a utilização de cálcio, ácido fólico, sais de ferro e vitaminas.

64. A Sra. usou ou está usando alguma vitamina, cálcio, ácido fólico ou sais de ferro desde que ficou grávida?	Não 0 Sim 1 IGN 9
<i>SE NÃO OU IGN → 66</i>	

<p>65. Quais os nomes das vitaminas, cálcio, ácido fólico ou sais de ferro que a senhora usou ou está usando desde que ficou grávida? <i>Se for uma fórmula manipulada, anotar: "Farmácia XXX Registro XXX".</i></p> <p>65v1a. Vitamina 1: _____</p> <p>65v2a. Vitamina 2: _____</p> <p>65v3a. Vitamina 3: _____</p> <p>65v4a. Vitamina 4: _____</p> <p>65v5a. Vitamina 5: _____</p> <p>65a. Número total de vitaminas usadas = __ __</p> <p><i>(SOLICITAR QUE APRESENTE CAIXA, EMBALAGEM OU RECEITA DAS VITAMINAS CITADAS)</i></p>			
65v1a. Agora vamos falar sobre a(o) <nome Vitamina 1> _____			
65v1ab. Apresentação de caixa, embalagem ou receita?			Não 0 Sim 1
65v1b. Qual o motivo do uso? <i>LER OPÇÕES 1 A 3</i>		Rotina ou prevenção 1 Anemia 2 Falta ou deficiência de vitaminas 3 Outro motivo 4 IGN 9	
65v1c. Quem lhe indicou?		Médico ou enfermeiro que acompanha a gestação 1 Outro médico ou enfermeiro 2 Outra pessoa ou a própria 3 IGN 9	
65v1d. Este remédio é em forma de comprimido, gotas ou líquido?		Drágea/comprimido/cápsula 1 Gotas 2 Líquido/ml 3 IGN 9	
65v1e. Qual o nº de <comprimido OU gotas OU ml> usadas por vez? <i>1 colher chá = 5 ml</i> <i>1 colher sobremesa = 10 ml</i> <i>1 colher sopa = 15 ml</i>		IGN $\overline{99}$	
65v1f. Quantas vezes ao dia?			IGN $\overline{99}$
65v1g. Quantos dias por semana foi ou é usado?			IGN $\overline{9}$
Em que trimestre(s) da gravidez a Sra. usou ou está usando este remédio?	Não =0	Sim=1	IGN=9
65v1h. 1º trimestre (até 13ª semana)	0	1	9
65v1i. 2º trimestre (entre a 14ª a 27ª semana)	0	1	9

65v1j 3º trimestre (28ª semana em diante)	0	1	9
66. A Sra. já usou ou está usando um dos seguintes remédios desde que ficou grávida: progesterona, evocanil, duphaston ou utrogestan?			Não 0 Sim 1 IGN 9
<i>SE NÃO OU IGN →70</i>			
67. Qual o motivo do uso?			Prevenir aborto 1 Já tive um filho prematuro 2 Tive ameaça de parto prematuro 3 Outro 4 IGN 9
67a. <i>SE OUTRO</i> → Qual o motivo do uso? _____			
Em que trimestre(s) da gravidez a Sra. usou ou está usando este remédio?	Não =0	Sim=1	IGN=9
68.1º trimestre	0	1	9
69. 2º trimestre	0	1	9
69a. 3º trimestre	0	1	9

ACOMPANHAMENTO PERINATAL

BLOCO USO DE MEDICAMENTOS	
<i>Idade gestacional:</i>	1º trimestre (1 a 3 meses): até 13ª semana 1 2º trimestre (4 a 6 meses): da 14ª a 27ª semana 2 3º trimestre (7 a 9 meses): da 28ª semana em diante 3
Agora vamos falar sobre os remédios que a Sra. usou desde o início da gestação, <u>sem contar vitaminas e ferro</u>, mesmo que tenha sido uma única vez, e até mesmo aqueles usados antes de engravidar, mas que continuou usando. Não se esqueça da pílula, daqueles remédios usados para enjoo, azia, dor, tratamento de infecção urinária, infecção por baixo, pressão alta ou diabetes.	
134. A Sra. usou algum remédio durante a gestação? SE NÃO OU IGN →136	não 0 sim 1 IGN 9
135. Quais os nomes dos remédios que a Sra. usou durante a gestação? <i>Se usou, mas não sabe o nome, perguntar: “Lembra para o que foi usado o remédio?” Anotar: “Remédio para XXX”</i>	
135r1a. Remédio 1: _____	
135r2a. Remédio 2: _____	
135r3a. Remédio 3: _____	
135r4a. Remédio 4: _____	
135r5a. Remédio 5: _____	
135r6a. Remédio 6: _____	
135r7a. Remédio 7: _____	
135r8a. Remédio 8: _____	
135r9a. Remédio 9: _____	
135r10a. Remédio 10: _____	
135a. Número total de remédios usados = _____	
135r1a. Agora vamos falar sobre o <nome Remédio 1>	
135r1b. Quem lhe indicou?	Médico que acompanhou a gestação 1 Outro médico ou dentista 2 Outra pessoa ou a própria 3 IGN 9
135r1c. A Sra. usou este remédio no primeiro trimestre, ou seja, até a 13ª semana de gestação?	Não 0 Sim 1 IGN 9
SE NÃO OU IGN →135r1e	
135r1d. Durante quantos dias, em todo o 1º trimestre, a Sra. usou este remédio? Não precisam ser dias seguidos.	Até 7 dias no trimestre 1 8 a 14 dias no trimestre 2 15 a 30 dias no trimestre 3 31 a 60 dias no trimestre 4 + de 60 dias no trimestre 5 IGN 9

135r1e. A Sra. usou este remédio no 2º trimestre, ou seja, entre a 14ª e a 27ª semana de gestação?	Não 0 Sim 1 IGN 9
<i>SE NÃO, NSA OU IGN →135r1g</i>	
135r1f. Durante quantos dias, em todo o 2º trimestre, a Sra. usou este remédio? Não precisam ser dias seguidos.	Até 7 dias no trimestre 1 8 a 14 dias no trimestre 2 15 a 30 dias no trimestre 3 31 a 60 dias no trimestre 4 + de 60 dias no trimestre 5 IGN 9
135r1g. A Sra. usou este remédio no 3º trimestre, ou seja, da 28ª semana de gestação em diante?	Não 0 Sim 1 IGN 9
<i>SE NÃO, OU IGN →135r2a</i>	
135r1h. Durante quantos dias, em todo o 3º trimestre, a Sra. usou este remédio? Não precisam ser dias seguidos.	Até 7 dias no trimestre 1 8 a 14 dias no trimestre 2 15 a 30 dias no trimestre 3 31 a 60 dias no trimestre 4 + de 60 dias no trimestre 5 IGN 9

Agora vou lhe perguntar sobre a utilização de cálcio, ácido fólico, sais de ferro e vitaminas.	
136. A Sra. usou ou está usando alguma vitamina, cálcio, ácido fólico ou sais de ferro desde que ficou grávida?	Não 0 Sim 1 IGN 9
<i>SE NÃO OU IGN →138</i>	
137. Quais os nomes das vitaminas, cálcio, ácido fólico ou sais de ferro que a senhora usou durante a gestação?	
137v1a. Vitamina 1: _____	
137v2a. Vitamina 2: _____	
137v3a. Vitamina 3: _____	
137v4a. Vitamina 4: _____	
137v5a. Vitamina 5: _____	
137a. Número total de vitaminas usadas = ____	
137v1a. Agora vamos falar sobre a(o)<nome Vitamina I>	
137v1b. Qual o motivo do uso? <i>LER OPÇÕES 1 A 3</i>	Rotina ou prevenção 1 Anemia 2 Falta ou deficiência de vitaminas 3 Outro motivo 4 IGN 9
137v1c. Quem lhe indicou?	Médico ou enfermeiro que acompanhou a gestação 1 Outro médico ou enfermeiro 2 Outra pessoa ou a própria 3 IGN 9

137v1d. Este remédio é em forma de comprimido, gotas ou líquido?	Drágea/comprimido/cápsula 1 Gotas 2 Líquido/ml 3 IGN 9		
137v1e. Qual o nº de <comprimido OU gotas OU ml> usadas por vez? <i>1 colher chá = 5 ml</i> <i>1 colher sobremesa = 10 ml</i> <i>1 colher sopa = 15 ml</i>	IGN 99		
137v1f. Quantas vezes ao dia?	IGN 99		
137v1g. Quantos dias por semana foi ou é usado?	IGN 99		
Em que trimestre(s) da gravidez a Sra. usou este remédio?	Não =0	Sim=1	IGN=9
137v1h. 1º trimestre (até 13ª semana)	0	1	9
137v1i. 2º trimestre (entre a 14ª a 27ª semana)	0	1	9
137v1j. 3º trimestre (28ª semana em diante ou ainda em uso)	0	1	9

ACOMPANHAMENTO TRÊS MESES

Agora vamos fazer algumas perguntas sobre alimentos que a criança já tenha começado a receber, independente do que consumiu no último dia em que comeu normalmente.	
Quando o(a) <criança> começou a comer ou tomar REGULARMENTE : (regularmente = alimento oferecido pelo menos 2 vezes em dias diferentes na <u>última semana</u>)	8 / 88=nunca tomou regularmente 9 / 99=IGN
35. Leite de saquinho ou de caixinha?	__ meses __ __ dias
36. Leite em pó?	__ meses __ __ dias
37. Chá?	__ meses __ __ dias
38. Suco?	__ meses __ __ dias
39. Água?	__ meses __ __ dias
40. Papa de frutas?	__ meses __ __ dias
41. Sopa?	__ meses __ __ dias
42. Papa salgada?	__ meses __ __ dias
43. Mingau?	__ meses __ __ dias
44. Ovo?	__ meses __ __ dias
45. Outro 1: _____	__ meses __ __ dias
Se não houver outro → 48	
46. Outro 2: _____	__ meses __ __ dias
47. Outro 3: _____	__ meses __ __ dias

48. O (a)<criança> chegou a mamar no peito? SE SIM → 50 SE IGN → 63	não 0 sim 1 IGN 9
49. Porque não chegou a mamar? 49a. Razão 1: _____ 49b. Razão 2: _____ INDEPENDENTE DA RESPOSTA → 63	
50. Até que idade mamou no peito? (9 / 99 = IGN - 7 / 77 = ainda mama) Se parou de mamar em alguma idade → 57	__ meses __ __ dias
51. Há algum outro alimento que a Sra. tenha introduzido e parado que ainda não tenha falado? SE NÃO → 53	não 0 sim 1 IGN 9

52. Qual?	leite de vaca 0 leite em pó 1 chá 2 suco 3 água 4 papa frutas 5 sopa 6 papa salgada 7 mingau 8 ovo 9 outro 10
52a. Outro: _____	

Agora vamos falar sobre os remédios que a Sra. usou desde que o(a) <criança> nasceu, pode ser remédio para dor de cabeça, pressão alta, pílula, vitaminas ou qualquer outro remédio que use sempre ou só de vez em quando.

169. A Sra. usou algum remédio desde o nascimento do(a) <criança> até agora? <i>SE NÃO OU IGN →171</i>	não 0 sim 1 IGN 9
---	-------------------------

170. Quais os nomes dos remédios que a Sra. usou desde o nascimento do(a) <criança> até agora? <i>Se usou, mas não sabe o nome, perguntar: "Lembra para o que foi usado o remédio?" Anotar: "Remédio para XXX"</i>	
170r1a. Remédio 1: _____	
170r2a. Remédio 2: _____	
170r3a. Remédio 3: _____	
170r4a. Remédio 4: _____	
170r5a. Remédio 5: _____	
170r6a. Remédio 6: _____	
170r7a. Remédio 7: _____	
170r8a. Remédio 8: _____	
170r9a. Remédio 9: _____	
170r10a. Remédio 10: _____	
170a. Número total de remédios usados = ____	
A Sra. poderia trazer as caixas e receitas de todos os remédios que usou neste período?	
170r1a. Agora vamos falar sobre o <nome Remédio 1>	

170r1ab. Apresentação de caixa, embalagem ou receita? <i>Essa questão não deve ser lida para a mãe.</i>	não 0 sim 1
--	----------------

170r1b. Quem lhe indicou?	Médico 1 Dentista 2 Outra pessoa ou a própria 3 IGN 9
---------------------------	--

170r1c. Durante quantos dias a Sra. usou este remédio? Não precisam ser dias seguidos.	Até 7 dias 1 8 a 14 dias 2 15 a 30 dias 3 31 a 60 dias 4 + de 60 dias 5 IGN 9
--	--

QUESTIONÁRIO EDIMBURGO

Diga a opção (nº) que melhor reflete como a Sra. tem se sentido nos últimos 7 dias:

53. Eu tenho sido capaz de rir e achar graça das coisas.	1 - Como eu sempre fiz. 2 - Não tanto quanto antes. 3 - Sem dúvida, menos que antes. 4 - De jeito nenhum.
54. Eu tenho pensado no futuro com alegria.	1 - Sim, como de costume. 2 - Um pouco menos que de costume. 3 - Muito menos que de costume. 4 - Praticamente não.
55. Eu tenho me culpado sem razão quando as coisas dão errado.	1 - Não, de jeito nenhum. 2 - Raramente. 3 - Sim, às vezes. 4 - Sim, muito frequentemente.
56. Eu tenho ficado ansiosa ou preocupada sem uma boa razão.	1 - Sim, muito seguido. 2 - Sim, às vezes. 3 - De vez em quando. 4 - Não, de jeito nenhum.
57. Eu tenho me sentido assustada ou em pânico sem um bom motivo.	1 - Sim, muito seguido. 2 - Sim, às vezes. 3 - Raramente. 4 - Não, de jeito nenhum.
58. Eu tenho me sentido sobrecarregada pelas tarefas e acontecimentos do meu dia-a-dia.	1 - Sim. Na maioria das vezes eu não consigo lidar bem com eles. 2 - Sim. Algumas vezes não consigo lidar bem como antes. 3 - Não. Na maioria das vezes consigo lidar bem com eles. 4 - Não. Eu consigo lidar com eles tão bem quanto antes.
59. Eu tenho me sentido tão infeliz que eu tenho tido dificuldade de dormir.	1 - Sim, na maioria das vezes. 2 - Sim, algumas vezes. 3 - Raramente. 4 - Não, nenhuma vez.
60. Eu tenho me sentido triste ou muito mal.	1 - Sim, na maioria das vezes. 2 - Sim, muitas vezes. 3 - Raramente. 4 - Não, de jeito nenhum.
61. Eu tenho me sentido tão triste que tenho chorado.	1 - Sim, a maior parte do tempo. 2 - Sim, muitas vezes. 3 - Só de vez em quando. 4 - Não, nunca.
62. Eu tenho pensado em fazer alguma coisa contra mim mesma.	1 - Sim, muitas vezes. 2 - Às vezes. 3 - Raramente. 4 - Nunca.

ACOMPANHAMENTO DOZE MESES

Agora vou fazer algumas perguntas sobre a amamentação do(a) <CRIANÇA>:	
11. O(A) <CRIANÇA> mama no peito? SE SIM → 13 SE NUNCA MAMOU → 16	Não 0 Sim 1 nunca mamou 2 IGN 9
12. Até que idade mamou? PULE PARA QUESTÃO → 14 (99 = IGN)	____ meses ____ dias

14. Desde que o(a) <CRIANÇA> nasceu, a Sra. deixou de usar algum remédio porque estava amamentando? SE NÃO OU IGN → 15	Não 0 Sim 1 IGN 9
14a. Qual o nome desse remédio? (Se não souber o nome, anotar o motivo do uso)	
15. Durante a amamentação a Sra. parou de dar de mamar por causa de algum remédio que estava usando? SE NÃO OU IGN → 17	Não 0 Sim 1 IGN 9
15a. Qual o nome desse remédio? (Se não souber o nome, anotar o motivo do uso) Pulo incondicional → 17	
16. O motivo para a criança nunca ter mamado foi por causa de algum remédio que a Sra. precisava usar? SE NÃO OU IGN → 17	Não 0 Sim 1 IGN 9
16a. Qual o nome desse remédio? (Se não souber o nome, anotar o motivo do uso)	

63. Agora eu vou lhe dizer uma lista de alimentos e a Sra. vai me dizer se o(a) <CRIANÇA> já começou a beber/comer. Quando eu digo começou eu quero saber se ele(a) recebe ou recebeu este alimento todos ou quase todos os dias da semana. Se ele(a) está recebendo, eu quero saber quando começou: (88 /88=nunca tomou; 99 /99=IGN)	
Leite de saquinho?	____ meses ____ dias
Leite em pó?	____ meses ____ dias
Chá?	____ meses ____ dias
Suco?	____ meses ____ dias
Refrigerante?	____ meses ____ dias
Papa de frutas?	____ meses ____ dias
Papa salgada?	____ meses ____ dias
Mingau?	____ meses ____ dias
Sopa?	____ meses ____ dias
Iogurte?	____ meses ____ dias

Pão ou bolacha?	_____ meses _____ dias
Ovo (gema)?	_____ meses _____ dias
Ovo (clara)?	_____ meses _____ dias
Carne?	_____ meses _____ dias
Caldo de feijão?	_____ meses _____ dias
Feijão (grão)?	_____ meses _____ dias
Arroz?	_____ meses _____ dias
Massa?	_____ meses _____ dias
Legumes/verdura (em pedaços)?	_____ meses _____ dias
Outro 1: _____	_____ meses _____ dias
Outro 2: _____	_____ meses _____ dias

Alterações no Projeto de Pesquisa

ALTERAÇÕES NO PROJETO DE PESQUISA

Algumas alterações foram realizadas ao projeto de pesquisa proposto.

Artigo 1

Foram acrescentadas análises ajustadas por meio de dois modelos de regressão, um para avaliação do uso de medicamentos e outro para automedicação, através de regressão de Poisson. Não foram avaliados uso de sais de ferro e vitaminas por serem medicamentos rotineiramente prescritos na gestação como parte dos protocolos de acompanhamento pré-natal.

Artigo 2

Na análise de duração do aleitamento materno foram incluídas diversas variáveis como intervalo interpartal, experiência prévia de amamentação, índice de massa corporal materno, idade gestacional. Para esta análise, foram incluídas apenas as mães que ainda estavam amamentando seus filhos aos três meses de idade. Foram utilizados dois critérios de segurança dos medicamentos na lactação: critérios do Ministério da Saúde do Brasil e categorias de risco na lactação de Hale. Foi realizada também uma análise complementar considerando apenas o uso de anticoncepcionais hormonais e duração da amamentação.

Artigo 3

O projeto de tese incluía um artigo de revisão sobre possíveis malefícios do ácido fólico na gestação. Ao revisar a literatura novamente, foram encontradas várias revisões recentes (2017-2019) sobre uso de ácido fólico e desfechos como asma, desenvolvimento infantil, peso ao nascer, parto prematuro e alergias. Com o consentimento dos avaliadores internos, este artigo foi substituído por um artigo original sobre a Suplementação de ácido fólico na gestação e a ocorrência de depressão pós-parto na Coorte 2015.

Relatório do Trabalho de Campo



Universidade Federal de Pelotas

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia



Coorte de Nascimentos de 2015

Pelotas/RS

Relatório do trabalho de campo

ESTUDO DE ACOMPANHAMENTO DOS 24 MESES



Lista de Figuras

Figura 1. Kit do teste de desenvolvimento infantil (Ox-NDA)	115
Figura 2. Acelerômetro e pulseiras (A: Adulto; B: Criança)	116
Figura 3. Prática do teste de desenvolvimento infantil no CPE	116
Figura 4. Prática da colocação do acelerômetro	117
Figura 5. Prática do teste de desenvolvimento infantil na Escola Herbert de Souza	117
Figura 6. Kit utilizado para a coleta de saliva	118
Figura 7. Balança utilizada para medida do peso da mãe/criança	119
Figura 8. Prática da medida de comprimento da criança	120
Figura 9. Prática da medida do perímetro cefálico da criança	120
Figura 10. Antropômetro infantil	121
Figura 11. Fita antropométrica	121
Figura 12. Ilustração da escala de plantões referente ao mês de outubro de 2017	131
Figura 13. Aplicação do NDA	135
Figura 14. Brinde para a criança	144

Lista de Tabelas

Tabela 1. Proporção de controle de qualidade por entrevistadora	140
Tabela 2. Proporção de entrevistas de controle de qualidade realizadas por telefone ou no domicílio	141
Tabela 3. Tempo de duração da entrevista em minutos	141
Tabela 4. Questões avaliativas da qualidade da entrevista	142
Tabela 5. Concordância (Kappa) entre as variáveis do banco do CQ e banco do acompanhamento	143
Tabela 6. Números finais do acompanhamento dos 12 meses da coorte de 2015	146

Lista de Quadros

Quadro 1. Cronograma do treinamento da aplicação do questionário	124
Quadro 2. Cronograma do treinamento do teste de desenvolvimento infantil e acelerometria.	126
Quadro 3. Cronograma do treinamento das medidas antropométricas e coleta de saliva.	127
Quadro 4. Cronograma do estudo piloto e retreinamento.	128
Quadro 5. Entrevistadoras que fizeram parte da equipe do acompanhamento dos 24 meses.	129

Sumário

1. Contextualização da coorte de 2015	111
2. Grupo de trabalho.....	112
2.1 Coordenadores e supervisores do estudo.....	112
2.2 Equipe geral da coorte.....	113
2.3 Equipe de entrevistadoras.....	113
2.4 Remuneração.....	113
3. Seleção e treinamento de entrevistadoras	114
3.1 Treinamento da entrevista.....	114
3.2 Treinamento do teste de desenvolvimento infantil e acelerometria	114
3.3 Treinamento da coleta de saliva.....	118
3.4 Treinamento das medidas antropométricas.....	118
3.5 Estudo piloto	122
3.6 Retreinamento	122
3.7 Novas seleções e treinamentos	123
4. Equipe de entrevistadoras.....	129
5. Plantões.....	130
6. Logística da coleta de dados.....	132
6.1 Logística do teste de desenvolvimento infantil (INTER-NDA)	133
6.2 Logística da coleta de saliva.....	135
6.3 Logística antropometria	136
6.4 Logística acelerometria	136
7. Logística de reversão de recusas.....	137
8. Download das entrevistas.....	138
9. Inconsistências.....	138
10. Reuniões.....	138
11 Controle de Qualidade.....	139
12 Presentes para as crianças.....	144
13 Uniformes.....	144

14 Números finais do acompanhamento dos 24 meses.....	144
Apêndice.....	147

1 Contextualização da Coorte de 2015

Em 1982, teve início em Pelotas um estudo sobre a saúde dos recém-nascidos da cidade. Todos os bebês nascidos no município foram avaliados e suas mães entrevistadas. Foi feito um acompanhamento dos bebês com um mês de vida, com três meses, com seis meses e com 12 meses. Este estudo teve um grande impacto nos meios de pesquisa no Brasil e no exterior e seus resultados levaram a um grande número de publicações, que, por sua vez, serviram de referência para a elaboração de políticas de saúde e de novas pesquisas. Em 1993 e 2004 duas novas coortes tiveram início. A repetição destas coortes permite que se avalie como está mudando a saúde dos bebês, o atendimento às gestantes durante o pré-natal, o atendimento ao parto e o perfil da população em termos de fatores de risco para diversas doenças. Estas informações são fundamentais para que as políticas de saúde sejam atualizadas e reflitam as mudanças observadas ao longo do tempo.

Em 2015, uma nova coorte foi iniciada. Diferentemente das outras coortes, em que o primeiro contato com a mãe se deu logo após o nascimento do bebê, nesta coorte as mães dos bebês com nascimento previsto para 2015 foram entrevistadas durante a gestação e, como nas demais coortes, seus filhos já estão sendo acompanhados após o nascimento, aos três, doze e no ano vigente aos 24 meses de idade. Isto possibilitará a coleta de informações mais detalhadas sobre a saúde e os hábitos maternos no período gestacional, possibilitando uma melhor compreensão das influências da gestação sobre a saúde do filho ao longo da vida.

O nosso papel neste estudo foi fazer com que ele tenha mantido os mais altos padrões de qualidade de modo que os dados obtidos reflitam a realidade da forma mais fiel possível. Os dados coletados fornecerão informações muito importantes e serão analisados e reanalisados durante as próximas décadas. Para atingir o patamar de qualidade desejado, foi necessário muito esforço e dedicação. Neste contexto, este relatório do trabalho de campo reúne toda a base de sustentação deste esforço no acompanhamento dos 24 meses de idade das crianças pertencentes à coorte de 2015.

2 Grupo de trabalho

2.1 Coordenadores e supervisores do estudo

O projeto da Coorte de 2015 tem como coordenadores: Prof. Pedro Curi Hallal, Prof.^a Mariângela Freitas da Silveira, Prof.^a Andréa Homsí Dâmaso, Prof. Fernando César Wehrmeister e Prof. Flávio Fernando Demarco, do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia (PPGE) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), juntamente com o Prof. Marlos Rodrigues Domingues, da Escola Superior de Educação Física (ESEF) da Universidade Federal de Pelotas e Prof. Diego Garcia Bassani, da Universidade de Toronto (Canadá). O acompanhamento dos 24 meses foi coordenado pelos professores Andréa Dâmaso e Marlos Domingues. Ainda fizeram parte da equipe de supervisão: Grégore Iven Mielke (aluno de Pós-doutorado do PPGE) e Mariana Haertel (Supervisora Geral de Campo das Coortes do Centro de Pesquisas Epidemiológicas).

A supervisão geral do trabalho de campo do acompanhamento dos 24 meses foi de responsabilidade dos doutorandos: Andréia Hartwig, (aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFPel); Bárbara Heather Lutz, Lina Sofia Morón Duarte, Mariane da Silva Dias, Nadege Jacques e Priscila Weber (alunas de doutorado do PPGE) e Werner Muller (aluno de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Educação Física da UFPel). As doutorandas do PPGE, Laísa Rodrigues Moreira, Luiza Ricardo e Rafaela Martins, foram responsáveis pela supervisão do trabalho de campo relativo à coleta de dados de acelerometria. Também integrantes do PPGE, as doutorandas Gloria Cruz e Thaynã Flores, supervisionaram a coleta de dados referentes ao desenvolvimento infantil e à antropometria respectivamente. A supervisão dos procedimentos de coleta de saliva foi de responsabilidade do doutorando Luiz Alexandre Chisini (aluno de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFPel). Ao doutorando Bernardo Agostini (aluno de doutorado do PPGE) coube o gerenciamento e processamento dos dados do acompanhamento dos 24 meses.

2.2 Equipe geral da coorte

A equipe geral da coorte 2015 (acompanhamento dos 24 meses) contou com o auxílio de uma secretária, Ana Roja, e três pessoas contratadas para a organização e a logística dos agendamentos dos 24 meses: Caroline Barragan, Lara Bonneau e Julia Larré Afonso.

A equipe foi composta também por uma pessoa responsável pela programação dos acelerômetros, Christian Tavares Lourenço, e duas responsáveis pela coleta dos mesmos no domicílio, Carlos Alberto Crochemore e Marcio José Dias Machado. O rastreamento dos endereços foi realizado por Lindomar Almeida Pires e a reversão de recusas por Maria da Graça Stalla.

Além disso, sete bolsistas e seis voluntários colaboraram em atividades diversas no acompanhamento dos 24 meses a citar: controle de qualidade, agendamentos, digitação e acelerometria.

2.3 Equipe de entrevistadoras

Foram contratadas 06 entrevistadoras que iniciaram o trabalho de campo do acompanhamento dos 24 meses, três no turno da manhã e três no turno da tarde. Os acréscimos e mudanças na equipe de entrevistadoras serão descritos no item 4.

2.4 Remuneração

Todas as entrevistadoras contratadas foram devidamente remuneradas e receberam uma quantia mensal de 1100 reais, caracterizado como bolsa de pesquisa.

Posteriormente, conforme a necessidade, o acompanhamento dos 24 meses contou também com entrevistas realizadas nos domicílios. Neste caso, as entrevistadoras que as realizam no turno inverso ao seu horário habitual de trabalho recebiam, além da quantia mensal de 1100 reais, 35 reais por entrevista realizada mais vale transporte. Caso as entrevistas domiciliares coincidisse com o seu horário de trabalho no Centro de Pesquisas Epidemiológicas, as mesmas recebiam apenas o vale transporte.

3 Seleção e treinamento de entrevistadoras

As inscrições para o processo seletivo iniciaram no dia 31 de outubro com término no dia 09 de novembro de 2016, tendo aproximadamente 300 candidatas inscritas. Foi realizada uma pré-seleção das inscritas, sendo selecionadas 70 candidatas para o início do treinamento e seleção das entrevistadoras do acompanhamento dos 24 meses.

A avaliação das candidatas foi realizada durante o treinamento com base nos seguintes critérios:

- ✓ Pontualidade/Assiduidade;
- ✓ Interesse;
- ✓ Postura durante o treinamento;
- ✓ Desenvoltura nas práticas de aplicação do questionário;
- ✓ Desempenho na prova teórica;
- ✓ Desempenho nas práticas da aplicação do teste de desenvolvimento infantil e colocação do acelerômetro;
- ✓ Desempenho nas práticas das medidas antropométricas;

3.1 Treinamento da entrevista

Na semana do dia 28 de novembro até o dia 02 de dezembro de 2016 foi realizado o treinamento do questionário (Quadro 1), tendo a presença de 67 candidatas no primeiro dia de capacitação. Foi realizada apresentação da parte teórica de cada bloco de questões da entrevista pelos doutorandos, seguida da realização de práticas da aplicação do questionário em papel e no tablet. No dia 02 de dezembro, foi realizada uma prova teórica e após o resultado desta foram eliminadas algumas candidatas considerando a nota da prova, desenvoltura nas práticas e o desempenho geral durante o treinamento. Assim, foram selecionadas 40 candidatas para a próxima etapa do processo seletivo.

3.2 Treinamento do teste de desenvolvimento infantil e acelerometria

Após o resultado da prova teórica, no período de 05 a 09 de dezembro de 2016, foi realizado o treinamento do teste de desenvolvimento infantil (INTER-NDA) e acelerometria (Quadro 2). As doutorandas Gloria Cruz e Andréia Hartwig, foram as responsáveis pelo treinamento da aplicação do

INTER-NDA, e a doutoranda Luiza Ricardo pelas instruções referentes a acelerometria. Inicialmente, foi realizada a explanação da parte teórica no Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE), com apresentação de slides e demonstrações com os objetos do kit do INTER-NDA (Figura 1) e da acelerometria (Figura 2). Após o treinamento teórico, foi realizada uma prática de aplicação do teste de desenvolvimento infantil, onde as candidatas tinham que marcar as respostas de cada item do INTER-NDA com base em vídeos apresentados no data show. Em seguida, as candidatas treinaram a aplicação do teste de desenvolvimento infantil entre elas, sendo discutidas as dúvidas e corrigidos os erros no momento da aplicação (Figura 3). Num segundo momento, as candidatas foram divididas em dois grupos (A e B) para realização das práticas de colocação do acelerômetro e teste de desenvolvimento infantil com crianças na faixa etária próxima aos 24 meses da Escola Herbert de Souza (Figura 4 e 5). Com base no desempenho durante as práticas, 20 candidatas foram selecionadas para o treinamento da antropometria.



Figura 1. Kit do teste de desenvolvimento infantil (Ox-NDA).

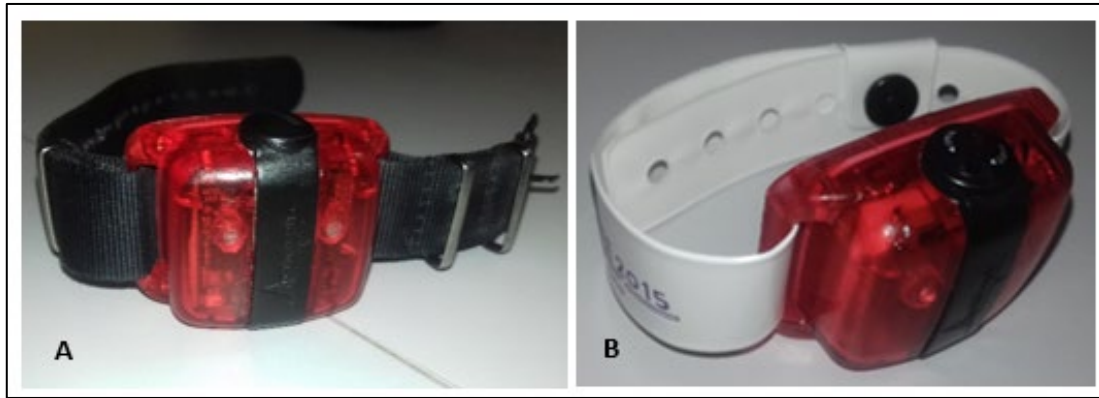


Figura 2. Acelerômetro e pulseiras (A: Adulto; B: Criança).



Figura 3. Prática do teste de desenvolvimento infantil no CPE.



Figura 4. Prática da colocação do acelerômetro.



Figura 5. Prática do teste de desenvolvimento infantil na Escola Herbert de Souza.

3.3 Treinamento da coleta de saliva

No dia 12 de dezembro de 2016 foi realizado o treinamento da coleta de saliva, no turno da tarde, pelo doutorando Luiz Alexandre Chisini juntamente com a participação da professora Luciana Tovo Rodrigues e das responsáveis pelo laboratório Clarice Brum e Deise Farias Freitas. Foi realizado um treinamento teórico prático, onde primeiramente o doutorando responsável fez uma apresentação com PowerPoint explicando o método de coleta de saliva seguido de parte prática que foi realizada entre as entrevistadoras. Tendo em vista o custo elevado dos kits, as práticas foram realizadas com uma esponja semelhante àquela que foi utilizada no acompanhamento.

O kit de coleta de saliva utilizado no acompanhamento foi o OG-575 (DNAGenotek) (Figura 6), específico para a coleta de saliva de crianças abaixo de 4 anos de idade. Esse kit utiliza esponja coletora (semelhante a um cotonete de tamanho maior), que serve como instrumento para a coleta de saliva e tubo coletor, local onde a saliva era armazenada na quantidade exigida pelo fabricante.



Figura 6. Kit utilizado para a coleta de saliva.

3.4 Treinamento das medidas antropométricas

No dia 15 de dezembro de 2016 deu-se início ao treinamento das medidas antropométricas da mãe e da criança (Quadro 3). No primeiro dia, foi realizado o treinamento teórico e prático da antropometria do adulto, a qual

consistiu na coleta do peso materno (em kg), sob a responsabilidade da doutoranda Thaynã Ramos Flores Nunes, com o auxílio de outros doutorandos da equipe. Após receberem as orientações teóricas sobre o manuseio da balança e técnica de medida, contidas no manual de instruções, as candidatas treinaram a coleta da medida de peso entre elas mesmas. Neste momento os doutorandos supervisionaram a replicação da técnica de medida tal qual descrita no manual e a conduta da entrevistadora no momento de instruir a mãe como se posicionar sobre a balança. Foram utilizadas balanças da marca SECA modelo 803, com precisão de 100 gramas e capacidade para 150 kg (Figura 7). Posteriormente a esta etapa, as candidatas foram divididas em grupos para a realização do treinamento das medidas antropométricas de comprimento e perímetro cefálico das crianças.

A pediatra e especialista em padronização de medidas antropométricas em crianças, Prof^a Denise Mota, foi a responsável por esta parte do treinamento com o auxílio das doutorandas Thaynã Ramos Flores Nunes, Lina Sofia Morón Duarte e Nadege Jacques. A antropometria da criança consistiu no treinamento das medidas de comprimento (Figura 8) e perímetro cefálico (Figura 9). As candidatas treinaram a técnica de coleta das medidas em crianças de faixa etária semelhante à 24 meses atendidas no Ambulatório de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFPEL.



Figura 7. Balança utilizada para medida do peso da mãe/criança



Figura 8. Prática da medida de comprimento da criança.



Figura 09. Prática da medida do perímetro cefálico da criança.

Para a medida do comprimento (cm) foi utilizado um antropômetro fixo da marca HARPENDEN® com amplitude de 30 a 110 cm e precisão de 0,1 cm (Figura 10).

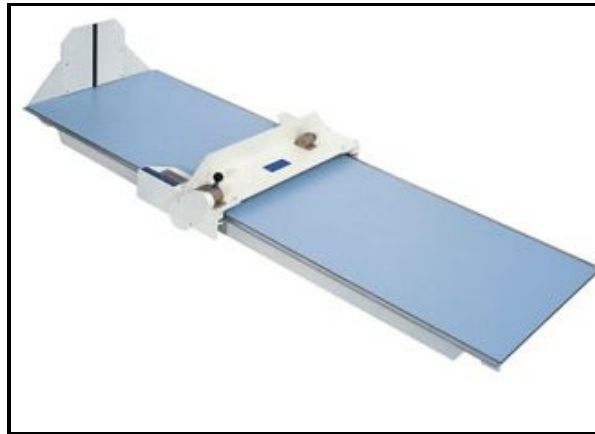


Figura 10. Antropômetro infantil.

O perímetro cefálico foi aferido utilizando fita métrica metálica (aço flexível) e inelástica da marca CESCORF com extensão de 2 m e precisão de 0,1 mm (Figura 11).



Figura 11. Fita antropométrica.

As entrevistadoras foram supervisionadas durante a coleta das medidas antropométricas pela doutoranda Thaynã Ramos Flores Nunes ou pela Prof^a

Denise Mota. A avaliação das candidatas consistiu da observação da técnica de coleta da medida ensinada e do cálculo dos erros intra observador, entre observadores e com o padrão ouro (exatidão). Após a avaliação do desempenho na realização das medidas antropométricas, foram selecionadas 15 candidatas para o estudo piloto.

As entrevistadoras selecionadas, durante o trabalho de campo, eram submetidas à retreinamentos das medidas antropométricas a cada 90 dias.

3.5 Estudo piloto

O estudo piloto foi realizado nos dias 20 e 21 de dezembro de 2016 (Quadro 4), no qual as candidatas realizaram entrevistas domiciliares com mães e crianças de idade entre 12 e 16 meses voluntárias (não participantes da Coorte 2015) acompanhadas de um doutorando (Figura 13).

- ✓ Pontualidade;
- ✓ Apresentação/postura;
- ✓ Explicação sobre a pesquisa;
- ✓ Termo de consentimento;
- ✓ Aplicação e manuseio do tablet;
- ✓ Cartão de figuras/escalas;
- ✓ Desenvolvimento Infantil;
- ✓ Antropometria;
- ✓ Acelerometria;
- ✓ Atenção/simpatia/dicção.

Após a avaliação das candidatas no estudo piloto, a equipe se reuniu para selecionar as 06 melhores entrevistadoras para iniciar em o trabalho de campo do acompanhamento dos 24 meses.

3.6 Retreinamento

Nos dias 22 e 23 de dezembro de 2016 foi realizado o retreinamento, visando retomar os pontos mais importantes a serem considerados nas entrevistas, bem como, foram repassadas as instruções de algumas questões

do manual que foram aprimoradas durante o treinamento da aplicação do questionário. Além disso, foram realizadas mais práticas do teste de desenvolvimento infantil e das medidas antropométricas, com crianças de idade entre 12 e 16 meses (não participantes da Coorte 2015), cujas mães foram convidadas e se dispuseram a comparecer voluntariamente ao CPE para realização do treinamento prático.

3.7 Novas seleções e treinamentos

Com a saída de algumas entrevistadoras no decorrer do trabalho de campo, outras seleções e treinamentos foram realizados ao longo do ano para contratação de novas entrevistadoras. Essas seleções e treinamentos seguiram a mesma logística e protocolos utilizados no primeiro processo seletivo.

Quadro 1. Cronograma do treinamento da aplicação do questionário

Horário	Segunda-feira (28/11)	Terça-feira (29/11)	Quarta-feira (30/11)	Quinta-feira (01/12)	Sexta-feira (02/12)
18:00 às 19:30	Inscrições - identificação fotos Apresentação cronograma treinamento (Fernanda) 1) Apresentação da Coorte (Andrea) 2) Instruções gerais (Glória e Werner) Bloco A - Identificação Q1 - Q3b (Luiz) Glória Em torno de 70 pessoas	Bloco C- Saúde da criança (Q54 - Q126) (Barbara/Marysabel - medicamentos) Bloco C- Saúde da criança (Q127 - Q153) (Bernardo) Mariangela Thaynã	Bloco F - Atividade física (Q169 - Q228 (Werner/ Inácio)	Bloco H - Saúde da Mãe e Contracepção (Q268 - Q313) (Lina) Bloco I - Antropometria (Q314-final) (Nadege) Luiza Fernanda	Prova Questionário (Bernardo+Luiz+Nadege)
19:30 às 19:45	Intervalo	Intervalo	Intervalo	Intervalo	Intervalo

Horário	Segunda-feira (28/11)	Terça-feira (29/11)	Quarta-feira (30/11)	Quinta-feira (01/12)	Sexta-feira (02/12)
19:30 às 21:00	<p>Bloco B - Cuidado e alimentação da criança - Q4 - Q17 (Luiz)</p> <p>Bloco C- Saúde da criança (Q18 - Q53) (Nadege)</p> <p>Aplicação no tablet Bernardo (simulação individual frente)</p> <p>AUDITÓRIO B</p>	<p>Bloco D - Características da Mãe (Q154 - Q159) (Andréia)</p> <p>Bloco E - Hábitos de vida (Q160 - 168 (Lina)</p> <p>Aplicação no tablet Nadege Simulação individual AUDITÓRIO B</p>	<p>Bloco G - Renda e Gastos com saúde (Q229 - Q267) (Andréia) Aplicação no tablet Lina Simulação individual AUDITÓRIO B</p>	<p>Teste de Aplicação entre elas (Todos)</p> <p>Simulação em grupo</p> <p>AUDITÓRIO B</p>	<p>Prova Questionário (Bernardo+Luiz+Nadege)</p>

Quadro 2. Cronograma do treinamento do teste de desenvolvimento infantil e acelerometria.

Horário	Segunda-feira (05/12)	Terça-feira (06/12)	Quarta-feira (07/12)	Quinta-feira (08/12)	Sexta-feira (09/12)
18:00 às 19:30	Acelerometria Luiza + Bernardo	Desenvolvimento infantil (teoria) Gloria + Andréia	Desenvolvimento infantil CRECHE Gloria+Andréia MANHÃ (8:00-12:00) Herbert de Souza	Desenvolvimento infantil CRECHE Gloria+Andréia MANHÃ (8:00-12:00) Herbert de Souza	Prova NDA/Acelerometria MANHÃ
19:30 às 19:45	Intervalo	Intervalo	Intervalo	Intervalo	Intervalo
19:30 às 21:00	Desenvolvimento infantil (teoria) Gloria + Andréia AUDITÓRIO B	Desenvolvimento infantil (teoria) Gloria + Andréia AUDITÓRIO B	Desenvolvimento infantil CRECHE Gloria+Andréia TARDE (14:00-18:00) Herbert de Souza	Desenvolvimento infantil CRECHE Gloria+Andréia TARDE (14:00-18:00) Herbert de Souza	Resultado das entrevistadoras que irão para próxima etapa (Antropometria+Saliva) TARDE Em torno de 30 pessoas DIVULGAÇÃO SEGUNDA PELA MANHÃ

Quadro 3. Cronograma do treinamento das medidas antropométricas e coleta de saliva.

Horário	Segunda-feira (12/12)	Terça-feira (13/12)	Quarta-feira (14/12)	Quinta-feira (15/12)	Sexta-feira (16/12)
MANHÃ				Bloco I - Antropometria - teórica (Thaynã + Lina + Nadege) CPE AUDITÓRIO B	
TARDE	Coleta de Saliva Prática Luciana + Luiz AUDITÓRIO B			Bloco I - Antropometria - prática (Denise+Thaynã + Lina + Nadege) AMBULATÓRIO	Bloco I - Antropometria - prática (Denise+Thaynã + Lina + Nadge) AMBULATÓRIO

Quadro 4. Cronograma do estudo piloto e retreinamento.

Horário	Segunda-feira (19/12)	Terça-feira (20/12)	Quarta-feira (21/12)	Quinta-feira (22/12)	Sexta-feira (23/12)
MANHÃ		Início do Agendamento	Início do Agendamento PILOTO (todos) (15 pessoas)	Retreinamento apenas com as selecionadas (todos) (6 entrevistadoras + recepção) AUDITÓRIO B	Retreinamento apenas com as selecionadas (todos) (6 entrevistadoras + recepção) REUNIÃO
TARDE	Bloco I - Antropometria - prática (Denise+Thaynã + Nadge) ESCOLA OU CRECHE	Bloco I - Antropometria - prática (Denise+Thaynã + Nadge) ESCOLA OU CRECHE	Início do Agendamento PILOTO (todos) (15 pessoas)	Retreinamento apenas com as selecionadas (todos) (6 entrevistadoras + recepção) AUDITÓRIO B	

4 Equipe de entrevistadoras

A equipe de entrevistadoras do acompanhamento dos 24 meses foi composta inicialmente por seis entrevistadoras, sendo, posteriormente, realizada mais cinco contratações ao longo do trabalho de campo. O motivo para a chamada de mais entrevistadores consistiu na necessidade de aumentar o número de agendamentos em determinados horários considerados de maior fluxo na clínica e, ainda em virtude de três entrevistadoras terem deixados do seu término por optarem por outras oportunidades de emprego.

A relação das entrevistadoras participantes do acompanhamento dos 24 meses bem como as respectivas datas de entrada e saída do campo está contemplada no quadro abaixo.

Quadro 5. Entrevistadoras que fizeram parte da equipe do acompanhamento dos 24 meses.

Entrevistadora	Entrada no campo*	Saída do campo**
Aline Monteiro	26/12/2016	21/07/2017
Ana Santos	26/12/2016	15/12/2017
Bruna Borba	05/04/2017	15/12/2017
Camila Bonow	03/07/2017	15/12/2017
Clenice Moreira	26/12/2016	15/12/2017
Fernanda Bastos	26/12/2016	15/12/2017
Keti Moreira	26/12/2016	15/12/2017
Juliana Peil	24/07/2017	31/08/2017
Larissa Mota	26/12/2016	15/12/2017
Marina Silveira	10/02/2017	02/08/2017
Michele Caruccio	09/08/2017	15/12/2017

* Data da primeira entrevista realizada;

** Data da última entrevista realizada

5 Plantões

Os plantões deste acompanhamento foram de inteira responsabilidade dos doutorandos que supervisionaram o trabalho de campo. Através de escala alternadas, incluindo os finais de semana e feriados (Figura 12), cada doutorando foi responsável pela tomada de decisões no dia do seu plantão. Além de contribuir para o bom andamento do campo, diariamente era enviado pelo doutorando de plantão um relatório via e-mail para os coordenadores e supervisores, contendo informações a respeito de entrevistas pendentes, assim como recusas e/ou informações relevantes que tenham ocorrido durante o plantão. Frente a outras demandas eram feitos também os encaminhamentos necessários (treinamentos, descarrego de dados, etc).

E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	
	OUTUBRO																										
	S	T	Q	Q	S	S	S	T	Q	Q	S	S	S	T	Q	Q	S	S	S	T	Q	Q	S	S	S	T	
	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13	14	16	17	18	19	20	21	23	24	25	26	27	28	30	31	
Andreia Hartwig	F	F	F	P	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	F	F	F	F	F	F	F	P	F	F	F	
Bárbara Lutz	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	F	F	F	F	P
Bernando	F	F	PM	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	PM	F	P	F	P	P	F	F	F	F	F	F	
Lina Moron	F	F	F	F	PM	F	F	P	F	F	P	F	F	F	F	F	PM	F	F	PM	F	F	F	F	PM	F	
Luiz Alexandre	P	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	
Nàdege Jacques	F	P	F	F	F	F	PM	F	PM	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	
Rafaela Martins	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	F	
Gustavo Jaeger	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	
Laísa	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	PT	F	F	F	F	F	F	F	F	PT	
Priscila Weber	F	F	PT	F	PT	P	PT	F	PT	F	F	F	F	F	PT	F	F	F	F	F	PT	F	F	F	F	F	
Mariane Dias	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	F	F	

Figura 12. Ilustração da escala de plantões referente ao mês de outubro de 2017.

6 Logística da coleta de dados

Para o acompanhamento dos 24 meses das crianças pertencentes a coorte de 2015 as entrevistas foram realizadas na clinica localizada no Centro de Pesquisas Epidemiológicas da UFPel e quando as mães não podiam comparecer a clinica era agendada a entrevista no domicilio em horário definido pela mãe ou responsável. As entrevistas eram realizadas em salas devidamente equipada para a realização da entrevista*. Cada entrevistadora foi selecionada com base na disponibilidade de 8h por dia, tendo a distribuição de 4h por turno (manhã e tarde). Todas entrevistadoras possuíam devida identificação, portando crachá e estando uniformizadas.

As entrevistas eram previamente agendadas, respeitando o período da janela de entrevista, a qual consistia em um período de trinta dias antes ou depois do aniversário de doze meses da criança. Um dia antes da entrevista, era realizada uma ligação para a confirmação da visita da entrevistadora no domicilio da mãe e criança.

Quando as entrevistas eram realizadas no domicilio a entrevistadora deveria no dia anterior ou no mesmo dia retirar no CPE os acelerômetros, kit de coleta de saliva assim como materiais de consumo (fichas impressas, lenços umedecidos, uvas-passa) que eventualmente estivessem em falta para a realização da entrevista. Entrevistas não realizadas pelas entrevistadoras eram informadas à equipe de agendamento para controle.

6.1 Logística do teste de desenvolvimento infantil (INTER-NDA)

Preferencialmente o teste de desenvolvimento infantil era realizado antes da aplicação do questionário, realização da coleta de saliva e medidas antropométricas a fim de que a criança estivesse acordada e bem disposta.

Outros aspectos de logística para a aplicação do teste de desenvolvimento infantil incluíam:

- a) Explicar para a mãe que seria realizada uma avaliação do desenvolvimento da criança através de atividades que a criança deveria resolver sozinha;
- b) Explicar para a mãe que para algumas questões seriam feitas algumas perguntas sobre algum aspecto particular da criança e que, nesses casos, a criança não precisaria realizar nenhuma tarefa relacionada a esses itens;
- c) Deixar claro para a mãe que alguns itens são para crianças de maior idade e outros para crianças de menor idade e, assim sendo, haveria alguns itens que a criança com idade entre 22 e 26 meses não seria capaz de responder, portanto, ela não deveria se preocupar caso a criança não conseguisse fazer;
- d) Explicar para a mãe que avaliação deveria ser feita com o mínimo de interferência de possíveis fatores que afetariam a avaliação do desenvolvimento da criança. Dessa forma, a televisão deveria ser desligada (assim como outros aparelhos eletrônicos) e ela deveria permanecer junto com a criança, que deveria ficar sentada em seu colo;
- e) As salas das clínica estavam equipadas com uma mesa e duas cadeiras adequadas para a aplicação do teste, a criança não poderia ficar muito baixa ou muito alta em relação à altura da mesa, pois isso poderia influenciar no resultado da avaliação.

Antes da aplicação do teste, a entrevistadora pegava o material (questionário impresso, prancheta, caneta, e sacola com o kit), anotando os dados da mãe e da criança e escrevendo seu código e a data da aplicação do teste.

Finalmente a entrevistadora iniciava a aplicação do teste seguindo a ordem do questionário, lembrando que no caso que a criança não conseguisse fazer alguma das atividades do teste por interferência do cuidador ou do ambiente

era indicado para que a entrevistadora marcasse a opção “impossível de avaliar”, fazendo com que o item avaliado não fosse incluído para gerar o escore total do teste.

Diariamente as entrevistadoras enviavam um relatório para a supervisora do trabalho de campo, que conferia o número de testes feitos com as entrevistas agendadas. Posteriormente durante os dois dias programados para o *download* das entrevistas dos tablets, as entrevistadoras levavam todos os questionários para sua revisão. As figuras 18 e 19 mostram como era realizado o teste.

Assim que resolvidas as inconsistências, os questionários eram agrupados em lotes e enviados para dupla digitação no software EpiData. A dupla digitação era realizada por bolsistas e voluntários de iniciação científica.

Foram consideradas como perdas da avaliação do desenvolvimento infantil as crianças cujas mães não foram entrevistadas presencialmente. Como critérios de exclusão, as crianças com alguma incapacidade física relatada pela mãe ou responsável não foram avaliadas no componente de desenvolvimento infantil (malformação congênita, síndrome de Down). Nos casos em que no dia da visita a criança se encontrava indisposta por alguma doença (febre, diarreia, resfriado) a entrevistadora marcava uma nova data para realizar o teste, considerando ainda a janela de entrevista de sete dias.

Periodicamente era conferido o estado do material que compunha o kit do desenvolvimento infantil e a cada quatro meses era realizado um re-treinamento do protocolo de aplicação do teste de desenvolvimento infantil.

Semanalmente, junto ao controle de qualidade geral da coorte, 5 questões do NDA eram reaplicadas às entrevistadas sorteadas para verificar a consistência dos dados.



Figura 13. Aplicação do NDA

6.2 Logística da coleta de saliva

Preferencialmente a coleta de saliva era realizada após a aplicação do teste de desenvolvimento infantil e antes da aplicação do questionário, devendo a criança estar em jejum por pelo menos 30 minutos antes da coleta.

Outros aspectos de logística para a coleta de incluíam:

- a) Explicação sobre a coleta aos responsáveis: A coleta foi explicada para os responsáveis pela criança a fim de esclarecer qualquer dúvida;
- b) Preparação e organização do material: Todo o material a ser utilizado deve estar preparado para a realização da coleta da saliva. Exemplo: kit coletor, etiquetas, luvas, lixo para descarte de material, estante de suporte para tubo;
- c) O kit deveria ser aberto na frente da mãe e/ou responsável, ser manuseado com luvas tomando sempre o cuidado de não contaminar a amostra enquanto mantém comunicação com a mãe ou criança;
- d) Ao final do turno de trabalho as entrevistadoras deveriam levar as amostras devidamente etiquetadas com os dados da criança juntamente com suas folhas identificação de coleta para o laboratório do CPE, onde elas serão armazenadas a temperatura ambiente ou resfriadas até o processamento.

6.3 Logística antropometria

Preferencialmente as medidas antropométricas eram realizadas após a aplicação do questionário a fim de evitar maiores estresses na criança.

Outros aspectos de logística para a coleta de incluíam:

- a) A criança deveria estar despida ou com o mínimo de roupa possível para ambas as medidas de peso e comprimento;
- b) Como a medida de peso foi realizada com a criança no colo da mãe, esta também deveria estar com o mínimo de roupa possível e descalça;

6.4 Logística acelerometria

Após a realização da entrevista e demais procedimentos, as entrevistadoras realizavam a leitura e explicação das instruções de uso do acelerômetro, no acompanhamento dos 24 meses o acelerômetro foi colocado na criança e na mãe.

Os cuidados com o acelerômetro incluem:

- a) Cuidados com a pele do bebê (secagem após imersão em água);
- b) Explicação sobre o aparelho e dados de contato para emergências;
- c) As entrevistadoras foram orientadas a colocar o acelerômetro no punho esquerdo dos bebês e com o botão de fechamento voltado para os dedos. A pulseira fixada com o auxílio da mãe, solicitando que a mesma segure a criança sentada no colo, segurando o braço esquerdo e mão esquerda da criança firmemente a fim de facilitar a colocação do aparelho;
- d) Para as mães foi recomendada a utilização do acelerômetro no punho não dominante;
- e) O tempo de uso foi de três dias para a criança e sete dias para a mãe, após os sete dias de uso era agendado um turno para que um motoboy recolhesse o acelerômetro no domicílio da criança.

*Materiais para coleta de dados

- Crachá e carteira de identidade;
- Uniforme: camiseta/moletom;
- Mochila contendo todos os materiais de coleta (balança, antropômetro infantil, kit de coleta de saliva, acelerômetro e kit do nda);
- Tablet (sempre com bateria suficiente para as entrevistas do dia), capa de proteção e carregador;
- Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE); (Apêndice I)
- Manual de instruções;
- Questionários impressos;
- Caneta, lápis, borracha, apontador, prancheta;
- Vales-transportes;
- Diário de campo;
- Presentes para os bebês (jogo da memória);
- Lenço umedecido, álcool em gel, papel toalha;
- Telefone celular e carregador (de cada entrevistadora).

7 Logística de reversão de recusas

Após a identificação de uma recusa, algumas estratégias foram aplicadas com o intuito de reverter o posicionamento inicial da mãe e/ou responsável da não participação no acompanhamento. A primeira estratégia foi a realização de uma ligação telefônica por uma pessoa específica da equipe (Maria da Graça) onde era explicado a importância do estudo. Caso a mãe continuasse não aceitando participar do estudo, como segunda estratégia, era realizada uma visita ao domicílio na tentativa de convencer a mãe da importância da participação no estudo. Após estas tentativas era decidido pela coordenação se o caso deveria ser considerado uma recusa definitiva.

8 Download das entrevistas

As entrevistas eram descarregadas por turnos diariamente pelo doutorando de plantão, nesta mesma ocasião as entrevistadoras relatavam as possíveis pendências a serem solucionadas no banco de dados. Essas pendências eram anotadas em uma planilha específica para cada dia de descarrego. Além das pendências, as entrevistadoras nestes dias buscavam materiais para as próximas entrevistas, entregavam os termos de consentimento e, eventualmente, relatavam as peculiaridades de cada entrevista.

9 Inconsistências

Para verificar as inconsistências no banco de dados foi aplicada a seguinte rotina no acompanhamento dos doze meses:

- (1) Elaboração do mapa de inconsistências;
- (2) Aplicação do *Do-file* no banco de dados;
- (3) Construção de uma planilha com as inconsistências geradas;
- (4) Checagem semanal com as entrevistadoras;
- (5) A planilha com as soluções das inconsistências era então encaminhada para o responsável pelas modificações diretas no banco de dados.

10 Reuniões

No acompanhamento dos 24 meses foram realizadas reuniões semanais entre a equipe, incluindo coordenadores, supervisores do trabalho de campo e secretárias, a fim de discutir e encaminhar resoluções para as pendências observadas durante o trabalho de campo. Pautas sempre presentes nessas reuniões foram: a avaliação do controle de qualidade a cada 15 dias, o acompanhamento do número de entrevistas do trabalho de campo e, ainda, o feedback dos supervisores do trabalho de campo, neste caso os doutorandos, acerca do desempenho das entrevistadoras. Ainda, foram realizadas, periodicamente, reuniões entre a equipe de coordenação e supervisão e entrevistadoras. Todas as reuniões aconteceram nas dependências do Centro de Pesquisas Epidemiológicas e foram previamente agendadas, a fim de não prejudicarem os horários de trabalho e realização de entrevistas.

11 Controle de Qualidade

Neste acompanhamento o controle de qualidade (CQ) foi realizado através de ligações telefônicas. O questionário de CQ era composto por 22 questões, realizado por uma entrevistadora devidamente treinada para essa função. Quinzenalmente eram realizados sorteios sistemáticos em 20% da amostra para a realização do CQ, tendo uma margem de segurança de 10% para aqueles casos em que não se conseguia contato com as mães. Do total de 20%, eram realizados 10% dos Ids sorteados. A proporção de controles de qualidade realizados por cada entrevistadora e de entrevistas realizadas por telefone e domiciliares foram monitoradas ao longo do ano e podem ser observadas nas tabelas 1 e 2, respectivamente. Os tempos de duração das entrevistas, por entrevistadora, estão descritos na tabela 3 e questões avaliativas e estatística kappa estão descritos nas tabelas 4 e 5. Foram realizadas 383 entrevistas de controle de qualidade. Quinzenalmente o controle de qualidade era apresentado e discutido nas reuniões gerais da Coorte de 2015. A doutoranda Andréia Hartwig era responsável pela confecção do relatório do CQ, o qual era dividido em “banco parcial” o qual incluía as informações mais atuais (últimos 15 dias) e “banco geral” que continha todos os CQs do acompanhamento até o momento. A doutoranda gerava o banco de dados do controle de qualidade no formato excel a partir dos questionários digitados no programa EpiData versão 3.1 e realizava um merge do banco de dados do acompanhamento dos 24 meses no programa STATA versão 12.0.

Quando se verificava algum problema nas questões avaliativas da qualidade da entrevista (Tabela 4) a entrevistadora responsável era contatada para maiores informações. Nesta mesma tabela é possível observar um grande número de mães que não foram avisadas do acompanhamento dos 48 meses. Com isso, as entrevistadoras foram informadas do problema e orientadas a sempre esclarecer a data do próximo acompanhamento. Na tabela 5 verifica-se o índice de concordância (Kappa) das entrevistas. Neste momento, quando se verificava que uma entrevistadora possuía mais de uma inconsistência em uma mesma entrevista, entrava-se em contato com essa mãe aplicando novamente o questionário e verificando se houve equívoco na resposta do controle de qualidade.

Tabela 1. Proporção de controle de qualidade por entrevistadora.

Entrevistadora	N	%
Total	383	100,0
1- Ana Dias	52	13,6
2- Aline Monteiro	32	8,4
3- Clenice Moreira	45	11,8
4- Fernanda Bastos	52	13,6
5- Ketí Moreira	46	12,0
6- Larissa Mota	51	13,4
7- Marina Silveira	32	8,4
9- Bruna Borba	34	8,9
10- Camila Bonow	16	4,2
11- Juliana Peil	10	2,6
12- Michele Carúcio	13	3,4

Tabela 2. Proporção de entrevistas de controle de qualidade realizadas por telefone ou no domicílio.

	n	%
Domicílio	90	23.5
Clínica	293	76.5

Tabela 3. Tempo de duração da entrevista em minutos.

Entrevistadora	Média	Amplitude
Total	81.7	30-210
1- Ana Dias	77.9	40-200
2- Aline Monteiro	74.0	40-120
3- Clenice Moreira	90.6	40-210
4- Fernanda Bastos	84.8	30-180
5- Ketí Moreira	78.9	40-120
6- Larissa Mota	74.8	30-130
7- Marina Silveira	85.0	60-130
9- Bruna Borba	95.0	60-120
10- Camila Bonow	75.0	60-120
11- Juliana Peil	73.0	40-90
12- Michele Carúcio	81.5	60-120

Tabela 4. Questões avaliativas da qualidade da entrevista.

Entrevistadora	Não veio até a clínica/recebeu visita da entrevistadora	A entrevistadora não foi pontual	Mãe não foi bem tratada pela entrevistadora	Não sabe da visita dos 4 anos	Mãe não foi pesada	Criança não foi pesada junto	Não usou cotonete para coletar saliva	Não recebeu brinde
N discordantes (%)	0 (0.0)	6 (1.5)	0 (0.0)	34 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.6)
1- Ana Dias				5 (9.6)				1 (1.9)
2- Aline Monteiro				5 (15.6)				1 (3.1)
3- Clenice Moreira		1 (2.2)		1 (2.2)				
4- Fernanda		1 (1.9)		2 (3.8)				
5- Ketli Moreira		2 (4.3)						1 (2.1)
6- Larissa Mota		1 (2.0)		9 (17.6)				3 (5.9)
7- Marina Silveira				1 (3.2)				
9- Bruna Borba		1 (2.9)		6 (17.6)				
10- Camila Bonow				1 (6.3)				
11- Juliana Peil				4 (40.0)				
12- Michele								

Tabela 5. Concordância (Kappa) entre as variáveis do banco do CQ e banco do acompanhamento.

Entrevistadora	Criança chupa bico	Criança já internou em hospital desde os 12 meses	Criança já teve pontada ou pneumonia	Mãe fumou depois que a criança completou 12 meses	Mãe tem marido ou companheiro	Mãe trabalhou fora de casa desde que a criança completou 12 meses	Engravidou depois que a criança nasceu
N discordantes (%)	5 (1.3)	20 (5.2)	9 (2.3)	11 (2.9)	10 (2.6)	30 (7.8)	0 (0.0)
Kappa	0.96	0.69	0.76	0.91	0.86	0.82	1.00
1- Ana Dias	2 (3.8)	3 (5.7)	2 (3.8)	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (1.9)	
2- Aline Monteiro	1 (3.1)	3 (9.3)	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (6.2)	
3- Clenice Moreira		2 (4.4)		1 (2.2)	1 (2.2)	5 (11.1)	
4- Fernanda		4 (7.7)	2 (3.8)	1 (1.9)		6 (11.5)	
5- Ketí Moreira		1 (2.1)			4 (8.7)	1 (2.1)	
6- Larissa Mota		3 (5.9)	2 (3.9)	3 (5.8)		5 (9.8)	
7- Marina Silveira		3 (9.7)		1 (3.2)		4 (12.9)	
9- Bruna Borba	2 (5.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	3 (8.8)	
10- Camila Bonow			1 (6.3)	2 (12.5)		1 (6.3)	
11- Juliana Peil						2 (20.0)	
12- Michele			1 (7.7)		1 (7.7)		

12 Presentes para as crianças

Após a aplicação do questionário de pesquisas e da realização do INTER-NDA, coleta de saliva e das medidas, na mãe e na criança, a entrevistadora entregou para a mãe uma lembrança da Coorte de 2015. O presente era um jogo de memória personalizado com o logo da Coorte de 2015 (Figura 20).



Figura 14. Brinde para a criança

13 Uniformes

No início do trabalho de campo foram disponibilizados jalecos para serem utilizados nas entrevistas realizadas na clínica, para as entrevistas realizadas nos domicílios foram fornecidas camisetas com o logo da coorte para identificação das mesmas, além do crachá.

14 Números finais do acompanhamento dos 12 meses

No acompanhamento dos 24 meses, foram realizadas 4.014 entrevistas, de 4.211 elegíveis para o acompanhamento. O total de perdas no período foi de 92 e 105 de recusas. Por fim, o percentual de acompanhamento foi de

95,4% [(entrevistados + óbitos do nascimento aos 24 meses) / total de crianças do Perinatal). Seguem também as taxas de resposta do acompanhamento dos 24 meses:

Taxa do perinatal = Entrevistados no PERI / (Elegíveis - FM) = 4280 / (4387 - 49) = 98.7%.

Taxa dos 3 meses = (Entrevistados + Óbitos) / total da coorte = (4110 + 51) / 4280 = 0.972196 = 97.2%.

Taxa dos 12 meses = (Entrevistados + Óbitos) / total da coorte = (4018 + 64) / 4280 = 0.953972 = 95.4%.

Taxa dos 24 meses = (Entrevistados + Óbitos) / total da coorte = (4014 + 69) / 4280 = 0.953972 = 95.4%.

A descrição detalhada dos números pode ser observada na Tabela 6.

Tabela 6. Números finais do acompanhamento dos 12 meses da coorte de 2015

	JAN	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV
Elegíveis (baseado nos RP's, revisado com os registros da SMS)	365	349	393	385	359	365	392	367	326	370	330
Perdas do Perinatal	3	1	0	0	0	0	2	0	0	0	1
Recusas (planilha excel)	8	9	9	3	4	5	7	1	0	4	1
FM (estudo de Morbi/mortalidade)	6	3	5	8	5	5	2	1	6	2	6
Total entrevistado Perinatal (SEM FM)	348	336	379	374	350	355	381	365	320	364	322
Óbitos (0-3 meses) (estudo de Morbi/mortalidade)	2	3	6	3	2	6	1	1	8	4	2
Total elegível para os 3M	346	333	373	371	348	349	380	364	312	360	320
Perdas aos 3 Meses	5	0	2	3	3	2	3	6	3	3	6
Recusas aos 3 Meses	5	5	1	5	3	4	5	10	8	9	12
Entrevistado aos 3 Meses (deve ser igual ao estimado)	336	328	370	363	342	343	372	348	301	348	302
Estimado aos 3M	336	328	370	363	342	343	372	348	301	348	302
Óbitos (3 aos 12 meses)	1	0	2	0	1	0	3	2	0	0	2
Total elegível para os 12M	345	333	371	371	347	349	377	362	312	360	318
Perdas aos 12 meses	11	4	10	14	10	9	7	9	10	10	15
Recusas aos 12 meses	10	3	1	5	4	3	8	8	10	6	8
Entrevistado aos 12 Meses (deve ser igual ao estimado)	324	326	360	352	333	337	362	345	292	344	295
Estimado aos 12 meses	324	326	360	352	333	337	362	345	292	344	295
Óbitos (12 aos 24 meses)	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0
Total elegível para os 24M	345	333	370	370	346	349	377	361	311	360	318
Perdas aos 24 meses	11	7	4	8	7	7	13	11	9	5	8
Recusas aos 24 meses	7	4	6	3	6	9	11	9	7	12	11
Entrevistado aos 24 Meses (deve ser igual ao estimado)	327	322	360	359	333	333	353	341	295	343	299
Estimado aos 24 meses	327	322	360	359	333	333	353	341	295	343	299
Fechamento - atualizacão	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan
Taxa de acompanhamento 24 meses	94,8	96,7	97,4	97,1	96,3	95,5	93,7	94,5	95,0	95,3	94,1
Taxa acompanhamento 12 meses	94,0	97,9	97,1	94,9	96,0	96,6	96,1	95,3	93,8	95,6	92,9
Óbitos registrados após os 24 meses			1								

Apêndice

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia

Acompanhamento aos 24 meses de idade da Coorte de Nascimentos de 2015

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – MÃE ou RESPONSÁVEL

Bom dia/ Boa tarde! Novamente estamos lhe procurando. Todas as mães de bebês nascidos em Pelotas no ano de 2015, residentes na cidade e no bairro Jardim América (Capão do Leão), estão sendo convidadas a participar do estudo “Coorte de nascimentos de Pelotas de 2015”, agora na idade de 2 anos de seus filhos. Nosso estudo tem novamente seus objetivos e procedimentos, que lhe serão apresentados agora e para que a(o) Sra.(Sr.) possa conhecê-los, aceitar ou recusar a participar total ou parcialmente. São eles:

Objetivos do projeto: *Avaliar a influência de aspectos da gestação, parto e anos iniciais de vida sobre a saúde ao longo dos anos; Identificar todas as internações, óbitos e suas causas, de modo a investigar como estas poderiam ter sido evitadas; Avaliar a influência de marcadores genéticos e alterações químicas normais no DNA sobre o desenvolvimento infantil e a saúde da criança.*

Procedimentos: *Assim como fizemos em acompanhamentos anteriores deste estudo (no hospital e duas vezes no domicílio), agora, aos 24 meses, você está sendo convidada(o) a vir na clínica com seu(sua) filho(a), onde responderá a um questionário sobre aspectos da vida e de saúde de vocês e serão medidos e pesados. Vocês também serão convidados a utilizar um aparelho similar a um relógio de pulso (chamado de acelerômetro) que serve para medir apenas os seus movimentos corporais.*

Também aos 24 meses, está programada a coleta de saliva de seu(sua) filho(a) para exames que permitirão avaliar características relativas ao crescimento e saúde das crianças. A coleta é bem simples, não causa qualquer dor, pois ela é coletada com um tipo de cotonete, que se passa na parte de dentro da bochecha. Essa saliva será armazenada em local adequado e seguro, no Centro de Pesquisas Epidemiológicas. Com ela serão realizados exames que objetivam identificar alguns marcadores genéticos e alterações químicas normais no DNA da criança. Como as análises são demoradas e caras, não esperamos ter resultados antes de dois anos. Informamos ainda que eles poderão ser realizados em laboratórios fora do Brasil, caso os pesquisadores consigam financiamentos e que qualquer análise decorrente da saliva, que não esteja prevista, só se realizará com aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa e/ou com seu consentimento, se encontrarmos a Sra (o Sr.). Informamos que não será realizado teste de paternidade.

Riscos e desconforto: *Este projeto envolve entrevistas, medidas de peso e altura, utilização de um acelerômetro e coleta de saliva que possuem riscos mínimos, ou seja, os únicos desconfortos que podem ocorrer são devido a um empenho seu em participar do estudo (deslocamento até a clínica, por exemplo). A Sra. (o Sr.) pode, a qualquer momento, interromper a entrevista ou mesmo desistir da participação na pesquisa. Da mesma forma, pode interromper o uso do acelerômetro ou optar por não colocar o aparelho. Uma vez detectado algum problema de saúde, a Sra (o Sr.) será avisada(o) e aconselhada(o) a consultar um profissional de saúde.*

Benefícios: *A participação nesse estudo poderá trazer benefícios indiretos à mãe e à criança no futuro pois os nossos resultados poderão ser usados para ajudar na prevenção de doenças comuns como diabetes, doenças do coração, hipertensão, entre outras. Os testes com a saliva não objetivam diagnosticar doenças.*

Participação voluntária: A participação no estudo deve ser voluntária. A(O) Sra.(Sr.) pode deixar de participar a qualquer momento, sem ter que dar qualquer justificativa para tal e sem que isso lhe traga qualquer prejuízo.

Despesas: Não há nenhum gasto, despesa, nem qualquer outra responsabilidade material ao participar deste estudo.

Sigilo: Após a entrevista, as informações coletadas serão utilizadas sem que seu nome ou de seu(sua) filho(a) seja identificado em todas as etapas deste estudo. Todas as informações serão identificadas por um código numérico e serão utilizadas exclusivamente para essa pesquisa. A identificação, endereço e telefone só serão utilizados para contatos visando futuras entrevistas. Em nenhuma hipótese, informação que permita identificação das pessoas será repassada a outros. Todos os resultados do estudo serão apresentados de forma conjunta, falando de forma geral sobre a população em estudo.

Este estudo foi aprovado pelos Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Educação Física (telefone: 3273.2752) e da Faculdade de Medicina da UFPEL (telefone: 3284.4960). A Sra. (O sr.) ficará com uma cópia deste documento, com o nosso telefone e endereço (escrito no final dessa página) e poderá nos procurar para tirar dúvidas em qualquer momento. Sua assinatura a seguir significa que você entendeu todas as informações e concorda em participar.

Por favor, gostaríamos que a Sra. (o Sr.) assinalasse abaixo quais os procedimentos que concorda fazer e que seu(sua) filho(a) faça, agora aos 24 meses:

MÃE/RESPONSÁVEL:

- Questionário
- Medida de peso
- Acelerômetro (relógio que mede movimentos)

FILHO(A):

- Teste de avaliação de desenvolvimento infantil
- Coleta de Saliva
- Medidas (peso, comprimento e perímetro cefálico)
- Acelerômetro (relógio que mede movimentos)

Contato: Programa de Pós-graduação em Epidemiologia
Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Pelotas
Telefone: (53) 3284-1300
Pesquisador responsável: Prof. Pedro Curi Hallal

Recebi as explicações sobre o estudo registradas neste Termo de Consentimento. Tive oportunidade de esclarecer minhas dúvidas, sendo que todas as minhas perguntas foram respondidas claramente. Declaro estar de acordo em participar voluntariamente deste estudo,

autorizando acesso às informações referente a mim e a criança, sabendo que tenho o direito de deixar de participar a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou perda de qualquer direito.

Nome da mãe ou responsável

Nome do bebê

Assinatura da mãe ou responsável

Data

Entrevistadora

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia

Acompanhamento aos 24 meses de idade da Coorte de Nascimentos de 2015

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – MÃE ou RESPONSÁVEL

Bom dia/ Boa tarde! Novamente estamos lhe procurando. Todas as mães de bebês nascidos em Pelotas no ano de 2015, residentes na cidade e no bairro Jardim América (Capão do Leão), estão sendo convidadas a participar do estudo “Coorte de nascimentos de Pelotas de 2015”, agora na idade de 2 anos de seus filhos. Nosso estudo tem novamente seus objetivos e procedimentos, que lhe serão apresentados agora e para que a(o) Sra.(Sr.) possa conhecê-los, aceitar ou recusar a participar total ou parcialmente. São eles:

Objetivos do projeto: *Avaliar a influência de aspectos da gestação, parto e anos iniciais de vida sobre a saúde ao longo dos anos; Identificar todas as internações, óbitos e suas causas, de modo a investigar como estas poderiam ter sido evitadas; Avaliar a influência de marcadores genéticos e alterações químicas normais no DNA sobre o desenvolvimento infantil e a saúde da criança.*

Procedimentos: *Assim como fizemos em acompanhamentos anteriores deste estudo (no hospital e duas vezes no domicílio), agora, aos 24 meses, você está sendo convidada(o) a vir na clínica com seu(sua) filho(a), onde responderá a um questionário sobre aspectos da vida e de saúde de vocês e serão medidos e pesados. Vocês também serão convidados a utilizar um aparelho similar a um relógio de pulso (chamado de acelerômetro) que serve para medir apenas os seus movimentos corporais.*

Também aos 24 meses, está programada a coleta de saliva de seu(sua) filho(a) para exames que permitirão avaliar características relativas ao crescimento e saúde das crianças. A coleta é bem simples, não causa qualquer dor, pois ela é coletada com um tipo de cotonete, que se passa na parte de dentro da bochecha. Essa saliva será armazenada em local adequado e seguro, no Centro de Pesquisas Epidemiológicas. Com ela serão realizados exames que objetivam identificar alguns marcadores genéticos e alterações químicas normais no DNA da criança. Como as análises são demoradas e caras, não esperamos ter resultados antes de dois anos. Informamos ainda que eles poderão ser realizados em laboratórios fora do Brasil, caso os pesquisadores consigam financiamentos e que qualquer análise decorrente da saliva, que não esteja prevista, só se realizará com aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa e/ou com seu consentimento, se encontrarmos a Sra (o Sr.). Informamos que não será realizado teste de paternidade.

Riscos e desconforto: *Este projeto envolve entrevistas, medidas de peso e altura, utilização de um acelerômetro e coleta de saliva que possuem riscos mínimos, ou seja, os únicos desconfortos que podem ocorrer são devido a um empenho seu em participar do estudo (deslocamento até a clínica, por exemplo). A Sra. (o Sr.) pode, a qualquer momento, interromper a entrevista ou mesmo desistir da participação na pesquisa. Da mesma forma, pode interromper o uso do acelerômetro ou optar por não colocar o aparelho. Uma vez detectado algum problema de saúde, a Sra (o Sr.) será avisada(o) e aconselhada(o) a consultar um profissional de saúde.*

Benefícios: *A participação nesse estudo poderá trazer benefícios indiretos à mãe e à criança no futuro pois os nossos resultados poderão ser usados para ajudar na prevenção de doenças comuns como diabetes, doenças do coração, hipertensão, entre outras. Os testes com a saliva não objetivam diagnosticar doenças.*

Participação voluntária: *A participação no estudo deve ser voluntária. A(O) Sra.(Sr.) pode deixar de participar a qualquer momento, sem ter que dar qualquer justificativa para tal e sem que isso lhe traga qualquer prejuízo.*

Despesas: *Não há nenhum gasto, despesa, nem qualquer outra responsabilidade material ao participar deste estudo.*

Sigilo: Após a entrevista, as informações coletadas serão utilizadas sem que seu nome ou de seu(sua) filho(a) seja identificado em todas as etapas deste estudo. Todas as informações serão identificadas por um código numérico e serão utilizadas exclusivamente para essa pesquisa. A identificação, endereço e telefone só serão utilizados para contatos visando futuras entrevistas. Em nenhuma hipótese, informação que permita identificação das pessoas será repassada a outros. Todos os resultados do estudo serão apresentados de forma conjunta, falando de forma geral sobre a população em estudo.

Este estudo foi aprovado pelos Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Educação Física (telefone 3273.2752) e da Faculdade de Medicina da UFPEL (telefone: 3284.4960). A Sra. (O sr.) ficará com uma cópia deste documento, com o nosso telefone e endereço (escrito no final dessa página) e poderá nos procurar para tirar dúvidas em qualquer momento. Sua assinatura significa que você entendeu todas as informações e concorda em participar.

Contato: Programa de Pós-graduação em Epidemiologia
Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Pelotas Telefone: (53) 3284-1300
Pesquisador responsável: Prof. Pedro Curi Hallal

Artigo 1.

Medication Use Among Pregnant Women from the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study

*Este artigo encontra-se publicado na Revista International Journal of
Environmental Research and Public Health.*



Article

Medication Use among Pregnant Women from the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study

Bárbara Heather Lutz ^{1,*}, Vanessa Iribarrem Avena Miranda ²,
Marysabel Pinto Telis Silveira ³, Tatiane da Silva Dal Pizzol ⁴, Sotero Serrate Mengue ⁴,
Mariângela Freitas da Silveira ², Marlos Rodrigues Domingues ⁵ and Andréa Dâmaso Bertoldi ²

¹ Faculty of Medicine, Department of Social Medicine & Post-Graduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Rua Marechal Deodoro, 1160, Pelotas CEP 96020-220, RS, Brazil

² Post-Graduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Rua Marechal Deodoro, 1160, Pelotas CEP 96020-220, RS, Brazil; vanessairi@gmail.com (V.I.A.M.); mariangelafreitassilveira@gmail.com (M.F.d.S.); andreadamaso.epi@gmail.com (A.D.B.)

³ Institute of Biology, Department of Physiology and Pharmacology & Post-Graduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Rua Marechal Deodoro, 1160, Pelotas CEP 96020-220, RS, Brazil; marysabelfarmacologia@gmail.com

⁴ Post-Graduate Program in Epidemiology, Federal University of Porto Alegre, Av. Ipiranga, 2752, Sala 203, Porto Alegre CEP 90610-000, RS, Brazil; tatiane.silva@ufrgs.br (T.d.S.D.P.); sotero@ufrgs.br (S.S.M.)

⁵ Post Graduate Program in Physical Education & Post-Graduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Rua Marechal Deodoro, 1160, Pelotas CEP 96020-220, RS, Brazil; marlosufpel@gmail.com

* Correspondence: bhultz@gmail.com; Tel.: +55-53-3309-2400

Received: 10 December 2019; Accepted: 29 January 2020; Published: 5 February 2020



Abstract: *Background:* Medication use during pregnancy is a common practice that has been increasing in recent years. The aim of this study is to describe medication use among pregnant women from the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Methods:* This paper relies on a population-based cohort study including 4270 women. Participants completed a questionnaire about the antenatal period, including information about medication use. We performed descriptive analyses of the sample and the medications used and adjusted analyses for the use of medications and self-medication. *Results:* The prevalence of medication use was 92.5% (95% CI 91.7–93.3), excluding iron salts, folic acid, vitamins, and other minerals. The prevalence of self-medication was 27.7% (95% CI 26.3–29.1). In the adjusted analysis, women who had three or more health problems during pregnancy demonstrated higher use of medicines. Self-medication was higher in lower income groups and among smokers and multiparous women (three pregnancies or more). Acetaminophen, scopolamine, and dimenhydrinate were the medications most commonly used. *Conclusions:* This study describes the pattern of drug use among pregnant women in a population-based cohort study, with a high prevalence of self-medication. Greater awareness of the risks of self-medication during pregnancy is required, focusing on groups more prone to this practice, as well as ensuring qualified multidisciplinary prenatal care.

Keywords: drug use; drug utilization; pharmaceutical preparations; self-medication; pharmacoepidemiology; pregnancy; cohort studies

1. Introduction

It is estimated that over 90% of pregnant women use prescription and nonprescription medications [1]. The lack of clear information on this subject from both health care providers and mothers results in situations where treatment is discontinued or used at low doses by pregnant women, while, on the other hand, drugs with potentially toxic effects are maintained or started, which makes

the issue a public health problem that must be addressed [2]. Therefore, it is necessary to observe the patterns of drug use during the antenatal period to recognize potential improper practices and to guarantee the rational use of medications in pregnancy [3].

The lesson learned from the thalidomide tragedy in the 1960s has led to the recognition that drug use during pregnancy can be very harmful to the fetus [3,4]. It was previously believed that the placenta was a barrier protecting the fetus; today, however, it is known that most drugs cross the placenta [5]. Prescription and over-the-counter drugs, herbal products, dietary supplements, topical creams, inhalers, vitamins, alcohol, nicotine, and illicit drugs can cross the placental barrier and reach the fetal bloodstream [2]. Furthermore, pregnant women very rarely are included in clinical trials of new drugs due to ethical aspects, further justifying the care needed at this stage of life [3,5].

Since 1979, the United States Food and Drug Administration (FDA) drug use risk classification system has been one of the most widely used in the world, which was based on five letter-named risk categories. After their update in 2015, these categories were no longer used, and a reformulation of the content and format of drug package inserts was recommended in United States. This reformulation included a descriptive summary about the risks of medication use during pregnancy and lactation, discussion of data supporting this information and relevant data to assist health care providers in decision-making and counseling of pregnant and lactating women [4].

It is known that the prevalence of chronic diseases, such as hypertension and diabetes, is rising during pregnancy [2] due to the increase in the average age at which women first become pregnant and other factors such as the rise in obesity among the population [4,6]. A study conducted in the United States and Canada showed that over the past three decades, the use of prescription drugs in the first trimester of pregnancy has increased by over 60%, and the use of four or more medications has more than tripled [7]. Current public health policies may also be one of the factors involved in this rising prescription and drug use, such as recommendations for iron and folic acid supplementation [8].

Pelotas is a Southern Brazilian city with a current population of 344,000 inhabitants. Women who gave birth in the city's hospitals in 1982, 1993, 2004, and 2015 were the target population for four birth cohort studies, constituting what is probably the largest set of birth cohorts in the same geographical location in low- or middle-income countries [9]. The 2015 cohort differed from that of previous studies by recruiting pregnant women during antenatal care.

The present study aims to describe the use of medications among pregnant women from the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort according to pharmacological groups and demographic, socioeconomic, and health-related variables, as well as self-medication among this group.

2. Materials and Methods

The data from this study are part of the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study (C2015), conducted in the city of Pelotas, RS, in southern Brazil. All women who gave birth in one of the five maternity wards in Pelotas from 1 January 2015 to 31 December 2015 and who lived in the urban area of the municipality were invited to participate in the study. Methodological details can be found in another publication [9].

This birth cohort study also had an antenatal component. The 123 health facilities and private clinics providing prenatal care in the city were visited weekly, between May 2014 and December 2015, to identify pregnant women with probable delivery dates in 2015. These women were visited at home or invited to go to the research clinic between 16 and 24 weeks of gestation to answer a health questionnaire including questions about medication use. Three types of questionnaires were developed and administered according to the gestational age that the woman presented at the time of the interview.

In the perinatal study, mothers were interviewed at the maternity wards, answering a standardized questionnaire including information about medication use. Since 75% of the participants were also followed up during pregnancy, it was possible to supplement the information on medication use with data captured in the antenatal study.

For drug analysis, a “long” database was constructed (each medication occupying a record line), where the denominator was the total number of drugs reported by pregnant women and collected in C2015 antenatal and perinatal follow-ups. There was no duplication of information in the resulting database as each medication was computed only once within each trimester, even though it was reported in different interviews (antenatal or perinatal follow-up). In the case of disagreement, the information reported at the closest moment to its use was chosen. This strategy made it possible to qualify the information, considering that during pregnancy the recall period is shorter and interviews were conducted at home, which allowed access to prescriptions and the packaging of the medicines used.

Information on medication use was taken from the following question: “Did you use any medication during pregnancy?” If so, the names of the drugs were requested, and subsequently, for each reported medication, the following questions were asked to characterize their use: “Who told you to use it? (the doctor who followed up the pregnancy/another doctor or dentist/another person or yourself)”; “Did you use this medication in the first trimester, that is until the 13th week of pregnancy?”; “For how many days, throughout the first trimester, did you use this medication? (up to 7 days/8 to 14 days/15 to 30 days/31 to 60 days/more than 60 days)”. Similar questions about usage and number of days were also asked regarding the second (14th to 27th week) and third (28th week onwards) gestational trimesters. Women were advised not to consider the use of vitamins and iron salts at the time of the interview. Self-medication was defined when a participant reported having consumed at least one medication by herself or was encouraged to do so by someone other than a doctor or dentist (relative, friend, neighbor, spouse, or partner).

The drugs were classified into pharmacological groups by the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system [10] at levels 1 (anatomical group), 2 (therapeutic group), and 5 (chemical substance). In this paper, we do not consider the use of iron salts, folic acid, vitamins, and other minerals, because such supplements are routinely recommended to pregnant women and have been analyzed separately in another study [11]. The independent variables were the following: age (≤ 19 , 20–29, 30–47 years), skin color (white, black, and mixed/other), education (0–4, 5–8, 9–11, and 12 or more years of schooling), current income in minimum wages considering the amount of R\$ 788.00 (USD 200.00) as one wage in 2015 (≤ 1 , from 1.1 to 3, from 3.1 to 6, from 6.1 to 10, and > 10), parity (1, 2, 3, and 4 or more children), number of prenatal visits (less than 6 visits and 6 or more), marital status (with/without a partner), smoking during pregnancy (yes/no), number of chronic and/or acute health problems (none, 1, 2, 3, and 4 or more), hospitalization during pregnancy (yes/no), and trimester of onset of prenatal care (first, second, or third). Age was collected in complete years and subsequently categorized. Skin color (classification commonly used in Brazil to refer to ethnicity [12,13]) was self-reported by women. Schooling was collected based on complete years of study and subsequently categorized. Family income was reported in Brazilian *reais* and later categorized into minimum wages. For parity, we considered the total number of pregnancies, including stillbirths and the current pregnancy.

The variable “trimester of onset of prenatal care” was constructed based on the information contained in the prenatal charts of the study participants, considering the gestational age at the first consultation. This information was available for only 3773 women.

In constructing the variable “number of chronic and/or acute health problems”, the following issues were considered: systemic arterial hypertension, eclampsia or preeclampsia, diabetes mellitus, depression, anemia, threatened abortion, threatened preterm labor, vaginal discharge, vaginal bleeding in the last trimester of pregnancy, urinary tract infection, asthma or bronchitis, thyroid disease, heart disease, tuberculosis, and syphilis or other sexually transmitted diseases such as herpes, gonorrhea, trichomoniasis, genital warts, chlamydia, and condyloma. We chose to categorize the variable into the following categories: no disease, 1, 2, 3, and 4 or more.

Data analysis was performed using the STATA[®] statistical software, version 12.1 (StataCorp., College Station, TX, USA). The sample was described by presenting the proportions of the independent variables and calculating the frequency of medication use and self-medication according to the independent variables with their respective confidence intervals (95% CI).

We performed adjusted analyses through two regression models, one for assessing medication use and another for self-medication. The analyses were conducted by Poisson regression with robust variance in two hierarchical levels to obtain estimates of prevalence ratios (PR). We maintained in the first level the demographic and socioeconomic variables (skin color, age, education, income, and marital status). In the second level, the variables related to health conditions were included: parity, number of prenatal visits, smoking, number of chronic and/or acute health problems, hospitalization during pregnancy, and trimester of onset of prenatal care. Only variables presenting *p*-values below 0.20 were kept in the model, ensuring the control for the variables of the same level and the higher level. The level of significance was set at 0.05.

For the analysis of the prevalence of medication use, the total number of women was used as the denominator. For the self-medication analysis, the denominator considered was the number of women who used medications. The differences in the frequency of drug use across trimesters were analyzed using Pearson's chi-squared test.

The study was approved by the Ethics Committee of the School of Physical Education of the Federal University of Pelotas under protocol 522.064. All interviews were conducted after the participants signed an informed consent form.

3. Results

This study used data from 4270 women interviewed in the perinatal study, including those who had stillbirths. Of these, 3949 (92.5%; 95 %CI 91.7–93.3) reported having used some medication during pregnancy. Among these women, 1089 reported having used some drug by self-medication (27.7%; 95% CI 26.3–29.1). Table 1 shows the characteristics of the sample and the prevalence of medication use and self-medication according to the variables studied. Most women interviewed reported having white skin color (70.5%), ages between 20 and 29 years (47.3%), 9 to 11 years of schooling (34.3%), having a family income between 1.1 and 3 minimum wages (47.2%), and having given birth to their first child (49.5%). In addition, most had six or more prenatal visits (85.5%), had a partner (85.5%), did not smoke (83.2%), had four or more health problems during pregnancy (31.2%), had not been hospitalized during this period (80.3%), and had started prenatal care during the first trimester of pregnancy (54.8%).

Medication use was more frequent among white women with 12 years or more of formal education and among those living with a partner. It was also more frequent among pregnant women who had attended six or more prenatal visits, among non-smokers, among those who had been hospitalized, and among those who had begun prenatal care during the first trimester of pregnancy. Medication use was lower among younger women (19 years and under) and among women whose income was up to one minimum wage (Table 1).

The prevalence of self-medication was higher among women who did not have a partner, among those who had less than six prenatal visits, among smokers, and among multiparous women (three pregnancies or more). On the other hand, self-medication was less frequent in more educated women (12 years or more of schooling) with higher income (equal or higher 6.1 minimum wages) and in those who had started prenatal visits in the first trimester of pregnancy (Table 1).

There were 14,064 reported uses of medications by pregnant women. Figure 1 shows medication use by trimester of pregnancy. In the first trimester, 7579 medicines were used (representing 54.2% of the medicines used); in the second trimester, 7052 medicines were used (53.2% of the total); and in the third trimester, 6287 medicines were used (47.4% of the total). The frequencies of the drugs used showed a statistically significant difference between trimesters ($p < 0.001$). The same drug may have been reported by the interviewee in more than one trimester of pregnancy. Self-medication was higher in the first trimester of pregnancy. In this period, 1333 drugs were consumed without a prescription from a doctor or dentist (17.5% of the total used in that trimester). This proportion fell in the following trimesters, corresponding to 13.1% of the drugs used in the second trimester ($N = 1026$) and 10.4%

of those used in the third trimester of pregnancy ($N = 735$), a difference that was also statistically significant ($p < 0.001$).

Table 1. Description of the study sample and prevalence of medication use and self-medication * according background variables. Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study, 2015 ($N = 4270$).

	N	%	Medication Use			Self-Medication **		
			N	%	95% CI	N	%	95% CI
Skin color								
White	3005	70.5	2818	93.8	92.9–94.6	774	27.6	26.0–29.3
Black	680	15.9	604	88.8	86.4–91.2	158	26.2	22.7–29.7
Mixed/other	578	13.5	520	90	87.5–92.4	156	30.1	26.2–34.1
Age								
≤19	630	14.8	554	87.9	85.4–90.5	179	32.4	28.5–36.3
20–29	2021	47.3	1874	92.7	91.6–93.9	521	27.9	25.8–29.9
30–47	1618	37.9	1521	94	92.8–95.2	389	25.8	23.6–28.0
Schooling (years)								
0–4	394	9.2	330	83.8	80.1–87.4	103	31.2	26.2–36.2
5–8	1098	25.7	994	90.5	88.8–92.3	318	32.1	29.2–35.0
9–11	1463	34.3	1361	93	91.7–94.3	401	29.6	27.2–32.0
12 or more	1314	30.8	1263	96.1	95.1–97.2	267	21.3	19.0–23.6
Family monthly income (MW) ***								
≤1	548	12.8	471	85.9	83.0–88.9	141	30.1	25.9–34.2
11–3	2015	47.2	1851	91.9	90.7–93.1	566	30.7	28.6–32.8
3.1–6	1126	26.4	1069	94.9	93.7–96.2	287	27	24.3–29.6
6.1–10	316	7.4	306	96.8	94.9–98.8	53	17.4	13.1–21.7
>10	263	6.2	251	95.4	92.9–98.0	42	17.1	12.4–21.9
Parity								
1	2114	49.5	1965	93	91.9–94.0	493	25.2	23.3–27.2
2	1315	30.8	1229	93.5	92.1–94.8	330	27	24.5–29.5
3	472	11.1	433	91.7	89.2–94.2	147	34.1	29.6–38.6
4 or more	367	8.6	320	87.2	83.8–90.6	118	37	31.7–42.3
Prenatal consultation								
<6	603	14.5	532	88.2	85.6–90.8	177	33.3	29.3–37.4
6 or more	3552	85.5	3336	93.9	93.1–94.7	868	26.2	24.7–27.7
Marital status								
Living without a partner	619	14.5	550	88.9	86.4–91.3	189	34.5	30.5–38.5
Living with a partner	3650	85.5	3398	93.1	92.3–93.9	900	26.6	25.1–28.1
Smoking								
No	3553	83.2	3305	93	92.2–93.9	850	25.9	24.4–27.4
Yes	714	16.7	642	89.9	87.7–92.1	238	37.1	33.3–40.8
Health problems in pregnancy (chronic or not)								
No diseases	295	6.9	242	82	77.6–86.4	69	28.8	23.0–34.5
1	724	17	634	87.6	85.2–90.0	161	25.6	22.2–29.0
2	985	23.1	900	91.4	89.6–93.1	245	27.4	24.5–30.4
3	936	21.9	893	95.4	94.1–96.7	258	29.1	26.1–32.0
4 or more	1330	31.2	1280	96.2	95.2–97.3	356	27.9	25.4–30.3
Hospitalization during current pregnancy								
No	3429	80.3	3140	91.6	90.6–92.5	853	27.3	25.7–28.9
Yes	839	19.7	807	96.2	94.9–97.5	235	29.3	26.1–32.4
Pregnancy trimester at onset of prenatal care ****								
First	2067	54.8	1979	95.7	94.9–96.6	498	25.4	23.5–27.3
Second	1475	39.1	1349	91.5	90.0–92.9	405	30	27.6–32.5
Third	231	6.1	210	90	87.2–94.6	75	35.9	29.3–42.4
Total	4270	100	3949	92.5	91.7–93.3	1089	27.7	26.3–29.1

* Excluding iron salts, folic acid, vitamins, and other minerals; ** Subset of the group of women who used medications;

*** MW: Minimum wages. Conversion rate R\$ 788.00 = USD 200.00; **** Information based on prenatal charts. 3773 women.

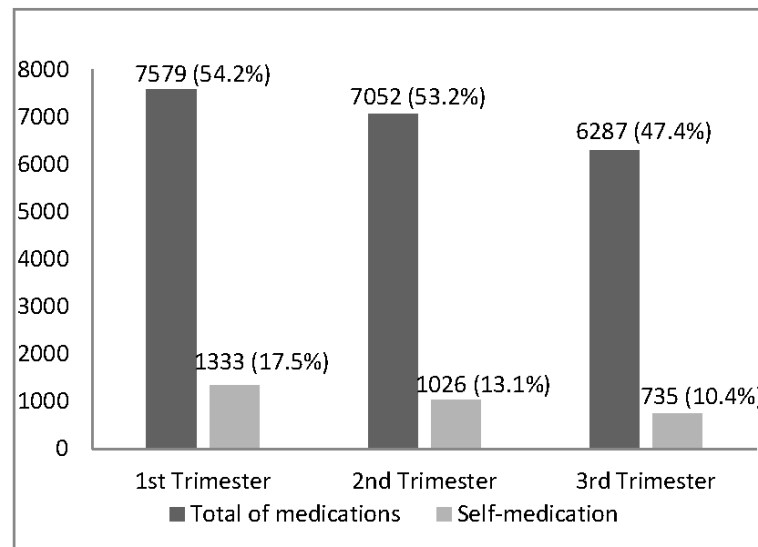


Figure 1. Total of medications used and consumed by self-medication * in each gestational trimester. Pelotas (Brazil) Birth Cohort 2015 ($N = 14,064$ medications). * Excluding iron salts, folic acid, vitamins, and other minerals. The same drug may have been reported by the interviewee in more than one trimester of pregnancy.

The frequency of duration of medication use did not differ much between gestational trimesters. Most medications were used for up to 7 days (an average of 56.4% of the medications used each trimester). Medicines used from 7 to 14 days corresponded to an average of 13.1% in each trimester, drugs used from 15 to 30 days corresponded to an average of 10.1%, and drugs used from 31 to 60 days corresponded to an average of 6.5%. The frequency of medications used for 60 days or more increased slightly from 13% in the first trimester to 16% in the third trimester (data not shown). The most commonly used drugs for 60 days or more were levothyroxine ($N = 119$ women in the first trimester and $N = 151$ in the third trimester) and methyldopa ($N = 107$ women in the first trimester and $N = 172$ in the third trimester).

Table 2 shows the prevalence ratios, with their respective confidence intervals and p-values, only for the variables that remained associated after adjusted analysis. After adjustment, it was observed that medication use was 14% higher among women with three or more health problems. For self-medication, the following variables were statistically significant: income in minimum wages (about 18% lower self-medication in the higher income group), smoking (27% more self-medication among smokers), and parity (25% more self-medication in the group with three pregnancies).

Table 3 presents the medications consumed by pregnant women, classified according to the first ATC level and the self-medication frequencies for the most commonly used drugs. The most used classes of drugs, according to ATC level 1, were drugs for the alimentary tract and metabolism ($N = 3964$; 30.9% of the drugs used), drugs for the nervous system ($N = 3676$; 28.6%), and anti-infectives for systemic use ($N = 2565$; 20%). Acetaminophen was the most used medication by pregnant women ($N = 2654$), followed by scopolamine ($N = 1037$) and dimenhydrinate ($N = 922$).

The total number of drugs used by self-medication was 1733 (12.3% of the medicines used). Among these, we want to highlight the groups of drugs used for the musculoskeletal system, as 35.4% were used without medical advice. Antiparasitic products, insecticides, and repellents were the second most used group without medical advice (27.8% of the products used in this category were consumed by self-medication).

Table 2. Prevalence ratios for medication use and self-medication * adjusted for background variables. Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study, 2015.

Characteristics	Medication Use			Self-Medication **		
	Adjusted PR ***	95% CI	p-Value	Adjusted PR ***	95% CI	p-Value
First level						
Skin color			0.621			0.335
White	1			1		
Black	0.97	0.89–1.06		0.84	0.70–1.00	
Mixed/other	0.99	0.90–1.09		0.98	0.82–1.17	
Age			0.741			0.661
≤19	1			1		
20–29	1.03	0.93–1.14		0.97	0.81–1.16	
30–47	1.03	0.93–1.15		0.98	0.81–1.19	
Schooling (years)			0.07			0.580
0–4	1			1		
5–8	1.06	0.93–1.22		1.16	0.90–1.49	
9–11	1.09	0.95–1.25		1.17	0.91–1.51	
12 or more	1.13	0.98–1.30		0.98	0.73–1.31	
Family monthly income (MW) ****			0.624			0.044
≤1	1			1		
1.1–3	1.04	0.94–1.16		1.13	0.92–1.39	
3.1–6	1.06	0.94–1.19		1.07	0.84–1.36	
6.1–10	1.06	0.90–1.25		0.84	0.59–1.20	
>10	1.04	0.88–1.24		0.82	0.55–1.22	
Marital Status			0.594			0.184
Living without a partner	1			1		
Living with a partner	1.02	0.93–1.12		0.87	0.73–1.04	
Second level						
Number of prenatal visits			0.762			0.765
<6	1			1		
6 or more	1.02	0.91–1.13		0.96	0.79–1.17	
Hospitalization during pregnancy			0.586			0.818
No	1			1		
Yes	1.03	0.94–1.16		1.01	0.86–1.18	
Onset of prenatal care			0.357			0.052
First	1			1		
Second	0.96	0.89–1.03		1.12	0.97–1.28	
Third	0.97	0.83–1.13		1.24	0.95–1.61	
Health problems			0.021			0.479
0	1			1		
1	1.04	0.89–1.22		0.91	0.67–1.23	
2	1.09	0.94–1.27		0.95	0.71–1.27	
3	1.14	0.98–1.33		0.94	0.70–1.26	
4 or more	1.14	0.98–1.33		0.87	0.66–1.16	
Smoking			0.835			0.01
No	1			1		
Yes	1.01	0.92–1.12		1.27	1.08–1.51	
Parity			0.81			0.031
1	1			1		
2	1.01	0.94–1.09		1.05	0.91–1.22	
3	1.02	0.91–1.14		1.25	1.03–1.53	
4 or more	1.01	0.88–1.15		1.20	0.94–1.52	

* Excluding iron salts, folic acid, vitamins, and other minerals; ** Subset of the group of women who used medications; *** Only variables with $p < 0.20$ were maintained in the model, ensuring control for variables at the same and higher levels. **** Minimum wages conversion rate R\$ 788.00 = USD 200.00.

Table 3. Medications most commonly used by pregnant women and self-medication proportion *, based on the Anatomical Therapeutic Classification System levels 1 and 5. (N = 14,064 medications). Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study, 2015.

Therapeutic Groups	Medication Use		Self-Medication	
	N	%	N	%
A—Alimentary tract and metabolism	3964	30.9	542	13.7
Scopolamine	1037	26.2	56	5.4
Dimenhydrinate	922	23.3	126	13.7
Aluminum compounds	183	4.6	16	8.8
N—Nervous system	3676	28.6	871	23.7
Acetaminophen (paracetamol)	2654	72.2	559	21.1
Metamizole (dipyrone)	198	5.4	100	50.5
Scopolamin + acetaminophen	192	5.2	3	1.6
J—Anti-infectives for systemic use	2565	20	28	1.1
Antibiotic not specified	692	27.1	2	0.3
Cephalexin	605	23.7	0	0
Amoxicillin	405	15.9	12	3
C—Cardiovascular system	721	5.6	14	2
Methyldopa	309	42.9	2	0.7
Omega 3	187	25.9	8	4.3
Isoxsuprine	78	10.8	0	0
G—Genitourinary system and sex hormones	671	5.2	30	4.5
Progesterone	627	56	2	1.2
Vaginal cream not specified	122	11	1	0.8
Miconazole	111	9.9	1	0.9
R—Respiratory system	494	3.9	70	14.2
Meclizine	165	33.3	9	5.5
Albuterol	52	10.5	1	1.9
Naphazoline	45	9.1	24	53.3
H—Systemic hormonal preparations	305	2.4	1	0.3
Levothyroxine	243	79.7	1	0.4
Betamethasone	24	7.9	0	0
Prednisone	13	4.3	0	0
M—Musculo-skeletal system	240	1.9	84	35.4
Ibuprofen	104	43.7	39	37.9
Diclofenac	67	28.2	32	47.1
Ketoprofen	22	9.2	2	9.1
B—Blood and blood forming organs	94	0.7	11	11.5
Acetylsalicylic acid	82	85.4	9	11
Enoxaparin	3	3.1	0	0
Heparin	3	3.1	0	0
D—Dermatologicals	67	0.5	7	11.1
P—Antiparasitic products, insecticides	18	0.1	5	27.8
S—Sensory organs	17	0.1	3	16.7
L—Antineoplastic and immunomodulating agents	4	0.03	0	0
Total	12,836 **	100	1733	12.3 ***

* Excluding iron salts, folic acid, vitamins, and other minerals; ** Of the 14,064 drugs, 1228 could not be classified due to lack of reason for use (classification differs as to therapeutic use); *** A total of 27 drugs unclassified due to lack of reason for use.

The most consumed drug by self-medication was acetaminophen ($N = 559$). The use of the nasal vasoconstrictor naphazoline was also noteworthy. About 53% of the pregnant women who used it did so without medical prescription. About 50% ($N = 100$) of women taking dipyrone (metamizole) also did so without medical advice.

Figure 2 shows the proportion of medications used in each gestational trimester according to Anatomical Therapeutic Classification level 1. From the first to the third trimester of pregnancy, there was a slight decline in the proportion of use of drugs for the respiratory system and drugs for the genitourinary system and sex hormones. The proportion of drugs to the nervous system was very similar in the first and second trimesters, with a decline of just under 5% in the third trimester. The proportion of drugs for the alimentary tract and metabolism was very similar in all three trimesters, accounting for about 30% of the total drugs used in each trimester. There was a slight increase in the proportion of systemic hormone preparations over the three trimesters and a marked increase in the proportion of anti-infectives for systemic use (about 5% increase from the first to the third trimester) and cardiovascular system medications (5.5% increase from the first to the third trimester).

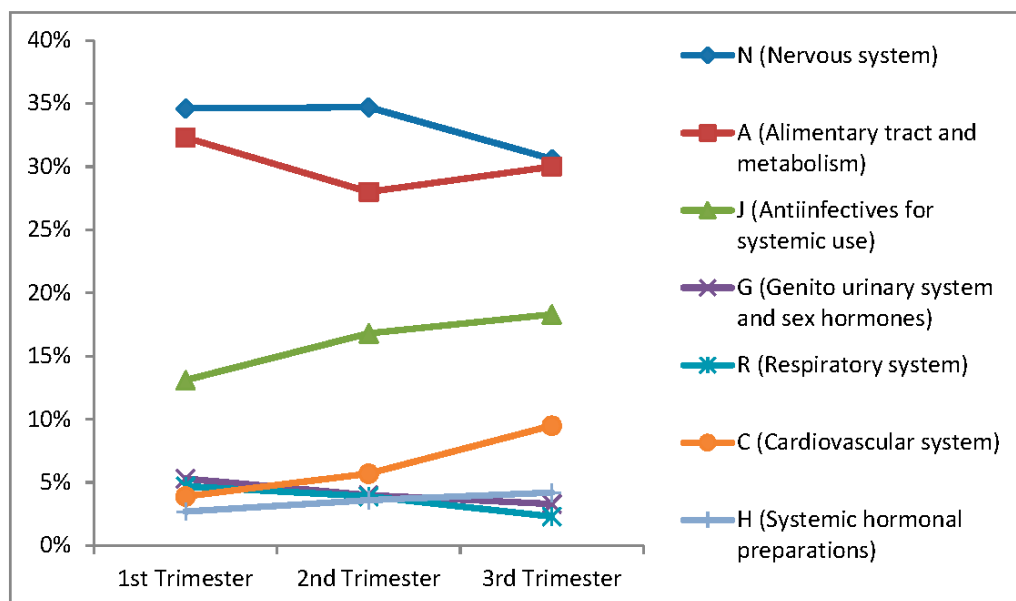


Figure 2. Medications most commonly used in each gestational trimester *, according Anatomical Therapeutic Classification System level 1. Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study, 2015. * Excluding iron salts, folic acid, vitamins, and other minerals.

4. Discussion

The results of this work are part of a population-based birth cohort study of a medium-sized Brazilian municipality, with almost all births that occurred in the city in one year. The prevalence of drug use during pregnancy was 92.5%, a prevalence very similar to that found in other Brazilian and international studies [1,14,15] and slightly higher than that found in the study by Costa et al., conducted in Santo Antonio de Jesus (Bahia, Brazil), in 2017 [5]. There may be some heterogeneity in study results due to the different ways in which information is collected and analyzed (e.g., inclusion of minerals and vitamins [5,15], evaluation of the use of only over-the-counter or only prescription drugs [14], sampling at primary [5] or tertiary health care centers [15]), and differences in prescribing protocols for pregnant women across countries.

In this study, medication use was more frequent among white women with 12 years or more of formal education and among women who had a partner. Some Brazilian studies also showed more use of medicines during pregnancy among these groups [16,17]. International studies also show similar

results for factors associated with medication use by pregnant women. In Argentina, a study showed higher drug use in older women with a high educational and socioeconomic status [18]. A study conducted in the USA and Canada showed that the use of prescription drugs increased with age and maternal education and was higher among non-Hispanic white women [7]. An Italian study also showed a greater chance of medication use among older, more educated women who reported health problems and who needed compulsory bed rest and/or hospitalization during pregnancy [19].

The number of prenatal consultations was also associated with medication use during pregnancy, as observed in the studies conducted by Andrade et al. [20] and Costa et al. [5]. However, in our study, only the variable number of acute and/or chronic diseases remained related to medication use after adjustment, a relationship also found in other studies [5,19,21].

Most of the medications used were prescription drugs, which reflects the almost universal Brazilian prenatal care. However, the prevalence of self-medication found in this study was 27.7%, higher than that found in the studies by Guerra et al. (12.2%) [22] and Costa et al. (13%) [5] and slightly lower than that found by Gomes et al. (33, 5%) [16].

We highlight the higher prevalence of self-medication in the first trimester, a critical period for congenital malformations, which may also be related to later pregnancy diagnosis. The factors that remained related to self-medication after adjustment were income, smoking, and parity. Women with higher incomes tend to have higher education and knowledge about possible risks to the fetus, as well as more access to medical care, which may result in lower self-medication among these pregnant women. The higher self-medication rate among multiparous women suggests more experience with common pregnancy symptoms and less concern about risks [23]. Among pregnant smokers, the greater presence of self-medication may be related to poorer health care and/or lower demand for medical care. Similar results regarding self-medication among multiparous women were found in the study by Guerra et al. in the city of Natal (Rio Grande do Norte, Brazil) [22].

Regarding the most commonly used drug classes, a Brazilian study also found a high prevalence of medication use for the gastrointestinal tract, which can be explained due to common pregnancy symptoms such as nausea, vomiting, and abdominal or pelvic pain [24].

Acetaminophen was the analgesic and antipyretic most commonly used by pregnant women in our study (about 22% by self-medication) and it is a widely used, non-steroidal, anti-inflammatory drug during pregnancy worldwide [25]. However, two recent systematic reviews have warned about its use during pregnancy [26,27]. Both studies found an association between paracetamol use during pregnancy and increased risk of attention deficit disorder, autism, and other neurodevelopmental disorders, although the authors point out that their findings should be taken with caution. In addition, there is also evidence showing that frequent use of acetaminophen, especially between the 20th and the 32nd weeks of gestation, is associated with an increased risk of asthma in children [28,29].

Another point that draws attention is the use of dipyrrone (metamizole) without medical advice. Currently, this drug remains contraindicated during this period, although evidence has shown that exposure to dipyrrone during pregnancy does not appear to increase the risk of congenital malformations or other adverse pregnancy outcomes [30–32]. Similarly, anti-inflammatory drugs, also largely consumed by self-medication in our sample, such as ibuprofen, are contraindicated mainly in the third trimester of pregnancy, as they can cause adverse effects such as delayed onset of labor, premature closure of the arterial duct, and pulmonary hypertension in the newborn [33,34]. Naphazoline, a vasoconstricting agent used as a nasal decongestant, can also cause premature closure of the arterial duct [35] and was widely used by self-medication by the pregnant women in our study.

The most commonly used chronic medications were levothyroxine, which is used for the treatment of hypothyroidism in pregnancy [36], and methyl dopa, which still is one of the main drugs for the treatment of hypertension in pregnancy [37,38]. Although it is rare, methyl dopa can cause hemolytic anemia and hepatotoxicity [39,40].

The use of acetylsalicylic acid in our study was low, which shows the tendency to disuse this drug as an analgesic. The use of acetylsalicylic acid should be avoided, especially at the end of pregnancy,

with paracetamol being the most appropriate choice as an analgesic drug [41]. A meta-analysis has shown the beneficial effect of acetylsalicylic acid in preventing preeclampsia and fetal growth restriction, because it is administered until the sixteenth week of gestation [42]. The prevention of preeclampsia has been the main use of this drug lately [43].

One of the strengths of our work is the fact that is a population-based cohort study from a medium-sized city in Brazil, with a large sample size and good follow-up rates, thus covering information about a wide range of medications used by women in pregnancy, both for acute and chronic health problems. Studies that evaluated large drug databases in Brazil, such as the National Survey on Access, Use, and Promotion of Rational Use of Medicines in Brazil (PNAUM) [44] did not evaluate the use of medicines specifically in the pregnant women population. Another differential of this study was that the interviews were conducted not only at the time of delivery, but also during the prenatal period, thus qualifying data collection.

This study has some limitations. The time elapsed between medication use and the time of the interview can lead to a recall error and may underestimate the prevalence of medication use. However, this problem was minimized by supplementing the information with the information of the antenatal study. Self-reports can also generate errors, which could have been minimized by presenting prescriptions and the packaging of medications during the antenatal study, but which were unavailable at the time of the interviews at the maternity wards. Besides that, the evaluation of dosage and duration of medication use is limited, and some medications could not be classified due to lack of reason for use. However, we made a partial classification whenever it was possible, for example up to level 1 (anatomical main group) or 2 (therapeutic subgroup) of the ATC classification.

In Brazil, nurses usually prescribe ferrous sulfate and folic acid according to prenatal protocols [45], which were not evaluated in this study. However, if any other medication was prescribed by a nurse, it may have been referred to by the participants as not prescribed by a doctor or dentist and may have been classified as self-medication, thus representing another limitation of our study.

Even excluding the supplements recommended in the protocols of the Brazilian Ministry of Health for use during pregnancy, such as ferrous sulfate and folic acid [45], the almost universal practice of drug use as a mean of intervention in pregnancy is evident in this study [5]. It is important that all health care providers be aware of quaternary prevention in pregnancy, identifying women who are at risk of hypermedicalization. In the pregnancy context, use of health technologies supports reduction in maternal morbidity and mortality, but hypermedicalization can represent risks for women, fetuses, and newborns [46]. It is necessary to raise awareness of the risks of self-medication during pregnancy, preferably focusing on groups more prone to this practice. In addition, ensuring qualified prenatal care can help minimize unnecessary exposures and provide women with information about rational drug use during pregnancy.

5. Conclusions

Medication use is a very common practice during pregnancy. This study describes the pattern of drug use among pregnant women in a population-based cohort study, showing a high prevalence of self-medication, including some drugs that are contraindicated during this period. Greater awareness of the risks of self-medication during pregnancy is required, focusing on groups more prone to this practice, as well as ensuring qualified multidisciplinary prenatal care.

Author Contributions: Conceptualization, B.H.L. and A.D.B.; methodology, B.H.L., V.I.A.M., M.P.T.S., and A.D.B.; formal analysis, B.H.L., V.I.A.M., and A.D.B.; writing—original draft preparation, B.H.L.; writing—review and editing, A.D.B., V.I.A.M., T.d.S.D.P., M.P.T.S., S.S.M., M.R.D., and M.F.d.S.; supervision, A.D.B.; project administration, A.D.B., M.R.D., and M.F.d.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This article is based on data from the study “Pelotas Birth Cohort, 2015” conducted by the Postgraduate Program in Epidemiology at Federal University of Pelotas, with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO). The 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort is funded by the Wellcome Trust (095582). Funding

for specific follow-up visits was also received from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

1. Bertoldi, A.D.; da Silva Dal Pizzol, T.; Camargo, A.L.; Barros, A.J.; Matijasevich, A.; Santos, I.S. Use of medicines with unknown fetal risk among parturient women from the 2004 Pelotas Birth Cohort (Brazil). *J. Pregnancy* **2012**, *2012*, 257597. [CrossRef] [PubMed]
2. Van Calsteren, K.; Gersak, K.; Sundseth, H.; Klingmann, I.; Dewulf, L.; Van Assche, A.; Mahmood, T. Position statement from the European Board and College of Obstetrics & Gynaecology (EBCOG): The use of medicines during pregnancy—Call for action. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2016**, *201*, 189–191. [CrossRef] [PubMed]
3. Odalovic, M.; Kovacevic, S.V.; Ilic, K.; Sabo, A.; Tasic, L. Drug use before and during pregnancy in Serbia. *Int. J. Clin. Pharm.* **2012**, *34*, 719–727. [CrossRef] [PubMed]
4. Tillett, J. Medication use during pregnancy and lactation: The new FDA drug labeling. *J. Perinat. Neonatal Nurs.* **2015**, *29*, 97–99. [CrossRef] [PubMed]
5. Costa, D.B.; Coelho, H.L.L.; Santos, D.B.d. Utilização de medicamentos antes e durante a gestação: Prevalência e fatores associados. *Cad. Saúde Pública* **2017**, *33*. [CrossRef] [PubMed]
6. Cidade, D.G.; Margotto, P.R.; Peraçoli, J.C. Obesidade e sobre peso pré-gestacionais: Prevalência e principais complicações maternas. *Comun. Ciências Saúde* **2011**, *22*, 169–182.
7. Mitchell, A.A.; Gilboa, S.M.; Werler, M.M.; Kelley, K.E.; Louik, C.; Hernandez-Diaz, S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2011**, *205*, e1–e8. [CrossRef]
8. World Health Organization. *Guideline: Daily Iron and Folic Acid Supplementation in Pregnant Women*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2012; p. 27. Available online: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77770/9789241501996_eng.pdf (accessed on 15 September 2019).
9. Hallal, P.C.; Bertoldi, A.D.; Domingues, M.R.; Silveira, M.F.d.; Demarco, F.F.; da Silva, I.C.M.; Barros, F.C.; Victora, C.G.; Bassani, D.G. Cohort Profile: The 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int. J. Epidemiol.* **2017**. [CrossRef]
10. World Health Organization. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. 2000. Available online: https://www.whocc.no/filearchive/publications/2019_guidelines_web.pdf (accessed on 15 September 2019).
11. Miranda, V.I.A.; Dal Pizzol, T.d.S.; Silveira, M.P.T.; Mengue, S.S.; da Silveira, M.F.; Lutz, B.H.; Bertoldi, A.D. The use of folic acid, iron salts and other vitamins by pregnant women in the 2015 Pelotas birth cohort: Is there socioeconomic inequality? *BMC Public Health* **2019**, *19*, 889. [CrossRef]
12. Características Étnico-Raciais da População: Classificações e Identidades. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística—IBGE, 2013. Available online: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv63405.pdf> (accessed on 24 January 2020).
13. O Sistema Classificatório de Cor ou Raça do IBGE. 2003. Available online: http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/TDs/td_0996.pdf (accessed on 24 January 2020).
14. Lacroix, I.; Hurault, C.; Sarramon, M.F.; Guitard, C.; Berrebi, A.; Grau, M.; Albouy-Cossard, C.; Bourrel, R.; Elefant, E.; Montastruc, J.L. Prescription of drugs during pregnancy: A study using EFEMERIS, the new French database. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2009**, *65*, 839–846. [CrossRef]
15. Osorio-de-Castro, C.G.; Pepe, V.L.; Luiza, V.L.; Cosendey, M.A.; Freitas, A.M.; Miranda, F.F.; Bermudez, J.A.; Leal Mdo, C. Prescribed and reported drug use during pregnancy. *Cad. Saude Publica* **2004**, *20* (Suppl. 1), S73–S82. [CrossRef]
16. Gomes, K.R.; Moron, A.F.; Silva, R.; Siqueira, A.A. Prevalence of use of medicines during pregnancy and its relationship to maternal factors. *Rev. Saude Publica* **1999**, *33*, 246–254. [CrossRef] [PubMed]
17. Mengue, S.S.; Schenkel, E.P.; Schmidt, M.I.; Duncan, B.B. Factors related to use of medication during pregnancy in six Brazilian cities. *Cad. Saude Publica* **2004**, *20*, 1602–1608. [CrossRef] [PubMed]

18. Marin, G.H.; Canas, M.; Homar, C.; Aimetta, C.; Orchuela, J. Taking medicine during pregnancy in females living in Buenos Aires, Argentina. *Rev. Salud Publica (Bogota)* **2010**, *12*, 722–731. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Donati, S.; Baglio, G.; Spinelli, A.; Grandolfo, M.E. Drug use in pregnancy among Italian women. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2000**, *56*, 323–328. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Andrade, A.M.; Ramalho, A.A.; Koifman, R.J.; Dotto, L.M.; Cunha Mde, A.; Opitz, S.P. Factors associated with use of medication during first pregnancies in Rio Branco, Acre State, Brazil. *Cad. Saude Publica* **2014**, *30*, 1042–1056. [[CrossRef](#)]
21. Geib, L.T.; Vargas Filho, E.F.; Geib, D.; Mesquita, D.I.; Nunes, M.L. Prevalence and determinants of medication during pregnancy by risk class among mothers of liveborn infants. *Cad. Saude Publica* **2007**, *23*, 2351–2362. [[CrossRef](#)]
22. Guerra, G.C.; da Silva, A.Q.; Franca, L.B.; Assuncao, P.M.; Cabral, R.X.; Ferreira, A.A. Drug use during pregnancy in Natal, Brazil. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* **2008**, *30*, 12–18. [[CrossRef](#)]
23. Beza, S.W. Self-medication practice and associated factors among pregnant women in Addis Ababa, Ethiopia. *Trop. Med. Health* **2018**, *46*, 10. [[CrossRef](#)]
24. Mengue, S.S.; Schenkel, E.P.; Duncan, B.B.; Schmidt, M.I. Drug use by pregnant women in six Brazilian cities. *Rev. Saude Publica* **2001**, *35*, 415–420. [[CrossRef](#)]
25. Toda, K. Is acetaminophen safe in pregnancy? *Scand. J. Pain.* **2017**, *17*, 445–446. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Bauer, A.Z.; Kriebel, D.; Herbert, M.R.; Bornehag, C.G.; Swan, S.H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review. *Horm. Behav.* **2018**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Masarwa, R.; Levine, H.; Gorelik, E.; Reif, S.; Perlman, A.; Matok, I. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk for Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autistic Spectrum Disorder: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Cohort Studies. *Am. J. Epidemiol.* **2018**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Fan, G.; Wang, B.; Liu, C.; Li, D. Prenatal paracetamol use and asthma in childhood: A systematic review and meta-analysis. *Allergologia Immunopathol.* **2017**, *45*, 528–533. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Magnus, M.C.; Karlstad, Ø.; Håberg, S.E.; Nafstad, P.; Davey Smith, G.; Nystad, W. Prenatal and infant paracetamol exposure and development of asthma: The Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Int. J. Epidemiol.* **2016**, *45*, 512–522. [[CrossRef](#)]
30. Banhidy, F.; Acs, N.; Puho, E.; Czeizel, A.E. A population-based case-control teratologic study of oral dipyron treatment during pregnancy. *Drug Saf.* **2007**, *30*, 59–70. [[CrossRef](#)]
31. Bar-Oz, B.; Clementi, M.; Di Gianantonio, E.; Greenberg, R.; Beer, M.; Merlob, P.; Arnon, J.; Ornoy, A.; Zimmerman, D.M.; Berkovitch, M. Metamizol (dipyron, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2005**, *119*, 176–179. [[CrossRef](#)]
32. Dal Pizzol, T.d.S.; Schüler-Faccini, L.; Mengue, S.S.; Fischer, M.I. Dipyron use during pregnancy and adverse perinatal events. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2009**, *279*, 293. [[CrossRef](#)]
33. Buhimschi, C.S.; Weiner, C.P. Medications in pregnancy and lactation: Part 2. Drugs with minimal or unknown human teratogenic effect. *Obstet. Gynecol.* **2009**, *113*, 417–432. [[CrossRef](#)]
34. Mini, E.; Varas, R.; Vicuna, Y.; Levano, M.; Rojas, L.; Medina, J.; Butron, J.; Aranda, R.; Gutierrez, E.L. Self-medication behavior among pregnant women user of the Instituto Nacional Materno Perinatal, Peru 2011. *Rev. Peru Med. Exp. Salud. Publica* **2012**, *29*, 212–217.
35. Lopes, L.M.; Carrilho, M.C.; Francisco, R.P.V.; Lopes, M.A.B.; Krebs, V.L.J.; Zugaib, M. Fetal ductus arteriosus constriction and closure: Analysis of the causes and perinatal outcome related to 45 consecutive cases. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med.* **2016**, *29*, 638–645. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Fang, Y.; Yao, L.; Sun, J.; Zhang, J.; Li, Y.; Yang, R.; Yang, K.; Tian, L. Appraisal of clinical practice guidelines on the management of hypothyroidism in pregnancy using the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II instrument. *Endocrine* **2018**, 1–11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Brown, C.M.; Garovic, V.D. Drug treatment of hypertension in pregnancy. *Drugs* **2014**, *74*, 283–296. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. World Health Organization. WHO Recommendations: Drug Treatment for Severe Hypertension in Pregnancy. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277234> (accessed on 25 September 2019).
39. Grigoriadis, C.; Tympa, A.; Liapis, A.; Hassiakos, D.; Bakas, P. Alpha-methyl dopa-induced autoimmune hemolytic anemia in the third trimester of pregnancy. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* **2013**, *2013*. [[CrossRef](#)]

40. Slim, R.; Salem, C.B.; Hmouda, H.; Bouraoui, K. Hepatotoxicity of alpha-methyldopa in pregnancy. *J. Clin. Pharm. Ther.* **2010**, *35*, 361–363. [[CrossRef](#)]
41. Källén, B.; Reis, M. Ongoing pharmacological management of chronic pain in pregnancy. *Drugs* **2016**, *76*, 915–924. [[CrossRef](#)]
42. Roberge, S.; Nicolaidis, K.; Demers, S.; Hyett, J.; Chaillet, N.; Bujold, E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: Systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2017**, *216*, 110–120. [[CrossRef](#)]
43. ACOG Committee Opinion No. 743. Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **2018**, *132*, 44–52. [[CrossRef](#)]
44. Álvares, J.; Alves, M.C.G.P.; Escuder, M.M.L.; Almeida, A.M.; Izidoro, J.B.; Guerra, A.A.; Costa, K.S.; Costa, E.A.; Guibu, I.A.; Soeiro, O.M. Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos: Métodos. *Rev. Saúde Pública* **2017**, *51*. [[CrossRef](#)]
45. Ministério da Saúde do Brasil, Protocolos da Atenção Básica:Saúde das Mulheres/Ministério da Saúde, Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa—Brasília: Ministério da Saúde. 2016. Available online: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_atencao_basica_saude_mulheres.pdf (accessed on 10 November 2019).
46. Souza, J.P.; Pileggi-Castro, C. On labor and childbirth: The importance of quaternary prevention. *Cadernos DE Saude Publica* **2014**, *30*, S11–S13. [[CrossRef](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Artigo 2.

Use of Medications by Breastfeeding Women in the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study

*Este artigo encontra-se publicado na Revista International Journal of
Environmental Research and Public Health.*



Article

Use of Medications by Breastfeeding Women in the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study

Bárbara Heather Lutz ^{1,2,*}, Diego Garcia Bassani ^{3,4}, Vanessa Iribarrem Avena Miranda ², Marysabel Pinto Telis Silveira ^{2,5}, Sotero Serrate Mengue ⁶, Tatiane da Silva Dal Pizzol ⁶, Mariângela Freitas da Silveira ² and Andréa Dâmaso Bertoldi ²

¹ Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Pelotas, Avenida Duque de Caxias, 250, Pelotas 96030-000, RS, Brazil

² Post-Graduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Rua Marechal Deodoro, 1160, Pelotas 96020-220, RS, Brazil; vanessairi@gmail.com (V.I.A.M.); marysabelfarmacologia@gmail.com (M.P.T.S.); mariangelafreitassilveira@gmail.com (M.F.d.S.); andreadamaso.epi@gmail.com (A.D.B.)

³ Centre for Global Child Health, Hospital for Sick Children, 555 University Avenue, Toronto, ON M5G 1X8, Canada; diego.bassani@sickkids.ca

⁴ Department of Paediatrics, University of Toronto, 555 University Avenue, Toronto, ON M5G 1X8, Canada

⁵ Department of Physiology and Pharmacology, Institute of Biology, Federal University of Pelotas, Travessa André Dreyfus, s/n, Campus Capão do Leão, Pelotas 96010-900, RS, Brazil

⁶ Post-Graduate Program in Epidemiology, Federal University of Porto Alegre, Av. Ipiranga, 2752, Sala 203, Porto Alegre 96020-000, RS, Brazil; sotero@ufrgs.br (S.S.M.); tatiane.silva@ufrgs.br (T.d.S.D.P.)

* Correspondence: bhultz@gmail.com; Tel.: +55-53-3309-2400

Received: 1 August 2019; Accepted: 9 January 2020; Published: 16 January 2020



Abstract: *Background:* This study describes medication use by women up to 3 months postpartum and evaluates the association between medication use by women who were still breastfeeding at 3 months postpartum and weaning at 6 and 12 months. *Methods:* Population-based cohort, including women who breastfed ($n = 3988$). Medications were classified according to Hale's lactation risk categories and Brazilian Ministry of Health criteria. Duration of breastfeeding was analysed using Cox regression models and Kaplan-Meier curves, including only women who were still breastfeeding at three months postpartum. *Results:* Medication use with some risk for lactation was frequent (79.6% regarding Hale's risk categories and 12.3% regarding Brazilian Ministry of Health criteria). We did not find statistically significant differences for weaning at 6 or 12 months between the group who did not use medication or used only compatible medications and the group who used medications with some risk for lactation, according to both criteria. *Conclusions:* Our study found no association between weaning rates across the different breastfeeding safety categories of medications in women who were still breastfeeding at three months postpartum. Therefore, women who took medications and stopped breastfeeding in the first three months postpartum because of adverse side-effects associated with medications could not be addressed in this analysis.

Keywords: pharmacoepidemiology; breastfeeding; drug utilization; pharmaceutical preparations; cohort studies; weaning; risk assessment

1. Introduction

The many benefits of breastfeeding for both mother and child are widely recognized. Longer duration of breastfeeding is associated with lower morbidity and mortality and higher performance in intelligence tests compared to shorter breastfeeding duration or no breastfeeding [1]. Likewise, the evidence also suggests that breastfed children experience lower rates of overweight and lower risk of developing diabetes in later stages of life [2]. Regarding the benefits for mothers, breastfeeding is

associated with longer interpregnancy interval, lower the risk of developing diabetes, breast cancer, and ovarian cancer, and can also protect from postpartum depression [3–5].

However, the use of medications by mothers may influence the success of breastfeeding. Most studies suggest that more than 50% of women in the postpartum period (breastfeeding or not) use at least one medication [6]. These women may either discontinue breastfeeding or not adhere to the prescribed medication they need due to concerns about indirectly exposing the baby to the drug through breast milk [7]. If medications are necessary during lactation, the risks and benefits should be considered and they should be used in the cases where the benefits of treating the mother's medical condition outweigh the potential risk to the breastfed infant [8].

Many women use medicines during lactation, and health care providers face the challenge of determining which medications are compatible with breastfeeding. Although there is a large amount of literature on the availability of active components of medications in the breast milk, the quality of information about their safety during lactation varies and can be conflicting [9,10]; therefore, many women can be advised by health practitioners to stop breastfeeding unnecessarily or avoid treatment without evidence-based information [11,12]. For instance, there are several controversies regarding the safety of hormonal contraceptive medication use, which is widely used by women at this stage, during lactation.

Considering the variety of medications commonly used during the postpartum period, relatively few known adverse events occur in infants and, in most cases, it is generally not necessary to discontinue breastfeeding due to mother's use of medications [13]. Most lactating women consume few medications, and when they do, it is occasional. A recent study showed that women used an average of three different medicines during lactation [14]. In addition, although virtually all medicines are transferred to breast milk to some extent, the amount of the medication is generally small and is unlikely to have an adverse effect on the baby [13]. Despite this, there are also medications that cause significant toxicity in infants [15]; therefore, a case-by-case risk assessment should be done before the mother initiates breastfeeding or medication therapy [7].

Several factors can influence how medications are transferred into breast milk, such as maternal plasma concentration, maternal plasma protein binding, drug molecule size, ionization degree, lipid solubility and maternal pharmacogenomics [13]. And if the baby is exposed to a drug through breast milk, other factors determine whether there will be an effect: in addition to the drug's toxicity, the age of the child and the dose received via breast milk which results from the combination of several factors including the substance's half-life, time since medication was ingested, its oral bioavailability and the volume of milk ingested [13,16].

To assist health professionals in correctly prescribing and assessing the use of medications during breastfeeding, the Ministry of Health of Brazil, in partnership with the Brazilian Society of Paediatrics and the Brazilian Federation of Gynaecology and Obstetrics Associations (FEBRASGO), developed a manual containing basic information on drug use during the lactation period [17]. Other commonly used reference is the book *Medications and Mothers' Milk*, last edited in 2018 [16]. More complete guidelines and information can be also obtained from LactMed [18] a free online database of the National Library of Medicine in the United States.

This study aimed to describe the use of medications by breastfeeding women of 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort up to 3 months postpartum, to assess association between medication use in this period and weaning and to describe behaviours of women regarding breastfeeding and use of medicines.

2. Materials and Methods

Data from this study are part of the Pelotas Birth Cohort of 2015 (C2015), held in the city of Pelotas, RS, in southern Brazil. All the women who lived in the urban area of the municipality and gave birth in one of the five maternity wards of Pelotas from 1 January 2015 to 31 December 2015, were invited to participate in the study. Methodological details are published elsewhere [19].

In this work, we used data collected at birth (perinatal study, in the maternity wards), at 3 and 12 months after delivery. In the studies conducted at the 3rd and 12th months of life of the children, the women were interviewed in the households, responding to a standardized questionnaire about the period after birth. Most socioeconomic and demographic variables were collected in the perinatal study. The questionnaires applied are available on the website of the research center [20].

The background characteristics evaluated were: age (13–19, 20–29 and 30–47 years), skin color (white, black and brown/other), years of schooling (0–4, 5–8, 9–11 and 12 years or more), socioeconomic status (A—richest, B, C, D/E—poorest), parity (1, 2, 3 and 4 or more), number of prenatal consultations (less than 6 visits, 6 or more), marital status (with/without partner), time since previous birth, if any (<2 years, 2 to 5 years, >5 years), prepregnancy body mass index (BMI) (<18.5, 18.5–<25.0, 25.0–<30.0, ≥ 30.0 kg/m²), experience of breastfeeding the last child (yes/no), gestational age in weeks (24 to <34, 34 to <37, 37 to 38, 39 to 40, 41 or ≥ 42 weeks), type of delivery (normal or C-section) and postpartum depression (considering cut-off point of 12 on the Edinburgh scale). Age was collected in complete years and then categorized. Skin color was self-reported by mothers. Schooling was reported in completed years of study and later categorized. The economic classification was built according to the *Critério Classificação Econômica Brasil 2015* (2015 Brazilian Economic Classification Criterion), developed by the *Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa* (ABEP—Brazilian Association of Research Companies) [21]. For parity, we considered the total number of pregnancies that resulted in live births, including pregnancy resulted in the breastfed child. Prepregnancy body mass index was calculated based on self-reported height and weight.

Information on breastfeeding was collected in the studies conducted at 3 months and 12 months postpartum. At 3 months, the information has been extracted from the following questions: “Has the child been breastfed?” and “Until what age was the child breastfed?” At 12 months of age, information on breastfeeding has been extracted from the questions: “Is the child still breastfed?” and “Until what age was the child breastfed?” “Still breastfeeding” was an option of answer to the second question in both moments. We considered age of weaning when the process of weaning ended, that is, when the breastfeeding completely stopped.

At 3 months, information about use of medications has been extracted from the following questions: “Thus far, have you used any medicine since the child’s birth?” If an affirmative answer, the names of the medications were questioned and, subsequently, for each drug reported the following questions were asked in order to characterize their use: “Who indicated this medicine for you?” (Doctor/dentist/other person or own self); “How many days did you use this medicine?” (Up to 7 days/8–14 days/15–30 days/31–60 days/more than 60 days). Women were also asked to show medication packaging or prescriptions in order to qualify the information.

At 12 months, the following questions were also addressed to identify women’s behaviours related to breastfeeding and drug use: “Since the child was born, did you choose not to use any medication because you were breastfeeding? What is this medicine?”; “Did you stop breastfeeding because of some medicine you were using? What is this medicine?”; “The reason the child was never breastfed was because of some medicine you needed to use? What is this medicine?”

Women with HIV (human immunodeficiency virus) diagnosis were excluded from the analysis since this is an absolute contraindication to breastfeeding in Brazil [22].

The medications were classified by the Anatomical Therapeutic Chemical classification system (ATC) [23] at levels 1 (anatomical group), 2 (therapeutic group) and 5 (chemical substance).

The medications were also classified as to their suitability for breastfeeding, according to two references, described below. The first one was Hale’s Lactation Risk Categories [16], in which a medicine can be classified in 5 ways: L1—compatible with breastfeeding; L2—probably compatible; L3—probably compatible; L4—potentially hazardous and L5—hazardous.

In the L1 category are medications that have been taken by a large number of breastfeeding mothers without any observed increase in adverse effects in the infants. Controlled studies failed to demonstrate risks to breastfed children, or the product is not orally bioavailable for them. The L2 category includes

medications that have been studied in a limited number of breastfeeding women without an increase in adverse effects in the infant and/or the evidence of a demonstrated risk that is likely to follow the use of these medications in a breastfeeding woman is remote. About the medications classified in L3 category, there are no controlled studies in breastfeeding women; however, the risk of untoward effects to a breastfed infant is possible, or controlled studies show only minimal non-threatening adverse effects. Medications in this category should be used only if the potential benefits justify the potential risks to the infant. Besides that, new medications that do not have published data are in this category. The L4 category includes medications with positive evidence of risk to a breastfed infant or to breast milk production, but the benefits from use in breastfeeding mothers may be acceptable despite the risk to the infant. For the medications included in the L5 category, studies in breastfeeding mothers have demonstrated that there is a significant and documented risk to the infant, or the medications have a high risk of causing damage to the breastfed child. The risks of using these medications outweigh any possible benefit from breastfeeding.

The other reference used was the classification of the Brazilian Ministry of Health [17], which considers three categories: compatible with breastfeeding, judicious use and contraindicated use during breastfeeding. The category “compatible” includes medications whose use is potentially safe during lactation since there are no reports of significant pharmacological effects for the infant. In the category “judicious use” there are medications whose use in the lactation period depends on the risk/benefit assessment. When used, they require clinical and/or laboratory monitoring of the infant and should be used for the shortest possible time and in the lowest possible dose. New medications whose safety during breastfeeding has not yet been properly documented also are in this category. The category “contraindicated use” includes medications that require discontinuation of breastfeeding due to evidence of significant risk or significant side effects in the infant.

In both criteria, for the combinations of two or more drugs, the most dangerous classification among them was considered. However, if one of the pharmaceutical ingredients of a combination drug was not included in a criterion (Brazilian Ministry of Health or Hale lactation risk categories), we chose not to classify the medication regarding that criterion. If a woman consumed several medications classified into different categories, we considered the most harmful drug used as her classification.

We performed the sample description and calculation of the prevalence of drug use according to the independent variables, including respective 95% confidence intervals and *p*-values, using the Pearson’s chi-squared test. Proportions of the most commonly used drugs were also calculated and shown according to ATC classification level 1 and both breastfeeding suitability classifications. For those analyses, we included all women who ever breastfed their children.

Duration of breastfeeding was analysed according to the exposure variables using Cox regression models and Kaplan-Meier curves, with two cut-off points (at 6 and 12 months of age). For those analysis, women who stopped breastfeeding their children before 3 months of age were excluded to ensure temporality, since we had no exact information about when the women used the medications within the first three months postpartum. The adjusted analyses to verify the association between drug use and weaning were conducted using Cox regression in five hierarchical levels, with demographic and socioeconomic variables (skin color, age, schooling, socioeconomic status, and marital status) at the first level. At the second level, the variables parity, time since previous birth, prepregnancy BMI and previous experience of breastfeeding (last child) were included. At the third level, the variables were gestational age, type of delivery and number of prenatal consultations. In the fourth level, we included the variable postpartum depression. The variables age, years of schooling, prepregnancy body mass index, parity, gestational age and score at Edinburgh Scale (postpartum depression) were analysed in the continuous format. The classification of the medications used by the women (regarding Hal’s lactation risk categories and the Brazilian Ministry of Health classification) constituted the fifth hierarchical level.

For this analysis, the women in the sample were divided into two groups: those who did not use drugs or used only breastfeeding compatible medicines and those who used drugs of judicious use

and drugs harmful to breastfeeding (as classified by the Brazilian Ministry of Health). Similarly, when analyzing Hale lactation risk categories, we grouped women who did not use medications with those who used only L1 category drugs and compared them to women who used L2 to L5 category drugs, which represent some risk for breastfeeding.

Only variables whose *p*-value was less than 0.20 were kept in the model, ensuring control of possible confounding factors for variables at the same level and at a higher level. The level of significance adopted to consider statistically significant associations was 0.05.

Additionally, an analysis was carried out to verify whether hormonal contraceptive use acts as a risk factor for weaning. The adjusted analyses were conducted using Poisson with adjust for robust variance regression in five hierarchical levels, as described above. The contraceptive use by the breastfeeding women constituted the fifth hierarchical level. Data analysis was performed using the statistical software STATA[®], version 12.1 (StataCorp., College Station, TX, USA).

The study was approved by the Ethics Committee of Superior School of Physical Education at the Federal University of Pelotas (ethical approval file 522.064). All interviews were performed after written informed consent by the mothers.

3. Results

This study presents data from 4067 mothers and their children. Women with HIV diagnosis were excluded from all analysis ($N = 31$), as well as women without information regarding breastfeeding ($N = 122$). Figure 1 shows the flowchart describing number of participants.

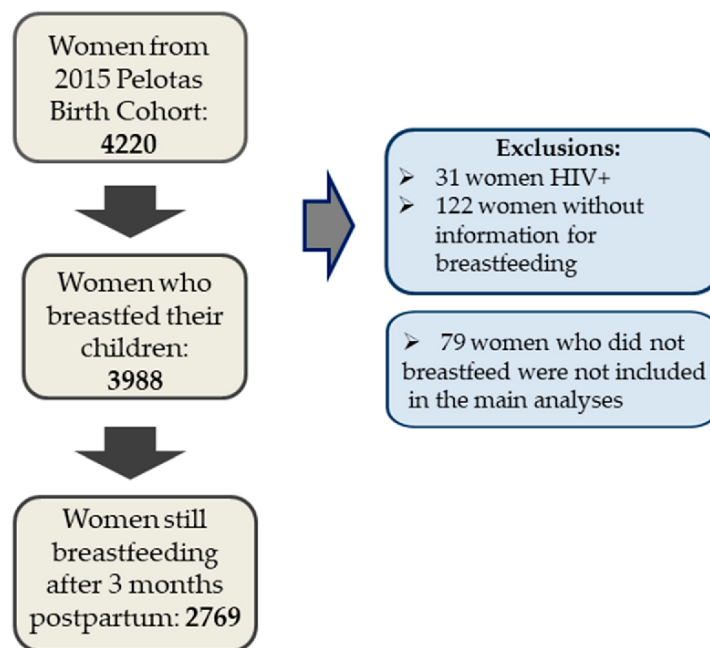


Figure 1. Study participant flowchart. HIV: human immunodeficiency virus.

Table 1 shows the characteristics of the women who ever breastfed their children ($n = 3988$), according to the background variables and the prevalence of medication use in the 3 first months postpartum among women in each category. Almost half (47.6%) of the sample was between 20 and 29 years of age, a third had 9 to 11 years of formal education (34.5%), 49.7% were classified within socioeconomic level C and 85.9% had a partner. Prepregnancy BMI ranged between 18.5 and 25.0 kg/m² for half (49.3%) of the sample and 86.9% attended six or more prenatal appointments. Half of the women included in this analysis were primiparae (49.8%), and 48.3% of those who had more than one child had inter-partal interval of five years or more (since the last birth). Among these women, 89.3% breastfed their previous child.

Table 1. Description of the study sample (excluding women who did not breastfeed their children), according to background variables and use of medicines in the first 3 months postpartum. Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study, 2015 (N = 3988).

Characteristics	Sample		Use of Any Medicine			p-Value *
	N	%	N	%	95% CI	
Age (years) (N = 3987)						0.01
13–19	581	14.6	492	85.7	82.8–88.6	
20–29	1898	47.6	1679	89.3	87.9–90.7	
30–47	1508	37.8	1347	90.3	88.8–91.8	
Schooling (years) (N = 3987)						<0.001
0–4	355	8.8	274	79.9	75.6–84.1	
5–8	1026	25.7	859	84.8	82.6–87.0	
9–11	1376	34.5	1243	90.9	89.4–92.5	
12 or more	1234	31.0	1142	93.5	92.1–94.8	
Socioeconomic level (ABEP) (N = 3857)						<0.001
A (richest)	158	4.1	147	94.2	90.5–97.9	
B	1032	26.8	945	92.8	91.2–94.4	
C	1916	49.7	1689	88.8	87.4–90.3	
D-E (poorest)	751	19.5	633	85.1	82.5–87.6	
Skin Color (N = 3981)						0.003
White	2823	70.9	2518	90.1	89.0–91.2	
Black	634	15.9	537	85.5	82.7–88.3	
Mixed/other	524	13.2	457	88.4	85.6–91.2	
Marital status (N = 3987)						<0.001
Living without a partner	561	14.1	470	84.4	81.4–87.4	
Living with a partner	3426	85.9	3048	90.0	89.0–91.0	
Pre-pregnancy body mass index (kg/m ²) ² (N = 3871)						0.908
<18.5	144	3.7	126	87.5	82.0–93.0	
18.5–<25.0	1907	49.3	1681	89.3	87.9–90.7	
25.0–<30.0	1083	28.0	957	89.5	87.7–91.4	
≥30.0	737	19.0	655	89.2	87.0–91.5	
Parity (only live births) (N = 3986)						0.001
1	1985	49.8	1770	90.0	88.7–91.3	
2	1247	31.3	1116	90.3	88.6–91.9	
3	440	11.0	377	86.5	83.2–89.7	
4 or more	314	7.9	255	83.3	79.1–87.5	
Time since previous birth (if any) (N = 1376)						0.262
<2 years	229	16.6	198	87.6	83.3–91.9	
2 to 5 years	482	35.0	419	88.2	85.3–91.1	
>5 years	665	48.3	597	90.7	88.5–93.0	
Previous experience of breastfeeding (last child, if any) (N = 2001)						0.054
No	215	10.7	178	84.4	79.4–89.3	
Yes	1786	89.3	1570	88.8	87.4–90.3	
Gestational age (N = 3988)						0.084
Early preterm (24 to <34 weeks)	121	3.0	107	88.4	82.6–94.2	
Late preterm (34 to <37 weeks)	416	10.4	354	85.9	82.6–89.3	
Early term (37 to 38 weeks)	1498	37.6	1333	90.1	88.5–91.6	
Full term (39 to 40 weeks)	1636	41.0	1454	89.8	88.3–91.3	
Late term (41 weeks)	288	7.2	248	86.7	82.8–90.7	
Post-term (≥42 weeks)	29	0.7	23	82.1	67.0–97.3	
Type of delivery (N = 3987)						<0.001
Normal	1417	35.5	1214	86.5	84.7–88.3	
C-section	2570	64.5	2304	90.7	89.5–91.8	
Prenatal consultation (N = 3897)						<0.001
<6	510	13.1	424	84.0	80.7–87.2	
6 or more	3387	86.9	3030	90.4	89.4–91.4	
Postpartum depression (score in Edinburgh scale) (N = 3946)						0.016
<12 points	3416	86.6	3062	89.7	88.6–90.7	
≥12 points	530	13.4	455	86.2	83.2–89.1	
Total	3988	100	3519	89.2	88.2–90.1	

* Pearson's chi-squared test. CI: confidence interval.

Seventy-eight percent of the pregnancies were at term (37 to 40 weeks) and 64.5% of the deliveries were C-sections; and 13.4% of the sample had a score equal to or above 12 points in the Edinburgh test, defined as a positive screening for postpartum depression.

Among the study participants who breastfed their children, 89.2% (N = 3519) reported having used any medication from birth to 3 months of age. The use of medications was more common among those women who had more years of formal education (9–11; 12 or more), who had a higher income (socioeconomic level A–B), who were living with a partner, who had a C-section and who attended 6 or more prenatal consultations. Medication use was also slightly higher among white women and among women who did not suffer from postpartum depression. Medication use was less common among younger women (≤ 19 years old, compared to those who were 30 years old or more, but without difference with the intermediate group of age) and among those who had 4 births or more (compared with those who had one or two children). There was no statistically significant difference in drug use regarding the other characteristics evaluated (pre-pregnancy BMI, time since previous birth, previous experience of breastfeeding and gestational age) (Table 1).

In total, 9777 medications were used by breastfeeding women, corresponding to 195 different chemical names. Table 2 shows the medications most consumed by these women, classified according to ATC level 1, Hale's lactation risk categories [16] and the Brazilian Ministry of Health criteria [17]. The classes of medications most used, according to ATC level 1, were medications for the nervous system (N = 2448, 29.0% of medications used), medications for the genitourinary system and sex hormones (N = 1910, 22.6%) and medications for blood and hematopoietic organs (N = 1371, 16.2%). Acetaminophen was the most widely used drug (N = 1857), followed by ferrous sulphate (N = 1054) and desogestrel (N = 1016).

About the length of use, 39.3% of the medications (N = 3819) were used up to 7 days, 11.5% (N = 1119) for 8 to 14 days, 16.2% (N = 1572) for 15 to 30 days, 14.7% (N = 1426) for 31 to 60 days and 18.4% (N = 1787) for more than 60 days. Of the medication used, 91.8% (N = 8966) were prescribed by doctors or dentists and 8.2% (N = 798) were consumed by self-medication (data not shown in table).

Of the medications used, 7619 (77.9%) could be classified as to their adequacy for breastfeeding according to the criteria of the Brazilian Ministry of Health. Of these, 89.3% (N = 6805) were considered compatible with breastfeeding, 6.3% (N = 479) were considered as judicious use and 4.4% (N = 335) contraindicated for use during lactation. It was not possible to classify the remaining medications because their names were not reported (only their indication) or because the medications were not included in the criteria. In total, 331 women (10.1%) used at least one drug classified as contraindicated, 400 women (12.2%) consumed at least one drug of judicious use, and 2561 women (77.8%) only used breastfeeding-compatible medications.

Among all medications used, 7861 (80.4%) could be classified according to Hale's lactation risk categories, with 47.4% of them (N = 3725) in category L1, 14.9% (N = 1170) in category L2, 30.4% (N = 2392) in category L3, 7.3% (N = 572) in the L4 category and only 2 medications (0.03%) in the L5 category. For purposes of analysis, we have chosen to group these two medications with those of category L4. During the first three months postpartum, 532 women (16.1%) consumed at least one L4/L5 category drug, 1696 women (51.4%) had at least one L3 category drug, 399 women (12.1%) had at least one L2 category drug and 676 women (20.5%) only used medications classified as L1. The remaining medications could not be classified for the same reasons as described above.

For the analysis described in Tables 3–5 and Figures 2 and 3, our sample only makes up the women who were breastfeeding their children at 3 months of age (N = 2769 women), in order to ensure temporality. Among these, 21.3% (N = 589) weaned their children from 3 to 6 months and 61% (N = 1689) still were breastfeeding their children at 12 months of age.

Table 2. Medications most commonly used during the first three months postpartum by breastfeeding women, based on The Anatomical Therapeutic Classification System [23], Hale’s Lactation Risk Categories [16] and Brazilian Ministry of Health Classification [17]. Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study, 2015.

Therapeutic Groups	N	%	Hale’s Categories *	Brazilian Ministry of Health Classification
N—Nervous system	2448	29.0		
Acetaminophen (paracetamol)	1857	75.9	L1	Compatible
Metamizole (dipyrone)	178	7.3	L4	Compatible
Metamizole + promethazine + adiphenine	129	5.3	L4 **	Compatible **
G—Genitourinary system and sex hormones	1910	22.6		
Desogestrel	1016	53.2	L3	Compatible
Norethindrone	286	15.0	L3	Compatible
Ethinyl estradiol + levonorgestrel	273	14.3	L3	Contraindicated
B—Blood and blood forming organs	1371	16.2		
Ferrous sulfate	1054	76.9	L1	Compatible
Associations with iron, multivitamins and minerals	111	8.1	L3	Judicious use
Associations with iron and multivitamins	92	6.7	L3	Compatible
M—Musculo-skeletal system	1187	14.1		
Diclofenac	737	62.1	L2	Compatible
Ibuprofen	163	13.7	L1	Compatible
Ketoprofen	109	9.2	L2	Compatible
J—Antiinfectives for systemic use	648	7.7		
Cephalexin	378	58.3	L1	Compatible
Amoxicillin	101	15.6	L1	Compatible
Ampicillin	17	2.6	L1	Compatible
A—Alimentary tract and metabolism	499	5.9		
Simethicone	165	33.1	L3	Not classified
Scopolamine	106	21.2	L3	Judicious use
Domperidone	104	20.8	L3	Compatible
C—Cardiovascular system	204	2.4		
Methyldopa	63	30.9	L2	Compatible
Enalapril	47	23.0	L2	Compatible
Omega-3-acid ethyl esters	22	10.8	L3	Not classified
H—Systemic hormonal preparations	82	1.0		
Levothyroxine	70	85.4	L1	Compatible
Prednisone	5	6.1	L2	Compatible
Oxytocin	3	3.7	L2	Compatible
R—Respiratory system	65	0.8		
Albuterol	14	21.5	L1	Compatible
Dexchlorpheniramine	10	15.4	L3	Judicious use
Sodium chloride	6	9.2	L3	Judicious use
D—Dermatologicals	28	0.3		
Benzoxiquine + menthol + benzethonium + benzocaine	12	42.9	Not classified	Not classified
Lanolin	4	14.3	Not classified	Not classified
Mupirocin ointment	2	7.1	L1	Compatible
P—Antiparasitic products, insecticides	4	0.05		
Albendazole	2	50.0	L2	Compatible
L—Antineoplastic and immunomodulating agents	3	0.04		
Doxorubicin	1	33.3	L5	Contraindicated
Rituximab	1	33.3	L3	Contraindicated
Vincristine	1	33.3	L5	Contraindicated
S—Sensory organs	1	0.01		
Dextran + hypromellose	1	100	Not classified	Not classified
Total	9777 ***	100		

* L1 = compatible; L2 = probably compatible; L3 = probably compatible; L4 = potentially hazardous; L5 = hazardous.
 ** Adiphenine not classified in both criteria. *** This table includes only the most commonly used medications. Some medications could not be classified.

Table 3. Relationship between drug use during the first three months postpartum and weaning at 6 months (excluding women who weaned before 3 months), controlled for confounding variables, considering Hale’s lactation risk categories [16] and Brazilian Ministry of Health criteria [17]. Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study, 2015.

Drug Classification		Crude	Adjusted *
		Hazard Ratio (CI 95%)	Hazard Ratio (CI 95%)
Brazilian Criteria	No medication/Compatible use	1.00	1.00
	Judicious use/Contraindicated use	1.09 (0.94–1.27)	1.09 (0.88–1.35)
Hale Criteria	No medication/L1 (Compatible)	1.00	1.00
	L2/L3/L4/L5	0.94 (0.83–1.06)	1.04 (0.89–1.23)

* Controlled for maternal schooling and previous experience of breastfeeding.

Table 4. Relationship between drug use during the first three months postpartum and weaning at 12 months (excluding women who weaned before 3 months), controlled for confounding variables, considering Hale’s lactation risk categories [16] and Brazilian Ministry of Health criteria [17]. Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study, 2015.

Drug Classification		Crude	Adjusted *
		Hazard Ratio (CI 95%)	Hazard Ratio (CI 95%)
Brazilian Criteria	No medication/Compatible use	1.00	1.00
	Judicious use/Contraindicated use	0.99 (0.84–1.16)	0.88 (0.69–1.12)
Hale Criteria	No medication/L1 (Compatible)	1.00	1.00
	L2/L3/L4/L5	1.00 (0.87–1.14)	0.96 (0.80–1.15)

* Controlled for maternal schooling, previous experience of breastfeeding and gestational age.

Table 5. Exposure to hormonal contraceptives during the first 3 months postpartum and weaning (excluding mothers who did not breastfed or weaned before 3 months), N = 2769. Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study, 2015.

Contraceptive	Weaning 6 Months		Weaning 12 Months	
	Crude PR (95% CI)	Adjusted PR (95% CI) *	Crude PR (95% CI)	Adjusted PR (95% CI) **
Progestogen-only (all products)	0.82 (0.70–0.96)	0.78 (0.62–0.98)	1.01 (0.92–1.12)	0.95 (0.82–1.11)
Desogestrel	0.91 (0.77–1.08)	0.86 (0.66–1.12)	1.08 (0.98–1.20)	1.01 (0.85–1.19)
Norethindrone	0.75 (0.56–1.01)	0.70 (0.46–1.06)	0.93 (0.78–1.11)	0.93 (0.72–1.19)
Medroxyprogesterone	0.84 (0.53–1.32)	1.01 (0.59–1.74)	0.79 (0.58–1.08)	0.91 (0.61–1.36)
Estrogen (combined)	1.19 (0.85–1.69)	1.06 (0.68–1.64)	1.04 (0.82–1.32)	1.08 (0.80–1.47)

* Poisson regression adjusted for marital status, previous experience of breastfeeding and gestational age. ** Poisson regression adjusted for schooling, previous experience of breastfeeding and gestational age.

Table 3 shows the relationship between drug use by breastfeeding women during the first three months of postpartum and weaning at 6 months, controlled for confounding variables, considering Hale’s lactation risk categories and Brazilian Ministry of Health criteria, using Cox regression models. The adjustment variables that remained in this model were maternal schooling and previous experience of breastfeeding. There were no statistically significant differences for weaning at 6 months between the group of women who did not use medication or used only compatible medication and the group who used medications with some risk for lactation. Among the adjustment variables, only maternal schooling remained associated with weaning at 6 months in the final model, considering both drug classification criteria (HR 0.97, *p*-value 0.002 in both analyses). Figure 2 shows Kaplan-Meier curves for the adjusted survival analysis of breastfeeding until 6 months.

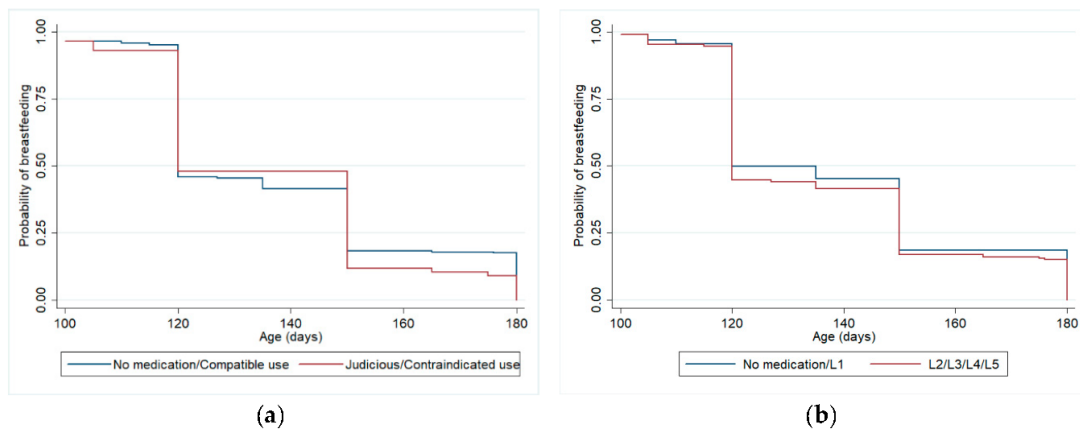


Figure 2. Kaplan-Meier curves (adjusted analysis *) for weaning from 3 to 6 months (excluding women who weaned before 3 months), according to maternal medication classified by Brazilian Ministry of Health Criteria (a) and Hale lactation risk categories (b). Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study, 2015. * Analyses adjusted for maternal schooling and previous experience of breastfeeding.

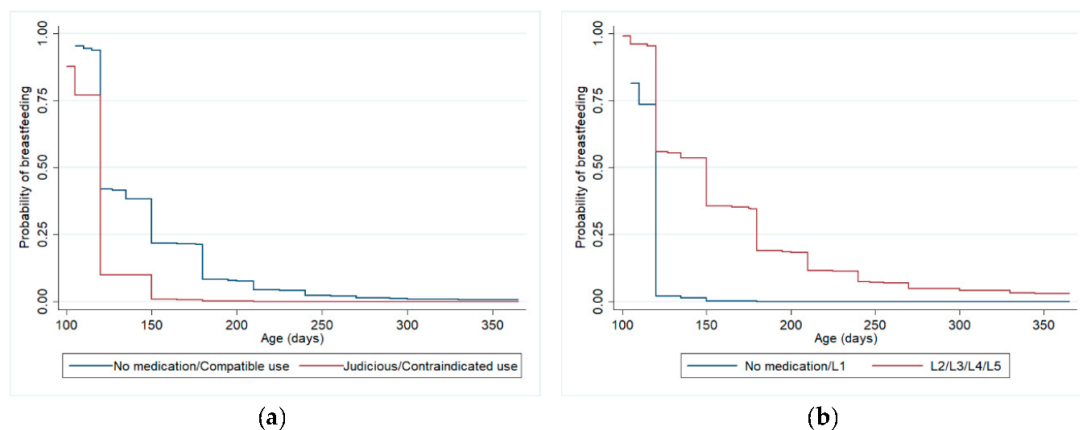


Figure 3. Kaplan-Meier curves (adjusted analysis *) for weaning from 3 to 12 months (excluding women who weaned before 3 months), according to maternal medication classified by Brazilian Ministry of Health Criteria (a) and Hale lactation risk categories (b). Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study, 2015. * Analyses adjusted for maternal schooling, previous experience of breastfeeding and gestational age.

Table 4 shows the relationship between medication use by women during the first three months of postpartum and weaning at 12 months, controlled for confounding variables, also considering both criteria. The adjustment variables that remained in the final model were maternal schooling, previous experience of breastfeeding and gestational age. There were no statistically significant differences for weaning at 12 months between the group of women who did not use medication or used only compatible medication and the group who used medications with some risk for lactation. Among the adjustment variables, maternal schooling (HR 1.02, p -value 0.034), previous experience of breastfeeding (HR 0.56, p -value < 0.01) and gestational age (HR 0.94, p -value 0.002) remained associated with weaning at 12 months, when analyzing drug use according to Hale's lactation risk categories. When analyzing the use of medications according to the Brazilian Ministry of Health criteria, the same variables also remained associated with weaning at 12 months in the final model: maternal schooling (HR 1.02, p -value 0.039), previous experience of breastfeeding (HR 0.57, p -value < 0.01) and gestational age (HR 0.94, p -value 0.003). Figure 3 shows Kaplan-Meier curves for the adjusted survival analysis of breastfeeding until 12 months.

Table 5 shows the risk of weaning at 6 and 12 months according to the use of hormonal contraceptives in the first 3 months postpartum, excluding mothers who did not breastfeed or weaned

before 3 months, obtained by Poisson's regression with adjust for robust variance. The prevalence of use of progestogen-only contraceptives in this group was 42.6% (N = 1177), use of desogestrel 30.7% (N = 848), use of norethindrone 8.7% (N = 241), use of medroxyprogesterone 3.3% (N = 90) and use of combined contraceptives 3.8% (N = 104). The adjustment variables that remained in this model were marital status, previous experience of breastfeeding and gestational age for weaning at 6 months; and schooling, previous experience of breastfeeding and gestational age for weaning at 12 months. There was protection for weaning from 3 to 6 months between women who used the group of progestogen-only contraceptives in the adjusted analysis (PR = 0.78, 95%CI 0.62–0.98). However, this protection disappeared considering weaning until 12 months of age. There was no statistically significant association analyzing the progestogen-only contraceptives separately (desogestrel, norethindrone, and medroxyprogesterone) or combined contraceptives and weaning at 6 and 12 months.

During the 12-month follow-up, some questions were asked to verify women's behaviours regarding the use of medication and breastfeeding. In this analysis, we also included mothers who did not breastfeed for reasons other than HIV diagnosis (N = 4067).

For the question, "Since the child was born, did you choose not to use any medication because you were breastfeeding"? 399 mothers (10.6%) answered affirmatively. When asked about the names of the drugs, the most cited were analgesics (including combinations with anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, and decongestants, N = 107 women), contraceptives (N = 58), psychoactive medications (N = 55) and antibiotics. The most frequently mentioned drug was omeprazole (N = 11 women). Some women reported more than one drug.

Among the women who reported drugs that could be classified according to the Brazilian Ministry of Health criteria, most (N = 97, 47.3%) cited breastfeeding-compatible medications, 87 (42.4%) cited medications of judicious use and only 21 (10.2%) chose not to use contraindicated medications during breastfeeding. It was not possible to classify medications used by 48.6% of the women, because the name of the drug was not reported (only its indication) or because the medications were not included in the criteria.

Among the women who cited drugs that could be classified according to Hale lactation risk categories, 28 (13.8%) chose not to use breastfeeding-compatible medications (L1), 58 (28.6%) chose not to use probably compatible medications (L2), 68 (33.5%) reported L3 category medications, 48 (23.7%) reported potentially hazardous medications (L4), and only one woman (0.5%) reported choosing not to use a hazardous medicine for use during breastfeeding (category L5). It was not possible to classify medications used by 49.1% of the women, for the same reasons already reported.

The second question related to these behaviours was "Did you stop breastfeeding because of some medication you were using"? For this question, 104 women (2.8%) answered affirmatively. Report of use of antibiotics was the most frequent (27 women), followed by psychotropic (17 women), analgesics (16 women) and contraceptives (8 mothers). Some women reported more than one medication. Among the women who reported drugs that could be classified according to the Brazilian Ministry of Health criteria, 25 (56.8%) reported breastfeeding-compatible drugs, 16 (36.4%) reported medications of judicious use and only three women (6.8%), reported medications contraindicated during breastfeeding. It was not possible to classify the medications used by 57.7% of the women by these criteria.

Among the women who cited drugs that could be classified according to Hale's lactation risk categories, 13% of them (N = 6) reported having stopped breastfeeding due to the use of medications of category L1, 41.3% (N = 19) due to the use of medications of category L2, 28.3% (N = 13) due to the use of medications of category L3 and 8 mothers (N = 17.4%) due to the use of medications of category L4. It was not possible to classify the medications used by 55.8% of the women by these criteria.

The third question was asked of mothers who reported not having breastfed, or had breastfed their children for only a few days (N = 137): "Was the reason the child was never breastfed because of some medicine you needed to use"? Fourteen mothers (10.2%) answered affirmatively. Some of the medications reported were insulin (L1 Hale's risk category, compatible classification by the Ministry of Health), losartan (L3 Hale's risk category, judicious use by the Ministry of Health), clonazepam

(L3 Hale's risk category, judicious use by the Ministry of Health), phenytoin (L2 Hale's risk category, compatible classification by the Ministry of Health) and phenobarbital (L4 Hale's risk category, judicious use according to the Ministry of Health).

4. Discussion

Breastfeeding practices can be affected by several historical, socioeconomic, cultural and individual factors [24]. During the sensitive period after childbirth, many women face health problems requiring the use of medications [6]. Although the most commonly used medications are considered safe during lactation and the adverse effects due to the maternal use of medications in breastfed children are rare, their use can be perceived as a barrier for breastfeeding for many reasons, especially due to misinterpretation of risk and pressures faced by the breastfeeding woman [10]. It is expected that maternal milk should be free from any form of contamination and that mothers should avoid any risks, many times putting their children's needs before their own [25].

The perceived risk/benefit balance of using either prescribed or over-the-counter medications can impact on an individual's decision to use them. For women who are breastfeeding, weighing risks and benefits is complicated by the consideration of its effects on both mother and child [25]. In addition, since pregnant and breastfeeding women are usually excluded from drug trials, safety information is usually limited or non-existent [10,25,26]. Thus, health practitioners are expected to balance the need to treat the mother for a medical condition and at the same time support breastfeeding, providing accurate and up-to-date advice [10,11].

In our study, the prevalence of any medication use among breastfeeding women in the period up to three months postpartum was 89%. This prevalence was very similar to a study conducted in the Netherlands [14] and slightly lower than two other studies conducted in Brazil [27,28]. The most commonly used therapeutic groups in our sample were medications for the nervous system, for the genitourinary system and sex hormones, and for blood and hematopoietic organs. In the group of medications for the nervous system, acetaminophen was the most widely used drug, since it is the first choice of analgesic and antipyretic during lactation. This medication has a similar classification in both criteria used in our study (compatible with breastfeeding). Among contraceptives, the use of desogestrel by about 29% of women is notable. This contraceptive has distinct risk classifications in the two criteria used. Among the drugs for blood and hematopoietic organs, ferrous sulphate was widely used, since it is a universal recommendation for prophylaxis of anaemia until the third month postpartum in Brazil [29].

Our results showed that 10.1% of women that breastfeed used at least one drug classified as contraindicated according to Brazilian Ministry of Health criteria, and 16.1% of them consumed at least one medication under the categories of "potentially hazardous" and "hazardous" according to Hale's lactation risk categories. Among the main drugs used under these classifications, we highlight the use of metamizole (dipyrone), which is classified as compatible by the Ministry of Health criteria but is under L4 classification by the Hale's lactation risk categories. Metamizole has been removed from the US and other countries' markets because of possible side effects such as agranulocytosis and other blood dyscrasias [16] but is still widely used in Brazil as an analgesic and antipyretic.

We found that medication use was more common among those women who had more years of formal education, who had a higher income, who were living with a partner, who had delivered by a C-section and who attended 6 or more prenatal consultations. Women with more education and higher income tend to have greater access to information and health care, and it can lead to increased medication use. Likewise, women who attended more prenatal appointments also usually have postpartum consultations and could seek more medical attention for their health problems. The prevalence of C-sections in Brazil is high, but it also includes women with co-morbidities, who had higher risk pregnancies, thus it can lead these women to need more medication use also in the postpartum period.

One of the strengths of our work is the fact that is a population-based cohort study from a medium-sized city, with large sample size and follow-up rates thus encompassing a wide range of medications used by women in the postpartum period, both for acute and chronic diseases. Furthermore, the great advantage of survival analysis is that it allows the use of information from all participants until they develop the event or are censored. Thus survival analysis is the ideal technique for analysing binary responses in longitudinal studies that are characterized by different follow-up times between individuals and follow-up losses [30].

Another strength of this study is the use of two drug classifications according to their safety in lactation: a national classification system used in Brazil and a widely used international classification system. Current information about medicines safety during lactation is conflicting [9,10]. Some important differences between these two classifications were observed, specifically the hormonal contraceptives, pharmacological group widely used by women in reproductive age. According to the Brazilian Ministry of Health criteria, almost 78% of women who used medication used only compatible breastfeeding drugs, whereas in Hale's classification only 20.5% of women used medicines in the equivalent category (L1). This fact exposes the substantial differences between both criteria. Despite this, in our findings, there was no statistically significant difference in weaning rates between women who did not consume medications or consumed only breastfeeding-compatible medications and among women who took medicines that pose some risk to milk production or risks for the child, for both criteria. Nowadays, there are few studies evaluating the duration of breastfeeding regarding the use of medicines [6,10]. A study carried out in Brazil using American Academy of Pediatrics classification for medicines' compatibility with breastfeeding (2001) and Hale's criteria (2004) with a sample of 246 women showed that duration of breastfeeding was longer in women who did not use any medication or who used only medicines compatible with breastfeeding [27].

Furthermore, our study did not find statistically significant differences between weaning rates at 12 months according to the contraceptive classes used by women in the first 3 months postpartum. We observed protection for weaning at 6 months in the progesterone class as a whole, but not when the contraceptives belonging to this class were analysed separately. For this analyse, we used Poisson regression with robust variance. It is a widely used method for the analysis of cross-sectional studies with binary outcomes and it can be an alternative to logistic regression since the prevalence ratio is more interpretable and easier to communicate than the odds ratio [31].

According to Brazilian criteria, estrogens are contraindicated for use during lactation due to the risk of reduced milk production, especially during the exclusive breastfeeding period. All progestogen-only contraceptives are considered to be compatible with breastfeeding by this criterion, with only an observation that norethindrone may reduce milk volume in some susceptible women [17].

The Hale's lactation risk categories criteria advises that progestin-only birth control products are preferred for breastfeeding mothers, however, it classifies these contraceptives in the same category as combined oral contraceptive pills (L3—probably compatible) and classifies medroxyprogesterone as possibly hazardous (L4). Regarding medroxyprogesterone, although its use is common, it is also controversial. Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) may increase prolactin levels in breastfeeding mothers, thus increasing milk production. Despite this, clinical experience has found that some women may experience a decline in milk production or arrested early production following an injection of DMPA, particularly when it is used early postpartum, though there are no published data to support this. Nevertheless, this criterion guides that it might be advisable to recommend treatment with oral progestin-only contraceptives postpartum rather than DMPA, so that women who experience reduced milk supply could easily withdraw from the medication without significant loss of breastmilk supply. Only small traces of medroxyprogesterone are transferred to breastfed babies and no effect of concern has been proven [16].

Regarding estrogens, their early post-partum use may reduce volume of milk produced and the protein content, but it is variable, controversial, and depends on dose and the individual. Small amounts of estrogens may pass into breastmilk, but the effects in children appear minimal. This

criterion advises that breastfeeding mothers should attempt to wait until lactation is established (6–8 weeks) prior to use of estrogen-containing oral contraceptives [16].

In another study conducted in Brazil, 4.5% of the women who stopped breastfeeding reported that the reason for this was the need to take medication, a higher prevalence than that found in our study (2.8%) [27]. In our sample, approximately 10% of mothers who did not breastfeed reported that the reason for this was the use of some medication, a considerably lower percentage than a study conducted in the Netherlands (about 38%) [14]. These differences in prevalence may be explained in part by the different study designs. Our population-based study included almost all births in the period of a year in a medium-sized city, while the other Brazilian study was conducted over a three-month period in a small city. The Dutch study was conducted with patients from a tertiary health care center.

Among the limitations of our study, there is the impossibility of classifying some drugs used by mothers regarding their safety in breastfeeding, because they were not included in any of the used criteria. Information about mothers' use of medicines is only available up to the third month postpartum, and other medications used later may have influenced the duration of breastfeeding. However, studying the factors that may influence the establishment of lactation in the first three months postpartum is important as this is a key stage in the success of breastfeeding.

To ensure temporality, our survival analysis only included those mothers who still were breastfeeding at three months postpartum. Therefore, those women who took medications and stopped breastfeeding in the first three months postpartum because of adverse side-effects associated with these medications would not have been included in this analysis. This is likely to have limited our ability to find an association between medication use and cessation of breastfeeding after three months postpartum.

The possibility of recall bias should also be considered since our analysis was based on the mothers' retrospective self-report and not on medical records. Likewise, our analysis does not take into account frequency of use or dosage.

5. Conclusions

Medication use in lactating women was common in this cohort and the well documented benefits of breastfeeding, coupled with limited information about the effect of these substances on breastfeeding may lead to unwarranted reduced medication use by mothers during this period. There is conflicting information available to health care professionals and patients to make an informed decision about medication use during breastfeeding. Our study found no association between weaning rates across the different breastfeeding safety categories of medications in women, considering weaning after three months postpartum. Further studies covering this limitation are needed, with designs that allow assessing weaning rates in a period closer to the use of medications by women.

Author Contributions: Conceptualization, B.H.L., D.G.B., M.P.T.S. and A.D.B.; methodology, B.H.L., D.G.B., V.I.A.M., M.P.T.S. and A.D.B.; formal analysis, B.H.L., D.G.B. and A.D.B.; writing—original draft preparation, B.H.L.; writing—review and editing, D.G.B., A.D.B., V.I.A.M., T.d.S.D.P., M.P.T.S., S.S.M. and M.F.d.S.; supervision, D.G.B. and A.D.B.; project administration, A.D.B. and M.F.d.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This article is based on data from the study “Pelotas Birth Cohort, 2015” conducted by Postgraduate Program in Epidemiology at Federal University of Pelotas, with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO). The 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort is funded by the Wellcome Trust (095582). Funding for specific follow-up visits was also received from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS). This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior—Brasil (CAPES)—Finance Code 001.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Horta, B.L.; Loret de Mola, C.; Victora, C.G. Breastfeeding and intelligence: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* **2015**, *104*, 14–19. [CrossRef]
- Horta, B.L.; Loret de Mola, C.; Victora, C.G. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* **2015**, *104*, 30–37. [CrossRef]
- Figueiredo, B.; Canario, C.; Field, T. Breastfeeding is negatively affected by prenatal depression and reduces postnatal depression. *Psychol. Med.* **2013**, *21*, 1–10. [CrossRef]
- Chowdhury, R.; Sinha, B.; Sankar, M.J.; Taneja, S.; Bhandari, N.; Rollins, N.; Bahl, R.; Martines, J. Breastfeeding and maternal health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* **2015**, *104*, 96–113. [CrossRef]
- Victora, C.G.; Bahl, R.; Barros, A.J.D.; França, G.V.A.; Horton, S.; Krasevec, J.; Murch, S.; Sankar, M.J.; Walker, N.; Rollins, N.C. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* **2016**, *387*, 475–490. [CrossRef]
- Saha, M.R.; Ryan, K.; Amir, L.H. Postpartum women’s use of medicines and breastfeeding practices: A systematic review. *Int. Breastfeed. J.* **2015**, *10*, 28. [CrossRef]
- Ito, S.; Lee, A. Drug excretion into breast milk—overview. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2003**, *55*, 617–627. [CrossRef]
- Amir, L.H.; Ryan, K.M.; Jordan, S.E. Avoiding risk at what cost? Putting use of medicines for breastfeeding women into perspective. *Int. Breastfeed. J.* **2012**, *7*, 14. [CrossRef]
- Holmes, A.P.; Harris, J.B.; Ware, S. Evaluation of Lactation Compatibility Reference Recommendations. *Am. Pharm.* **2019**. [CrossRef]
- McClatchey, A.K.; Shield, A.; Cheong, L.H.; Ferguson, S.L.; Cooper, G.M.; Kyle, G.J. Why does the need for medication become a barrier to breastfeeding? A narrative review. *Women Birth* **2018**, *31*, 362–366. [CrossRef]
- Jayawickrama, H.S.; Amir, L.H.; Pirota, M.V. GPs’ decision-making when prescribing medicines for breastfeeding women: Content analysis of a survey. *BMC Res. Notes* **2010**, *3*, 82. [CrossRef]
- Rowe, H.; Baker, T.; Hale, T.W. Maternal medication, drug use, and breastfeeding. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* **2015**, *24*, 1–20. [CrossRef]
- Hotham, N.; Hotham, E. Drugs in breastfeeding. *Aust. Prescr.* **2015**, *38*, 156. [CrossRef]
- De Waard, M.; Blomjous, B.S.; Hol, M.L.F.; Sie, S.D.; Corpeleijn, W.E.; van Goudoever, J.B.; van Weissenbruch, M.M. Medication Use During Pregnancy and Lactation in a Dutch Population. *J. Hum. Lact.* **2019**, *35*, 154–164. [CrossRef]
- Anderson, P.O.; Manoguerra, A.S.; Valdés, V. A review of adverse reactions in infants from medications in breastmilk. *Clin. Pediatrics* **2016**, *55*, 236–244. [CrossRef]
- Hale, T.W. *Hale’s Medications & Mothers’ Milk TM 2019*; Springer Publishing Company: New York, NY, USA, 2018.
- Ministério da Saúde do Brasil. Amamentação e uso de Medicamentos e Outras Substâncias 2ª Edição da Publicação “Amamentação e Uso de Drogas” Série A. Normas E Manuais Técnicos Brasília–Df-2010. Available online: http://Portal.Saude.Gov.Br/Portal/Arquivos/Pdf/Amamentacao_Drogas.Pdf (accessed on 15 January 2019).
- Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK501922/> (accessed on 15 January 2019).
- Hallal, P.C.; Bertoldi, A.D.; Domingues, M.R.; da Silveira, M.F.; Demarco, F.F.; da Silva, I.C.M.; Barros, F.C.; Victora, C.G.; Bassani, D.G. Cohort profile: The 2015 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int. J. Epidemiol.* **2017**, *47*, 1048–1048h. [CrossRef]
- Questionnaires Used in the Pelotas Birth Cohort Study. 2015. Available online: http://www.epidemiio-ufpel.org.br/site/content/coorte_2015/questionarios.php (accessed on 15 January 2019).
- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa-ABEP. Critério de Classificação Econômica Brasil. São Paulo: 2015. Available online: <http://www.abep.org/criterio-brasil> (accessed on 15 January 2019).
- Ministério da Saúde do Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais. 2018. Available online: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv> (accessed on 10 June 2019).

23. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. Oslo, 2000. Available online: https://www.whocc.no/filearchive/publications/2019_guidelines_web.pdf (accessed on 30 November 2018).
24. Rollins, N.C.; Bhandari, N.; Hajeebhoy, N.; Horton, S.; Lutter, C.K.; Martines, J.C.; Piwoz, E.G.; Richter, L.M.; Victora, C.G.; Group, T.L.B.S. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? *Lancet* **2016**, *387*, 491–504. [[CrossRef](#)]
25. McDonald, K.; Amir, L.H.; Davey, M.-A. Maternal bodies and medicines: A commentary on risk and decision-making of pregnant and breastfeeding women and health professionals. *BMC Public Health* **2011**, *11*, S5. [[CrossRef](#)]
26. Byrne, J.J.; Spong, C.Y. “Is It Safe?”—The Many Unanswered Questions about Medications and Breast-Feeding. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *380*, 1296–1297. [[CrossRef](#)]
27. Chaves, R.G.; Lamounier, J.A.; César, C.C. Association between duration of breastfeeding and drug therapy. *Asian Pac. J. Trop. Dis.* **2011**, *1*, 216–221. [[CrossRef](#)]
28. Lamounier, J.A.; Cabral, C.M.; Oliveira, B.C.; Oliveira, A.B.; Oliveira, A.M., Jr.; Silva, A.P.A. O uso de medicamentos em puérperas interfere nas recomendações ao aleitamento materno. *J. Pediatr.* **2002**, *78*, 57–61. [[CrossRef](#)]
29. Ministério da Saúde do Brasil. Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres/Ministério da Saúde, Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa—Brasília: Ministério da Saúde. 2016. Available online: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_atencao_basica_saude_mulheres.pdf (accessed on 30 November 2018).
30. Botelho, F.; Silva, C.; Cruz, F. Epidemiologia explicada—análise de sobrevivência. *Acta Urológica* **2009**, *26*, 33–38.
31. Barros, A.J.D.; Hirakata, V.N. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: An empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med. Res. Methodol.* **2003**, *3*, 21. [[CrossRef](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Artigo 3.

Suplementação de Ácido Fólico na Gestação e Sintomas Depressivos Pós-Parto - Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015

Este trabalho será traduzido e submetido à revista *Nutrients* após aprovação da banca examinadora.

Suplementação de ácido fólico na gestação e sintomas depressivos pós-parto - Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015

Resumo

Objetivos: Verificar se a suplementação de ácido fólico durante a gestação está associada com a ocorrência de sintomas depressivos maternos aos três meses pós-parto, na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015. *Métodos:* Este estudo incluiu 4046 mulheres, que foram classificadas em três grupos: sem suplementação de ácido fólico na gestação, uso durante apenas um trimestre da gestação e uso durante dois ou três trimestres. Os sintomas depressivos foram avaliados aos três meses pós-parto através da Escala de Depressão Pós-natal de Edimburgo (EPDS), nos pontos de corte ≥ 10 (sintomas leves) e ≥ 13 (intensidade moderada a grave). *Resultados:* A prevalência geral de sintomas leves foi 20,2% (19,0-21,5%) e moderados e graves, de 11% (10,0-12,0%). Entre as mulheres que não fizeram uso de ácido fólico, a prevalência de EPDS ≥ 10 foi de 26,8% (IC95% 24,0-29,5%) e de 18,1% tanto entre as que utilizaram durante um trimestre da gestação (16,1-20,1%), quanto entre as que utilizaram por dois ou três trimestres (16,0-20,2%). Já a prevalência de EPDS ≥ 13 foi 15,7% (13,5-17,9%) entre as que não utilizaram ácido fólico, 9,1% (7,5-10,6%) entre as que utilizaram durante um trimestre e 9,4% (7,8-11,0%) entre as que utilizaram por dois ou três trimestres. Porém, nas análises ajustadas, não houve associação estatisticamente significativa entre o uso de ácido fólico na gestação e a ocorrência de sintomas depressivos aos três meses pós-parto, considerando os dois pontos de corte. *Conclusão:* Não se observou associação entre a suplementação de ácido fólico na gestação e depressão pós-parto aos três meses.

Palavras-chave: ácido fólico; depressão pós-parto; estudos de coorte.

Abstract:

Objectives: To verify whether folic acid supplementation during pregnancy is associated with the occurrence of maternal depressive symptoms at three months postpartum in the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Methods:* This study included 4046 women who were classified into three groups: no folic acid supplementation during pregnancy; folic acid intake for one trimester of pregnancy; folic acid intake for two or three trimesters. Depressive symptoms were assessed at three months postpartum using the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) at cut-off points ≥ 10 (mild symptoms) and ≥ 13 (moderate to severe intensity). *Results:* The prevalence of mild symptoms was 20.2% (19.0-21.5%) and moderate and severe, 11% (10.0-12.0%). Among women who did not use folic acid, the prevalence of EPDS ≥ 10 was 26.8% (95% CI 24.0-29.5%) and 18.1% both among those who used it during one trimester of pregnancy (16.1-20.1%), and among those who used it for two or three trimesters (16.0-20.2%). The prevalence of EPDS ≥ 13 was 15.7% (13.5-17.9%) among those who did not use folic acid, 9.1% (7.5-10.6%) among those who used it during a trimester and 9.4% (7.8-11.0%) among those who used it for two or three trimesters. However, in the adjusted analyzes, there was no statistically significant association between the supplementation of folic acid during pregnancy and the occurrence of depressive symptoms at three months postpartum, considering the two cutoff points. *Conclusion:* There was no association between folic acid supplementation during pregnancy and postpartum depression at three months.

Keywords: folic acid; postpartum depression; cohort studies.

Introdução

Os transtornos depressivos são classificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o maior contribuinte para a incapacidade global, particularmente entre as mulheres^{1, 2}. São caracterizados por tristeza, perda de interesse ou prazer, sentimentos de culpa ou baixa autoestima, alterações no sono ou apetite, sensação de cansaço e falta de concentração, podendo ser duradouros ou recorrentes, prejudicando substancialmente a capacidade do indivíduo de lidar com a vida diária^{1, 2}.

A depressão pós-parto (DPP) é uma complicação comum da gravidez³, cuja gravidade depende de fatores como o contexto socioeconômico e o apoio familiar⁴. A DPP traz consequências adversas não apenas para a mãe mas também para a família, pois pode afetar o vínculo mãe-filho, o desenvolvimento infantil e a organização familiar^{3, 5}. Revisão sistemática com 16 estudos internacionais, incluindo cerca de 35000 mulheres, indicou prevalência média de 17% de puérperas com alta probabilidade de apresentar DPP. A maioria dos estudos utilizou a Escala de Depressão Pós-Natal de Edimburgo (*Edinburgh Postnatal Depression Scale – EPDS*), com pontos de corte variando de 9 a 13⁶. Dados de um estudo brasileiro com cerca de 23000 mulheres de todas as regiões do país indicaram prevalência ainda mais elevada, de cerca de 25%, utilizando EPDS ≥ 13 ⁷.

Acredita-se que a etiologia da DPP esteja ligada a fatores biológicos, genéticos, hormonais, psicossociais e ambientais³. A deficiência de fatores nutricionais, como folato/ácido fólico, vitamina B12, ácidos graxos poli-insaturados, selênio, zinco, cálcio e ferro também tem sido associada à DPP^{3, 8-10}. O ácido fólico faz parte do complexo vitamínico B (vitamina B9). Uma metanálise de estudos observacionais mostrou que baixos níveis de folato estão associados à depressão na população geral¹¹. O folato é um dos principais determinantes do metabolismo do carbono-1, no qual a S-adenosilmetionina (SAM) é formada. A SAM doa grupos metil importantes para a função neurológica. Além disso, o aumento da homocisteína plasmática é um marcador funcional da deficiência de folato, e níveis elevados de homocisteína são encontrados em pacientes depressivos^{12, 13}.

A OMS preconiza a suplementação diária oral de ferro e ácido fólico como parte da assistência pré-natal para reduzir o risco de baixo peso ao nascer, anemia materna e deficiência de ferro¹⁴. No Brasil, a suplementação com ácido fólico é indicada pelo menos 30 dias antes da concepção até o final da gestação, na dose de 0,4 mg por dia, para prevenção de defeitos do tubo neural e anemia¹⁵. Há poucos estudos publicados que tenham avaliado a associação entre suplementação de ácido fólico ou os níveis de folato durante a gestação e a ocorrência de DPP^{3, 16-19}, sendo apenas dois de base populacional^{17, 18}. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar a prevalência de sintomas depressivos aos três meses após o parto e sua relação com o uso de suplementação de ácido fólico, entre as mães pertencentes à Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015 (C2015).

Metodologia

Os dados deste estudo fazem parte da C2015, realizada na cidade de Pelotas - RS, no sul do Brasil. Todas as mulheres que deram à luz nas cinco maternidades de Pelotas de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2015 e que residiam na zona urbana do município e na colônia Z3, bem como no bairro Jardim América, contíguo a Pelotas e pertencente ao município do Capão do Leão, foram convidadas a participar do estudo. Detalhes metodológicos podem ser encontrados em outra publicação²⁰.

Esta coorte iniciou-se no período pré-natal. As 123 unidades de saúde e clínicas privadas que oferecem atendimento pré-natal na cidade foram visitadas semanalmente, entre maio de 2014 e dezembro de 2015, para identificar gestantes com data provável do parto para o ano de 2015. Estas mulheres foram visitadas em casa ou convidadas a comparecer à clínica de pesquisa, entre 16 e 24 semanas de gestação, para responder um questionário de saúde, incluindo questões sobre o uso de medicamentos e vitaminas.

No estudo perinatal, as mães foram entrevistadas após o parto, durante sua estadia na maternidade, respondendo um questionário padronizado sobre o período pré-natal, incluindo o uso de medicamentos e vitaminas. Dado que 75% das puérperas haviam sido também entrevistadas durante o estudo pré-natal da C2015, foi possível complementar a informação sobre o uso de

medicamentos e vitaminas captada no estudo perinatal, com a obtida em um momento mais próximo à sua utilização. Essa estratégia permitiu qualificar a informação, tendo em vista que, durante o pré-natal, o período recordatório era menor e, como as entrevistas foram realizadas nos domicílios, foi possível verificar as prescrições e embalagens dos produtos utilizados.

Tanto no estudo pré-natal quanto no perinatal, as informações referentes ao uso de ácido fólico foram obtidas por meio das seguintes perguntas: *"A Sra. usou ou está usando alguma vitamina, cálcio, ácido fólico ou sais de ferro desde que ficou grávida?"*. Se sim, os nomes destes medicamentos eram questionados e, posteriormente, para cada medicamento relatado, eram realizadas as seguintes perguntas, com o intuito de caracterizar seu uso: *"Em que trimestre da gravidez a Sra. usou esse remédio?"* 1º trimestre (até 13ª semana), 2º trimestre (entre a 14ª a 27ª semana) e 3º trimestre (28ª semana em diante ou ainda em uso). Para o atual estudo, foi considerado o uso de ácido fólico puro ou em associação com outras vitaminas e/ou sais minerais, independente da dosagem.

O acompanhamento de três meses após o parto foi realizado na clínica de pesquisa. Nessa ocasião, os sintomas depressivos maternos foram avaliados por meio da EPDS. Esta escala é composta por 10 itens, cada um com pontuação que varia de zero a três. A EPDS foi validada para uso no Brasil, sendo considerado o ponto de corte ≥ 10 como o melhor para identificar mães com sintomas depressivos leves no período pós-parto, com sensibilidade de 82,7% (75,3-89,9%) e especificidade 65,4% (59,8-71,1%)⁵; e o ponto de corte ≥ 13 , para sintomas depressivos de moderada a grave intensidade, com sensibilidade 59,6% (49,5-69,1%) e especificidade 88,3% (83,9-91,9)⁵.

Os potenciais confundidores analisados foram: idade (<20, 20-34 e ≥ 35 anos); cor da pele (branca, preta e parda/outra); escolaridade (0-4, 5-8, 9-11 e ≥ 12 anos de estudo); renda em salários mínimos (SM), considerando o valor de R\$ 788,00 em vigor durante o ano de 2015 (≤ 1 , de 1,1 a 3, de 3,1 a 6, de 6,1 a 10 e >10); paridade (1, 2, 3 e ≥ 4 filhos); viver com companheiro (sim/não); apoio do pai do bebê durante a gravidez (muito, mais ou menos/pouco, nenhum apoio); sintomas depressivos na gestação (EPDS ≥ 11)²¹, aplicado no estudo pré-natal; trimestre de início do pré-natal (1º, 2º ou

3º); número de consultas de pré-natal (< 6 ou ≥ 6); tabagismo na gestação (sim/não); uso de álcool na gestação (sim/não); e atividade física na gestação (150 minutos ou mais por semana em pelo menos um trimestre) (sim/não). A idade foi coletada em anos completos e, posteriormente, categorizada. A cor da pele foi auto referida pelas mães. A escolaridade foi coletada em anos completos de estudo e, posteriormente, categorizada. A renda familiar foi relatada em reais e, posteriormente, categorizada em salários mínimos. Para a paridade, foi considerada também a gestação atual, sem incluir os natimortos, sendo categorizada posteriormente.

A análise dos dados foi realizada no programa estatístico STATA®, versão 12.1. A amostra foi descrita apresentando-se as proporções das variáveis independentes e intervalos de confiança de 95% (IC95%). As mulheres foram classificadas em três grupos em relação à exposição ao ácido fólico: sem uso de ácido fólico na gestação, uso durante apenas um trimestre da gestação e uso de ácido fólico durante dois ou três trimestres. Foi calculada a média e desvio padrão (DP) do escore contínuo da EPDS e a prevalência dos desfechos EPDS ≥ 10 e EPDS ≥ 13 , com IC95%, para cada categoria de uso de ácido fólico.

As análises ajustadas foram conduzidas por meio de regressão de Poisson para os dois desfechos: EPDS ≥ 10 e EPDS ≥ 13 . As variáveis foram selecionadas em *backward*, sendo mantidas no modelo aquelas com valor $p < 0,20$. O nível de significância adotado para se considerar as associações estatisticamente significativas foi 0,05. As variáveis idade, escolaridade (anos de estudo), renda, número de consultas de pré-natal e paridade foram analisadas na forma contínua. Todas as variáveis incluídas no modelo foram testadas quanto à sua associação com o uso de ácido fólico e sintomas depressivos pós-parto, apresentando relações estatisticamente significativas.

Adicionalmente, foram realizadas duas análises complementares: A) por regressão logística multinomial, com o desfecho em três categorias: EPDS < 10 , EPDS 10 a 12 e EPDS ≥ 13 ; e B) por regressão linear, com o desfecho EPDS na forma contínua. Foi também realizado teste de interação entre o uso de ácido fólico e sintomas depressivos na gestação (EPDS ≥ 11).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Escola Superior de Educação Física da Universidade Federal de Pelotas sob o Protocolo 522.064, registrado na Plataforma Brasil. Todas as entrevistas foram realizadas após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelas mães.

Resultados

A Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015 é composta pelos nascidos vivos de 4220 mulheres. Houve 160 perdas no acompanhamento de três meses e quatorze mulheres não responderam o EPDS nesta visita. O escore da EPDS aos três meses pós-parto variou de 0 a 27, com a média de 5,99 pontos (DP = 4,83). A prevalência de sintomas depressivos leves (EPDS \geq 10) foi 20,2% (IC95% 19,0-21,5%) e de sintomas moderados e graves (EPDS \geq 13), 11,0% (IC95% 10,0-12,0%).

Na Tabela 1 estão apresentadas as características da amostra analisada, de acordo com as variáveis independentes, e a comparação com a coorte original. A maioria das puérperas referiu ter cor da pele branca (70,8%), idade entre 20 e 34 anos (70,8%), viver com companheiro (85,8%), ter recebido muito apoio do pai do bebê durante a gravidez (89%), ter iniciado o acompanhamento pré-natal no primeiro trimestre gestacional (55,5%) e haver realizado seis ou mais consultas (86,6%). Pouco mais de um terço (34,5%) tinham 9 a 11 anos de estudo, cerca da metade (47,2%) tinham renda familiar de 1,1 a 3 salários mínimos e 50,0% eram primíparas. Com relação a comportamentos de saúde, 7,4% relataram ter consumido álcool no período gestacional, 16,1% eram tabagistas e apenas 10,1% praticaram atividade física neste período. Entre as mulheres que haviam sido captadas no estudo pré-natal (N=3029), 24% apresentaram EPDS \geq 11. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre a coorte original e a coorte analisada, em relação às variáveis independentes (Tabela 1).

Entre as 4046 mulheres incluídas na atual análise, 2966 (74,4%; IC95% 73,0-75,7%) relataram ter usado ácido fólico durante a gestação. Entre as que usaram, 88,4% (N = 2621) fizeram uso, em algum momento da gestação, de suplemento exclusivo de ácido fólico (sem associações com outras vitaminas

ou sais minerais). A Figura 1 mostra os trimestres de uso de ácido fólico pelas mulheres participantes do estudo. Das 2966 que relataram ter usado ácido fólico durante a gestação, foi possível coletar esta informação de 2689 mulheres. Dentre as que usaram, 43,8% utilizou ácido fólico apenas durante o primeiro trimestre.

A Tabela 2 mostra a média e DP do EPDS aos três meses e a prevalência dos desfechos EPDS ≥ 10 e ≥ 13 , de acordo com as categorias de exposição. Entre as mulheres que não utilizaram ácido fólico na gravidez, a média da EPDS foi 6,8 pontos (DP = 5,3); entre as que utilizaram durante um trimestre, de 5,7 (DP = 4,7); e, entre as que utilizaram por dois ou três trimestres, de 5,7 (DP 4,6).

Entre as mulheres que não fizeram uso de ácido fólico, a prevalência de EPDS ≥ 10 foi 26,8% (IC95% 24,0-29,5%), e de 18,1% tanto entre as que utilizaram durante um trimestre da gestação (IC95% 16,1-20,1%), quanto entre as que utilizaram por dois ou três trimestres (IC95% 16,0-20,2%) (Tabela 2). Já a prevalência de EPDS ≥ 13 foi de 15,7% (IC95% 13,5-17,9%) entre as mulheres que não utilizaram ácido fólico, 9,1% (IC95% 7,5-10,6%) entre as que utilizaram durante um trimestre e 9,4% (IC95% 7,8-11,0%) entre as que utilizaram por dois ou três trimestres (Tabela 2).

A Tabela 3 mostra as razões de prevalência para EPDS ≥ 10 e EPDS ≥ 13 , com os respectivos IC95%, obtidos na análise bruta e nos modelos ajustados. Para sintomas depressivos leves (EPDS ≥ 10), as variáveis que permaneceram para ajuste no modelo final foram escolaridade, apoio do pai do bebê, uso de álcool na gestação, paridade e sintomas depressivos na gestação. Já para sintomas moderados e graves (EPDS ≥ 13), as variáveis que permaneceram no modelo final foram viver com companheiro, paridade e sintomas depressivos na gestação.

Na análise bruta, o uso de ácido fólico apresentou associação estatisticamente significativa com diminuição do risco de sintomas depressivos pós-parto aos três meses, tanto entre as usuárias de ácido fólico por apenas um trimestre como entre aquelas que usaram por dois trimestres ou mais, em ambos os pontos de corte da EPDS (Tabela 3). Já nas análises ajustadas, não

houve associação estatisticamente significativa entre o uso de ácido fólico na gestação e a ocorrência de sintomas depressivos aos três meses pós-parto, considerando os dois pontos de corte.

Nas análises complementares, tanto na regressão logística multinomial quanto na regressão linear, os resultados foram semelhantes e no mesmo sentido das análises por regressão de Poisson. O teste de interação não indicou que a variável sintomas depressivos na gestação modificasse a associação entre uso de ácido fólico e sintomas depressivos no período pós-parto.

Discussão

A prevalência de sintomas depressivos leves aos três meses pós-parto foi de 20,2% e de sintomas depressivos de moderada a grave intensidade, de 11%. O uso de ácido fólico durante a gestação mostrou efeito protetor na análise bruta, para ambos os pontos de corte, porém, perdeu significância nas análises ajustadas.

Diversos estudos relataram a relação entre folato e depressão na população geral^{11, 13, 22, 23}, mas não há muitas evidências em relação à DPP. Um estudo observou baixos níveis séricos de folato e vitamina B12 e níveis elevados de homocisteína em mulheres em idade fértil com transtornos psicóticos²⁴. Os suplementos de ácido fólico já foram estudados como tratamento adjuvante da depressão^{12, 25}, e dietas ricas em ácido fólico sugeriram redução no risco de depressão em algumas populações^{26, 27}. O estudo de Yan³ encontrou um risco menor para DPP em mulheres que haviam feito suplementação de ácido fólico por mais de seis meses, em comparação com aquelas que suplementaram por menos de seis meses.

Outros estudos não encontraram relação entre suplementação de ácido fólico/níveis de folato e depressão pós-parto. Blunden et al não encontraram diferenças significativas entre mulheres com e sem sintomas depressivos pós-parto em relação à concentração de folato nos glóbulos vermelhos ou ingestão alimentar de folato, vitamina B12 e vitamina B6, antes ou durante a gravidez¹⁸. Chong et al também não observaram diferenças nas concentrações plasmáticas de folato em mulheres com e sem DPP, porém as concentrações

de folato foram significativamente mais baixas entre aquelas com provável depressão gestacional do que naquelas sem sintomas¹⁶. Miyake et al não observaram associação entre a ingestão de folato, cobalamina ou piridoxina e o risco de DPP¹⁹. No estudo de Lewis et al não foram encontradas evidências de que a suplementação de ácido fólico reduziria o risco de depressão durante a gravidez e até 8 meses pós parto. Entretanto, o mesmo estudo mostrou que os suplementos de ácido fólico durante a gravidez protegeram contra depressão 21 meses após o parto, e que esse efeito foi mais pronunciado entre as mulheres com o genótipo MTHFR C677T TT¹⁷.

A plausibilidade para o potencial efeito protetor do folato sobre a ocorrência de DPP decorre do fato de que esse e outros nutrientes são importantes no sistema de neurotransmissão, e a gravidez tende a levar a sua depleção^{9, 10, 28}. As concentrações de folato no soro materno e nos eritrócitos diminuem a partir do quinto mês de gravidez e costumam permanecer baixas por um longo período após o parto²⁹. Folato, vitamina B12 e vitamina B6 são fatores críticos no metabolismo da homocisteína, que é um precursor necessário na biossíntese dos neurotransmissores serotonina, dopamina e norepinefrina, que estão implicados na patogênese da depressão^{23, 28}.

Dois ensaios randomizados publicados no início da década de 1990 demonstraram que a suplementação de ácido fólico evitava a ocorrência e a recorrência de defeitos do tubo neural^{30, 31}, sendo então recomendada a suplementação universal no período pré-concepcional e durante a gestação para a prevenção destes defeitos, bem como para prevenção de anemia^{14, 15}. No período do estudo, o protocolo vigente no Brasil recomendava o uso de ácido fólico durante o período pré-concepcional e apenas no primeiro trimestre gestacional⁴. Porém, é comum não haver a prescrição deste suplemento quando a mulher começa o pré-natal tardiamente³².

Esse estudo apresenta algumas limitações. Não foi possível avaliar a dosagem dos suplementos utilizados, tendo sido analisada apenas a informação de utilização por trimestre gestacional, porém sem a garantia de que o suplemento tenha sido utilizado durante todo o período do trimestre em questão. Além disso, nossa análise baseia-se no autorrelato, não tendo sido

feito recordatório da dieta ou dosagem de folato sérico. Da mesma forma, não foi possível avaliar o uso de suplementação no período pré-concepcional.

Entre os pontos fortes do nosso estudo encontram-se o fato de que foi um estudo de coorte de base populacional, com grande tamanho de amostra, em que, para a maioria das participantes, a avaliação dos medicamentos utilizados foi realizada em mais de um momento (período pré-natal e perinatal). Até o momento, este é um dos poucos estudos sobre essa temática realizados em um país de renda média. Também foram realizados diversos ajustes para conhecidos fatores de risco para DPP.

Nosso estudo demonstrou que o efeito de proteção aparentemente existente entre o uso de ácido fólico e DPP desaparece após controle para fatores de confusão, sendo que várias formas de análise levaram ao mesmo resultado. Tendo em vista que a DPP é considerada um problema de etiologia multifatorial^{33, 34}, com efeitos negativos sobre a mulher, a família e a criança, como maior risco de baixo peso no primeiro ano de vida³⁵, dificuldade de estabelecimento do vínculo com o bebê³⁶ e prejuízo nos aspectos sociais, afetivos e desenvolvimento cognitivo^{37, 38}, é importante que futuros estudos busquem mensurar o status nutricional de folato por meio de métodos objetivos, como a dosagem sérica.

Referências Bibliográficas:

1. World Health Organization. Mental health action plan 2013-2020. 2013.
2. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization, 2017.
3. Yan J, Liu Y, Cao L, Zheng Y, Li W, Huang G. Association between duration of folic acid supplementation during pregnancy and risk of postpartum depression. *Nutrients*. 2017;9(11):1206.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Série A, Normas e Manuais Técnicos, Caderno de Atenção básica. 2012;32.
5. Santos IS, Matijasevich A, Tavares BF, Barros AJD, Botelho IP, Lapolli C, et al. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in a

sample of mothers from the 2004 Pelotas Birth Cohort Study. *Cadernos de Saúde Pública*. 2007;23:2577-88.

6. Underwood L, Waldie K, D'Souza S, Peterson ER, Morton S. A review of longitudinal studies on antenatal and postnatal depression. *Archives of Women's Mental Health*. 2016 2016/10/01;19(5):711-20.

7. Filha MMT, Ayers S, da Gama SGN, do Carmo Leal M. Factors associated with postpartum depressive symptomatology in Brazil: the Birth in Brazil National Research Study, 2011/2012. *Journal of affective disorders*. 2016;194:159-67.

8. Baskin R, Hill B, Jacka FN, O'Neil A, Skouteris H. The association between diet quality and mental health during the perinatal period. A systematic review. *Appetite*. 2015;91:41-7.

9. Leung BM, Kaplan BJ. Perinatal depression: prevalence, risks, and the nutrition link—a review of the literature. *Journal of the American Dietetic Association*. 2009;109(9):1566-75.

10. Sparling TM, Henschke N, Nesbitt RC, Gabrysch S. The role of diet and nutritional supplementation in perinatal depression: a systematic review. *Maternal & child nutrition*. 2017;13(1).

11. Bender A, Hagan KE, Kingston N. The association of folate and depression: A meta-analysis. *Journal of psychiatric research*. 2017;95:9-18.

12. Behzadi AH, Behbahani AS, Ostovar N. Therapeutic effects of folic acid on ante partum and postpartum depression. *Medical hypotheses*. 2008;2(71):313-4.

13. Gilbody S, Lightfoot T, Sheldon T. Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2007;61(7):631-7.

14. Organização Mundial da Saúde. Diretriz: suplementação diária de ferro e ácido fólico em gestantes. OMS Genebra; 2013.

15. Ministério da Saúde. Protocolos da atenção básica: saúde das mulheres. Ministério da Saúde, Brasília (DF); 2016.

16. Chong MFF, Wong JXY, Colega M, Chen L-W, van Dam RM, Tan CS, et al. Relationships of maternal folate and vitamin B12 status during pregnancy with perinatal depression: The GUSTO study. *Journal of psychiatric research*. 2014;55:110-6.

17. Lewis SJ, Araya R, Leary S, Smith GD, Ness A. Folic acid supplementation during pregnancy may protect against depression 21 months after pregnancy, an effect modified by MTHFR C677T genotype. *European journal of clinical nutrition*. 2012;66(1):97-103.
18. Blunden CH, Inskip HM, Robinson SM, Cooper C, Godfrey KM, Kendrick TR. Postpartum depressive symptoms: the B-vitamin link. *Mental health in family medicine*. 2012;9(1):5.
19. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Yokoyama T, Ohya Y, Fukushima W, et al. Dietary folate and vitamins B12, B6, and B2 intake and the risk of postpartum depression in Japan: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Journal of affective disorders*. 2006;96(1-2):133-8.
20. Hallal PC, Bertoldi AD, Domingues MR, da Silveira MF, Demarco FF, da Silva ICM, et al. Cohort profile: the 2015 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *International journal of epidemiology*. 2018;47(4):1048-h.
21. e Couto TC, Brancaglioni MYM, Cardoso MN, Protzner AB, Garcia FD, Nicolato R, et al. What is the best tool for screening antenatal depression? *Journal of Affective Disorders*. 2015;178:12-7.
22. Beydoun MA, Shroff MR, Beydoun HA, Zonderman AB. Serum folate, vitamin B-12 and homocysteine and their association with depressive symptoms among US adults. *Psychosomatic medicine*. 2010;72(9):862.
23. Huang Q, Liu H, Suzuki K, Ma S, Liu C. Linking what we eat to our mood: A review of diet, dietary antioxidants, and depression. *Antioxidants*. 2019;8(9):376.
24. McColl H, Dhillon M, Howard LM. A systematic review of the nutritional status of women of a childbearing age with severe mental illness. *Archives of women's mental health*. 2013;16(1):39-46.
25. Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Etemad B, Rickels K, Clain A, et al. L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *American Journal of Psychiatry*. 2012;169(12):1267-74.
26. Murakami K, Mizoue T, Sasaki S, Ohta M, Sato M, Matsushita Y, et al. Dietary intake of folate, other B vitamins, and ω -3 polyunsaturated fatty acids in relation to depressive symptoms in Japanese adults. *Nutrition*. 2008;24(2):140-7.

27. Tolmunen T, Voutilainen S, Hintikka J, Rissanen T, Tanskanen A, Viinamäki H, et al. Dietary folate and depressive symptoms are associated in middle-aged Finnish men. *The Journal of nutrition*. 2003;133(10):3233-6.
28. Rechenberg K, Humphries D. Nutritional interventions in depression and perinatal depression. *The Yale journal of biology and medicine*. 2013;86(2):127.
29. Smits LJM, Essed GGM. Short interpregnancy intervals and unfavourable pregnancy outcome: role of folate depletion. *The Lancet*. 2001;358(9298):2074-7.
30. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *New England journal of medicine*. 1992;327(26):1832-5.
31. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *The lancet*. 1991;338(8760):131-7.
32. Miranda VIA, Dal Pizzol TdS, Silveira MPT, Mengue SS, da Silveira MF, Lutz BH, et al. The use of folic acid, iron salts and other vitamins by pregnant women in the 2015 Pelotas birth cohort: is there socioeconomic inequality? *BMC public health*. 2019;19(1):889.
33. Ghaedrahmati M, Kazemi A, Kheirabadi G, Ebrahimi A, Bahrami M. Postpartum depression risk factors: A narrative review. *Journal of education and health promotion*. 2017;6.
34. Hutchens BF, Kearney J. Risk factors for postpartum depression: an umbrella review. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 2020;65(1):96-108.
35. Farías-Antúnez S, Xavier MO, Santos IS. Effect of maternal postpartum depression on offspring's growth. *Journal of affective disorders*. 2018;228:143-52.
36. Dubber S, Reck C, Müller M, Gawlik S. Postpartum bonding: the role of perinatal depression, anxiety and maternal–fetal bonding during pregnancy. *Archives of women's mental health*. 2015;18(2):187-95.
37. Brummelte S, Galea LAM. Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care. *Hormones and behavior*. 2016;77:153-66.
38. Moehler E, Brunner R, Wiebel A, Reck C, Resch F. Maternal depressive symptoms in the postnatal period are associated with long-term impairment of mother–child bonding. *Archives of women's mental health*. 2006;9(5):273-8.

Tabela 1. Comparação entre a coorte original e as participantes do estudo. Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2015.

Variáveis	Coorte original (N=4220)		Participantes (N=4046)	
	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)
Idade				
< 20 anos	619	14,7 (13,6-15,7)	593	14,7 (13,6-15,8)
20 - 34 anos	2981	70,7 (69,3-72,0)	2864	70,8 (69,4-72,2)
≥ 35	619	14,7 (13,6-15,7)	588	14,5 (13,4-15,6)
Renda (salários mínimos)				
≤ 1	534	12,7 (11,7-13,7)	506	12,5 (11,5-13,5)
1,1-3,0	1991	47,2(45,7-48,7)	1910	47,2 (45,7-48,8)
3,1-6,0	1115	26,4 (25,1-27,8)	1077	26,6 (25,3-28,0)
6,1-10,0	316	7,5 (6,7-8,3)	299	7,4 (6,6-8,2)
> 10,0	262	6,2 (5,5-6,9)	252	6,2 (5,5-7,0)
Escolaridade (anos de estudo)				
0 a 4	387	9,2 (8,3-10,0)	361	8,9 (8,0-9,8)
5 a 8	1084	25,7 (24,4-27,0)	1041	25,7 (24,2-27,1)
9 a 11	1442	34,2 (32,7-35,6)	1397	34,5 (33,1-36,0)
≥ 12	1306	31,0 (29,6-32,4)	1246	30,8 (29,4-32,2)
Cor da pele				
Branca	2982	70,8 (69,4-72,2)	2861	70,8 (69,4-72,2)
Preta	661	15,7 (14,6-16,8)	635	15,7 (14,6-16,8)
Parda/outra	570	13,5 (12,5-14,6)	543	13,4 (12,4-14,5)
Vive com companheiro				
Sim	3620	85,8 (84,7-86,9)	3471	85,8 (84,7-86,9)
Não	599	14,2 (13,1-15,3)	574	14,2 (13,1-15,3)
Apoio do pai do bebê				
Muito apoio	3690	89,0 (88,1-90,0)	3,54	89,0 (88,0-90,0)
Mais ou menos/pouco apoio	297	7,2 (6,4-8,0)	288	7,2 (6,4-8,0)
Nenhum apoio	157	3,8 (3,2-4,4)	150	3,8 (3,2-4,4)
Paridade (apenas nascidos vivos)				
1	2108	50,0 (48,5-51,5)	2023	50,0 (48,5-51,6)
2	1306	31,0 (29,6-32,4)	1260	31,1 (29,7-32,6)
3	4461	10,9 (10,0-11,9)	443	11,0 (10,0-11,9)
≥ 4	343	8,1 (7,3-9,0)	319	7,9 (7,1-8,7)
Número consultas de pré-natal				
< 6	577	14,0 (13,0-15,1)	531	13,4 (12,3-14,5)
≥ 6	3538	86,0 (84,9-87,0)	3429	86,6 (85,5-87,7)
Trimestre de início do pré-natal				
Primeiro	2058	54,9 (53,3-56,5)	2013	55,5 (53,8-57,1)
Segundo	1461	39,0 (37,4-40,6)	1396	38,5 (36,9-40,0)
Terceiro	228	6,1 (5,3-6,9)	221	6,1 (5,3-6,9)
Sintomas depressivos na gestação*				
Sim	746	24,2 (22,6-25,7)	726	24,0 (22,4-25,5)

Não	2342	75,8 (74,3-77,4)	2303	76,0 (74,5-77,6)
Uso de álcool na gestação				
Sim	314	7,4 (6,7-8,2)	301	7,4 (6,6-8,3)
Não	3903	92,6 (91,8-93,3)	3743	92,6 (91,7-93,4)
Tabagismo na gestação				
Sim	698	16,6 (15,4-17,7)	653	16,1 (15,0-17,3)
Não	3519	83,4 (82,3-84,6)	3391	83,9 (8,27-85,0)
Atividade física na gestação (>=150 min/ semana em pelo menos um trimestre)				
Sim	423	10,0 (9,1-10,9)	407	10,1 (9,1-11,0)
Não	3797	90,0 (89,1-90,9)	3639	89,9 (89,0-90,9)
Uso de ácido fólico na gestação				
Sim	3080	74,1 (72,8-75,4)	2966	74,4 (73,0-75,7)
Não	1076	25,9 (24,6-27,2)	1021	25,6 (24,3-27,0)

*N=3088 mulheres avaliadas no estudo pré-natal através da escala de Edimburgo, considerando o ponto de corte ≥ 11 (Couto TC, Brancaglioni MYM, Cardoso MN, Protzner AB, Garcia FD, Nicolato R, et al. What is the best tool for screening antenatal depression? Journal of Affective Disorders. 2015;178:12-7).

Figura 1. Trimestres de uso de ácido fólico na gestação (N=2689). Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2015.

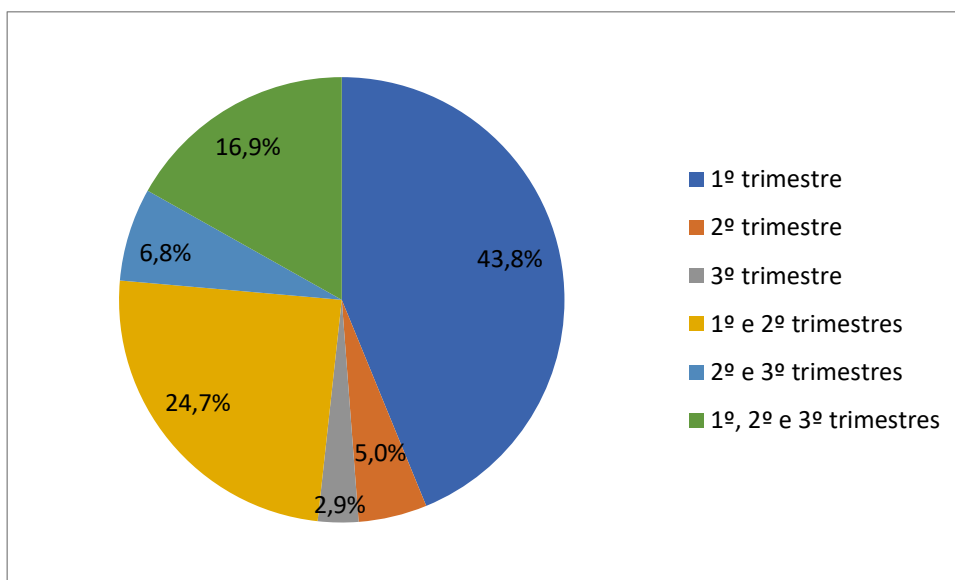


Tabela 2. Média e desvio padrão do escore contínuo e prevalências dos desfechos em cada categoria de exposição. Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2015

Exposição	Média e DP escore EPDS	EPDS ≥10 (IC 95%)	EPDS ≥13 (IC 95%)
Sem uso de ácido fólico (N=1020)	6,8 (5,3)	26,8 (24,0-29,5)	15,7 (13,5-17,9)
Uso 1 trimestre (N=1391)	5,7 (4,7)	18,1 (16,1-20,1)	9,1 (7,5-10,6)
Uso 2 ou 3 trimestres (N=1298)	5,7 (4,6)	18,1 (16,0-20,2)	9,4 (7,8-11,0)

DP: Desvio-padrão

EPDS: Escala de Depressão Pós-natal de Edimburgo

IC 95%: Intervalo de confiança de 95%

Tabela 3. Associações entre uso de ácido fólico na gestação e sintomas depressivos pós-parto. Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2015.

	EPDS ≥ 10			
	Análise bruta (N=3709)		Análise ajustada (N=2810)*	
	RP (IC 95%)	Valor P	RP (IC 95%)	Valor P
Sem uso de ácido fólico	1	<0,001	1	0,112
Uso em um único trimestre	0,68 (0,58-0,79)		0,96 (0,80-1,14)	
Uso em dois ou três trimestres	0,68 (0,58-0,79)		0,87 (0,72-1,04)	
	EPDS ≥ 13			
	Análise bruta (N=3709)		Análise ajustada (N=2810)*	
	RP (IC 95%)	Valor P	RP (IC 95%)	Valor P
Sem uso de ácido fólico	1	<0,001	1	0,107
Uso em um único trimestre	0,58 (0,46-0,72)		0,84 (0,65-1,10)	
Uso em dois ou três trimestres	0,60 (0,48-0,75)		0,80 (0,61-1,04)	

*Análise ajustada (Regressão de Poisson) para idade, escolaridade, cor da pele, renda, paridade, viver com companheiro, apoio do pai do bebê, trimestre de início do pré-natal, número de consultas pré-natal, tabagismo na gestação, uso de álcool na gestação, atividade física na gestação e sintomas depressivos na gestação (EPDS ≥ 11)

Nota à Imprensa

Estudo avalia uso de medicamentos durante a gestação e lactação

O uso de medicamentos por mulheres durante a gestação e lactação é uma prática muito frequente que tem crescido nos últimos anos, visto que vem aumentando a frequência de doenças crônicas durante a gravidez, como hipertensão e diabetes, em decorrência do aumento da idade média em que as mulheres engravidam e de outros fatores como o aumento da obesidade. Considerando o fato de que o uso de medicamentos nestas fases pode ter influência também na saúde da criança, a informação sobre seu uso durante a vida reprodutiva é um importante tema de saúde pública.

Pesquisa realizada pela Universidade Federal de Pelotas utilizando dados das mulheres cujos filhos participaram da Coorte de Nascimentos de 2015 teve como objetivos descrever o uso de medicamentos durante a gestação, descrever o uso de medicamentos até três meses pós-parto e sua relação com o desmame e avaliar a relação do uso de ácido fólico durante a gestação e a ocorrência de sintomas depressivos pós-parto.

Os resultados da pesquisa demonstraram que 92,5% das mulheres fizeram uso de medicamentos durante a gestação (excluindo sais de ferro, ácido fólico, vitaminas e outros minerais), sendo que 27,7% delas se automedicaram em algum momento durante a gestação. As mulheres que tiveram três ou mais problemas de saúde durante a gravidez fizeram maior uso de medicamentos. A automedicação foi mais frequente nos grupos de baixa renda, entre fumantes e mulheres que tiveram três ou mais gestações.

Alguns medicamentos são recomendados rotineiramente durante a gravidez no Brasil, como o ácido fólico. O estudo demonstrou que as mulheres que não utilizaram ácido fólico na gestação tiveram maior prevalência de sintomas depressivos, porém, nas análises ajustadas para fatores de confusão como escolaridade da mulher, apoio do pai do bebê e paridade, não foi comprovada relação entre o uso de ácido fólico na gestação e a ocorrência de sintomas depressivos aos três meses pós-parto.

Todos os medicamentos utilizados pelas mães do nascimento ao terceiro mês pós-parto foram classificados segundo a segurança na lactação, utilizando um critério brasileiro e outro internacional. O uso de medicamentos com algum risco para a lactação foi frequente (79,6% considerando as Categorias de Risco na Lactação de Hale e 12,3% considerando os critérios do Ministério da Saúde do Brasil). Não foram encontradas diferenças nas taxas de desmame entre o grupo de mães que não fazia uso de medicamentos ou usava apenas medicamentos compatíveis com a lactação e o grupo que usava medicamentos com algum risco para a lactação, segundo ambos os critérios. Quanto aos comportamentos analisados, 10,6% das mães participantes do estudo responderam que optaram por não usarem medicamentos por estarem amamentando e 2,8% delas pararam de amamentar devido ao uso de algum medicamento. Entre as mães que não amamentaram, 10,2% delas relataram que o uso de medicamentos foi o motivo para a criança não ter sido amamentada.

O estudo foi conduzido pela médica e doutoranda Bárbara Heather Lutz, sob orientação da professora Andréa H. Dâmaso, do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas e em colaboração com o professor Diego G. Bassani, do Centre for Global Child Health (The Hospital for Sick Children, Universidade de Toronto). A publicação completa do estudo pode ser encontrada na página do Programa (<http://www.epidemioufpel.org.br>).