



Universidade Federal de Pelotas
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia



Uso de antibacterianos no período gestacional

TESE DE DOUTORADO

Aluno: Fernando Silva Guimarães

Orientadora: Andréa Homsí Dâmaso

Pelotas

2023

Fernando Silva Guimarães

Uso de antibacterianos no período gestacional

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Epidemiologia.

Orientadora: Andréa Homsí Dâmaso

Pelotas

2023

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

G963u Guimarães, Fernando Silva

Uso de antibacterianos no período gestacional /
Fernando Silva Guimarães ; Andréa Homsí Dâmaso,
orientadora. — Pelotas, 2023.

227 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em
Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade
Federal de Pelotas, 2023.

1. Epidemiologia. 2. Antibacterianos. 3. Gravidez. 4.
Estudos de coortes. 5. Política pública. I. Dâmaso, Andréa
Homsí, orient. II. Título.

CDD : 614.4

Elaborada por Elionara Giovana Rech CRB: 10/1693

Fernando Silva Guimarães

Uso de antibacterianos no período gestacional

Volume de Tese apresentado para avaliação da banca, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas.

Data da defesa: 16 de junho de 2023

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Andréa Homsí Dâmaso (Orientadora)
Doutora em Epidemiologia pela Universidade Federal de Pelotas

Prof^a. Dr^a. Ana Maria Baptista Menezes
Doutora em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a. Dr^a. Mariângela Freitas da Silveira
Doutora em Epidemiologia pela Universidade Federal de Pelotas

Prof^a. Dr^a. Noemia Urruth Leão Tavares
Doutora em Epidemiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dedico este trabalho aos meus eternos
incentivadores, minha mãe Heloísa
Guimarães e meu pai Reinaldo Guimarães
Obrigado pelo apoio e amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Há 4 anos atrás, tive a oportunidade de ler a obra de um biólogo marinho chamado Carl James Sindermann, sobre carreira científica, que foi pragmático sobre agradecimentos: devem ser diretos e sinceros, evitando elogios calorosos. Adotei dois conselhos do Dr. Sindermann nessa seção, mas não posso deixar de elogiar as pessoas que foram essenciais nessa jornada. Esta tese é resultado de um trabalho coletivo e tentarei expressar um pouco da minha gratidão a seguir.

À minha orientadora, Andréa Homsí Dâmaso, pela amizade, paciência, inteligência e excelente orientação. Tua trajetória como pesquisadora me inspira e o cuidado com os alunos orientados é admirável. Aprendi muito trabalhando contigo nesses anos de mestrado e doutorado. Ver esta tese com os três artigos foi uma experiência muito satisfatória, grato por todos os momentos nesse processo.

À profa. Marysabel Silveira, minha orientadora durante a graduação em Farmácia, pelas inestimáveis contribuições, sobretudo farmacológicas, em todos os artigos desta tese, e ser uma das grandes incentivadoras do meu interesse em saúde coletiva. Nunca imaginei que, 2 anos após ser teu aluno na graduação, teria a oportunidade de ministrar uma aula contigo durante o estágio de docência orientada. É um dos momentos que guardo com carinho.

Às profas. Alicia Matijasevich, Iná Santos, Mariângela Silveira, Tatiane Dal-Pizzol e aos profs. Aluísio Barros e Fernando Hartwig, pelas contribuições nos artigos desta tese. Grato pelos aprendizados que contribuíram para a minha maturidade científica dentro da epidemiologia, mais do que tudo os artigos são a prova do aspecto colaborativo da ciência.

Às colegas e aos colegas, amigas e amigos, desde o mestrado ou não, seja em sala de aula ou na tentativa de colocar os óculos de revisor científico pela primeira vez. Vencemos as etapas do doutorado mesmo com a pandemia de covid19. Às coordenadoras e coordenadores do Epiclube, grupo essencial que supriu a falta do ambiente acadêmico durante a pandemia, em especial para a Bianca Cata-Preta, criadora do grupo. Bianca, obrigado também por compartilhar teu tempo e conhecimentos no segundo artigo desta tese.

Agradeço a todas as famílias participantes dos estudos de coorte, especialmente as mães e crianças da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015. Aos amigos da supervisão do acompanhamento dos 48 meses: Francine Costa, Gbenankpon Mathias Houvessou, Mariana Echeverria, Sarah Karam, Débora Tornquist e Luciana Tornquist. Que sorte estarmos no mesmo time, espero poder trabalhar com vocês no futuro. À equipe dos 6-7 anos, em especial à Thaynã Flores, minha coorientadora no mestrado, e ao Otávio Leão, que sempre estiveram disponíveis para qualquer ajuda. Agradeço aos docentes coordenadores do acompanhamento de 48 meses, foi uma honra estar no mesmo grupo de trabalho de vocês.

À Universidade Federal de Pelotas, pelo acolhimento como aluno desde 2012. Ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, toda a minha admiração e respeito como um Programa de excelência acadêmica, assim como pelos funcionários e servidores. Por fim, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio desde o mestrado até o final do doutorado, fundamentais para o apoio da presente tese.

“Pelos erros dos outros, o homem sensato corrige os seus.”

Oswaldo Cruz

Sumário

Resumo	10
1. Projeto de Pesquisa.....	14
2. Alterações no projeto de Pesquisa.....	91
3. Trabalho de campo.....	94
3.1. Atividades desenvolvidas na Coorte de Nascimentos de 2015.....	95
3.2. Relatório do trabalho de campo.....	96
4. Artigos resultantes do projeto.....	136
4.1. Artigo 1.....	136
4.2. Artigo 2.....	182
4.3. Artigo 3.....	197
5. Considerações finais.....	224
6. Nota à imprensa.....	226

Resumo

GUIMARÃES, Fernando Silva. Uso de antibacterianos no período gestacional. 2023. 227f. Tese (Doutorado em Epidemiologia) – Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, 2023.

Introdução: O uso global de antibacterianos teve aumento de 114% em países de baixa e média renda, entre o período de 2000 a 2015. A utilização destes medicamentos no período gestacional tornou-se uma preocupação em saúde pública, não somente no espectro do desenvolvimento de mecanismos de resistência bacteriana, mas também nos possíveis riscos a curto e longo prazo à saúde das crianças. Atualmente, o Plano Global de Ação contra a resistência à antibacterianos (Organização Mundial da Saúde, 2015) estimula a produção de evidências sobre consumo de antibacterianos. No Brasil, o uso racional dos antibacterianos está fundamentado na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n°44/2010, que estabeleceu mecanismos para o controle da dispensação de antibacterianos. **Objetivos:** O artigo de revisão sistemática teve como objetivo revisar sistematicamente os estudos que abordaram o uso de antibacterianos sistêmicos na gestação e realizar uma análise descritiva das características metodológicas; o segundo artigo visou comparar o uso de antibacterianos pelas gestantes participantes das coortes de nascimentos de Pelotas, Rio Grande do Sul, de 2004 e 2015, considerando a regulamentação implementada entre as duas coortes; o terceiro artigo buscou avaliar se o uso de antibacterianos na gestação aumenta o risco de asma aos quatro anos de idade e analisando modificadores de efeito sob ótica causal, utilizando dados da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015. **Métodos:** A revisão sistemática foi elaborada conforme o *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyzes* (PRISMA). A qualidade dos artigos foi avaliada por meio de uma versão adaptada do *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Prevalence Studies*. No segundo artigo, foram utilizados dados coletados no período perinatal das coortes de nascimentos de Pelotas, Rio Grande do Sul, de 2004 e 2015. As prevalências de

uso de antibacterianos foram descritas a partir de variáveis independentes e diferenças em pontos percentuais (p.p.) entre as duas coortes. Para o terceiro artigo, foram utilizados dados da coorte de nascimentos de Pelotas de 2015. A seleção de covariáveis ocorreu com o auxílio de um Gráfico Acíclico Direcionado (DAG) e aplicou-se um escore de propensão para o balanceamento entre expostos e não expostos. Realizou-se uma análise de modificação de efeito e utilizou-se regressão Logística com duplo ajuste para a obtenção das Razões de Odds (RO), com seus respectivos intervalos de confiança 95% (IC95%) e valores-p. **Resultados:** Foram incluídos 79 artigos na revisão sistemática. As estimativas variaram de 2,0% (IC95% 2,0-2,0) até 64,3% (IC95% não reportado). De forma geral, os estudos apresentaram considerável heterogeneidade em termos de características metodológicas. No segundo artigo, a prevalência do uso de antibacterianos na gestação foi de 41,9% (IC95% 40,4-43,3) em 2004 e 39,2% (IC95% 37,7-40,6) em 2015. Houve redução na proporção de antibacterianos usados, considerando o total de medicamentos de 20,6% (IC95% 19,9-21,4) em 2004 para 12,6% (IC95% 12,1-13,1) em 2015. As reduções encontradas podem ser reflexo da política de regulamentação implementada em 2010. No terceiro artigo, não houve evidência estatística para um efeito causal entre uso de antibacterianos na gestação e desenvolvimento de asma até os 4 anos de idade. Houve evidência de modificação de efeito para crianças amamentadas exclusivamente aos 3 meses, que não tiveram infecções respiratórias do trato inferior e não expostas aos antibacterianos no pós-natal. **Discussão:** De forma geral, os principais resultados desta tese reforçam a complexidade dos fatores que podem influenciar no uso de antibacterianos na gestação e a necessidade de gerar evidências sobre o tema, bem como a importância das políticas de controle e uso desses medicamentos com segurança durante o período gestacional.

Palavras-chave: antibacterianos; gravidez; prevalência; estudos de coortes; política pública.

Abstract

GUIMARÃES, Fernando Silva. Antibacterial use during pregnancy. 2023. 227p. Thesis (PhD in Epidemiology) – Post-graduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, 2023.

Introduction: The global use of antimicrobials increased by 114% in low- and middle-income countries between 2000 and 2015. The use of these drugs during pregnancy has become a public health concern, not only in the developmental spectrum mechanisms of bacterial resistance but also in the possible risks in the short and long term to children's health. Currently, the Global Plan of Action against Resistance to antibacterials (World Health Organization, 2015) encourages the production of evidence on the consumption of antibacterials. In Brazil, the rational use of antibacterials is based on the Resolution of the Collegiate Board (RDC) n°44/2010, which established mechanisms for controlling the dispensing of these drugs. **Objectives:** The systematic review aimed to systematically review studies that addressed the use of systemic antibacterials during pregnancy and to perform a descriptive analysis focused on methodological characteristics; the second article aimed to compare the use of antibacterials by pregnant women participating in the birth cohorts of Pelotas, Rio Grande do Sul, in 2004 and 2015, considering the regulation policy implemented between the two cohorts; and the third article sought to assess whether the use of antibacterials during pregnancy increases the risk of asthma at four years of age and analyze effect modifiers from a causal perspective with data from the 2015 Pelotas birth cohort. **Methods:** The systematic review were performed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyzes (PRISMA). The articles had their quality assessed using an adapted version of the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Prevalence Studies. In the second article, data collected in the perinatal period from birth cohorts in Pelotas, Rio Grande do Sul, from 2004 to 2015 were used. The prevalence of antibacterial use was described based on independent variables and differences in percentage points (p.p.) between the two cohorts. For the third article, data from the 2015 Pelotas birth cohort were used. A

directed acyclic graph (DAG) and a propensity score were applied to determine the balance between exposed and unexposed. The analysis of effect modifiers was performed and logistic regression with double adjustment was used to obtain the odds ratios (OR) with their respective 95% confidence intervals (95%CI) and p-values. **Results:** 79 articles were included in the systematic review. The prevalence estimates ranged from 2,0% (95%CI 2.0-2.0) to 64,3% (95%CI not reported). Overall, the studies revealed considerable heterogeneity in terms of methodological characteristics. In the second article, the prevalence of antibacterial use was 41.9% (95%CI 40.4–43.3) in 2004 and 39.2% (95%CI 37.7–40.6) in 2015. Considering total medications, the proportion of anti-bacterial used dropped from 20.6% (95%CI 19.9-21.4) in 2004 to 12.6% (95%CI 12.1-13.1) in 2015. The reductions found in both the prevalence of use and the proportion of anti-bacterial agents over total medications used may be a reflection of the regulatory policy implemented in 2010. In the third article, there was no statistical evidence for a causal effect between antibacterial use during pregnancy and the development of asthma up to 4 years of age. There was evidence of effect modification for children exclusively breastfed at 3 months, who did not have low respiratory tract infections and unexposed to postnatal antibacterials. **Discussion:** Overall, the main results of the present thesis reinforce the complexity of the factors that can influence the use of antibacterials during pregnancy and the need to generate evidence on the subject, as well as the importance of control policies and the safe use of these drugs during pregnancy.

Keywords: anti-bacterial; pregnancy; prevalence; cohort studies; public policy

1. Projeto de Pesquisa

Uso de antibacterianos no período gestacional

Projeto de Doutorado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Epidemiologia.

Orientadora: Andréa Homsí Dâmaso

Pelotas

2020

Sumário

Definições de termos.....	17
Lista de figuras, quadros e tabelas.....	18
Resumo.....	19
Artigos Planejados.....	20
1. Introdução.....	21
1.1 Consumo global de antibacterianos.....	21
1.2 Políticas para o controle do consumo de antibacterianos na América Latina.....	22
1.3 Consumo de antibacterianos no período gestacional.....	24
1.4 Desfechos investigados em crianças decorrentes da exposição aos antibacterianos intra-útero.....	26
1.4.1 Uso de antibacterianos na gestação e associação com asma na primeira infância.....	27
2. Revisão Bibliográfica.....	28
2.1 Caracterização dos artigos revisados.....	29
2.1.1 Estudos sobre a exposição aos antibacterianos na gestação.....	29
2.1.2 Estudos sobre a exposição aos antibacterianos na gestação e asma.....	33
2.2 Resumo dos principais resultados da revisão bibliográfica.....	33
3. Justificativa.....	57
4. Marco Teórico.....	59
4.1 Fatores demográficos e socioeconômicos.....	59
4.1.1 Relação com a exposição “uso de antibacterianos na gestação”.....	60
4.1.2 Relação com asma na infância.....	59
4.2 Fatores comportamentais e de saúde.....	60
4.2.1 Relação com a exposição “uso de antibacterianos na gestação”.....	62
4.2.2 Relação com asma na infância.....	63
4.3 Possíveis mediadores.....	64
5. Objetivos.....	68
5.1 Objetivo geral.....	68
5.2 Objetivos específicos.....	68
6. Hipóteses.....	68
7. Metodologia.....	69
7.1 Delineamento.....	69
7.2 Descrição dos artigos propostos.....	70

7.2.1 Artigo 1 (revisão) – Uso de antibacterianos na gestação: Revisão sistemática.....	70
7.2.2 Artigo 2 – Estudo comparativo do uso de antibacterianos pelas gestantes das coortes de 2004 e 2015 por trimestres de gestação e grupos farmacológicos.....	70
7.2.2.1 População alvo.....	71
7.2.2.2 Critérios de inclusão.....	71
7.2.2.3 Critérios de exclusão.....	71
7.2.2.4 Instrumentos de coleta de dados.....	71
7.2.2.5 Definição de variáveis.....	72
7.2.2.5.1 Uso de antibacterianos na gestação.....	72
7.2.2.6 Metodologia de análise dos dados.....	73
7.2.3 Artigo 3 – Associação entre o uso de antibacterianos na gestação com asma em crianças da coorte de 2015, Pelotas, Brasil.....	73
7.2.3.1 População alvo.....	74
7.2.3.2 Critérios de inclusão.....	74
7.2.3.3 Critérios de exclusão.....	74
7.2.3.4 Instrumentos de coleta de dados.....	74
7.2.3.5 Definição de variáveis.....	75
7.2.3.5.1 Exposição.....	75
7.2.3.5.2 Desfechos.....	76
7.2.3.5.3 Covariáveis.....	77
7.2.3.5.3.1 Possíveis confundidores.....	77
7.2.3.5.3.2 Possíveis mediadores.....	78
7.2.3.6 Cálculo das estimativas de poder.....	78
7.2.3.7 Metodologia de análise dos dados.....	79
8. Aspectos éticos.....	80
9. Limitações.....	80
10. Financiamento.....	81
11. Divulgação dos resultados.....	81
12. Cronograma.....	82
13. Referências.....	83

Definições de termos

Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system: Sistema de classificação internacional que divide os medicamentos em diferentes grupos de acordo com seus locais de ação e características terapêuticas e químicas.

Antibiótico: Substâncias naturais ou sintéticas capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos ou bactérias.

Antibacteriano: Substâncias naturais ou sintéticas capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de bactérias.

Asma: Doença caracterizada por inflamação crônica nas vias aéreas, com episódios recorrentes de falta de ar ou chiado, podendo variar quanto a severidade e de pessoa para pessoa.

DDD (Doses diárias definidas): Medida internacional do consumo de medicamentos que compreende a dose diária de manutenção de um determinado fármaco indicado principalmente para indivíduos adultos.

Disbiose: Desequilíbrio do microbioma com aumento de bactérias patogênicas e diminuição de bactérias comensais, que colonizam o corpo humano em condições normais (alostase).

Doença: Conjunto de sinais e sintomas específicos que afetam um ser vivo, alterando seu estado normal de saúde.

Fármaco ou Princípio Ativo: Substância principal da formulação do medicamento, responsável pelo efeito terapêutico.

Medicamento: Forma farmacêutica acabada, contendo o princípio ativo ou fármaco e apresentado em diversas formas farmacêuticas como cápsula, líquido, comprimido etc.

Microbioma: Soma de todos os microrganismos que residem nos tecidos e fluidos humanos.

Período gestacional: Em seres humanos é o período de cerca de nove meses decorrido desde a fecundação.

Resistência microbiana: Capacidade dos microrganismos que causam doenças de resistirem aos efeitos dos antibacterianos.

Uso Racional de Medicamentos: Situação na qual os pacientes recebem os medicamentos apropriados à sua condição clínica, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período de tempo adequado e ao menor custo possível para eles e sua comunidade.

Lista de figuras, quadros e tabelas

Figura 1. Consumo de antibacterianos (DDD por 1000 habitantes por dia) de acordo com grupos farmacológicos em seis países da região das Américas (2016).

Figura 2. Panorama geral dos fatores que influenciam o microbioma nas diferentes etapas da vida da criança (período fetal, primeira, segunda e terceira infância).

Figura 3. Fluxograma de revisão de literatura na base de dados PubMed.

Figura 4. Fluxograma de revisão de literatura na base de dados BVS.

Figura 5. Modelo teórico conceitual

Quadro 1. Descrição da busca bibliográfica.

Quadro 2. Descrição dos principais estudos com prevalências do uso de antibacterianos no período gestação.

Quadro 3. Descrição dos principais estudos sobre uso de antibacterianos na gestação e desenvolvimento de asma e chiado em crianças.

Quadro 4. Estimativa de poder para a associação entre uso de antibacterianos na gestação e asma de acordo com a medida de efeito detectável.

Quadro 5. Cronograma de atividades.

Resumo

O uso global de antibacterianos teve aumento de 114% em países de baixa e média renda, entre o período de 2000 a 2015. A utilização destes medicamentos no período gestacional tornou-se uma preocupação em saúde pública, não somente no espectro do desenvolvimento de mecanismos de resistência bacteriana, mas também nos possíveis riscos a curto e longo prazo à saúde das crianças. As prevalências do uso de antibacterianos na gestação em países desenvolvidos como Estados Unidos e França estão em torno de 40%, sendo foco de discussões na literatura sobre possíveis políticas de controle destes medicamentos, além do uso racional dos mesmos. No Brasil, o uso racional dos antibacterianos está fundamentado na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº44/2010, que estabeleceu mecanismos para prescrição e controle da dispensação destes medicamentos. Sendo assim, o presente projeto de pesquisa terá como resultado três artigos pertinentes ao tema, sendo o primeiro uma revisão sistemática explorando o tema a utilização de antibacterianos no período gestacional. O segundo artigo será um estudo comparativo do uso de antibacterianos pelas gestantes das Coortes de 2004 e 2015, na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, por trimestre de gestação e grupos farmacológicos, considerando uma intervenção (RDC 44/2010). Por fim, o terceiro artigo será sobre exposição materna a antibacterianos no período gestacional e possível associação com asma nas crianças, utilizando dados dos acompanhamentos dos 12, 24 e 48 meses da Coorte de nascimentos de 2015.

Artigos planejados

Artigo 1 (revisão): Uso de antibacterianos na gestação: Revisão sistemática.

Artigo 2: Estudo comparativo do uso de antibacterianos pelas gestantes das coortes de 2004 e 2015 por trimestre de gestação e grupos farmacológicos.

Artigo 3: Associação entre uso de antibacterianos na gestação com asma em crianças da coorte de 2015, Pelotas, Brasil.

1. Introdução

1.1 Consumo global de antibacterianos

A utilização indiscriminada de antibacterianos sempre foi uma preocupação em termos de saúde pública em nível mundial¹, uma vez que o aumento da utilização destes medicamentos é considerado o principal vetor para o desenvolvimento de mecanismos de resistência dos micro-organismos². Nas duas últimas décadas, o crescimento do consumo global de antibacterianos tem sido impulsionado por países de baixa e média renda, não somente devido ao uso pouco criterioso, mas também à ampliação do acesso aos serviços de saúde e medicamentos² somados à pressão da indústria farmacêutica para a utilização de antibacterianos³. Embora não implique em causalidade, existe uma forte correlação entre altos níveis de infecções resistentes a antibacterianos com grande consumo de antibacterianos em países europeus⁴.

Como resultado destes fatores houve um aumento de 65% na utilização mundial de antibacterianos entre 2000 e 2015, determinada através de doses diárias definidas (DDD), sendo esta uma unidade de medida do consumo de medicamentos¹. Adicionalmente, a taxa de consumo de antibacterianos de forma global cresceu 39% (11,3 para 15,7 DDDs por 1000 habitantes/dia), no mesmo período¹. De acordo com estudo realizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) com dados de 2016, o Brasil possui a maior taxa de consumo de antibacterianos (22,8 DDDs por 1000 habitantes/dia) na região das Américas², caracterizada historicamente por ter um controle precário em relação a políticas de utilização destes medicamentos³.

Quanto aos perfil de consumo de antibacterianos conforme os grupos farmacológicos, de acordo com dados da OMS em 2016², o Brasil consome majoritariamente a classe dos beta lactâmicos (53%) com a classe dos macrolídeos (13%) em segundo lugar (Figura 1), o que não acontece quando

comparado ao perfil global de consumo dos grupos farmacológicos, no qual a classe das cefalosporinas (outros antibacterianos beta-lactâmicos) encontram-se em segundo lugar⁵.

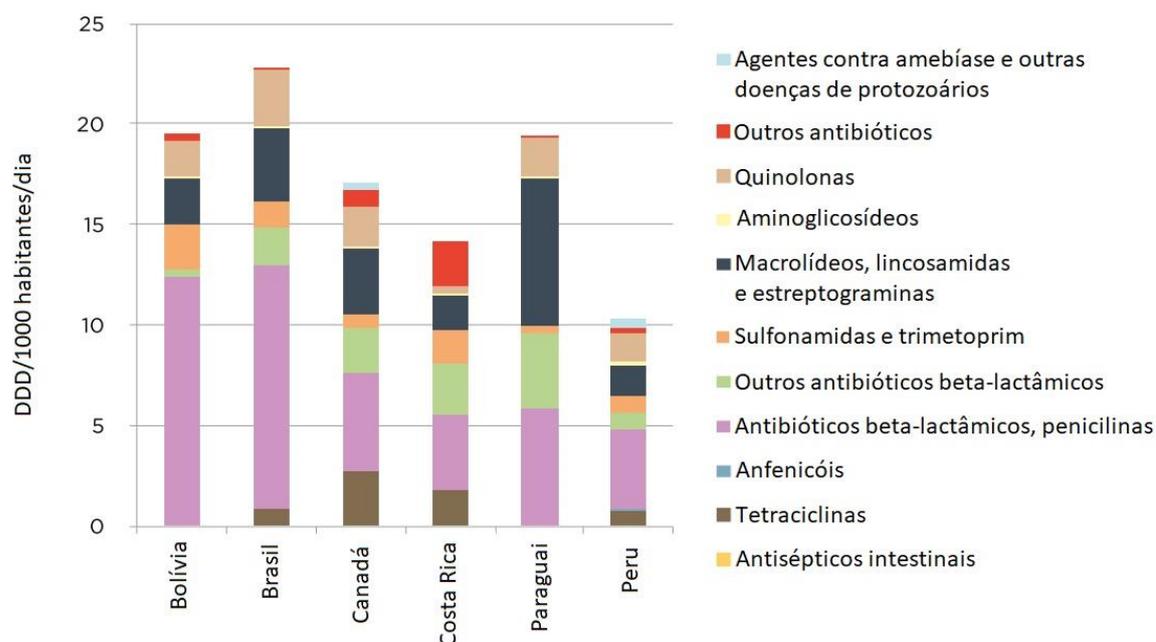


Figura 1. Consumo de antibacterianos (DDD por 1000 habitantes por dia) de acordo com grupos farmacológicos em seis países da região das Américas (2016).
Fonte: Adaptado de OMS (2018)².

1.2 Políticas para o controle do consumo de antibacterianos na América Latina

Na América Latina o Chile foi um dos países pioneiros no que diz respeito a políticas de controle para a dispensação de antibacterianos, sendo implementada em setembro de 1999⁶. Conseqüentemente, houve diminuição no uso de antibacterianos no país a curto prazo, porém dados recentes demonstram que o consumo destes medicamentos aumentou significativamente nos últimos anos, mantendo um platô de 10 DDDs por 1000 habitantes por dia⁷. Inspirados no Chile, outros países latino-americanos como Colômbia e Venezuela também focaram seus esforços em

políticas de controle de antibacterianos, efetivadas em 2005 e 2006, respectivamente⁶. Entretanto, é preciso considerar as diferenças das medidas de controle para cada país como, por exemplo, a área de vigência e especificidades para cada grupo terapêutico de antibacterianos⁸.

Similarmente ao México em 2010, o Brasil implementou sua medida de controle de antibacterianos tendo em vista o uso indiscriminado no país e em consonância com as recomendações da OMS para controle do uso destes medicamentos². A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou em 2010 a RDC n°44⁹, que dispõe sobre o controle de antibacterianos. No ano de 2011 essa RDC sofreu algumas alterações, havendo a revogação pela RDC n°20¹⁰, atualmente em vigência, e que refere-se ao controle da prescrição e dispensação de medicamentos classificados como antibacterianos, além da promoção do uso racional de medicamentos em farmácias privadas, onde existem maiores dificuldades no controle da utilização de antibacterianos quando comparado à área pública e hospitalar³. Em estudo com dados de vendas das farmácias privadas no Brasil, nos anos de 2007 e 2012, foi demonstrado que houve um aumento de 49,3% (5,7 para 8,5 DDDs por 1000 habitantes/dia) no consumo de antibacterianos no país⁶, porém é preciso considerar que os resultados referem-se somente ao setor privado e antibacterianos de uso sistêmico. Em outro estudo ecológico realizado no Estado de São Paulo, foi estimado o impacto da medida de controle de 2010, com dados de vendas de antibacterianos orais no setor privado. Foi observada uma pequena diferença no consumo destes medicamentos entre 2008 e 2012 (8,44 para 8,06 DDDs por 1000 habitantes/dia). Entretanto é preciso considerar que o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) foi estabelecido no Brasil em 2013¹¹. Este sistema informatizado permitiu o rastreamento de medicamentos sujeitos a controle especial como os antibacterianos tendo provável impacto na identificação do uso indiscriminado no país⁶.

Embora a RDC nº 20/2011 e o SNGPC sejam reconhecidos por farmacêuticos e profissionais ligados à saúde pública como medidas de vigilância sanitária imprescindíveis para aprimorar a qualidade da assistência à população³, ainda é preocupante o número elevado de prescrições de antibacterianos para grupos específicos, como por exemplo mulheres no período gestacional¹².

1.3 Consumo de antibacterianos no período gestacional

O uso racional de antibacterianos na gestação tem sido foco de discussões não somente no espectro da resistência bacteriana, mas também nos riscos imediatos à saúde da criança, além de efeitos em longo prazo nas mesmas¹³. As altas prevalências em países desenvolvidos tornaram a utilização de antibacterianos na gestação uma questão relevante em saúde pública⁴. Nos Estados Unidos, estima-se que 40% das gestantes tenham recebido antibacterianos até o momento do parto¹⁴. Em estudo realizado na França com dados de prescrição eletrônica de medicamentos na gestação, foi relatado que 42% dos neonatos foram expostos a antibacterianos *in utero*¹⁵. No Brasil, dados provenientes de estudo de coorte de nascimentos de 2015, na cidade de Pelotas¹⁶, demonstraram que os antibacterianos foram o terceiro grupo terapêutico mais utilizado pelas gestantes (20%) dentre os demais grupos de medicamentos, de acordo com a *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* (ATC) proposto pela OMS¹⁷. A prevalência do uso de antibacterianos na coorte de nascimentos de 2015 no período gestacional foi de 43,4% (dado não publicado).

Em revisão de literatura publicada no ano de 2019 foi ressaltado que, excluindo o ácido fólico, os antibacterianos foram os medicamentos mais prescritos, dentre os demais fármacos, durante o período da gestação¹⁸,

porém os estudos que embasaram essa conclusão foram realizados em países como Estados Unidos e Irlanda, não envolvendo países de baixa ou média renda. De acordo com revisão sistemática analisando padrões de prescrição de gestantes em países desenvolvidos, a maior variabilidade foi da classe dos antibacterianos, com amplitude de prevalências de 27% na Alemanha até 42% na França¹⁹. Em estudo realizado na França analisando taxas de prescrição de medicamentos para gestantes entre 2011 e 2014, a classe dos antibacterianos ficaram em 4º lugar (50,9%) dentre as classes mais prescritas, estando atrás dos antianêmicos (72,5%), analgésicos (72%) e fármacos para distúrbios gastro-intestinais (62%)²⁰. Os antibacterianos são prescritos de forma ubíqua majoritariamente para prevenção de infecção no neonato por *Streptococcus* do grupo B (EGB)²¹ e também de maneira profilática, com objetivo de reduzir a incidência de infecção materna pós-parto decorrente de cesárea¹⁴. Adicionalmente, antibacterianos podem ser prescritos neste período para tratamento de outros agravos na gestante como corioamnionite, ruptura prematura de membranas ovulares, pielonefrite e bacteriúria assintomática^{13,22,23}.

Em contrapartida, o uso inadequado de antibacterianos neste período pode ter consequências para a mãe e principalmente para o bebê¹³. A utilização destes medicamentos no período pré-natal pode ser responsável por alterações epigenéticas²⁴ e retardo do desenvolvimento fetal²⁵, uma vez que pelo menos 11 tipos de antibacterianos de amplo espectro, como penicilinas e tetraciclina, têm potencial de atravessar a barreira placentária²⁶. Desequilíbrios na microbiota da mãe podem ocorrer, influenciando a transferência da carga bacteriana para o bebê, tanto pelo canal vaginal quanto pela epiderme, durante o parto e em fases posteriores¹⁴. Adicionalmente, existe maior probabilidade de ocorrer sepse por outras bactérias tais como *Escherichia coli*, principalmente em nascidos pré-termo, nos quais as mães receberam antibacterianos para prevenção de infecção por EGB²⁷. Pequena

diversidade de bactérias tem sido encontrada em neonatos nascidos a termo e expostos a antibacterianos *in utero*, assim como baixos níveis dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, sendo estes as primeiras bactérias que colonizam o trato gastro-intestinal na infância e possíveis responsáveis por inicializar o sistema imunológico do indivíduo²⁸. A partir disso maiores investigações têm sido realizadas nos últimos anos sobre possíveis desfechos nas crianças decorrentes do uso de antibacterianos na gestação.

1.4 Desfechos investigados em crianças decorrentes da exposição aos antibacterianos intra-útero

Ao considerar as possíveis preocupações a respeito do uso seguro de antibacterianos na gestação em conjunto com a escassez de estudos prospectivos para avaliação de efeitos destes medicamentos em longo prazo¹⁴, além de inconsistência dos resultados encontrados na literatura para desfechos como desenvolvimento de chiado, asma, atopias e obesidade na primeira infância²⁶, mais evidências têm sido geradas sobre o tema nos últimos anos²⁸. No que diz respeito à obesidade, a possível disbiose na microbiota da criança provocada pelo uso de antibacterianos na gestação é de grande importância para a adipogênese e suscetibilidade à obesidade nas fases posteriores da vida²⁸, assim como estudos em modelos experimentais demonstraram potencial obesogênico de antibacterianos quando utilizados na gestação²⁹.

Em relação aos demais desfechos supracitados, os estudos são fundamentados na hipótese da higiene, descrita por Strachan³⁰ ao explicar as tendências do aumento das prevalências de doenças alérgicas na população. A exposição das crianças a micro-organismos têm um papel importante no desenvolvimento do sistema imunológico nos primeiros anos de vida, e a utilização de antibacterianos na gestação pode contribuir com um efeito

adverso no sistema imunológico resultando em doenças alérgicas nas crianças²⁸. Além disso, a utilização de antibacterianos pode trazer efeitos não somente *in útero*, mas também ter consequências em fases posteriores da vida³¹, sendo considerado um fator importante para a disbiose nas crianças (Figura 2).

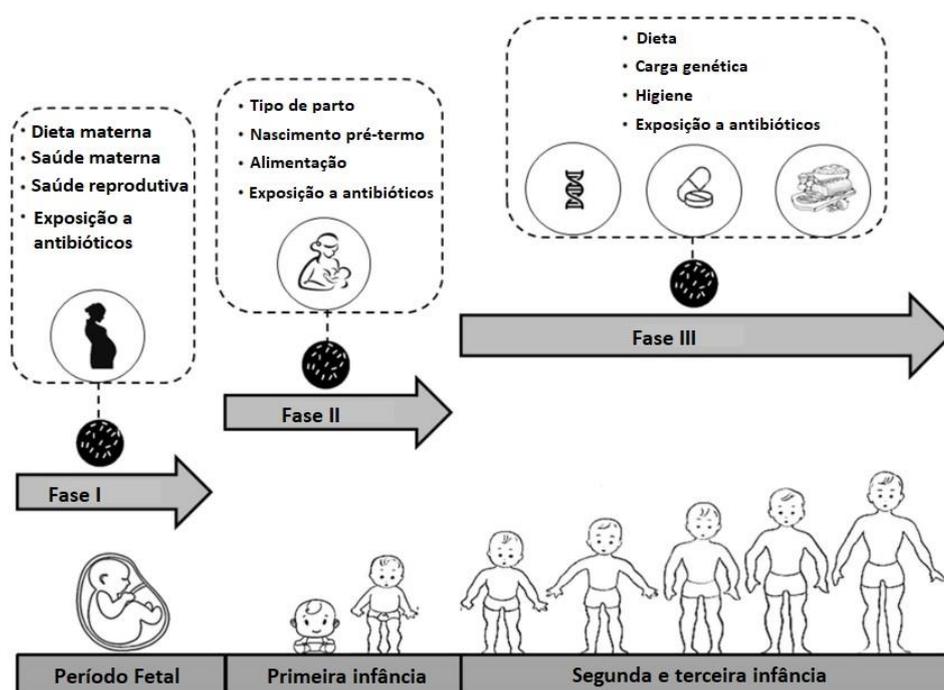


Figura 2. Panorama geral dos fatores que influenciam o microbioma nas diferentes etapas da vida da criança (período fetal, primeira infância, segunda e terceira infância). Adaptado de: Kumbhare et al. (2019)²⁷.

1.4.1 Uso de antibacterianos na gestação e associação com asma na primeira infância

Deste modo, evidências têm sido geradas para investigar a associação do uso de antibacterianos na gestação e asma na infância. Em estudo recente (2020) realizado por Turi e colaboradores³² foi encontrada Razão de Odds ajustada para asma na infância de 1,23 (IC_{95%} 1,18;1,28) para filhos de mães que fizeram uso de antibacterianos no período pré-natal. Adicionalmente, houve

efeito dose-resposta entre o número de doses de antibacterianos no pré-natal e a probabilidade de desenvolvimento de asma na primeira infância ressaltando a preocupação com exposição cumulativa neste período.

Em meta-análise publicado por Bai e colaboradores (2019)³³ os resultados de RO agrupados ajustado para fatores como histórico de alergia a antibacterianos e propensão materna a infecções, demonstraram comportamento de dose resposta de forma não significativa. Adicionalmente, os resultados de RO agrupados foram diferentes de acordo com trimestres de exposição e com a operacionalização de asma na infância, seja através de questionários padronizados ou diagnóstico médico.

Por outro lado, meta-análises publicadas por Zhao e colaboradores (2015)³⁴ e Bai e colaboradores (2019)³³ ressaltam que as diferentes estruturas de fatores de confusão entre os estudos podem ter um papel importante na magnitude da associação entre o uso de antibacterianos no pré-natal e o risco de chiado ou asma nos filhos, o que pode justificar uma parte das inconsistências entre os resultados encontrados na literatura.

2. Revisão Bibliográfica

Foi realizada a revisão de literatura nas bases de dados PubMed (MEDLINE) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sem limite de data ou idioma, utilizando descritores relacionados ao período de exposição (Quadro 1), sobre o uso de antibacterianos no período gestacional. Após, os resultados foram importados para o *software* Mendeley[®] em duas bibliotecas distintas. No próximo passo, foram utilizadas palavras-chave relacionadas às prevalências de utilização de antibacterianos no período de gestação (filtro 1) ao desfecho de asma na primeira infância (filtro 2), retornando na busca artigos com estas palavras no título e/ou resumo dos artigos na base PubMed

(Figura 3) e BVS (Figura 4). Na sequência foi realizada a seleção por títulos dentre todos os artigos resultantes desta busca. Além disso, outras estratégias de busca foram adotadas como revisão de referências dos principais artigos encontrados sobre o tema, sendo também incluídos na revisão de literatura. A última atualização desta revisão aconteceu no dia 10 de agosto de 2020.

Quadro 1. Descrição da busca bibliográfica.

Tópico	Descritores	Base de dados	Número de artigos
Uso de antibacterianos na gestação	“ <i>anti-infective agents</i> ” AND “ <i>pregnancy</i> ”	PubMed	16.635
		BVS	9.610

A busca de estudos foi limitada somente para estudos em humanos, com limite de idade para infância. Os artigos de revisão sistemática e meta-análise encontrados, assim como estudos fora da temática, encaixaram-se nos critérios de exclusão. Deste modo, no resultado em conjunto das duas bases de dados, foram lidos na íntegra 11 artigos para as prevalências do uso de antibacterianos na gestação e 29 artigos para o desfecho de asma, totalizando 40 artigos.

2.1 Caracterização dos artigos revisados

2.1.1 Estudos sobre exposição aos antibacterianos na gestação

Quanto aos estudos que relataram as prevalências do uso de antibacterianos na gestação (Quadro 2), a maioria (N=9) foram realizados com dados de estudos longitudinais, sendo o restante (N=2) de caráter transversal. Quanto ao local, a maior parte foi realizado na Dinamarca (N=3)

e Estados Unidos (N=2), sendo o restante um estudo executado nos seguintes países: Holanda, Itália, Taiwan e Canadá, além de um estudo realizado no Reino Unido e um estudo multicêntrico.

Houve variabilidade nas definições operacionais do uso de antibacterianos nos estudos encontrados. A maioria dos estudos (N=7) coletaram a informação a partir de dados secundários de prontuários eletrônicos e, dentre estes, seis possuíam informações completas sobre uso de antibacterianos em toda a gestação e estratificado por trimestres. O restante dos estudos compreendeu a coleta da informação através de questionários (N=4), sendo um destes por inquérito telefônico durante o período gestacional.

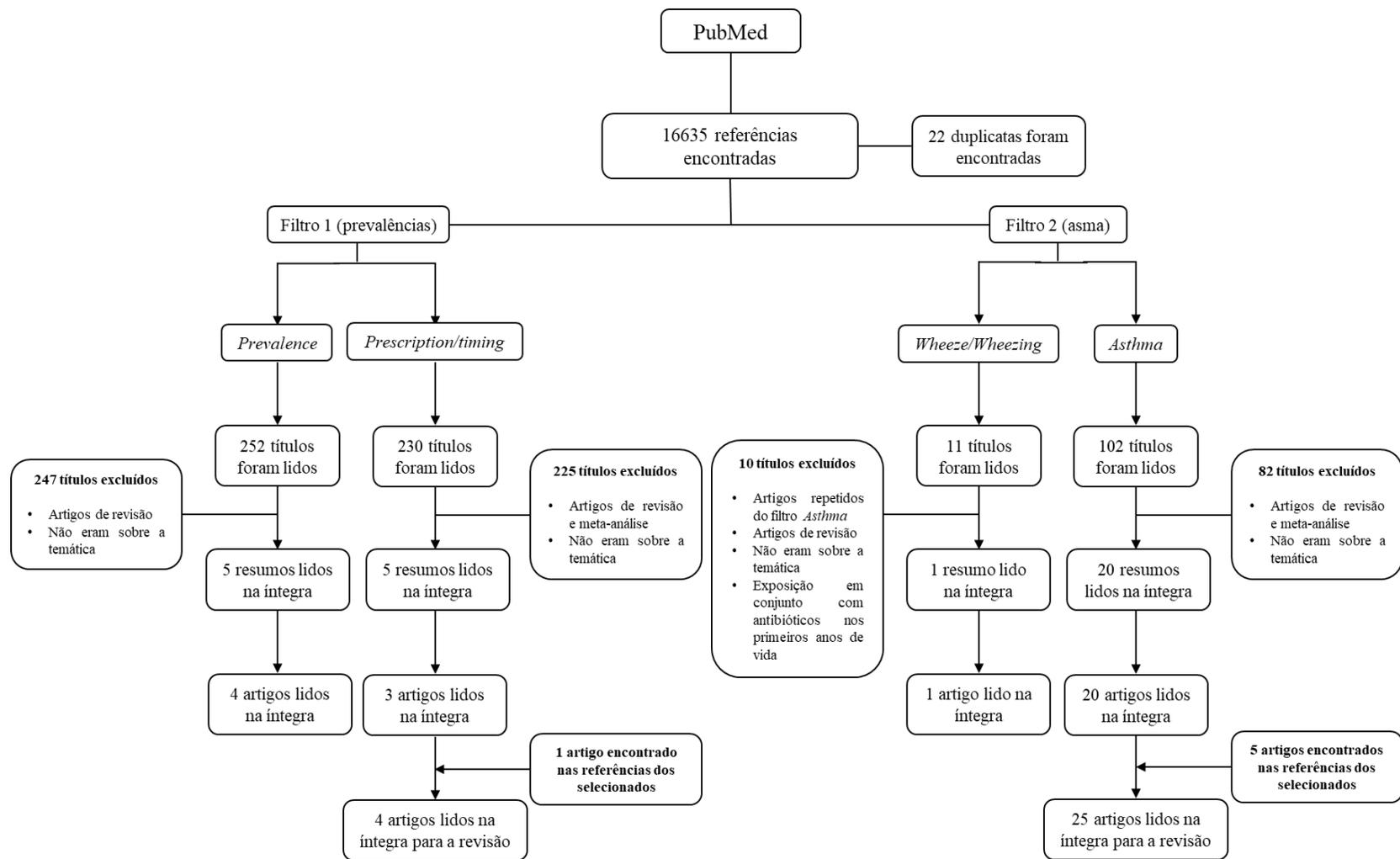


Figura 3. Fluxograma de revisão de literatura na base de dados PubMed.

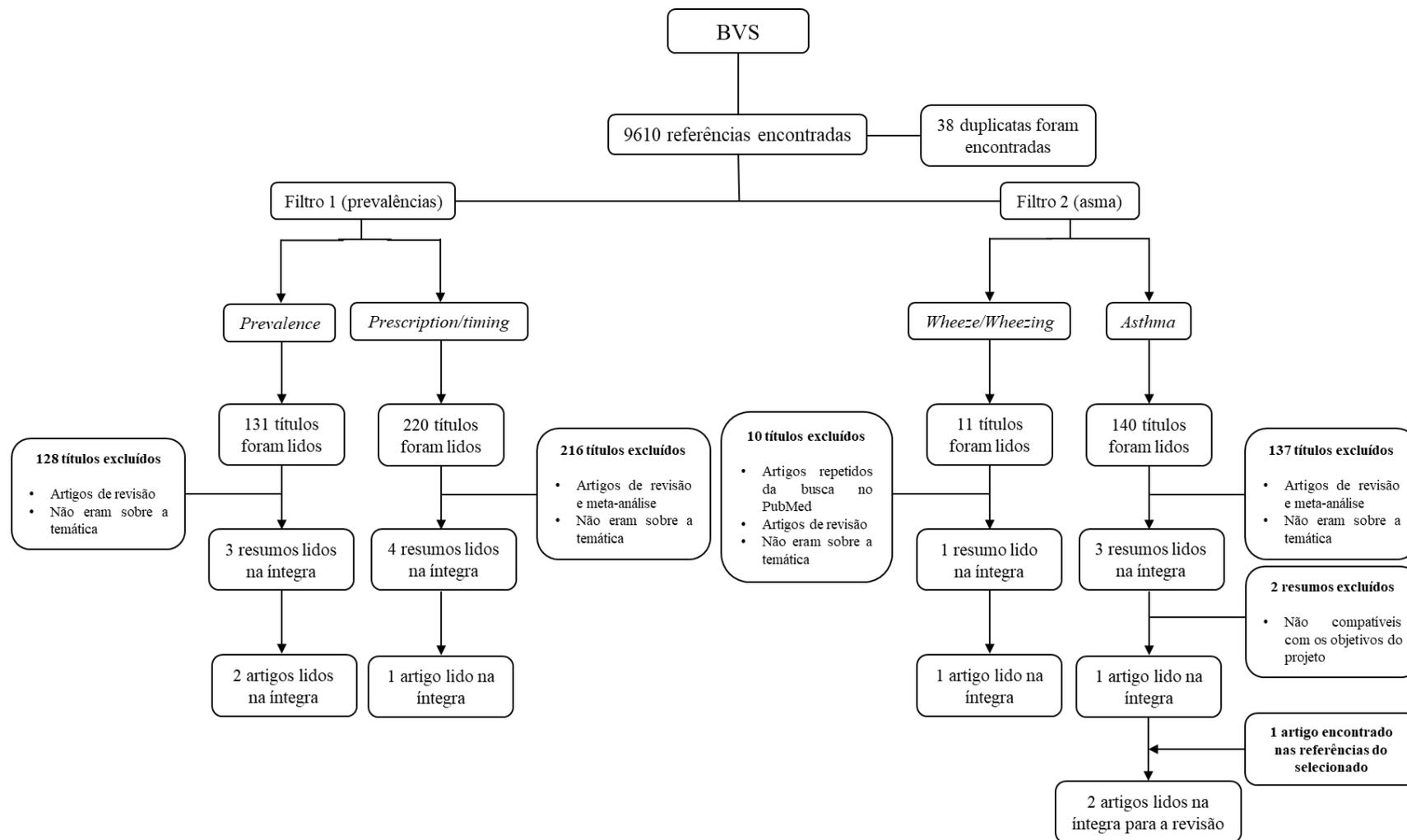


Figura 4. Fluxograma de revisão de literatura na base de dados BVS.

2.1.2 Estudos sobre exposição a antibacterianos na gestação e asma

A maioria dos 29 artigos (Quadro 3) selecionados para a revisão com desfechos relacionados à asma consistem em estudos longitudinais (N=22), um estudo de caso-controle aninhado à coorte e o restante foram de casos-controle (N=6). Em relação à localização, todos estudos foram realizados majoritariamente nos Estados Unidos (N=4) e em países nórdicos como Suécia (N=4) e Dinamarca (N=3). Quanto ao tipo de informação sobre a exposição aos antibacterianos na gestação, a maioria dos estudos utilizou dados secundários, provenientes de registros nacionais ou hospitalares, assim como bases de prescrição, mesmo com característica longitudinal. (N=19). Dentre aqueles que utilizaram questionários para coleta de dados sobre a utilização de antibacterianos no período gestacional (N=10), a maior parte destes foi de estudos de delineamento longitudinal (N=8).

Dentre os estudos, a maioria definiu asma nas crianças a partir do critério de uso de medicamentos para o tratamento da asma (N=12). Outros utilizaram o diagnóstico de asma nas crianças como definição operacional (N=10), mais de um critério tais como uso de medicamentos para tratar asma e diagnóstico de asma (N=3) e chiado na criança através de relato materno (N=4).

2.2 Resumo dos principais resultados da revisão bibliográfica

O resumo dos artigos encontrados na pesquisa bibliográfica estão presentes no Quadro 2 e Quadro 3. A amplitude de prevalência do uso de pelo menos um antibacteriano no período da gestação variou entre 14% e 43%^{32,35-44}. Em relação aos trimestres de gestação, as amplitudes foram de 6,5% até 37,8% para o primeiro trimestre^{32,35,37,41,42,45,46}, 10,6% até 33% para

o segundo trimestre^{32,35,37,39,41,42,46} e 6,4% até 33% no terceiro trimestre^{32,35,37,39,41,42,45-48}.

De forma geral, os artigos que investigaram desfechos como asma e chiado apresentaram resultados inconsistentes. Com relação à primeira, grande parte dos estudos (N=19) encontraram associações significativas do uso de antibacterianos na gestação e desenvolvimento de asma nas crianças, com diferentes magnitudes de efeito^{20,30, 37-39,45-49,50-58}, cinco trabalhos não encontraram associação^{43, 62-65} e um relatou resultado inverso, de maneira protetiva⁴¹. Já para artigos que avaliaram a possível associação do uso de antibacterianos na gestação e desenvolvimento de chiado em crianças, três encontraram resultados significativos^{35,45,66} e apenas um não encontrou associação³⁶.

As variáveis de ajuste utilizadas nos estudos que investigaram a associação de uso de antibacterianos na gestação com asma na infância também são passíveis de discussão. Dentre os trabalhos, as variáveis de ajuste mais utilizadas foram idade gestacional, idade materna no momento do parto, nível educacional da mãe, tabagismo materno na gestação, número de irmãos, histórico de asma materna, peso ao nascer e sexo da criança. Poucos estudos incluídos na revisão ajustaram para fatores de confusão como presença de animais na residência, histórico familiar de alergias, propensão materna a infecções (ou número de infecções na gravidez), uso de paracetamol na gestação, assim como histórico materno de alergia a medicamentos. Por outro lado, é necessário considerar que as variáveis pós parto tais como sexo da criança, peso ao nascer, tipo de parto, amamentação exclusiva, uso de antibacterianos pela criança na infância e tipo de dieta da criança podem ter efeito como mediadores na associação a ser investigada e, deste modo, estariam enviesando os resultados uma vez que estão localizadas no caminho entre a exposição e o desfecho a serem investigados.

É importante ressaltar a heterogeneidade entre os trabalhos com relação à definição operacional do uso de antibacterianos na gestação e também ao desfecho de asma. No primeiro, alguns estudos apresentam as análises separadamente por trimestre e/ou tipo de antibacteriano o que torna difícil a comparabilidade com aqueles que mediram somente o uso de qualquer antibacteriano, independente de classe farmacológica ou trimestre, durante a gestação. Em relação ao segundo, houve variabilidade nos critérios para definição de asma nas crianças, podendo ser por relato materno de chiado, uso de medicamento para o tratamento de asma e outros utilizando o diagnóstico médico de asma.

Deste modo, os estudos que avaliaram a associação entre o uso de antibacterianos na gestação e desenvolvimento de asma na infância utilizaram diferentes estruturas de fatores de confusão. Adicionalmente, grande parte dos estudos são de característica retrospectiva com dados secundários, que podem ser passíveis de erro de informação, e poucos estratificaram a análise por trimestre, o que seria importante para identificação de um período crítico de exposição.

Quadro 2. Descrição dos principais estudos com prevalências do uso de antibacterianos no período da gestação.

Autor(ano)	Local/ Delineamento	Amostra/Tipo de informação	Definição operacional do uso de antibacterianos na gestação	Principais resultados
Jędrychowski et al. (2006) ³⁵	Polônia/ Longitudinal	Coorte de nascidos vivos entre novembro de 2000 e setembro de 2002 (N=102)/ Questionário	Tipo e trimestre de antibacterianos utilizados durante a gestação, tempo de duração da farmacoterapia do antibacteriano	33% das gestantes utilizaram pelo menos um antibacteriano no período gestacional. Quanto aos trimestres, as frequências foram 11% para o primeiro, 17% para o segundo e 13% para o terceiro.
Petersen et al. (2010) ⁴⁴	Reino Unido/ Longitudinal	59260 gestantes que tiveram parto entre 1992 e 2007/ Dados provenientes de rede de saúde primária do Reino Unido	Categorizados de acordo com o <i>British National Formulary</i> (BNF) 54. Foram incluídos somente antibacterianos orais.	A prevalência de pelo menos uma prescrição de antibacteriano oral durante a gestação foi de 14%. A classe dos antibacterianos mais prescrita foi de penicilinas de amplo espectro (48%) dentre as classes terapêuticas.
Dom et al. (2010) ³⁶	Bélgica/ Longitudinal	Dados de coorte de nascimentos PIPO, entre 1997 e 2001, de 1072 gestantes/ Dados de questionário aplicados na mãe	Uso materno de antibacterianos questionado aos 5 meses de gestação em visita domiciliar	20% das gestantes fizeram uso de pelo menos um antibacteriano na gestação.
Stensballe et al. (2013) ⁴⁷	Dinamarca/ Longitudinal	Dados de coorte 30675 gestantes entre 1997 e 2003/ dados de registros médicos nacionais	Uso materno de antibacterianos durante o terceiro trimestre de gestação a partir de dados hospitalares	15,3% das gestantes fizeram uso de pelo menos um antibacteriano no terceiro trimestre de gestação.

Continuação. Quadro 2. Descrição dos principais estudos com prevalências do uso de antibacterianos no período da gestação.

Autor(ano)	Local/ Delineamento	Amostra/Tipo de informação	Definição operacional do uso de antibacterianos na gestação	Principais resultados
De Jonge et al. (2014) ⁶⁷	Holanda/ Transversal	14949 gestantes que tiveram parto entre 1° de janeiro de 1994 e 31 de dezembro de 2009/ Dados de prescrições de farmácias comunitárias	Definido de acordo com prescrições de antibacterianos dispensados em farmácias comunitárias, estratificado por trimestres. A taxa de prescrição foi calculada como a dispensação para cada 100 gestantes. Os antibacterianos também foram classificados de acordo com a ATC.	A prevalência de pelo menos uma prescrição de qualquer antibacteriano durante a gestação foi de 20,8%. Dentre os grupos terapêuticos, os beta-lactâmicos e penicilinas foram os mais prescritos durante a gestação, com taxas de prescrição de 4% para o primeiro trimestre, 6% para o segundo e 8% para o terceiro trimestre de gestação.
Valent et al. (2014) ⁶⁸	Itália/ Longitudinal	9196 gestantes que tiveram parto no ano de 2011 em hospitais públicos ou privados da região / Dados de prescrições da região	Definido de acordo com prescrições farmacêuticas no período de gestação, estratificado por trimestres. Os antibacterianos também foram classificados de acordo com a ATC.	A prevalência de pelo menos uma prescrição de qualquer antibacteriano sistêmico na gestação foi de 24,8%. As prevalências de uso para cada trimestre foram de 7,5% para o primeiro, 11,3% e 10,8% para o segundo e terceiro, respectivamente. A classe dos antibacterianos mais prescrita foi de penicilinas de amplo espectro.
Stokholm et al. (2014) ⁶⁹	Dinamarca/ Longitudinal	910301 gestantes entre 1997 e 2010/ dados secundários de registros nacionais	Definido a partir de dados eletrônicos provenientes de prescrições, estratificado por trimestres.	A prevalência do uso de pelo menos um antibacteriano durante a gestação foi de 32%. As prevalências para cada trimestre foram de 13%, 16% e 14% para o primeiro, segundo e terceiro trimestre, respectivamente.

Continuação. Quadro 2. Descrição dos principais estudos com prevalências do uso de antibacterianos no período da gestação.

Autor(ano)	Local/ Delineamento	Amostra/Tipo de informação	Definição operacional do uso de antibacterianos na gestação	Principais resultados
Broe et al. (2014) ⁷⁰	Dinamarca/ Longitudinal	172550 gestantes que tiveram parto no período entre 2000 e 2010/ Dados de registros nacionais	Definido a partir de prescrições de antibacterianos dispensados de farmácias privadas do país, estratificado por trimestres. Os antibacterianos também foram classificados de acordo com a ATC.	A prevalência de pelo menos uma prescrição de antibacterianos durante a gestação foi de 33,4%. As prevalências de uso para cada trimestre foram de 12,9% para o primeiro, 14,7% e 15% para o segundo e terceiro, respectivamente.
Lee et al. (2015) ⁴⁶	Taiwan/ Transversal	19464 gestantes que tiveram parto no ano de 2010/ Dados de um estudo de coorte nacional	Definido a partir de prescrições de antibacterianos a nível ambulatorial, estratificado por trimestres.	A prevalência de pelo menos uma prescrição de antibacterianos durante a gestação foi de 37,8%. As prevalências de uso de acordo com trimestres foram de 37,8%, 33% e 29% para o primeiro, segundo e terceiro, respectivamente. A classe dos antibacterianos mais prescrita foi de penicilinas de amplo espectro (33%) dentre as classes terapêuticas.
Chu et al. (2015) ³⁹	Estados Unidos/ Longitudinal	39907 gestantes que tiveram parto entre 1959 e 1965/ dados secundários de registros nacionais	Uso materno de antibacterianos durante a gestação (pelo menos 1 dose durante 4 semanas) separado por trimestres	A prevalência do uso de pelo menos um antibacteriano durante a gestação foi de 26,4%. As prevalências para cada trimestre foram de 12,8% e 12,9% para o segundo e terceiro trimestre, respectivamente.

Continuação. Quadro 2. Descrição dos principais estudos com prevalências do uso de antibacterianos no período da gestação.

Autor(ano)	Local/ Delineamento	Amostra/Tipo de informação	Definição operacional do uso de antibacterianos na gestação	Principais resultados
Mueller et al. (2016) ²⁵	Estados Unidos/ Longitudinal	2341 gestantes da coorte <i>Project Viva</i> / Dados primários da coorte	Definido a partir de dados eletrônicos provenientes de prescrições, estratificado por trimestres.	A prevalência do uso de pelo menos um antibacteriano durante a gestação foi de 30,2%. As prevalências para cada trimestre foram de 14,3%, 11,6% e 7,9% para o primeiro, segundo e terceiro trimestre, respectivamente. A classe mais prescrita de antibacterianos foi de penicilinas de amplo espectro (39%) dentre as classes terapêuticas.
Timm et al. (2017) ⁷¹	Dinamarca/ Longitudinal	62560 gestantes do <i>Danish National Birth Cohort</i> / Dados do estudo de coorte	Definido a partir de questionamento sobre o uso de antibacterianos pelas gestantes, a partir de entrevistas telefônicas em cada trimestre de gestação.	A prevalência do uso de antibacterianos no primeiro e segundo trimestre de gestação foi de 18,3%. Já a prevalência para o terceiro foi de 4,3%.
Fossum et al. (2018) ⁴¹	Noruega/ Longitudinal	7747 mães, período não relatado/dados secundários de registros nacionais	Uso de antibacterianos durante a gestação, por trimestres, a partir de dados secundários de prescrições.	A prevalência do uso de pelo menos um antibacteriano durante a gestação foi de 25%. As prevalências para cada trimestre foram de 6,6%, 10,6% e 14,7% para o primeiro, segundo e terceiro trimestre, respectivamente.
Loewen et al. (2018) ⁴²	Canadá /Longitudinal	213661 mães e filhos nascidos entre 1996 e 2012/dados secundários de registros nacionais	Uso de antibacterianos durante a gestação e estratificado por tipo, de acordo com a ATC, dose e trimestres a partir de dados secundários de prescrições de antibacterianos.	36,8% das gestantes utilizaram antibacterianos durante toda a gestação. Em relação aos trimestres, 16,2% usaram no primeiro trimestre, 18,4% e 14,7% para o segundo e terceiro, respectivamente. Dentre os grupos terapêuticos, os beta-lactâmicos e penicilinas foram os mais prescritos (24,6%) durante a gestação.

Continuação. Quadro 2. Descrição dos principais estudos com prevalências do uso de antibacterianos no período da gestação.

Autor(ano)	Local/ Delineamento	Amostra/Tipo de informação	Definição operacional do uso de antibacterianos na gestação	Principais resultados
Cassidy- Bushrow et al. (2018) ⁴⁸	Estados Unidos/ Longitudinal	524 gestantes da coorte de nascimentos <i>Wayne County Health, Environment, Allergy and Asthma Longitudinal Study</i> entre 2003 e 2007/ Dados do estudo de coorte	Definido como uso de qualquer antibacteriano sistêmico no período da gestação, estratificado por trimestres.	5,6% das gestantes utilizaram pelo menos um antibacteriano sistêmico durante a gestação. Quanto aos trimestres, 19,8% relatou uso no primeiro, 11,6% no segundo e 33% no terceiro.
Metzler et al. (2019) ⁴³	Áustria, Finlândia, França, Alemanha e Suiça/ Longitudinal	1133 gestantes, entre janeiro de 2002 a outubro de 2005/dados de questionários	Uso de antibacterianos durante a gestação no terceiro trimestre a partir de questionários aplicados aos 2 meses de idade	A prevalência de pelo menos uma prescrição de qualquer antibacteriano durante a gestação foi de 26,7%.
Turi et al. (2020) ³²	Estados Unidos/ Longitudinal	84314 pares de mães e filhos nascidos entre 1995 e 2003/dados secundários de registros nacionais	Uso de antibacterianos durante a gestação por tipo, dose e trimestre a partir de dados secundários de prescrições	43% das gestantes utilizaram pelo menos um antibacteriano sistêmico durante a gestação. Quanto aos trimestres, 18% relatou uso no primeiro, 18% no segundo e 21% no terceiro.

Quadro 3. Descrição dos principais estudos sobre uso de antibacterianos na gestação e desenvolvimento de asma e chiado em crianças.

Autor(ano)	Local/ Delineamento	Amostra/Tipo de informação	Definição da exposição	Definição do desfecho	Variáveis de ajuste	Principais resultados
Benn et al. (2002) ⁵⁸	Dinamarca/ Longitudinal	Dados de crianças e mães (N=3003 e N=2927) com 18 anos ou mais, entre novembro de 1992 a dezembro de 1994/ Questionários	Uso de qualquer antibacteriano (nas duas últimas semanas e durante a gravidez), coletado na 30ª semana e no parto	Utilização de fármacos anti-asma com idade entre 0-3 e entre 4-5 anos	Baixa idade gestacional (<37 semanas), idade materna, nível educacional materno e doenças alérgicas materna (ajuste 1) e amamentação (ajuste 2)	O uso de antibacterianos na gestação foi associado à utilização de medicamentos anti-asma pela criança entre 4-5 anos na análise com ajuste 1 [OR=1,7 (IC95% 1,1;2,6)] e ajuste 2 [OR=1,8 (IC95% 1,0;3,1)].
Mckeever et al. (2002) ⁵⁹	Reino Unido/ Longitudinal	Coorte de nascidos vivos entre 1988 e 1999 (N=24690)/ Prontuários clínicos eletrônicos	Antibacterianos prescritos durante a gravidez em cinco categorias, <i>timing</i> dos antibacterianos por trimestre e exposição paterna à antibacterianos durante o período de gravidez	Diagnóstico médico de asma, chiado ou chiado/asma após 2 anos de idade	Idade materna, tabagismo materno, número de irmãos mais velhos, ano de nascimento, doenças alérgicas materna e comportamento da criança na consulta	Um terço das mães tiveram pelo menos uma prescrição de antibacterianos durante a gestação. Evidência de efeito dose resposta para asma, chiado e chiado/asma na análise ajustada. O efeito não teve relação com o tipo de antibacteriano ou <i>timing</i> de prescrição dos antibacterianos. Uso paterno de antibacterianos não esteve associado com o desfecho.

Continuação. Quadro 3. Descrição dos principais estudos sobre uso de antibacterianos na gestação e desenvolvimento de asma e chiado em crianças.

Autor(ano)	Local/ Delineamento	Amostra/Tipo de informação	Definição da exposição	Definição do desfecho	Variáveis de ajuste	Principais resultados
Calvani et al. (2004) ⁶²	Itália/ Caso-controle	338 crianças com asma e 467 controles, com idade maior que 3 anos, entre setembro de 2001 e março de 2002/ Questionário	Episódios de febre, gripe, uso de antibacterianos e uso de salicilatos durante a gestação	Histórico de três ou mais episódios de chiado e com uso de fármacos agonistas beta-2 ou com diagnóstico médico de asma (ou ambos). Classificação em asma tópica ou não tópica	Idade gestacional (≤ 36 semanas ou mais), idade materna, nível educacional materno, tabagismo dos pais durante a gestação, ordem de nascimento, tipo de parto, peso ao nascer, asma e rinite dos pais	Uso de antibacterianos foi mais frequente em mães de crianças asmáticas do que para seus respectivos controles, porém sem significância estatística [OR _a : 1.65 (IC95% 0.92;2.93), p=0.08].
Jędrychowski et al. (2006) ³⁵	Polônia/ Longitudinal	Coorte de nascidos vivos entre novembro de 2000 e setembro de 2002 (N=102)/ Questionário	Tipo e trimestre de antibacterianos utilizados durante a gestação, tempo de duração da farmacoterapia do antibacteriano	Chiado nos últimos três meses (de forma trimestral até completar um ano de idade) e chiado persistente	Idade e nível educacional materno, sexo, doença alérgica materna, número de infecções respiratórias, tabagismo materno	Tratamento com antibacterianos >5 dias no pré-natal foi maior em crianças que apresentaram chiado (p=0.036). Houve associação entre chiado persistente e a duração da antibioticoterapia (p=0.046). O RR para chiado persistente aumentou conforme o aumento da duração da antibioticoterapia, com significância estatística.

Continuação. Quadro 3. Descrição dos principais estudos sobre uso de antibacterianos na gestação e desenvolvimento de asma e chiado em crianças.

Autor(ano)	Local/ Delineamento	Amostra/Tipo de informação	Definição da exposição	Definição do desfecho	Variáveis de ajuste	Principais resultados
Martel et al. (2009) ⁶⁰	Canadá/ Caso-controle	5226 crianças (até 2 anos) com diagnóstico de asma e 104520 controles da cidade de Quebec, entre 1990 e 2002/ Dados hospitalares e questionário	Fatores de risco maternos como número médio de prescrições de antibacterianos, por mês, durante a gestação. Fatores de risco paternos e da infância	Diagnóstico médico de asma, pelo menos uma vez e prescrição de medicamento anti-asma até 2 anos de idade	Características da criança e da mãe, variáveis relacionadas a gestação e a saúde da mãe	O número médio de prescrições de antibacterianos foi significativamente associado com maior chance de asma na infância [OR _a : 1.15 (IC95% 1.03;1.29)].
Dom et al. (2010) ³⁶	Bélgica/ Longitudinal	Dados de coorte de nascimentos PIPO, entre 1997 e 2001, sobre fatores perinatais na ocorrência de asma e alergias, 1128 crianças (até 4 anos) com pelo menos 2 episódios de chiado/ Dados de questionário aplicados na mãe	Uso materno de antibacterianos questionado aos 5 meses de gestação em visita domiciliar	Chiado recorrente (pelo menos duas vezes) reportado pelos pais, de forma semestral até 4 anos	Histórico familiar de alergias, nível educacional dos pais, contato dos filhos com animais, tabagismo ativo ou passivo na gestação, peso ao nascer, idade gestacional, amamentação e número de irmãos mais velhos	O uso de antibacterianos no pré-natal foi associado com maior chance de eczema [OR _a =1,82 (IC95% 1,14;2,92)] mas não com chiado recorrente [OR _a =1,29 (IC95% 0,80;2,09)].

Continuação. Quadro 3. Descrição dos principais estudos sobre uso de antibacterianos na gestação e desenvolvimento de asma e chiado em crianças.

Autor(ano)	Local/ Delineamento	Amostra/Tipo de informação	Definição da exposição	Definição do desfecho	Variáveis de ajuste	Principais resultados
Stensballe et al. (2013) ⁴⁷	Dinamarca/ Longitudinal	Dados de coorte de nascimentos de Copenhagen, 30675 crianças (até 5 anos), entre 1997 e 2003/ dados secundários de registros médicos nacionais	Uso materno de antibacterianos durante a gestação a partir de dados hospitalares	Pelo menos uma prescrição de medicamento anti-asma	número de irmãos, asma paterna, idade no parto, alergias materna, tabagismo materno, álcool na gestação, uso de paracetamol, atividade física na gestação, nível socioeconômico, tipo de parto, idade gestacional, peso ao nascer, idade, sexo, amamentação, leite na dieta da criança, creche e sazonalidade da asma	Uso materno de antibacterianos na gestação foi associado com risco de asma nas crianças [HR= 1,98 (IC95% 1,08;3,63)]. Em relação as mães que utilizaram antibacterianos para infecções não respiratórias no segundo trimestre de gestação houve associação com o risco de asma nas crianças [HR=1,28 (IC95% 1,10;1,49)]. No terceiro trimestre, o risco de asma nas crianças foi maior para mães que usaram qualquer antibacteriano [HR=1,46 (IC95% 1,10;1,93)].

Continuação. Quadro 3. Descrição dos principais estudos sobre uso de antibacterianos na gestação e desenvolvimento de asma e chiado em crianças.

Autor(ano)	Local/ Delineamento	Amostra/Tipo de informação	Definição da exposição	Definição do desfecho	Variáveis de ajuste	Principais resultados
Källén et al. (2013) ⁶¹	Suécia/ Longitudinal	43127 crianças (até 2 anos) nascidas entre 1999 e 2007/ Dados nacionais hospitalares, prescrições	Uso materno de antibacterianos durante a gestação a partir de dados hospitalares	Pelo menos cinco prescrições de medicamento anti-asma	Idade gestacional, idade materna, paridade, tabagismo materno na gestação e índice de massa corporal	O uso de antibacterianos durante o segundo e terceiro trimestre de gestação foram associados com maior chance [RO=1,27 (IC95% 1,20;1,33)] de asma nos filhos. Após exclusão das mães que fizeram uso de antibacterianos contra infecções respiratórias a associação manteve-se, porém em menor magnitude [RO=1,10 (IC95% 1,02;1,19)].
Collier et al. (2013) ⁶³	Inglaterra/ Longitudinal	Coorte prospectiva com 1420 mães e crianças, entre abril de 1997 e junho de 2000/ Dados hospitalares e questionário	Uso materno de antibacterianos durante a gestação a partir de questionário	Diagnóstico de asma até os 6 anos de idade relatado pela mãe	Nível socioeconômico, asma materna, diabetes gestacional, peso ao nascer, presença de insetos na casa e tabagismo materno durante a gestação	O uso de qualquer antibacteriano na gestação foi associado com o desenvolvimento de asma [RO= 1,34 (IC95% 1,01;1,81)] porém após ajuste para variáveis associadas por seleção <i>stepwise</i> a associação desapareceu [RO _a = 1,28 (IC95% 0,87;1,67)].

Continuação. Quadro 3. Descrição dos principais estudos sobre uso de antibacterianos na gestação e desenvolvimento de asma e chiado em crianças.

Autor(ano)	Local/ Delineamento	Amostra/Tipo de informação	Definição da exposição	Definição do desfecho	Variáveis de ajuste	Principais resultados
Stokholm et al. (2014) ³⁷	Dinamarca/ Longitudinal	910301 crianças nascidas entre 1997 e 2010/ dados secundários de registros nacionais	Uso materno de antibacterianos nos períodos pré- gestacional, durante a gestação e após a gestação	Uso recorrente de medicamentos anti-asma e atendimento ambulatorial para asma	Idade gestacional, idade materna, sexo da criança, data de nascimento, peso ao nascer, paridade, tabagismo materno durante a gestação, tipo de parto	O uso materno de antibacterianos na gestação foi associado com maior risco de atendimento ambulatorial para asma [IRR=1,22 (IC95% 1,18;1,26)] e uso de medicamentos anti asma [IRR= 1,18 (IC95% 1,15;1,20)] nas crianças.
Örtqvist et al. (2014) ⁴⁹	Suécia/ Longitudinal	493785 crianças nascidas entre julho de 2005 e dezembro de 2010/dados secundários de registros nacionais	Uso materno de antibacterianos na gestação, por tipo, a partir de dados secundários de registros de prescrições	Diagnóstico de asma ou prescrição de pelo menos dois fármacos anti- asma	sexo, peso ao nascer, idade gestacional, tipo de parto, tabagismo materno, idade materna no parto, paridade, situação familiar, país de origem da mãe, nível educacional, asma materna	Na análise ajustada, houve associação do uso de qualquer antibacteriano na gestação com asma nas crianças [HR= 1,28 (IC95% 1,25;1,32)] porém a associação não se manteve na análise de <i>siblings</i> . Ainda, houve associação do uso de qualquer antibacteriano no primeiro [HR= 1,29 (IC95% 1,23;1,34)], segundo [HR= 1,30 (IC95% 1,25;1,35)] e terceiro [HR= 1,26 (IC95% 1,21;1,31)] trimestres com asma nas crianças.

Continuação. Quadro 3. Descrição dos principais estudos sobre uso de antibacterianos na gestação e desenvolvimento de asma e chiado em crianças.

Autor(ano)	Local/ Delineamento	Amostra/Tipo de informação	Definição da exposição	Definição do desfecho	Variáveis de ajuste	Principais resultados
Metsälä et al. (2015) ⁵⁰	Finlândia/ Caso-controle aninhado a Coorte	6690 pares de crianças casos e controles, nascidos entre janeiro de 1996 e abril de 2004/dados secundários de registros nacionais	Uso materno de antibacterianos durante a gestação a partir de dados secundários de compras de antibacterianos durante o período.	Uso de medicamentos anti-asma e diagnóstico de asma	Idade materna, histórico de asma, tabagismo materno na gestação, nível socioeconômico, número de partos, tipo de parto, idade gestacional e índice ponderal da criança	Uso de qualquer antibacteriano na gestação foi associado a maior risco de asma nas crianças [RO= 1,31 (IC95% 1,21;1,42)]. A classe das cefalosporinas demonstrou maior efeito dentre as demais classes [RO= 1,46 (IC95% 1,30;1,64)]. O risco de asma nas crianças aumentou conforme o aumento no número de antibacterianos usados na gestação.
Chu et al. (2015) ³⁹	Estados Unidos/ Longitudinal	39907 crianças entre 1959 e 1965/ dados secundários de registros nacionais	Uso materno de antibacterianos durante a gestação (pelo menos 1 dose durante 4 semanas) separado por período de periconcepção e trimestres	Diagnóstico definitivo de asma até os 7 anos de idade	Idade materna no parto, estado civil, cor da pele, nível educacional, paridade, tabagismo materno, histórico materno de asma, histórico materno de alergia a medicamentos.	Uso materno de penicilina [RO _a = 1,21 (IC95% 1,08;1,36)] ou cloranfenicol [RO _a = 1,72 (IC95% 1,14;2,59)] foi associado com maior risco de asma nos filhos. Quando comparado aos outros trimestres, o risco de asma foi maior para penicilina e cloranfenicol utilizados no primeiro trimestre de gestação.

Continuação. Quadro 3. Descrição dos principais estudos sobre uso de antibacterianos na gestação e desenvolvimento de asma e chiado em crianças.

Autor(ano)	Local/ Delineamento	Amostra/Tipo de informação	Definição da exposição	Definição do desfecho	Variáveis de ajuste	Principais resultados
Lapin et al. (2015) ³⁸	Estados Unidos/ Longitudinal	298 crianças (até 3 anos), nascidas entre 1998 e 2004/dados secundários e questionário	Uso materno de antibacterianos durante a gestação a partir de questionários no primeiro trimestre, 4 a 5 meses de gestação e 7 a 8 meses de gestação.	Diagnóstico de asma e relato de chiado aos três anos	Ancestralidade da mãe, tabagismo materno na gestação, ibuprofeno na gestação, asma materna, peso ao nascer, tipo de amamentação, exposição a fumaça no primeiro ano de vida e uso de antibacterianos pela criança no primeiro ano de vida	Uso de qualquer antibacteriano na gestação foi associado com maior chance de asma aos três anos [RO=3,12 (IC95% 1,44;6,77)] mas não com chiado no mesmo período. Ainda, o uso de antibacterianos no segundo e terceiro trimestre foi associado com maior chance de asma aos três anos [RO=3,33 (IC95% 1,52; 7,27)].

Continuação. Quadro 3. Descrição dos principais estudos sobre uso de antibacterianos na gestação e desenvolvimento de asma e chiado em crianças.

Autor(ano)	Local/ Delineamento	Amostra/Tipo de informação	Definição da exposição	Definição do desfecho	Variáveis de ajuste	Principais resultados
Wu et al. (2016) ⁵¹	Estados Unidos/ Longitudinal	Coorte de nascimentos PRIMA, com dados de 136098 crianças nascidas entre 1995 e 2003/ Dados secundários	Infecções urinárias durante a gestação e infecção por <i>Streptococcus</i> do grupo B como indicadores de uso de antibacterianos na gestação	Diagnóstico de asma entre 4,5 e 6 anos.	Tabagismo materno, asma materna, idade no parto, nível educacional, idade gestacional, duração da hospitalização peso ao nascer, cor da pele, sexo, doença crônica pulmonar, tipo de bronquiolite, tipo de parto, número de irmãos.	Uso materno de antibacteriano na gestação foi associado com risco de asma na infância de forma dose-resposta na análise ajustada: RO _a = 1,06 (IC95% 1,05;1,08) para cada dose adicional de antibacteriano neste período (dados não relatados para 2,3 e 4 ou mais doses).

Continuação. Quadro 3. Descrição dos principais estudos sobre uso de antibacterianos na gestação e desenvolvimento de asma e chiado em crianças.

Autor(ano)	Local/ Delineamento	Amostra/Tipo de informação	Definição da exposição	Definição do desfecho	Variáveis de ajuste	Principais resultados
Popovic et al. (2016) ⁴⁵	Itália/ Longitudinal	3812 crianças (até 18 meses) nascidas em 2005/ Questionários pela internet	Uso de antibacterianos na gestação no primeiro e terceiro trimestre a partir de questionário aplicado ao final do primeiro trimestre e 6 meses após o parto, respectivamente	Chiado uma vez na vida e chiado recorrente (até 6 meses ou entre 6 e 18 meses)	Idade materna, nível educacional, tabagismo materno, paracetamol na gravidez, número de irmãos, histórico materno de asma, infecções respiratórias na gravidez, outras infecções na gravidez, tipo de parto	Na análise ajustada, o uso de antibacterianos durante o terceiro trimestre de gestação foi associado a chiado recorrente em crianças maiores de 18 meses [RR= 2,09 (IC95% 1,32;3,29)]. Não houve associação para o primeiro trimestre.
Mulder et al. (2016) ⁵⁴	Holanda/ Caso-controle	1228 pares de crianças casos e controles (até 5 anos), período não especificado/dados secundários de registros nacionais	Uso de antibacterianos durante a gestação e estratificado por trimestres a partir de dados secundários de compras de antibacterianos durante o período	Receber pelo menos 3 prescrições de medicamentos contra asma num período de 12 meses antes de completar 5 anos	Ordem de nascimento, gênero da criança, idade materna na hora do parto, uso de medicamentos para asma	Na análise ajustada o uso de antibacterianos no terceiro trimestre de gestação foi associado com aumento do risco de asma em pré-escolares [RO= 1,40 (IC95% 1,15;1,47)]. A exposição em a antibacterianos em qualquer trimestre também se demonstrou associada [RO= 1,46 (IC95% 1,34;1,59)].

Continuação. Quadro 3. Descrição dos principais estudos sobre uso de antibacterianos na gestação e desenvolvimento de asma e chiado em crianças.

Autor(ano)	Local/ Delineamento	Amostra/Tipo de informação	Definição da exposição	Definição do desfecho	Variáveis de ajuste	Principais resultados
Batool et al. (2016) ⁶⁴	Canadá/ Longitudinal	Coorte de nascimentos FAMILY, do ano de 2005, com dados de 901 crianças, 857 mães e 530 pais/ Dados de questionários	Uso de antibacterianos durante a gestação	Doenças alérgicas (definido por relato da mãe de asma, chiado ou rinite alérgica no filho)	Idade da mãe e do pai, número de irmãos, nível educacional, histórico de tabagismo, histórico de doenças alérgicas da mãe, uso de paracetamol na gestação e tipo de parto	O uso de antibacterianos na gestação não esteve associado com risco de doenças alérgicas na criança.
Kashanian et al. (2017) ⁵³	Irã/ Caso-controle	134 pares de casos e controles (entre 7 e 14 anos), entre março de 2009 e setembro de 2014/Dados secundários	Uso de qualquer antibacteriano durante a gestação a partir de dados hospitalares	Dois diagnósticos de asma entre 7 e 14 anos de idade	Não relatado	Na análise ajustada o uso de qualquer antibacteriano no período gestacional foi associado com maior chance de asma nas crianças [RO _a = 3,19 (IC95% 1,52;6,67)].

Continuação. Quadro 3. Descrição dos principais estudos sobre uso de antibacterianos na gestação e desenvolvimento de asma e chiado em crianças.

Autor(ano)	Local/ Delineamento	Amostra/Tipo de informação	Definição da exposição	Definição do desfecho	Variáveis de ajuste	Principais resultados
Örtqvist et al. (2017) ⁵²	Suécia/ Longitudinal	492700 crianças nascidas entre julho de 2005 e dezembro de 2010/ dados secundários de registros de registros nacionais	Uso de antibacterianos antes, durante e depois do período gestacional	Diagnóstico de asma e preenchimento de pelo menos um critério do registro nacional de dispensação de fármacos, para anti-asmáticos	Data de nascimento, idade gestacional, paridade, co- habitação parental, país de nascimento, tabagismo materno na gestação, histórico de asma dos pais, nível educacional	O uso de antibacterianos durante a gestação esteve associado com risco de asma de 0 a 2,5 anos [HR= 1,27 (IC95% 1,23;1,30)] e em maiores de 2,5 anos [HR=1,10 (IC95% 1,10;1,21)]. As associações persistiram na exposição antes e após a gestação.

Continuação. Quadro 3. Descrição dos principais estudos sobre uso de antibacterianos na gestação e desenvolvimento de asma e chiado em crianças.

Autor(ano)	Local/ Delineamento	Amostra/Tipo de informação	Definição da exposição	Definição do desfecho	Variáveis de ajuste	Principais resultados
Zhang et al. (2017) ⁵⁵	China/ Caso-controle	306 crianças com asma e 250 controles, entre janeiro de 2011 até junho de 2016/ Dados secundários hospitalares	Uso de qualquer antibacteriano durante o período gestacional	Diagnóstico de asma até os 6 anos	Tabagismo materno na gestação, paridade, hipertensão durante a gestação, idade materna, tipo de parto, peso ao nascer, amamentação exclusiva	Na análise ajustada, o uso de antibacterianos durante a gestação foi associado com asma na infância [RO= 3,90 (IC95% 1,27;11,90).
Huo et al. (2018) ⁵⁶	China/ Caso-controle	634 crianças com asma e 864 controles, entre junho de 2015 a janeiro de 2016/Dados secundários hospitalares e questionário	Uso de qualquer antibacteriano durante o período gestacional	Diagnóstico de asma entre 3 e 12 anos	Idade materna no parto, nível educacional materno, sexo da criança, idade gestacional, tipo de parto, amamentação exclusiva, histórico de alergias da mãe	Na análise ajustada, o uso de qualquer antibacteriano na gestação foi associado com maior chance de asma com RO= 1,7 (IC95% 1,0;2,9). Ao estratificar por amamentação exclusiva, o efeito foi atenuado para aqueles que receberam amamentação exclusiva nos primeiros seis meses de vida com RO= 0,9 (IC95% 0,4;2,1).

Continuação. Quadro 3. Descrição dos principais estudos sobre uso de antibacterianos na gestação e desenvolvimento de asma e chiado em crianças.

Autor(ano)	Local/ Delineamento	Amostra/Tipo de informação	Definição da exposição	Definição do desfecho	Variáveis de ajuste	Principais resultados
Loewen et al. (2018) ²⁶	Canadá /Longitudinal	213661 pares de mães e filhos (com dados completos até 3 anos ou mais), nascidos entre 1996 e 2012/dados secundários de registros nacionais	Uso de antibacterianos durante a gestação e estratificado por tipo, dose e trimestres a partir de dados secundários de prescrições de antibacterianos	Asma critérios (após 5 anos): hospitalização por asma, dois ou mais diagnósticos num intervalo mínimo de 3 meses dentro de 1 ano, duas ou mais prescrições de fármacos anti- asma em um ano	Sexo da criança, local de residência, idade gestacional, número de irmãos, asma materna	Uso de antibacterianos no pré- natal foi associado com aumento do risco de asma [HR_a = 1,23 (IC95% 1,20;1,27)]. Houve efeito dose-resposta entre o número de doses e o risco de asma nas crianças. [HR_a = 1,15 (IC95% 1,11;1,18) para uma dose, HR_a =1,26 (IC95% 1,21;1,32) para duas doses, HR_a = 1,51 (IC95% 1,44;1,59) para três doses].
Fossum et al. (2018) ⁴¹	Noruega/ Longitudinal	7747 mães e crianças, período não relatado/dados secundários de registros nacionais	Uso de antibacterianos durante a gestação, por trimestres, a partir de dados secundários de prescrições de antibacterianos	Dados de prescrição de anti-asmático para a criança de até um ano de vida	Sexo da criança, prematuridade, tabagismo materno na gestação e idade materna	Houve associação entre o uso de qualquer antibacteriano no primeiro trimestre de gestação com a prescrição de antiasmáticos no primeiro ano de vida de forma protetora [RO_a = 0,73 (IC95% 0,56;0,94)].

Continuação. Quadro 3. Descrição dos principais estudos sobre uso de antibacterianos na gestação e desenvolvimento de asma e chiado em crianças.

Autor(ano)	Local/ Delineamento	Amostra/Tipo de informação	Definição da exposição	Definição do desfecho	Variáveis de ajuste	Principais resultados
Yoshida et al. (2018) ⁵⁷	Japão/ Longitudinal	250971 mães e 95415 filhos, entre janeiro de 2005 e setembro de 2014/dados secundários de registros nacionais	Uso de antibacterianos durante a gestação a partir de dados secundários de prescrições de antibacterianos	Incidência de asma feita a partir do primeiro diagnóstico de asma com prescrição de anti-asmático e uma ou mais terapia de controle	Sexo da criança e número de irmãos	Houve associação entre o uso de qualquer antibacterianos durante a gestação com o desenvolvimento de asma entre os 12-35 meses [HR=1,18 (IC95% 1,08;1,30)], assim como o número de prescrições de antibacterianos e o desenvolvimento de asma [HR=1,14 (IC95% 1,02;1,26) para 1 a 2 doses; HR=1,41 (IC95% 1,16;1,73) para 3 a 4 doses]. Na análise de <i>siblings</i> a associação permaneceu para qualquer antibacteriano durante a gestação [HR=1,34 (IC95% 1,05;1,72)] e para 1 a 2 prescrições [HR= 1,36 (IC95% 1,04;1,79)] com o desenvolvimento de asma.
Metzler et al. (2019) ⁴³	Áustria, Finlândia, França, Alemanha e Suíça/ Longitudinal	1133 mães e crianças, entre janeiro de 2002 a outubro de 2005/dados de questionários	Uso de antibacterianos durante a gestação no terceiro trimestre a partir de questionários aplicados aos 2 meses de idade	Diagnóstico de asma ou pelo menos dois episódios de bronquite obstrutiva nos últimos 12 meses nos 4, 5 e 6 anos de idade	Local da zona rural, tipo de fazenda, atopia dos pais, sexo, tabagismo na gestação, nº de irmãos, animais domésticos na casa, tipo de parto e nível educacional da mãe	Não houve associação entre o uso de antibacterianos no terceiro trimestre de gestação e a prevalência de asma entre os 3 e 6 anos de idade [RO _a = 1,19 (IC95% 0,69;2,05)].

Continuação. Quadro 3. Descrição dos principais estudos sobre uso de antibacterianos na gestação e desenvolvimento de asma e chiado em crianças.

Autor(ano)	Local/ Delineamento	Amostra/Tipo de informação	Definição da exposição	Definição do desfecho	Variáveis de ajuste	Principais resultados
Turi et al. (2020) ³²	Estados Unidos/ Longitudinal	84314 pares de mães e filhos (até 6 anos) nascidos entre 1995 e 2003/dados secundários de registros nacionais	Uso de antibacterianos durante a gestação por tipo, dose e trimestre a partir de dados secundários de prescrições	Uso de fármacos anti-asma e consultas sobre asma nas idades entre 4,5 até 6 anos	Idade materna, asma materna, nível educacional, tabagismo, infecções na gestação, tipo de parto, idade gestacional, peso ao nascer, sexo, número de irmãos	Uso de antibacterianos no pré-natal foi associado de forma dose-dependente com aumento da chance de asma [RO _a = 1,26 (IC95% 1,20;1,33) para cada aumento de duas doses interquartil]. Antibacterianos de amplo espectro foram associados com chance de asma [RO _a = 1,14 (IC95% 1,05;1,24)].
Higgins et al. (2020) ⁶⁵	Reino Unido/ Longitudinal	Coorte de nascimentos com 412 crianças/ dados de questionários	Uso de qualquer antibacteriano no período gestacional	Relato da mãe de chiado, chiado infeccioso e chiado não infeccioso (asma) na criança, até 1 ano de idade.	Histórico de asma da mãe, idade no parto, infecções na gestação, tabagismo na gestação, ordem de nascimento, peso ao nascer, sexo da criança.	O uso de qualquer antibacteriano no período pré-natal não foi associado com chiado, chiado infeccioso e não infeccioso no primeiro ano de vida.

3. Justificativa

Estima-se que 30% das prescrições de antibacterianos realizadas no período da gestação possam ser desnecessárias⁷² o que favorece o desenvolvimento de mecanismos de resistência bacteriana em um período considerado crítico para a criança. Nos Estados Unidos, 9 a cada 10 mulheres fazem uso de medicamentos no período gestacional, sendo que menos de 10% dos medicamentos possuem informações precisas sobre a segurança da utilização nesta fase⁷². Atualmente, existe nos Estados Unidos o programa “*Treating for Two: A national strategy for safer medication use in pregnancy*”, que tem como objetivo garantir a segurança das mães e bebês através de estratégias de saúde governamentais e contribuir com evidências sobre riscos e benefícios da utilização de medicamentos na gestação⁷³.

Os estudos realizados até o momento sobre a política de controle da venda de antibacterianos no Brasil foram realizados na população em geral^{74,75,76} o que torna relevante investigar o padrão de uso destes medicamentos em grupos específicos como as gestantes. Até o momento desta intervenção, no ano de 2010, em torno de 40% dos medicamentos consumidos no Brasil eram antibacterianos, usualmente consumidos por automedicação e vendidos em farmácias privadas sem necessidade de apresentação da prescrição médica⁷⁶. Considerando as evidências atuais no Brasil, também se torna necessária a investigação de estudos em diferentes áreas do país, uma vez que de acordo com a literatura o efeito da intervenção parece divergir de acordo com a região e as prevalências de utilização de antibacterianos^{76,77}.

Existem evidências ecológicas do aumento da prevalência de doenças alérgicas, tais como asma e rinite, conforme há o aumento nas vendas de antibacterianos, inclusive em países da América Latina⁷⁸. Embora a

utilização de antibacterianos na infância seja considerada um potencial fator de risco para o desenvolvimento de asma nas crianças⁷⁹ pouco se conhece a respeito dos efeitos destes medicamentos na primeira infância quando utilizados no período gestacional. Tendo em conta o conjunto de evidências experimentais e observacionais até o momento e considerando que tanto o desenvolvimento embrionário quanto fetal são estágios críticos para a formação do sistema imunológico e neuroendócrino da criança³³, sendo também susceptíveis aos efeitos dos antibacterianos de amplo espectro com capacidade de atravessar a barreira placentária²⁶, assim como a possível influência de exposições cada vez mais precoces, no período gestacional ou infância, na carga de doenças na vida adulta, através da hipótese da programação fetal⁶².

Por fim, o presente projeto poderá contribuir para diminuir as lacunas acerca do tema proposto, uma vez que os estudos encontrados na revisão de literatura foram realizados em países desenvolvidos, sendo que atualmente o principal vetor do consumo mundial de antibacterianos, de forma geral, são os países de baixa e média renda. Será desenvolvida uma revisão sistemática sobre o uso de antibacterianos na gestação e um estudo de comparação com dados da Coorte de 2004 da cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, sobre o perfil de consumo de antibacterianos no período gestacional, classificando por trimestres e grupos farmacológicos, tendo em vista a intervenção da RDC nº 20/2011, que dispõe sobre o controle da prescrição e dispensação de antibacterianos, e o aumento do uso indiscriminado destes medicamentos nos últimos anos, em nível mundial. O terceiro artigo será um estudo que considere a exposição a antibacterianos por trimestre de gestação com dados da Coorte de nascimentos de 2015, na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, e sua possível associação com asma na primeira infância.

4. Marco Teórico

Tendo em vista a revisão de literatura realizada e o crescente número de evidências acerca do uso de antibacterianos na gestação e sua possível associação com desfechos na primeira infância, tais como mal-formações congênitas⁸⁰⁻⁸², TEA⁸¹, sobrepeso e obesidade^{28,29,83}, desequilíbrio da microbiota gastro-intestinal³¹ e pulmonar⁸⁴, rinite alérgica e eczema^{85,43}, chiado e asma^{32,33,34} e hospitalizações^{86,87}, em conjunto com as lacunas existentes quanto ao controle para fatores de confusão e também com a inconsistência dos resultados de estudos prospectivos, foi proposto um modelo teórico conceitual sobre a relação hierárquica e temporal entre a utilização de antibacterianos na gestação e sua possível associação com os desfechos de asma nas crianças, de forma direta (linha sólida) e indireta (linhas tracejadas) (Figura 5). Além disso é necessário considerar a possibilidade de acúmulo de risco para asma em crianças expostas a antibacterianos tanto *in utero* quanto na infância, uma vez que as alterações na microbiota materna resultantes do uso de antibacterianos na gestação são similares as encontradas na microbiota dos filhos⁸⁸.

4.1 Fatores demográficos e socioeconômicos

Os fatores sociodemográficos interagem de modo indireto com o desfecho, e de maneira mais direta no nível seguinte (fatores comportamentais e de saúde).

4.1.1 Relação com a exposição “uso de antibacterianos na gestação”

Nas evidências encontradas até o momento o nível socioeconômico materno (ou da família) e o grau de escolaridade da mãe, sendo o segundo muitas vezes utilizado como *proxy* do primeiro nos estudos encontrados com dados secundários, foram associados com a utilização de antibacterianos na gestação, dado que de maneira geral as mães que possuem maior nível socioeconômico ou maior escolaridade possuem menor chance de fazerem uso de antibacterianos neste período quando comparados as mães de nível socioeconômico ou escolaridade inferiores^{89,90}, porém os resultados ainda permanecem inconsistentes quanto a esta associação⁹¹.

Existem fatores socioculturais por trás da maior utilização de antibacterianos por mães com baixo nível socioeconômico e/ou escolaridade, uma vez que a ideia de autocuidado, influência de parentes ou amigos e também já ter vivenciado um tratamento exitoso utilizando este tipo de medicamento podem motivar o maior uso de antibacterianos⁹⁰. É possível que no Brasil um maior nível educacional beneficiaria o acesso ao tratamento médico e ao uso de antibacterianos⁷⁷.

Em relação à idade materna, os resultados variam entre os estudos encontrados. Existem evidências que mães mais jovens possuem maior probabilidade de utilizarem antibacterianos na gestação quando comparadas as mães mais velhas^{89,92}. Este comportamento parece não se repetir ao tratar do uso de medicamentos de forma geral no período gestacional, onde os resultados são inconsistentes^{16,91,93,94}. Quanto aos demais fatores incluídos neste nível, poucas evidências foram encontradas sobre a influência do estado civil e cor da pele da mãe sobre a utilização de antibacterianos na gestação^{90,92}. Para o uso de medicamentos na gestação de forma geral, a cor da pele da mãe não tem demonstrado associação^{16,91,93}, assim como para o estado civil^{16,91,92}. Embora os resultados do ponto de vista estatístico sejam

inconclusivos, é importante considerar o papel destas variáveis dentro dos determinantes sociais de saúde, assim como tanto a idade materna quanto a cor da pele da mãe e estado civil são características sociodemográficas que merecem atenção no âmbito dos fatores individuais de grupos e sua relação com iniquidades em saúde⁹⁵.

4.1.2 Relação com asma na infância

Viver em um ambiente considerado alergênico na gestação pode influenciar no desenvolvimento de asma nas crianças. Deste modo, mulheres no período gestacional que convivem com este tipo de ambiente podem utilizar mais antibacterianos na gestação⁶⁹ sendo também associado com asma na infância⁹⁶, considerando que a exposição da mãe a aeroalérgenos na gestação contribuiria para o desfecho nos filhos⁹⁷.

É possível que os filhos de mães mais pobres e com menos anos de escolaridade possuam maior probabilidade de desenvolverem chiado persistente e asma na infância⁹⁸⁻¹⁰¹, o mesmo aparenta acontecer com aqueles de mães mais jovens^{53,101}. De acordo com as evidências, a cor da pele da mãe pode ter pouca influência no desenvolvimento de asma nas crianças^{102,103}, quando comparada a relação da cor da pele da criança com o desfecho. De acordo com resultados de estudos longitudinais, o estado civil da mãe parece não ter influência no desenvolvimento de chiado ou asma nas crianças^{100,104}, apesar do bom suporte social da família no momento do parto ser um potencial fator de proteção para asma na infância¹⁰⁵ assim como uma boa relação entre os membros da família pode auxiliar no controle adequado da asma na primeira infância⁹⁷. Por fim, é necessário considerar os eventos estressores os quais as mães não casadas são expostas, o que já acontece

considerando as preocupações de mães não casadas e os cuidados com filhos já diagnosticados com asma¹⁰⁶.

4.2 Fatores comportamentais e de saúde

4.2.1 Relação com a exposição “uso de antibacterianos na gestação”

Ao considerar o próximo nível como fatores comportamentais, psicológicos e de saúde geral da mãe a literatura é conflitante e escassa em relação a estes fatores e o uso de antibacterianos na gestação. Dentro de uma lógica de autocuidado e com exceção das mães ativas fisicamente, é possível que aquelas que possuem hábitos nocivos à saúde como uso abusivo de álcool e tabagismo tenham maior probabilidade de utilizarem medicamentos na gestação, sendo o último mais fortemente associado ao uso de antibacterianos neste período^{69,89}.

No mesmo sentido, as mães com ansiedade tardia na gestação assim como aquelas com depressão e outras comorbidades têm maior chance de utilizar medicamentos no geral¹⁶ e antibacterianos na gestação⁶⁹, uma vez que as gestantes são mais susceptíveis à prescrição de medicamentos quando comparadas as mulheres não gestantes⁹¹.

Do ponto de vista social, a prescrição de um medicamento é um sinal de atenção do prescritor em relação ao paciente¹⁰⁷ principalmente no período gestacional onde a integração é maior entre os dois⁹¹. Adicionalmente é preciso considerar o número de consultas pré-natal onde é possível que as mães que foram mais assíduas nas consultas do pré-natal possuam maior chance de utilizar algum medicamento no período gestacional, adicionado ao fato do número de consultas no pré-natal ser um bom preditor de cuidado na gestação^{91,107}.

4.2.2 Relação com asma na infância

Os fatores comportamentais, psicológicos e de saúde da mãe podem afetar o desenvolvimento de asma nas crianças. Grande parte dos estudos encontrados na revisão bibliográfica ajustaram para fatores como tabagismo materno, histórico de asma da mãe e comorbidades na gestação, sendo que já existem evidências da associação entre estes fatores e asma na infância^{53,108,109}, o que pode significar, em partes, um componente genético envolvido na patogênese da asma, como por exemplo o gene da filagrina (FGL) já investigado como candidato a preditor do desenvolvimento de asma¹¹⁰ assim como a pré-disposição da mãe a infecções, que pode ter relação em como o sistema imunológico materno reage contra micro-organismos patogênicos²⁸.

O consumo abusivo de álcool pode afetar o desenvolvimento da asma na infância de forma indireta através de mecanismos inflamatórios que resultariam no desfecho, ainda que também seja um possível preditor de doenças alérgicas na infância¹¹¹. A dieta durante o período de gestação pode ser um fator relevante no desenvolvimento de asma nas crianças. A ingestão de zinco, vitamina E e óleo de peixe no período gestacional comportaram-se como fatores de proteção para asma na infância, sendo a deficiência destes em modelos animais associada com menor função pulmonar¹¹². Em contrapartida o consumo de ovos, trigo e leite pasteurizado na gestação são possíveis fatores de risco para asma na infância¹⁰⁹. De forma protetiva, é possível que a atividade física no período gestacional reduza o estresse das mulheres neste período, que por sua vez está associado ao desenvolvimento de asma nas crianças¹¹³.

Por fim, fatores psicológicos da mãe como ansiedade e depressão, tanto em todo o período da gestação quanto tardio (último trimestre de gestação), já foram associados positivamente com sintomas e agravos respiratórios nas

crianças¹¹⁴. Uma possível explicação estaria no desbalanço na homeostase de serotonina do feto, sendo este neurotransmissor um modulador do ritmo respiratório, assim como da proliferação e maturação celular¹¹⁵.

A maioria dos estudos encontrados na revisão bibliográfica realizaram ajustes na análise para fatores relacionados à gestação como paridade e uso de outros medicamentos além de antibacterianos. Estes fatores estão relacionados ao uso de antibacterianos na gestação de forma variável nos estudos, porém é possível que as mães que experienciaram mais de uma gestação possuam maior chance de utilizar algum medicamento no período gestacional, onde o maior contato com o prescritor e o serviço de saúde permitiriam ter uma melhor ideia de autocuidado^{91,107}.

As mães que tiveram mais de uma experiência no parto tem maior chance de terem utilizado pelo menos um antibacteriano na gestação⁸⁹, assim como aquelas mães que fizeram maior uso de medicamentos como analgésicos e antieméticos no mesmo período¹¹⁶. Tal contexto é importante para entender a cobertura do serviço de saúde disponível para as mães, tanto no cuidado pré-natal quanto pós-natal, que tem melhorado a saúde das crianças de modo geral¹¹⁷, assim como possíveis efeitos destes medicamentos no desenvolvimento de asma na infância¹¹⁸.

4.3 Possíveis mediadores

O uso de antibacterianos na gestação pode servir como *proxy* para a susceptibilidade da mãe à infecções na gestação¹¹⁹, uma vez que o tipo de parto está relacionado a nascimentos prematuros e ao uso destes medicamentos na gestação.³⁷ É importante ressaltar que variáveis como tipo de parto e idade gestacional também fizeram parte da maioria dos arranjos de variáveis de ajuste nos estudos encontrados sobre associação entre uso de

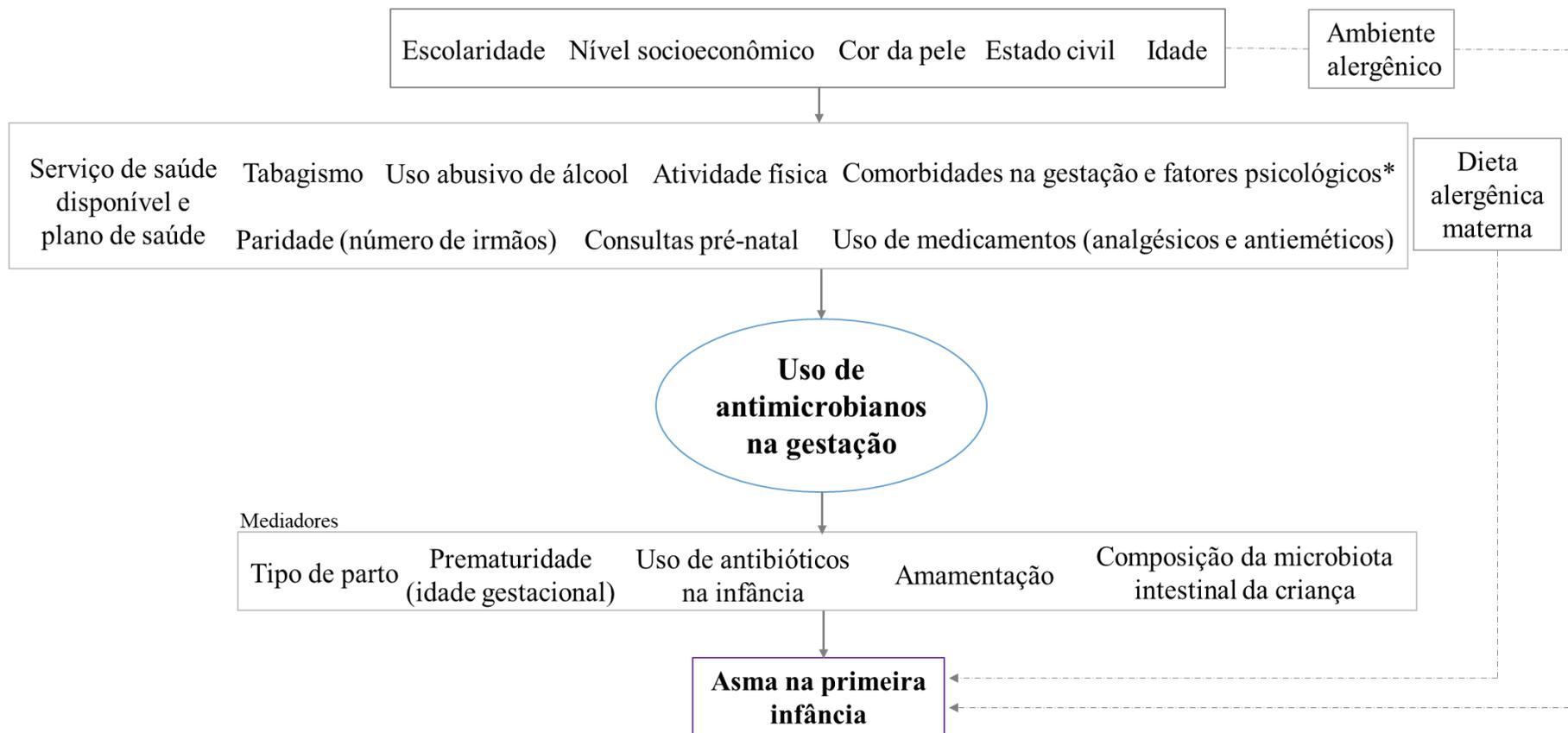
antibacterianos na gestação e desenvolvimento de asma na infância. No que diz respeito a asma, estudos já demonstraram resultados associados ao tipo de parto, sendo que crianças nascidas de cesárea possuem maior chance de desenvolver asma nas fases posteriores da infância, assim como resultarem em mais testes positivos para diferentes tipos de alergia, quando comparadas aquelas que nasceram via parto vaginal^{53,120}.

A literatura é conflitante em relação a associação entre uso de antibacterianos no período gestacional e tipo de parto, apesar destes medicamentos serem utilizados para prevenção infecção no neonato por EGB e outros agravos que podem ser provenientes de cesárea¹¹⁶. Os antibacterianos quando utilizados no período da gestação também podem influenciar na idade gestacional e prevenção de nascimentos pré-termo, já que as infecções maternas na gestação são um fator de risco bem estabelecido para nascimentos prematuros¹¹⁶, assim como crianças nascidas pré-termo possuem maior probabilidade de desenvolver asma na infância⁵³. Estas relações se tornam importantes a nível de saúde pública dado o atual cenário da epidemia brasileira de partos por cesariana e nascimentos prematuros, geralmente associados a fatores de risco relacionados a pobreza, sendo indispensável a investigação dentro do contexto social do país^{95,119}.

Dentre os demais fatores que compõem a cadeia causal a ser explorada, é possível que o uso de antibacterianos na infância altere a composição da microbiota intestinal do filho⁸⁸, sendo esta essencial para estimular o desenvolvimento do sistema imunológico da criança³¹, dado que a plasticidade do sistema imune nos primeiros é dependente de sua principal fonte de antígenos, tais como peptídeos glicanos, lipoproteínas e flagelinas, provenientes da microbiota intestinal do indivíduo⁸⁸. A partir de uma resposta imune deficitária nos primeiros anos de vida, a criança estará em maior risco de desenvolver sensibilização alérgica, aumento de eosinófilos

periféricos e rinite alérgica, aumentando também o risco de desenvolver asma neste período¹²¹.

A influência da amamentação exclusiva na modulação do sistema imunológico da prole é bem estabelecida até o momento, dado o efeito prébiótico do leite e sua capacidade de modular a resposta imunológica inata do organismo, além de provocar efeitos anti-inflamatórios^{31,122}. Porém é preciso considerar fatores como a transferência de antibacterianos para a criança através do leite materno¹²³ assim como a falta de componentes importantes, como, por exemplo, oligossacarídeos, imunoglobulinas e citocinas, que seriam essenciais para a modulação do sistema imunológico da criança¹²². Portanto assim como o uso de antibacterianos na infância, é possível que a amamentação tenha um papel importante fazendo parte de um dos caminhos da possível cadeia causal, podendo modular de forma positiva ou negativa a possível associação, dependendo do volume de uso e tipo de antibacterianos no período da gestação.



*As comorbidades na gestação referem-se a asma, atopias, diabetes e hipertensão maternas. Os fatores psicológicos referem-se a ansiedade e depressão maternas.

Figura 5. Modelo teórico conceitual.

5. Objetivos

5.1 Objetivo geral

Descrever as prevalências do uso de antibacterianos e verificar o padrão do uso entre as gestantes da Coorte de 2004 e de 2015 da cidade de Pelotas – RS.

5.2 Objetivos específicos

Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre o uso de antibacterianos na gestação

Verificar o padrão de uso de antibacterianos entre gestantes da Coorte de 2004 e 2015 da cidade de Pelotas – RS estratificado por trimestre e grupo farmacológico

Avaliar a associação entre o uso de antibacterianos na gestação, em todo o período e por trimestres, e o desenvolvimento de asma na primeira infância na Coorte de Nascimentos de 2015 da cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul (RS).

6. Hipóteses

A prevalência do uso total de antibacterianos na gestação diminuirá 10 pontos percentuais^{74,76} nas gestantes pertencentes a Coorte de 2015 quando comparadas as gestantes da Coorte de 2004, sendo o peso desta diferença maior no terceiro trimestre de gestação.

Dentre os grupos farmacológicos, os antibacterianos beta-lactâmicos e penicilinas serão os responsáveis pela maior diferença de aumento na prevalência de uso, seguido das classes dos Macrolídeos e Aminoglicosídeos, respectivamente.

As crianças cujas mães fizeram uso de antibacterianos na gestação, independentemente do trimestre, apresentarão maior risco de asma quando comparados aos filhos de mães que não usaram antibacterianos no mesmo período.

O risco de desenvolvimento de asma na primeira infância será maior nos filhos de mães que utilizaram antibacterianos em todos os trimestres de gestação quando comparadas as crianças cujas mães utilizaram antibacterianos em apenas um trimestre.

7. Metodologia

7.1 Delineamento

O presente estudo consistirá em um delineamento longitudinal prospectivo utilizando dados de dois estudos de Coorte de nascidos vivos, nos anos 2004 e 2015, na cidade de Pelotas – RS. Os procedimentos e metodologia de ambas as coortes foram semelhantes no estudo do perinatal, sendo que um total de 4.231 mães residentes na zona urbana de Pelotas aceitaram participar do estudo e seus respectivos recém nascidos passaram a fazer parte da Coorte de Nascimentos de Pelotas do ano de 2004. No presente projeto serão utilizados dados do estudo do perinatal sobre o uso de antibacterianos no período gestacional para a comparação das prevalências com a Coorte de Nascimentos de Pelotas do ano de 2015. Este estudo, por sua vez, conta com dados de 4.275 nascidos vivos no ano de 2015 na cidade de Pelotas com informações referentes ao período pré e perinatal. Em relação ao estudo de associação proposto, este será realizado utilizando dados dos acompanhamentos dos 12, 24 e 48 meses da Coorte de Nascimentos de 2015.

7.2 Descrição dos artigos propostos

7.2.1 Artigo 1 (revisão) - Uso de antibacterianos na gestação: Revisão sistemática.

Questão de Pesquisa: O artigo consistirá em uma revisão sistemática da literatura científica acerca do tema uso de antibacterianos no período da gestação.

Metodologia de análise: Os artigos serão selecionados através de títulos, resumos e textos por um par de revisores, identificando e analisando as possíveis discordâncias em cada etapa. A qualidade dos trabalhos e os dados serão julgados e a partir destes uma sumarização será apresentada. As bases de dados serão *Web of Science*, PubMed, Lilacs e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO).

7.2.2 Artigo 2 – Estudo comparativo do uso de antibacterianos pelas gestantes das coortes de 2004 e 2015 por trimestre de gestação e grupos farmacológicos.

Questão de Pesquisa: O artigo avaliará a prevalência do uso de antibacterianos pelas gestantes de duas coortes distintas, 2004 e 2015, estratificado por trimestre de gestação e grupos farmacológicos, considerando uma intervenção, a RDC 44/2010, que dispõe sobre a retenção de receitas na venda de antibacterianos, ocorrida no ano de 2010.

7.2.2.1 População alvo

Todas as mulheres gestantes residentes na zona urbana de Pelotas e bairro Jardim América (Capão do Leão), participantes da coorte de 2004 e da coorte de 2015.

7.2.2.2 Critérios de inclusão

Mulheres em período perinatal participantes das coortes de 2004 e 2015, residentes na zona urbana do município de Pelotas e Jardim América.

7.2.2.3 Critérios de exclusão

Serão excluídos das análises as mães que não possuem informação sobre o uso de antibacterianos no período gestacional.

7.2.2.4 Instrumentos de coleta de dados

Todas as informações necessárias para o presente artigo foram coletadas utilizando questionários padronizados aplicados no acompanhamento do perinatal tanto para a coorte de 2015 quanto para a coorte de 2004. Os instrumentos estão disponíveis para consulta no endereço eletrônico:

<http://www.epidemiologia.ufpel.org.br/site/content/downloads/index.php>.

7.2.2.5 Definição de variáveis

7.2.2.5.1 Uso de antibacterianos durante a gestação

O uso de antibacterianos pelas gestantes da coorte de 2004 será operacionalizado a partir de questão do acompanhamento do Perinatal: “Quais os remédios que a Sra. tomou durante a gestação?”, onde era possível a participante listar todos os medicamentos utilizados neste período. Também foi questionado em qual mês da gravidez a gestante estava quando iniciou e também em qual mês parou de tomar o medicamento.

Na coorte de 2015, a informação sobre uso de medicamentos durante a gestação foi coletada nos acompanhamentos do Pré e Perinatal, entretanto, para estas análises, usaremos apenas dados do estudo Perinatal, para fins de comparação com a coorte de 2004. Os antibacterianos foram identificados a partir da questão “Quais os nomes dos remédios que a Sra. usou ou está usando desde o início dessa gravidez?”. Para a frequência de uso nos trimestres de gestação, foi perguntado sobre o uso específico de cada antibacteriano relatado em cada trimestre, pelo questionamento: “A Sra. usou este remédio no primeiro trimestre, ou seja, até a 13^a semana de gestação?” e “Durante quantos dias, em todo o 1^o trimestre, a Sra. usou este remédio? Não precisam ser dias seguidos.” referente ao primeiro trimestre, “A Sra. usou este remédio no 2^o trimestre, ou seja, entre a 14^a e a 27^a semana de gestação?” e “Durante quantos dias, em todo o 2^o trimestre, a Sra. usou este remédio? Não precisam ser dias seguidos.” para o segundo trimestre e, por fim “A Sra. usou este remédio no 3^o trimestre, ou seja, da 28^a semana de gestação em diante?” e “Durante quantos dias, em todo o 3^o trimestre, a Sra. usou este remédio? Não precisam ser dias seguidos.” para a frequência de uso de antibacterianos no terceiro trimestre. A partir dessas informações, será identificada a frequência da utilização de cada medicamento por trimestres

de gestação e grupo farmacológico dos antibacterianos de acordo com a classificação ATC¹⁷ para as gestantes da coorte de 2004 e 2015.

Serão incluídos todos os antibacterianos utilizados pelas gestantes de ambas as coortes e classificados de acordo com a ATC proposta pela OMS¹⁷, sendo o uso de antibacterianos na gestação operacionalizado com a frequência de todos os antibacterianos contidos em diferentes grupos da classificação ATC, tais como: categoria A07A (anti-infecciosos intestinais), categoria D06 (antibacterianos para uso dermatológico), D07 (antibacterianos em combinação com corticosteroides), D10AF (antibacterianos de uso tópico), J01 (antibacterianos de uso sistêmico), G01A (antibacterianos para uso ginecológico), S01 (antibacterianos para uso oftalmológico) e S02A (antibacterianos para uso otológico). Adicionalmente, também serão incluídos os fármacos pertencentes a categoria J04 (fármacos antimicobactérias) e a subcategoria P01AB (derivados do nitroimidazol).

7.2.2.6 Metodologia de análise dos dados

Os dados do presente estudo já foram previamente coletados, não sendo necessário cálculo de poder estatístico uma vez que este estudo terá um caráter descritivo das diferenças do uso de antibacterianos na gestação entre a coorte de 2004 e 2015, de acordo com os grupos terapêuticos e trimestres de gestação. O processamento das variáveis e a análise dos dados serão definidos posteriormente, utilizando o *software* STATA 14.2.

7.2.3 Artigo 3 - Associação entre uso de antibacterianos na gestação com asma em crianças da coorte de 2015, Pelotas, Brasil.

Questão de Pesquisa: O artigo avaliará a possível associação entre o uso de antibacterianos, em todo o período gestacional bem como estratificado por

trimestres, pelas gestantes da coorte de 2015 e o desenvolvimento de asma na primeira infância, utilizando dados dos acompanhamentos do pré-natal e perinatal, 12, 24 e 48 meses.

7.2.3.1 População alvo

Todas as crianças nascidas nos hospitais existentes na cidade de Pelotas no ano de 2015 cujas mães residiam na zona urbana do município e no bairro Jardim América (Capão do Leão).

7.2.3.2 Critérios de inclusão

Nascidos vivos no ano de 2015 cujas mães residiam na zona urbana do município de Pelotas e Jardim América.

7.2.3.3 Critérios de exclusão

Serão excluídos das análises as mães que não possuem informação sobre o uso de antibacterianos no período gestacional, bem como as crianças sem informação sobre asma nos acompanhamentos dos 12, 24 e 48 meses.

7.2.3.4 Instrumentos de coleta de dados

Todas as informações necessárias para o presente artigo foram coletadas utilizando questionários padronizados aplicados em diferentes momentos de acompanhamento (pré-natal e perinatal, 12, 24 e 48 meses). Os instrumentos estão disponíveis para consulta no endereço eletrônico: <http://www.epidemiologia-ufpel.org.br/site/content/downloads/index.php>.

7.2.3.5 Definição de variáveis

7.2.3.5.1 Exposição

O uso de antibacterianos durante a gestação será operacionalizado a partir da resposta afirmativa para a questão realizada nos acompanhamentos do pré-natal e perinatal: “A Sra. usou ou está usando algum remédio desde o início da gravidez até agora?”. Após, serão identificados os nomes dos antibacterianos a partir da questão: “Quais os nomes dos remédios que a Sra. usou ou está usando desde o início dessa gravidez?”. Para a frequência de uso nos trimestres de gestação, foi perguntado sobre o uso específico de cada antibacteriano relatado em cada trimestre, pelo questionamento: “A Sra. usou este remédio no primeiro trimestre, ou seja, até a 13ª semana de gestação?” referente ao primeiro trimestre, “A Sra. usou este remédio no 2º trimestre, ou seja, entre a 14ª e a 27ª semana de gestação?” para o segundo trimestre e, por fim “A Sra. usou este remédio no 3º trimestre, ou seja, da 28ª semana de gestação em diante?” para a frequência de uso de antibacterianos no terceiro trimestre.

Os antibacterianos serão classificados de acordo com a ATC proposta pela OMS¹⁷, sendo o uso de antibacterianos na gestação operacionalizado a partir dos antibacterianos pertencentes à categoria A07A (anti-infecciosos intestinais) bem como a categoria J01 (antibacterianos de uso sistêmico) e suas subcategorias. Adicionalmente, também serão incluídos os fármacos pertencentes à categoria J04 (fármacos antimicobactérias) e a subcategoria P01AB (derivados do nitroimidazol).

7.2.3.5.2 Desfechos

No que diz respeito aos desfechos relacionados à asma, estes serão operacionalizados da seguinte forma:

Asma aos 12 meses: Quanto à definição do primeiro desfecho relacionado a asma aos 12 meses, a questão a ser utilizada será “O(A) <criança> já teve chiado no peito alguma vez?” assim como a informação sobre uso de pelo menos um medicamento para asma, pela criança, nos últimos 15 dias a partir da data da entrevista.

Asma aos 24 meses: Dados sobre se a criança já teve chiado no peito alguma vez após os 12 meses em conjunto com a informação sobre utilização de pelo menos um medicamento para asma, pela criança, nos últimos 15 dias, a partir da data da entrevista, serão utilizados para construção do primeiro desfecho sobre asma aos 24 meses.

Asma aos 48 meses: O construto do primeiro desfecho relacionado a asma aos 48 meses será a partir de duas informações: 1) “Alguma vez o médico disse que <criança> tinha asma?” e 2) informação sobre uso de pelo menos um medicamento para asma, pela criança, nos últimos 15 dias a partir da data da entrevista.

7.2.3.5.3 Covariáveis

7.2.3.5.3.1 Possíveis confundidores

Variáveis	Características	Tipo de variável
Escolaridade materna	Em anos de estudo	Contínua
Nível socioeconômico ^a	Nível A/B, C, D/E	Categórica ordinal
Cor da pele Materna ^b	Branca, preta, parda, amarela e indígena	Categórica nominal
Estado civil materno	Com companheiro, sem companheiro	Categórica nominal
Idade materna	Em anos completos	Contínua
Tabagismo materno na gestação ^c	Sim, não	Dicotômica
Uso abusivo de álcool na gestação ^d	Sim, não	Dicotômica
Atividade física na gestação ^f	Sim, não	Dicotômica
Hipertensão materna ^g	Sim, não	Dicotômica
Diabetes materna ^g	Sim, não	Dicotômica
Asma materna ^g	Sim, não	Dicotômica
Bronquite materna ^g	Sim, não	Dicotômica
Depressão materna ^h	Sim, não	Dicotômica
Depressão materna ⁱ	Sim, não	Dicotômica
Paridade	Número de filhos	Contínua
Consultas pré-natal	Número de consultas	Contínua
Uso analgésicos na gestação	Sim, não	Dicotômica
Uso de antieméticos na gestação	Sim, não	Dicotômica

^aABEP: Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (2014)¹²⁴; ^b Observado pela entrevistadora; ^c Serão consideradas fumantes as gestantes que fumaram um ou mais cigarros por dia em pelo menos um dos trimestres da gestação¹²⁵; ^d Será considerado uso abusivo de álcool a ingestão de mais de três doses por ocasião¹²⁶; ^f Serão consideradas ativas as gestantes que praticaram 150 minutos de atividade física durante toda a gestação¹²⁷; ^g Condições autorreferidas pela gestante; ^h Gestantes com ponto de corte ≥ 10 na escala de Edimburgo serão consideradas com risco de depressão¹²⁸; ⁱ autorrelato de depressão ou problema nervoso.

7.2.3.5.3.2 Possíveis mediadores

Variáveis	Características	Tipo de variável
Tipo de parto	Normal, cesárea	Dicotômica
Prematuridade ^a	Sim, não	Dicotômica
Uso de antibacterianos na infância ^b	Sim, não	Dicotômica
Amamentação exclusiva ^c	Sim, não	Dicotômica
Duração da amamentação	Em meses de amamentação	Contínua

^a Construída a partir do número de semanas de gestação (nascidos vivos antes da 37^a semana de gestação)¹²⁹;

^b Relato materno do uso de antibacterianos pela criança 15 dias antes da entrevista; ^c Tempo de amamentação, em meses, até o primeiro acompanhamento (3 meses).

7.2.3.6 Cálculo das estimativas de poder

Os dados que serão utilizados no presente projeto foram previamente coletados e, deste modo, não foi realizado o cálculo de tamanho de amostra frequentemente realizado *a priori*. Para o cálculo das estimativas de poder, foi considerado alfa de 0,05 utilizando o tamanho de amostra da coorte de 2015, com informação da exposição referente ao uso de antibacterianos relatado no período gestacional de 43%, tendo um n amostral de 4275 mães. Dado o tamanho amostral, foi calculado o número de expostos e não expostos, bem como o risco estimado dos desfechos em não expostos, sendo apresentadas as estimativas de poder de acordo com as simulações com diferentes medidas de efeito para o desfecho de asma (Quadro 4).

Quadro 4. Estimativa de poder (%) para a associação entre uso de antibacterianos na gestação e asma de acordo com a medida de efeito detectável.

Acompanhamento	% do desfecho entre os expostos	Medida de efeito (RR)		
		1,3	1,5	1,7
12 meses	60	99%	100%	100%
24 meses	52	96%	100%	100%
48 meses	10	18%	60%	80%

7.2.2.7 Metodologia de análise dos dados

Todas as análises serão realizadas no *software* STATA 14.2. Inicialmente, serão realizadas análises descritivas para obtenção das prevalências da exposição e desfechos, com seus respectivos intervalos de confiança 95% (IC95%). As análises de associação entre o uso de antibacterianos na gestação com asma na primeira infância serão obtidas através de análise multivariável utilizando regressão de Poisson com variância robusta¹³⁰ ajustada para os possíveis fatores de confusão com base em modelo hierarquizado¹³¹. As variáveis serão incluídas na análise ajustada de acordo com seu nível do modelo hierárquico e selecionadas em *backward*, de acordo com cada nível e mantendo aquelas com valor de $p < 0,20$. Serão consideradas estatisticamente significativas as associações com valor de $p < 0,05$.

Adicionalmente será realizada uma análise de mediação avaliando o efeito indireto do uso de antibacterianos na gestação em ambos desfechos através dos mediadores utilizando do procedimento *g-formula*¹³². Ainda, será testada formalmente a associação entre a exposição e os desfechos de acordo com possíveis modificadores de efeito identificados na literatura como escolaridade, paridade e estado civil materno¹³³. Em situações as quais o

valor de p for menor que 5% serão apresentados os resultados estratificados nas categorias do modificador de efeito.

8. Aspectos Éticos

O projeto das coortes de 2004 e 2015 foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas. Em todos os acompanhamentos foram coletados 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

No presente projeto algumas limitações precisam ser consideradas. No que diz respeito ao artigo que propõe investigar a associação entre o uso de antibacterianos na gestação e asma na primeira infância, a informação sobre o uso de antibacterianos na gestação é passível de viés de memória, uma vez que as mães de crianças com sintomas respiratórios e que utilizaram antibacterianos neste período poderiam ter maior facilidade de recordar o uso dos mesmos. Outra limitação estaria na definição operacional dos desfechos de asma, onde uma resposta positiva para chiado no peito poderia indicar outro tipo de agravo respiratório. Adicionalmente, a presença de confusão residual deve ser considerada, dado que variáveis sobre atopias discutidas brevemente na seção do marco teórico não foram coletadas na coorte de 2015 o que impossibilita o ajuste para as mesmas. Por fim, é possível que o uso de antibacterianos na gestação seja um *proxy* para a susceptibilidade da mãe à

infecções e não um possível fator de risco ou causa para asma na primeira infância.

10. Financiamento

Ambos estudos de Coorte foram conduzidos pelo Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, com colaboração da Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO), da Organização Mundial da Saúde, do Programa Nacional para Centros de Excelência (PRONEX), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), do Ministério da Saúde do Brasil e da Pastoral da Criança.

Ainda, o autor do presente projeto conta com apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por meio de concessão de bolsa de doutorado.

11. Divulgação dos resultados

Os resultados desta pesquisa serão divulgados na forma de artigos científicos em revista indexada com revisão por pares. Estes resultados poderão ser apresentados em congressos e em reuniões científicas, assim como para outros setores da sociedade por meio de veículos de comunicação a nível municipal, estadual e nacional. Adicionalmente, um *press release* será divulgado em conjunto com o volume final da tese, relatando os principais resultados do estudo.

12. Cronograma

As atividades referentes ao período do doutorado estão demonstradas no Quadro 5.

Quadro 5. Cronograma de atividades

Atividades	2019				2020				2021				2022				2023	
	Trimestres																	
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	
Trabalho de campo	■	■	■	■														
Revisão de literatura	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Elaboração do projeto				■	■	■	■	■										
Defesa do projeto							■											
Submissão do 1º artigo									■	■								
Elaboração do 2º e 3º artigos									■	■	■	■	■	■	■	■		
Defesa da tese																	■	■

13. Referências

1. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(15):E3463–70.
2. World Health Organization. WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption. WHO. 2018. 128 p. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277359/9789241514880-eng.pdf>
3. Sampaio P da S, Sancho LG, Lago RF do. Implementação da nova regulamentação para prescrição e dispensação de antibacterianos: possibilidades e desafios. *Cad Saúde Coletiva*. 2018;26(1):15–22.
4. Zaman S Bin, Hussain MA, Nye R, Mehta V, Mamun KT, Hossain N. A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus*. 2017 Jun 28;9(6):e1403.
5. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: An analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(8):742–50.
6. Santa-Ana-Tellez Y, Mantel-Teeuwisse AK, Dreser A, Leufkens HGM, Wirtz VJ. Impact of Over-the-Counter Restrictions on Antibiotic Consumption in Brazil and Mexico. *PLoS One*. 2013;8(10):6–11.
7. Bavestrello F L, Cabello M A. Community antibiotic consumption in Chile, 2000–2008. *Rev Chilena Infectol*. 2011;28(2):107–12.
8. Wirtz VJ, Herrera-Patino JJ, Santa-Ana-Tellez Y, Dreser A, Elseviers M, Vander Stichele RH. Analysing policy interventions to prohibit over-the-counter antibiotic sales in four Latin American countries. *Trop Med Int Heal*. 2013;18(6):665–73.
9. ANVISA - Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 44, DE 26 de outubro de 2010. 2010;1–2.
10. ANVISA - Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 20, de 5 de maio de 2011. 2011. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0020_05_05_2011.pdf/fa3ec1c1-8045-4402-b17f-ed189fb67ac8
11. ANVISA - Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC). 2012. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/sngpc>
12. Kuperman AA, Koren O. Antibiotic use during pregnancy: how bad is it? Vol. 14, *BMC medicine*. England; 2016. p. 91.
13. Ramasethu J, Kawakita T. Antibiotic stewardship in perinatal and neonatal care. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(5):278–83.
14. Ledger WJ, Blaser MJ. Are we using too many antibiotics during pregnancy? *Physiol Behav*. 2016;176(1):139–48.
15. Lacroix I, Hurault C, Sarramon MF, Guitard C, Berrebi A, Grau M, et al. Prescription of drugs during pregnancy: A study using EFEMERIS, the new French database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(8):839–46.
16. Lutz BH, Miranda VIA, Silveira MPT, Dal Pizzol T da S, Mengue SS, da Silveira MF, et al. Medication use among pregnant women from the 2015 pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(3):1–14.
17. World Health Organization. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. 2020. Disponível em: https://www.whocc.no/filearchive/publications/2020_guidelines_web.pdf
18. SILVA LKP, Marques AEF. Utilização De Medicamentos Por Gestantes: Uma

- Revisão Sistemática Da Literatura. *Rev Atenção à Saúde*. 2020;17(62):90–7.
19. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(9):895–902.
 20. Demailly R, Escolano S, Quantin C, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Prescription drug use during pregnancy in France: a study from the national health insurance permanent sample. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(9):1126–34.
 21. H B, R B. Timing of antibiotic prophylaxis for caesarean section. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. England; 2013. p. 778–9.
 22. Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, et al. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstet Gynecol*. 2016 Mar;127(3):426–36.
 23. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;(12):CD001058.
 24. Vidal AC, Murphy SK, Murtha AP, Schildkraut JM, Soubry A, Huang Z, et al. Associations between antibiotic exposure during pregnancy, birth weight and aberrant methylation at imprinted genes among offspring. *Int J Obes*. 2013 Jul;37(7):907–13.
 25. Mueller NT, Rifas-Shiman SL, Blaser MJ, Gillman MW, Hivert M-F. Association of prenatal antibiotics with foetal size and cord blood leptin and adiponectin. *Pediatr Obes*. 2017 Apr;12(2):129–36.
 26. Loewen K, Monchka B, Mahmud SM, Jong G, Azad MB. Prenatal antibiotic exposure and childhood asthma: A population-based study. *Eur Respir J*. 2018; 1;52(1).
 27. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2008;121(4):689–96.
 28. Milliken S, Allen RM, Lamont RF. The role of antimicrobial treatment during pregnancy on the neonatal gut microbiome and the development of atopy, asthma, allergy and obesity in childhood. *Expert Opin Drug Saf*. 2019 Mar 4;18(3):173–85.
 29. Wang B, Liu J, Zhang Y, Yan C, Wang H, Jiang F, et al. Prenatal Exposure to Antibiotics and Risk of Childhood Obesity in a Multicenter Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2018 Oct;187(10):2159–67.
 30. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259–60.
 31. Kumbhare S V, Patangia DV V, Patil RH, Shouche YS, Patil NP. Factors influencing the gut microbiome in children: from infancy to childhood. *J Biosci*. 2019 Jun;44(2).
 32. Turi KN, Gebretsadik T, Ding T, Abreo A, Stone C, Hartert T V, et al. Dose, timing, and spectrum of prenatal antibiotic exposure and risk of childhood asthma. *Clin Infect Dis*. 2020.
 33. Bai L, Zhao D, Cheng Q, Zhang Y, Wang S, Zhang H, et al. Trimester-specific association between antibiotics exposure during pregnancy and childhood asthma or wheeze: the role of confounding. *Ann Epidemiol*. 2019;30:1–8.
 34. Zhao D, Su H, Cheng J, Wang X, Xie M, Li K, et al. Prenatal antibiotic use and risk of childhood wheeze/asthma: A meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Dec;26(8):756–64.
 35. Jędrychowski W, Gałaś A, Whyatt R, Perera F. The prenatal use of antibiotics and the development of allergic disease in one year old infants. A preliminary study. *Int J Occup Med Environ Health*. 2006;19(1):70–6.
 36. Dom S, Droste JHJ, Sariachvili MA, Hagendorens MM, Oostveen E, Bridts CH, et al. Pre- and post-natal exposure to antibiotics and the development of eczema, recurrent wheezing and atopic sensitization in children up to the age of 4 years. *Clin Exp Allergy*.

2010 Sep;40(9):1378–87.

37. Stokholm J, Sevelsted A, Bonnelykke K, Bisgaard H. Maternal propensity for infections and risk of childhood asthma: a registry-based cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014 Aug;2(8):631–7.

38. Lapin B, Piorkowski J, Ownby D, Freels S, Chavez N, Hernandez E, et al. Relationship between prenatal antibiotic use and asthma in at-risk children. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2015 Mar 1;114(3):203–7.

39. Chu S, Yu H, Chen Y, Chen Q, Wang B, Zhang J. Periconceptional and Gestational Exposure to Antibiotics and Childhood Asthma. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140443.

40. Pedersen TM, Stokholm J, Thorsen J, Mora-Jensen A-RC, Bisgaard H. Antibiotics in Pregnancy Increase Children's Risk of Otitis Media and Ventilation Tubes. *J Pediatr*. 2017 Apr;183:153-158.e1.

41. Fossum GH, Lindbæk M, Gjelstad S, Kværner KJ. Relationship between maternal and first year of life dispensations of antibiotics and antiasthmatics. *Antibiotics*. 2018;7(3):1–10.

42. Loewen K, Monchka B, Mahmud SM, Jong G, Azad MB. Prenatal antibiotic exposure and childhood asthma: A population-based study. *Eur Respir J*. 2018 Jul 1;52(1).

43. Metzler S, Frei R, Schmaußer-Hechfellner E, von Mutius E, Pekkanen J, Karvonen AM, et al. Association between antibiotic treatment during pregnancy and infancy and the development of allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(4):423–33.

44. Petersen I, Gilbert R, Evans S, Ridolfi A, Nazareth I. Oral antibiotic prescribing during pregnancy in primary care: UK population-based study. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Oct;65(10):2238–46.

45. Popovic M, Rusconi F, Zugna D, Galassi C, Merletti F, Migliore E, et al. Prenatal exposure to antibiotics and wheezing in infancy: A birth cohort study. *Eur Respir J*. 2016;47(3):810–7.

46. Lee Y, Chen C, Chu D, Ko M. Factors associated with potentially harmful antibiotic prescription during pregnancy: A population-based study. *J Eval Clin Pract*. 2016;22(2):200–6.

47. Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, Bonnelykke K, Bisgaard H. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *J Pediatr*. 2013 Apr;162(4):832-838.e3.

48. Cassidy-Bushrow AE, Charlotte Burmeister MS, Suzanne Havstad MA, Levin AM, Lynch S V, Ownby DR, et al. Prenatal Antimicrobial Use and Early Childhood Body Mass Index. *Physiol Behav*. 2017;176(10):139–48.

49. Örtqvist AK, Lundholm C, Kieler H, Ludvigsson JF, Fall T, Ye W, et al. Antibiotics in fetal and early life and subsequent childhood asthma: nationwide population based study with sibling analysis. *BMJ*. 2014;349:g6979–g6979.

50. Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):137–45.

51. Wu P, Feldman AS, Rosas-Salazar C, James K, Escobar G, Gebretsadik T, et al. Relative Importance and Additive Effects of Maternal and Infant Risk Factors on Childhood Asthma. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151705.

52. Örtqvist AK, Lundholm C, Fang F, Fall T, Almqvist C. Parental antibiotics and childhood asthma—a population-based study. *J Allergy Clin Immunol Pr*. 2017;5(5):1451-1454.e4.

53. Kashanian M, Mohtashami SS, Bemanian MH, Moosavi SAJ, Moradi Lakeh M. Evaluation of the associations between childhood asthma and prenatal and perinatal factors. *Int J Gynaecol Obs*. 2017;137(3):290–4.

54. Mulder B, Pouwels KB, Schuiling-Veninga CCM, Bos HJ, de Vries TW, Jick SS, et al. Antibiotic use during pregnancy and asthma in preschool children: the influence of confounding. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(9):1214–26.
55. Zhang H-Q, Fan R, Zhang J-J, Tao X-J, Sun X. [Association between risk factors during maternal pregnancy and the neonatal period and childhood bronchial asthma]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017 Jan;19(1):49–53.
56. Huo X, Chu S, Hua L, Bao Y, Du L, Xu J, et al. The effect of breastfeeding on the risk of asthma in high-risk children: A case-control study in Shanghai, China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Aug 23;18(1).
57. Yoshida S, Ide K, Takeuchi M, Kawakami K. Prenatal and early-life antibiotic use and risk of childhood asthma: A retrospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Aug;29(5):490–5.
58. Benn CS, Thorsen P, Jensen JS, Kjær BB, Bisgaard H, Andersen M, et al. Maternal vaginal microflora during pregnancy and the risk of asthma hospitalization and use of antiasthma medication in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(1):72–7.
59. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. The Importance of Prenatal Exposures on the Development of Allergic Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(6):827–32.
60. Martel MJ, Rey É, Malo JL, Perreault S, Beauchesne MF, Forget A, et al. Determinants of the incidence of childhood asthma: A two-stage case-control study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2009;169(2):195–205.
61. Källén B, Finnström O, Nygren K-G, Otterblad Olausson P. Maternal drug use during pregnancy and asthma risk among children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(1):28–32.
62. Calvani M, Alessandri C, Sopo SM, Panetta V, Tripodi S, Torre A, et al. Infectious and uterus related complications during pregnancy and development of atopic and nonatopic asthma in children. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2004;59(1):99–106.
63. Collier CH, Risnes K, Norwitz ER, Bracken MB, Illuzzi JL. Maternal infection in pregnancy and risk of asthma in offspring. *Matern Child Health J*. 2013;17(10):1940–50.
64. Batool T, Reece PL, Schulze KM, Morrison KM, Atkinson SA, Anand SS, et al. Prenatal and early-life predictors of atopy and allergic disease in Canadian children: Results of the Family Atherosclerosis Monitoring In earLY life (FAMILY) Study. *J Dev Orig Health Dis*. 2016;7(6):665–71.
65. Higgins D, Karmaus W, Jiang Y, Banerjee P, Sulaiman IM, Arshad HS. Infant wheezing and prenatal antibiotic exposure and mode of delivery: a prospective birth cohort study. *J Asthma*. 2020;0(0):1–12.
66. Rusconi F, Galassi C, Forastiere F, Bellasio M, De Sario M, Ciccone G, et al. Maternal complications and procedures in pregnancy and at birth and wheezing phenotypes in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(1):16–21.
67. de Jonge L, Bos HJ, van Langen IM, de Jong-van den Berg LTW, Bakker MK. Antibiotics prescribed before, during and after pregnancy in the Netherlands: a drug utilization study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Jan;23(1):60–8.
68. Valent F, Gongolo F, Deroma L, Zanier L. Prescription of systemic antibiotics during pregnancy in primary care in Friuli Venezia Giulia, Northeastern Italy. *J Matern Neonatal Med*. 2015;28(2):210–5.
69. Stokholm J, Schjorring S, Eskildsen CE, Pedersen L, Bischoff AL, Folsgaard N, et al. Antibiotic use during pregnancy alters the commensal vaginal microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Jul;20(7):629–35.
70. Broe A, Pottegård A, Lamont RF, Jørgensen JS, Dankier P. Increasing use of antibiotics in pregnancy during the period 2000–2010: Prevalence, timing, category, and demographics. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2014;121(8):988–96.

71. Timm S, Schlunssen V, Olsen J, Ramlau-Hansen CH. Prenatal antibiotics and atopic dermatitis among 18-month-old children in the Danish National Birth Cohort. *Clin Exp Allergy*. 2017 Jul;47(7):929–36.
72. Zhang M, Litonjua AA, Mueller NT. Maternal antibiotic use and child asthma: Is the association causal?. *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society. 2018 Jul; 52(1):1801007.
73. National Center on Birth Defects C, Disabilities D. Treating for Two: A National Strategy for Safer Medication Use in Pregnancy. Disponível em: www.cdc.gov/treatingfortwo
74. Jacobs TG, Robertson J, van den Ham HA, Iwamoto K, Bak Pedersen H, Mantel-Teeuwisse AK. Assessing the impact of law enforcement to reduce over-the-counter (OTC) sales of antibiotics in low- and middle-income countries; a systematic literature review. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):536.
75. Moura ML, Boszczowski I, Mortari N, Barrozo LV, Neto FC, Lobo RD, et al. The impact of restricting over-the-counter sales of antimicrobial drugs: Preliminary analysis of national data. *Med (United States)*. 2015;94(38):1–8.
76. Mattos KPH, Visacri MB, Quintanilha JCF, Lloret GR, Cursino MA, Levin AS, et al. Brazil's resolutions to regulate the sale of antibiotics: Impact on consumption and *Escherichia coli* resistance rates. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2017;10(2010):195–9.
77. Kliemann BS, Levin AS, Moura ML, Boszczowski I, Lewis JJ. Socioeconomic determinants of antibiotic consumption in the state of são paulo, brazil: The effect of restricting over-the-counter sales. *PLoS One*. 2016;11(12):1–14.
78. Foliaki S, Nielsen SK, Björkstén B, von Mutius E, Cheng S, Pearce N. Antibiotic sales and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Int J Epidemiol*. 2004;33(3):558–63.
79. Asher MI. Recent perspectives on global epidemiology of asthma in childhood. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2010;38(2):83–7.
80. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009 Nov;163(11):978–85.
81. Lee E, Cho J, Kim KY. The Association between Autism Spectrum Disorder and Pre- and Postnatal Antibiotic Exposure in Childhood-A Systematic Review with Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Oct;16(20).
82. Fan H, Li L, Wijlaars L, Gilbert RE. Associations between use of macrolide antibiotics during pregnancy and adverse child outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212212.
83. Cassidy-Bushrow AE, Burmeister C, Havstad S, Levin AM, Lynch S V, Ownby DR, et al. Prenatal antimicrobial use and early-childhood body mass index. *Int J Obes (Lond)*. 2018 Jan;42(1):1–7.
84. Di Cicco M, Pistello M, Jacinto T, Ragazzo V, Piras M, Freer G, et al. Does lung microbiome play a causal or casual role in asthma? *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(10):1340–5.
85. Thomas M, Price D. Prenatal antibiotic exposure and subsequent atopy. Vol. 167, *American journal of respiratory and critical care medicine*. United States; 2003. p. 1578; author reply 1578-9.
86. Miller JE, Wu C, Pedersen LH, de Klerk N, Olsen J, Burgner DP. Maternal antibiotic exposure during pregnancy and hospitalization with infection in offspring: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol*. 2018 Apr;47(2):561–71.

87. Chandrakumar A, Bhardwaj A, Jong GW 't. Maternal antibiotic exposure during pregnancy and hospitalization with infection in offspring. Vol. 47, International journal of epidemiology. England; 2018. p. 1723.
88. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, Tateyama A, Tsubouchi M, Kiyohara C, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009 Jun;56(1):80–7.
89. Broe A, Pottgard A, Lamont RF, Jorgensen JS, Dankier P. Increasing use of antibiotics in pregnancy during the period 2000–2010: prevalence, timing, category, and demographics. *BJOG.* 2014 Jul;121(8):988–96.
90. Bulabula ANH, Dramowski A, Mehtar S. Antibiotic use in pregnancy: Knowledge, attitudes and practices among pregnant women in Cape Town, South Africa. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(2):473–81.
91. Costa DB, Coelho HLL, Santos DB dos. Utilização de medicamentos antes e durante a gestação: Prevalência e fatores associados. *Cad Saude Publica.* 2017;33(2).
92. Mensah KB, Opoku-Agyeman K, Ansah C. Antibiotic use during pregnancy: A retrospective study of prescription patterns and birth outcomes at an antenatal clinic in rural Ghana. *J Pharm Policy Pract.* 2017;10(1):4–10.
93. de Andrade AM, Ramalho AA, Koifman RJ, Dotto LMG, Cunha M de A, Opitz SP. Fatores associados ao uso de medicamentos na gestação em primigestas no Município de Rio Branco, Acre, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2014;30(5):1042–56.
94. Palmsten K, Flores KF, Chambers CD, Weiss LA, Sundaram R, Buck Louis GM. Most Frequently Reported Prescription Medications and Supplements in Couples Planning Pregnancy: The LIFE Study. *Reprod Sci.* 2018;25(1):94–101.
95. Buss PM, Filho AP. A saúde e seus determinantes sociais. *Rev Saúde Coletiva.* 2007;17(2):77–93.
96. Williams DR, Sternthal M, Wright RJ. Social determinants: Taking the social context of asthma seriously. *Pediatrics.* 2009;123(SUPPL. 3).
97. Federico MJ, McFarlane AE, Szeffler SJ, Abrams EM. The Impact of Social Determinants of Health on Children with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract [Internet].* 2020;8(6):1808–14.
98. Caudri D. Asthma and wheezing in childhood: perinatal risk factors and early detection. Vol. 340, Erasmus Universiteit Rotterdam. 2010.
99. Fouzas S, Brand PLP. Predicting persistence of asthma in preschool wheezers: Crystal balls or muddy waters? *Paediatr Respir Rev.* 2013;14(1):46–52.
100. Hafkamp-de Groen E, Sonnenschein-van Der Voort AMM, Mackenbach JP, Duijts L, Jaddoe VWV, Moll HA, et al. Socioeconomic and sociodemographic factors associated with asthma related outcomes in early childhood: The generation R study. *PLoS One.* 2013;8(11):1–9.
101. Aligne CA, Auinger P, Byrd RS, Weitzman M. Risk factors for pediatric asthma - Contributions of poverty, race, and urban residence. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(3 I):873–7.
102. Wehrmeister FC, Peres KG de A. Desigualdades regionais na prevalência de diagnóstico de asma em crianças: Uma análise da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, 2003. *Cad Saude Publica.* 2010;26(9):1839–52.
103. Smith LA, Hatcher-Ross JL, Wertheimer R, Kahn RS. Rethinking race/ethnicity, income, and childhood asthma: Racial/ethnic disparities concentrated among the very poor. *Public Health Rep.* 2005;120(2):109–16.
104. Harknett K. Why are children with married parents healthier? The case of pediatric asthma. *Popul Res Policy Rev.* 2009;28(3):347–65.
105. Lødrup Carlsen KC, Mowinckel P, Granum B, Carlsen KH. Can childhood asthma

- be predicted at birth? *Clin Exp Allergy*. 2010;40(12):1767–75.
106. Moncrief T, Beck AF, Simmons JM, Huang B, Kahn RS. Single parent households and increased child asthma morbidity. *Physiol Behav*. 2014;51(3):260–6.
107. Pepe VLE, Castro CGSO de. A interação entre prescritores, dispensadores e pacientes: informação compartilhada como possível benefício terapêutico. *Cad Saude Publica*. 2000;16(3):815–22.
108. Harju M, Keski-Nisula L, Georgiadis L, Räisänen S, Gissler M, Heinonen S. The burden of childhood asthma and late preterm and early term births. *J Pediatr*. 2014;164(2).
109. Guilbert TW, Mauger DT, Lemanske RF. Childhood Asthma-Predictive Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):664–70.
110. Marenholz I, Kerscher T, Bauerfeind A, Esparza-Gordillo J, Nickel R, Keil T, et al. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(4):911–6.
111. Yuan W, Sørensen HT, Basso O, Olsen J. Prenatal maternal alcohol consumption and hospitalization with asthma in childhood: A population-based follow-up study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28(5):765–8.
112. dos Santos K, Isoppo N. Risk and protective factors for childhood asthma and wheezing disorders in the first 1,000 days of life: A systematic review of meta-analyses. *J Hum Growth Dev*. 2019;29(2):136–52.
113. Wright RJ. Prenatal maternal stress and early caregiving experiences: Implications for childhood asthma risk. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21(SUPPL. 3):8–14.
114. Zijlmans MAC, Beijers R, Riksen-Walraven MJ, de Weerth C. Maternal late pregnancy anxiety and stress is associated with children's health: a longitudinal study. *Stress*. 2017;20(5):495–504.
115. Liu X, Olsen J, Pedersen LH, Agerbo E, Yuan W, Li J. Antidepressant use during pregnancy and asthma in the offspring. *Pediatrics*. 2015;135(4):e911–7.
116. de Tejada BM. Antibiotic use and misuse during pregnancy and delivery: Benefits and risks. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(8):7993–8009.
117. Victora CG, Aquino EM, Do Carmo Leal M, Monteiro CA, Barros FC, Szwarcwald CL. Maternal and child health in Brazil: Progress and challenges. *Lancet*. 2011;377(9780):1863–76.
118. Sakulchit T, Goldman RD. Child Health Update Acetaminophen in children. *Child Heal Updat*. 2017;63:1065–6.
119. Barros FC, De Lyra Rabello Neto D, Villar J, Kennedy SH, Silveira MF, Diaz-Rossello JL, et al. Caesarean sections and the prevalence of preterm and early-term births in Brazil: Secondary analyses of national birth registration. *BMJ Open*. 2018;8(8):1–9.
120. Kero J, Gissler M, Grönlund MM, Kero P, Koskinen P, Hemminki E, et al. Mode of delivery and asthma - Is there a connection? *Pediatr Res*. 2002;52(1):6–11.
121. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BLK, Skov T, Paludan-Müller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3).
122. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int*. 2017;66(4):515–22. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2017.07.010>
123. Mathew JL. Effect of maternal antibiotics on breast feeding infants. *Postgrad Med J*. 2004;80(942):196–200.
124. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério Padrão de Classificação Econômica do Brasil. São Paulo Assoc Bras Empres Pesqui. 2014;1–3.
125. Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Tornasi E, Medeiros RS, Domingues MR, et al. Mothers and their pregnancies: A comparison of three population-based cohorts in

- Southern Brazil. *Cad Saude Publica*. 2008;24(SUPPL.3):381–9.
126. Gynecology AC of O and. At-Risk Drinking and Alcohol Dependence: Obstetric and Gynecologic Implications. *Obstet Gynecol*. 2011;(496). Disponível em: <http://pubs.niaaa.nih.gov/publica->
127. Gynecology AC of O and. Exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol*. 2002;99(1):171–3.
128. 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. *Cad Saude Publica*. 2007;23(11):2577–88.
129. Pediatria SB de. Nota técnica sobre prematuridade [Internet]. 2019. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Nota_Tecnica_2019_Prematuridade.pdf
130. Barros AJD, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: An empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3:1–13.
131. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MTA. The Role of Conceptual Frameworks in Epidemiological Analysis - A Hierarchical Approach. *Int J Epidemiol*. 1997;26(1):224–7.
132. Daniel RM, de Stavola BL, Cousens SN. Gformula: Estimating causal effects in the presence of time-varying confounding or mediation using the g-computation formula. *Stata J*. 2011;11(4):479–517.
133. Mengue SS, Schenkel EP, Schmidt MI, Duncan BB. Fatores associados ao uso de medicamentos durante a gestação em seis cidades brasileiras. *Cad Saude Publica*. 2004;20(6):1602–8.

2. Alterações no projeto de Pesquisa

Foram realizadas as seguintes alterações no projeto de pesquisa proposto:

Substituição do termo “antimicrobiano” por “antibacteriano”, e inclusão na seção de definição de termos, caracterizando-se por ser o termo mais adequado, baseado nas informações do sistema de classificação ATC.

No artigo de revisão sistemática, foram adicionadas as bases de dados *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Embase. Foram incluídos somente estudos de base populacional, transversais ou coortes. Foi realizada uma análise descritiva dos estudos incluídos por subgrupos a partir de aspectos metodológicos (*design* do estudo, tipo de denominador, tamanho de amostra, origem dos dados, renda do país e estudos com foco em demonstrar a prevalência do uso de antibacterianos na gestação)

No estudo comparativo (artigo 2), os antibacterianos incluídos na operacionalização do desfecho foram: antibacterianos ginecológicos de uso tópico (G01); beta-lactâmicos/penicilinas (J01C); beta-lactâmicos/cefalosporinas (J01D); macrolídeos/lincosamidas (J01F); quinolonas (J01M); sulfonamidas e trimetoprim (J01E); derivados nitrofurânicos e derivados do imidazol (J01X); antibacterianos de uso sistêmico não identificados (antibacterianos sistêmicos – J01 – não incluídos nas demais categorias por não ter sido possível classificá-los nos níveis três,

quatro e cinco da ATC); e “outros” (demais antibacterianos das categorias D06A, D07C, S01A e A07AA). Foi realizada uma análise adicional, onde o uso de antibacterianos na gestação foi avaliado graficamente a partir da ferramenta Equiplot (<http://www.equidade.org/equiplot>), estratificados de acordo com quintis de renda e número de consultas pré-natais, com dupla estratificação por relato de infecção na gestação. Nessas análises, utilizou-se teste qui-quadrado para diferença de proporções na comparação entre as coortes e qui-quadrado para diferença de proporções ou de tendência linear (a partir de inspeção visual, quando houve indício de tendência linear entre as categorias) nas análises de cada coorte.

Quanto ao estudo de associação (artigo 3), o desfecho utilizado foi relato de diagnóstico de asma até os 48 meses. Foi realizada uma abordagem causal e os confundidores da associação foram revistos e escolhidos a partir de um suporte teórico e gráfico acíclico dirigido (DAG). Foi realizado um ajuste para confundimento a partir do uso de um escore de propensão, para o devido balanceamento entre expostos e não expostos. As covariáveis elencadas foram renda familiar (≤ 1 ; 1,1 a 3,0; 3,1 a 6,0; 6,1 a 10,0; maior que 10 salários mínimos), anos de escolaridade materna (0-4, 5-8, 9-11, 12 ou mais), idade materna (<20 anos; 20 a 34 anos; 35 ou mais anos), infecções na gestação (sim/não), asma materna (sim/não) e fumo materno na gestação (sim/não), todas coletadas no estudo perinatal por meio do relato materno. Adicionalmente, o peso ao nascer também foi coletado no acompanhamento

perinatal, considerando peso medido da criança menor que 2500g como baixo peso. No mesmo período foi coletada a informação sobre idade gestacional, baseada no último período menstrual e ultrassonografia. Tanto o baixo peso ao nascer quanto a prematuridade foram utilizadas como *proxy* de condições adversas que podem ter ocorrido na gestação, sendo também características de uma gestação de alto risco.

Entendemos que a análise de modificação de efeito seria mais adequada que do que a análise de mediação. Foram considerados como potenciais modificadores de efeito da associação, definidos a partir de suporte teórico conceitual, devido ao fato de não serem determinados a partir do uso de antibacterianos na gestação, as seguintes variáveis: Tipo de parto (normal/cesárea, coletada no perinatal), amamentação exclusiva até os 3 meses de idade (sim/não, coletada aos 3 meses), uso de antibacterianos pela criança nos últimos 15 dias (sim/não), e infecções respiratórias do trato inferior (sim/não), ambas coletadas nos acompanhamentos três, 12, 24 e 48 meses, por meio do relato materno. O uso de antibacterianos pela criança foi classificado de acordo com a ATC proposta pela OMS. Para essa variável, não foram incluídos os antibacterianos de uso tópico (G01, D06A, D07C, S01A e A07AA).

3. Trabalho de campo

Relatório com atividades desenvolvidas na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Epidemiologia, no Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas.

Pelotas

2019

3.1 Atividades desenvolvidas na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015

No ano de 2019, foram exercidas atividades como supervisor do trabalho de campo, em conjunto com colegas do doutorado, no acompanhamento dos 48 meses. Também foram realizadas atividades relacionadas ao treinamento de entrevistadoras, monitoramento da produtividade semanal das entrevistadoras, confecção do relatório de campo, verificação de inconsistências da parte de medicamentos do questionário, acompanhamento dos bolsistas de graduação e organização/planejamento dos temas e coorientação de três trabalhos dos bolsistas de graduação na 5ª Semana Integrada de Inovação, Ensino, Pesquisa e Extensão (SIIEPE) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel).

Atividades relacionadas à limpeza, checagem de inconsistências e atualização da classificação Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) dos bancos de medicamentos nos acompanhamentos pré-perinatal, 3, 12 e 24 meses, da Coorte de Nascimentos de 2015, também foram concluídas. Em 2022, houve participação no treinamento das entrevistadoras para o acompanhamento dos 6-7 anos, além de atividades como doutorando responsável pelo controle de qualidade ao longo de todo o trabalho de campo. Ainda, foram efetuadas atividades de checagem de inconsistências na coleta da informação sobre medicamentos no mesmo acompanhamento.

3.2 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 48 MESES



Lista de Figuras

Figura 1. Material para aplicação do teste de desenvolvimento infantil BATTELLE

Figura 2. Kit utilizado para coleta de saliva

Figura 3. Balança da marca TANITA® modelo UM-080

Figura 4. Estadiômetro fixo da marca Harpenden®

Figura 5. Fita métrica em aço flexível da marca CESCORF®

Figura 6. Aparelho para aferir pressão arterial e frequência cardíaca da marca OMRON HEM- 705CPINT

Figura 7. Estadiômetro de alumínio portátil

Figura 8. Escalas de plantões de supervisão de trabalho de campo

Figura 9. Tubo de coleta de saliva com identificação de nome e ID do participante.

Figura 10. Ficha de informações da coleta de saliva

Figura 11. Material para coleta de saliva domiciliar

Figura 12. Kit de coleta de cabelo

Figura 13. Material para armazenamento de coletas de cabelo

Figura 14. Brinde oferecido aos participantes

Figura 15. Números finais do acompanhamento dos 48 meses da coorte de 2015

Lista de Tabelas

Tabela 1. Proporção de controle de qualidade por entrevistadora

Tabela 2. Tempo de duração da entrevista em minutos

Tabela 3. Questões avaliativas da qualidade da entrevista

Tabela 4. Concordância (Kappa) entre as variáveis do banco do CQ e banco do acompanhamento

Tabela 5. Descrição das entrevistas com ajuda de custo para deslocamento intermunicipal

Tabela 6. Descrição das entrevistas realizadas fora de Pelotas

Lista de Quadros

Quadro 1. Cronograma de treinamento

Sumário

1. <u>Contextualização da Coorte 2015</u>	101
2 <u>Grupo de Trabalho</u>	102
2.1 <u>Coordenadores e supervisores do estudo</u>	102
2.2 <u>Equipe geral da coorte</u>	102
2.3 <u>Equipe de Entrevistadoras</u>	103
2.3.1 <u>Remuneração</u>	103
3. <u>Seleção e treinamento das entrevistadoras</u>	103
3.1 <u>Treinamento da entrevista</u>	103
3.2. <u>Treinamento da entrevistados instrumentos da psicologia e acelerometria</u>	105
3.3. <u>Treinamento da coleta de saliva</u>	111
3.4 <u>Treinamento das medidas antropométricas</u>	112
3.5. <u>Treinamento da coleta de cabelo da mãe e da criança</u>	114
3.6. <u>Seleção Final</u>	114
3.7. <u>Estudo piloto</u>	115
3.8. <u>Retreinamento</u>	115
3.9. <u>Novas seleções e treinamentos</u>	115
4. <u>Equipe de entrevistadoras</u>	115
5. <u>Plantões</u>	116
6. <u>Logística de coleta de dados</u>	116
6.1 <u>Logística de testes psicológicos da criança</u>	117
6.2 <u>Logística de coleta da saliva</u>	119
6.2.1 <u>procedimento de coleta na clínica</u>	119
6.2.2. <u>Procedimentos das coletas domiciliares</u>	121
6.3. <u>Logística de coleta de cabelo</u>	122
6.4. <u>Logística antropometria</u>	123
6.5. <u>Logística acelerometria</u>	124
7. <u>Logística de reversão de recusa</u>	125
8. <u>Download das entrevistas</u>	125
9. <u>Inconsistências</u>	125
10. <u>Reuniões</u>	126
11. <u>Controle de Qualidade</u>	126
12. <u>Presentes para as crianças</u>	131
13. <u>Uniformes</u>	132
14. <u>Números finais do acompanhamento dos 48 meses</u>	132
14.1. <u>Ajuda de custo para transporte intermunicipal</u>	133
14.2. <u>Entrevista domiciliar fora de Pelotas</u>	135

1. Contextualização da Coorte 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.

Agora, uma nova coorte está sendo 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, 24 e no ano vigente aos 48 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 48 meses de idade das crianças pertencentes à coorte de 2015.

2 Grupo de Trabalho

2.1 Coordenadores e supervisores do estudo

O acompanhamento de 48 meses do projeto da Coorte de 2015 teve como coordenadores: Prof.^a Mariângela Freitas da Silveira, Prof. Joseph Murray, e Prof.^a Andréa Homsi Dâmaso, 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. Além dos coordenadores do estudo, fizeram parte da equipe de supervisão, Simone Farías Antúnez (Supervisora Geral de Campo das Coortes do Centro de Pesquisas Epidemiológicas), Mariana Gonzalez Cademartori (aluna de Pós-doutorado do PPGE), e Francine dos Santos Costa (aluna de doutorado do PPGE).

A supervisão do trabalho de campo do acompanhamento dos 48 meses foi de responsabilidade dos doutorandos: Fernando Silva Guimarães, Gbenankpon Mathias Houvessou, Mariana Silveira Echeverria, Otávio Amaral de Andrade Leão, Sarah Arangurem Karam (alunos de doutorado do PPGE). As doutorandas do Programa de Pós-Graduação em Educação Física da UFPel, Débora Tornquist e Luciana Tornquist, foram responsáveis pela supervisão do trabalho de campo relativo à coleta de dados de acelerometria, além de participação na supervisão geral. A responsável pelas medidas antropométricas foi Thaynã Ramos Flores (aluna de doutorado do PPGE).

A parte dos testes e avaliações psicológicas que compunham o acompanhamento dos 48 meses da Coorte de Nascimento de 2015 ficou sob a supervisão da psicóloga Luciana Anselmi com o apoio da psicóloga Natália Dias.

2.2 Equipe geral da coorte

A equipe geral da coorte 2015 (acompanhamento dos 48 meses) contou com auxílio de uma secretária, Ana Fagúndez Roja e quatro pessoas contratadas para a recepção (Deise Modesto, Fabiana Vasconcellos, Ana Amaral e Patrícia Vieira). Para o agendamento foram contratadas cinco pessoas (Beatriz Ferreira, Iara Bonneau, Mariana Haertel, Letícia dos Santos e Lisângela Munhoz).

2.3 Equipe de Entrevistadoras

Foram contratadas 32 entrevistadoras que iniciaram o trabalho de campo do acompanhamento dos 48 meses. Os acréscimos e mudanças na equipe de entrevistadoras serão descritos no item 4 (Equipe de entrevistadoras).

2.3.1 Remuneração

Todas entrevistadoras contratadas foram devidamente remuneradas e receberam uma quantia mensal de 1300 reais, caracterizado como bolsa de pesquisa.

3. Seleção e treinamento das entrevistadoras

As inscrições para o processo seletivo iniciaram no dia 5 de novembro com término no dia 11 de novembro de 2018, tendo aproximadamente 150 candidatas inscritas. Foi realizada uma pré-seleção das inscritas mediante entrevista, sendo selecionadas 80 candidatas para o início do treinamento e seleção das entrevistadoras do acompanhamento dos 48 meses.

A avaliação das candidatas foi realizada durante o treinamento com base os 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 de testes de desenvolvimento infantil;

Desempenho nas práticas das medidas antropométricas;

3.1 Treinamento da entrevista

Na semana do dia 26 de novembro até o dia 11 de dezembro foi realizado o treinamento do questionário (Quadro 1), tendo a presença de 78 candidatas no primeiro dia de capacitação. Foi realizada apresentação da parte teórica de cada bloco do questionário da mãe pelos doutorandos e supervisores gerais, seguida da realização de práticas da aplicação do questionário em papel e no tablet. Além disto, foram apresentadas as atividades que seriam aplicadas diretamente as crianças, mediante exposição teórica e exibição de vídeos com exemplos práticos. No decorrer do treinamento, houve algumas

desistências, restando 76 candidatas às vagas para entrevistadora. No dia 03 de dezembro, foi realizada uma prova teórica e após o resultado desta foram eliminadas algumas candidatas considerando a nota da avaliação, desenvoltura nas práticas e o desempenho geral durante o treinamento. Assim, foram selecionadas 42 candidatas para a próxima etapa do processo seletivo.

Quadro 1. Cronograma de treinamento

Horário	Segunda (26/11)	Terça (27/11)	Quarta (28/11)	Quinta (29/11)	Sexta (30/11)
08:30 - 10:00	Inscrições - identificação fotos 1) Apresentação da Coorte (Coordenador: Marcos) 2) Apresentação cronograma treinamento Instruções gerais (Simone) Bloco A - Identificação Q1 - Q3 (Simone) 71 pessoas	BLOCO E – SAÚDE DA MÃE E CONTRACEPÇÃO (Q246 - 293) (Luciana) BLOCO E – SAÚDE DA MÃE E CONTRACEPÇÃO - EPDS (Q294 - Q303) (Simone)	9 hs. Apresentação das medidas antropométricas (Thayná) Apresentação da ficha odontol (Mariana)	3) Questionário da mãe - Bloco D - comportamentos parentais- PAFAS, PSS, Autocontrole, TA, VPI (Suelen)	Protocolo da criança - Bloco D- Battelle (Duda e Natália) AGENDAMENTO (Simone)
Intervalo (10:00 - 10:15)					
10:15 - 12:00	Bloco B - Cuidado e alimentação da criança - Q6 - Q73 (Simone) Bloco C- Saúde da criança e sono (SONO) (Q74 - Q90) (Simone) AUDITÓRIO B	BLOCO F – ATIVIDADE FÍSICA (Q304 - Q317) AF últimos SETE DIAS (Q318 - Q368) AF deslocamento (Q369 - Q372) (Otávio) Corte de cabelo - Questões cortisol (Q382 - Q407) (Rafa)	Apresentação da esclerometria (Otávio) Aplicação no tablet (simulação em grupo - aplicação umas nas outras)	4) Bloco D-ACES, EVPE, Assist, MINI, CMS filmagem mãe-criança? (Tiago)	Protocolo da criança - Bloco D- Battelle e Observações (Duda e Natália) AGENDAMENTO (Simone)
Horário	Segunda (26/11)	Terça (27/11)	Quarta (28/11)	Quinta (29/11)	Sexta (30/11)
14:00 - 15:45	Bloco C- Saúde da criança e sono (SAÚDE E COMPORTAMENTO) (Q91 - Q144) (Vanessa) AUDITÓRIO B	Bloco C- Remédios (Q145 - Q149) Vacinas (Q150 - Q168) (Maricabel/ Vanessa)	1) Instruções gerais instrumentos psicológicos (Duda) 2) Questionário da mãe - Bloco A- comportamento da criança - SDQ, ELDEQ, EmQue, CBCL, ICU, JVQ (Duda)	1) Protocolo da criança - Bloco A - BS, Não toque (Suelen) Imagens: uso da camera (Natália) 2) Bloco B- Tarefa ajuda, TVAud, TVExp, impulsividade (Duda)	Protocolo da criança - Bloco D- Battelle (Duda e Natália) AGENDAMENTO (Simone)
Intervalo (15:45 - 16:00)					
16:00 - 18:00	Acidentes (Q169 - Q184) Frelidas (Q185 - Q190) (Otávio) Bloco D- Características da mãe, da família e do domicílio - (Q191 - Q212) ABEP (Q213 - Q235) Renda (Q236 - Q245) (Débora) Simulação com questionário em papel - em grupos AUDITÓRIO B	Aplicação no tablet, (simulação em grupo - aplicação umas nas outras)	2) Questionário da mãe - Bloco B e C - social- condições do bairro, justiça e leis, posição social, BART, eventos criança (Rafa)	Protocolo da criança 2) Bloco B- SIPI, Puppets altruísmo (Suelen), Sally-Anne, Go-n-Go, Atenção (Rafa).	Protocolo da criança - Bloco D- Battelle (Duda e Natália) AGENDAMENTO (Simone)

3.2. Treinamento da entrevistados instrumentos da psicologia e acelerometria

Nos dias 28, 29 e 30 de dezembro de 2018 como parte do treinamento e seleção das entrevistadoras de campo, foi realizado o treinamento das questões psicológicas e de desenvolvimento que faziam parte do questionário aplicado à mãe, tendo a presença das cerca de 70 candidatas que iniciaram a capacitação. Foi realizada apresentação de slides com a parte teórica do bloco psicológico e comportamental (uma descrição dos testes aplicados pode ser encontrada no item 3.2.1). A primeira parte do bloco, sobre o comportamento da criança, incluiu 8 instrumentos: SDQ (Strengths and Difficulties Questionnaire), ELDEQ (Etude longitudinale du developement des enfants du Quebec), Em-Que (Empathy Questionnaire for infants and toddlers), CBCL (Child Behavior Checklist), subescala de agressividade do CBCL, ICU (Inventory of Callous-Unemotional Traits short-form), JVQ (Juvenile Victimization Questionnaire) e Eventos estressantes.

O Em-Que e a subescala de agressividade do CBCL foram aplicados apenas nas crianças da amostra do estudo Piá (Primeira Infância Acolhida). O CBCL foi aplicado para as mães de uma amostra de 600 crianças da coorte.

A segunda parte do bloco psicológico e comportamental, sobre práticas educativas e comportamento materno, posição social, justiça e violência doméstica, incluiu 12 instrumentos: PAFAS (*Parent and Family Adjustment Scales*), ACES (*Adverse Childhood Experiences International Questionnaire*), EVPE (Eventos de Vida Produtores de Estresse), PSS (*Perceived Stress Scale*), Auto-controle, Tendência de Atribuição, ASSIST (*Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test*), MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*), VPI (*Violence Against Women questionnaire*), BART (*Balloon Analogue Risk Task*), Posição Social, Condições do Bairro e Justiça/leis.

Ainda nesta primeira semana do treinamento, foi realizado o treinamento teórico das atividades de interação mãe-criança, dos instrumentos aplicados diretamente às crianças, além das questões de observação por parte das entrevistadoras. Foram apresentados slides com questões teóricas e vídeos mostrando a aplicação dos instrumentos, além de demonstração prática dos testes e do uso dos diversos materiais. Os 13 instrumentos aplicados à criança foram os seguintes: teste de desenvolvimento psicomotor BATTELLE (*Battelle's Development Inventory*), Tarefa de Ajuda, Caixa Trancada (apenas amostra Piá), SIPI (*Social Information Processing Interview*), Teste de Vocabulário Auditivo, Teste de Vocabulário Expressivo, Subteste Blocos do WPPSI (*Wechsler Preschool and*

Primary Scale of Intelligence Manual) (amostra Piá), GoNoGo, CardSort, Sally-Anne, Teste do Marshmallow, Triangle (amostra Piá) e Altruísmo. As atividades de observação da interação mãe-criança foram as seguintes: Sensibilidade Cognitiva Materna, Compartilhamento de livros, Não Toque, Brinquedo Livre (amostra Piá) e Guardar Brinquedos (amostra Piá). As duas medidas de observação da entrevistadora foram: Moffit Questions (sobre o auto-controle do comportamento da criança) e impressões da entrevistadora sobre o comportamento da mãe. Também foi treinado o uso da câmera filmadora e do teste no computador (BART). O Subteste Blocos (teste WPPSI) foi aplicado somente pelas psicólogas supervisoras da parte psicológica do acompanhamento dos 48 meses.

Na segunda e terceira semana do treinamento, após o resultado da prova teórica e do treinamento de medidas, foram realizadas atividades de prática da aplicação do questionário em papel e no tablet e da aplicação dos testes e tarefas da criança com 42 entrevistadoras. A prática de aplicação do teste de desenvolvimento infantil BATTELLE e das atividades de interação mãe-criança incluiu registro de respostas (ou dos tempos) com base em vídeos apresentados para comparação entre as entrevistadoras. Foi realizado um retreinamento no dia 04/01/2019.

Em relação à acelerometria, no dia 17 de dezembro de 2018, foi realizado o treinamento da acelerometria. O doutorando Otávio Leão foi responsável pelo treinamento da colocação e pelas instruções referentes à acelerometria. As candidatas foram divididas em duplas para realização das práticas de colocação do acelerômetro.



Figura 1: Material para aplicação do teste de desenvolvimento infantil BATTELLE

3.2.1. Descrição dos instrumentos de avaliação psicológica e comportamental

O questionário SDQ foi aplicado às mães para avaliar as dificuldades emocionais e comportamentais da criança, assim como sua relação com os pares e seu comportamento pró-social. Os 25 itens são divididos em 5 subescalas.

O questionário de 14 perguntas ELDEQ foi aplicado às mães com o objetivo de investigar a frequência de comportamento agressivo na criança através de uma escala de três pontos: “Nunca” (0), “As vezes” (1) e “Frequentemente” (2).

O Em Que é um questionário de 20 perguntas respondido pelas mães para indicar o grau de empatia da criança nos últimos 2 meses e com itens codificados numa escala de 3 pontos (0 = nunca, 1 = as vezes, 2 = frequentemente).

O CBCL, respondido pelas mães sobre os problemas emocionais e de comportamento da criança, é composto de 118 perguntas e fornece um escore total e mais 8 subescalas. Além disso, fornece duas escalas compostas sobre problemas de Externalização e de Internalização.

O inventário ICU foi aplicado às mães para investigar dificuldades de empatia, culpa, emoções superficiais e insensibilidade em relação ao sentimento dos outros por parte da criança. É composto por 12 itens.

O JVQ avalia vitimização nas crianças por cuidadores, pares e outros perpetradores e foi aplicado para as mães.

O PAFAS, aplicado às mães, inclui 18 itens da Escala Parental: consistência parental (5 itens), parentalidade coercitiva (5 itens), encorajamento positivo (3 itens) e a Escala de Relacionamento Pais -Criança (5 itens). Cada item é pontuado numa escala de 4 pontos: não é verdadeiro para mim (0) até muito verdadeiro para mim (4).

Para avaliar eventos estressores vividos pela criança foram utilizadas perguntas do estudo ACES-IQ juntamente com questões da seção de estresse pós-traumático do DAWBA resultando em 11 itens pontuados com respostas SIM ou NÃO das mães.

Para avaliar eventos estressores vividos pela mãe nos últimos 12 meses, foi utilizado o EVPE constituído por 11 itens com respostas dicotômicas (Sim e Não).

O PSS avaliou como as mães consideram suas vidas em termos de serem imprevisíveis e da sensação de falta de controle sobre suas vidas. Algumas perguntas investigam a falta de habilidade para lidar com situações estressantes enquanto outras se referem às emoções positivas. Os dez itens são pontuados numa escala Likert de 5 pontos.

O BSCS é uma escala de 13 itens que foi usada para avaliar traço de autocontrole e comportamento auto-regulatório nas mães.

HAQ avalia a tendência de atribuir emoções hostis a outras pessoas. Foram apresentadas às mães diferentes histórias hipotéticas onde elas encontrariam estranhos, amigos e colegas em situações ambíguas para identificar suas interpretações de tais situações. Para cada história, as mães respondem a uma pergunta com interpretação hostil (uma escala Likert de 6 pontos: de 0 “Extremamente improvável” até 5 “Extremamente Provável”).

ASSIST é um *screening* para avaliar problemas ou risco de uso de substância nas mães. São 10 questões (se positivar mais questões sobre frequência são feitas) sobre uso de tabaco, álcool, maconha, cocaína, estimulantes (incluindo ecstasy), inalantes, sedativos, alucinógenos, opióides e 'outras drogas' durante toda a vida e nos últimos três meses.

MINI é uma entrevista diagnóstica que foi aplicada às mães para investigar transtorno de personalidade antissocial (6 perguntas) e mais 6 perguntas sobre transtorno de conduta antes dos 15 anos (perguntas retrospectivas).

VPI - os 13 itens avaliam três domínios de violência contra a mulher perpetrada pelo parceiro: emocional (4 itens), física (6 itens), sexual (3 itens). Foi aplicada mais uma pergunta sobre controle comportamental.

Foi usada a MacArthur Scale - para avaliar o status social subjetivo (posição social). Foi aplicado às mães apresentando-se uma figura representando uma “escada social” na qual ela deve localizar em qual degrau está localizada em relação à sua comunidade e país.

Para avaliar as `Condições do bairro e justiça e leis` também foram aplicados questionários para avaliar a percepção das mães em relação à violência do bairro, crença nas leis e na justiça social.

O BATTLETTÉ foi aplicado às crianças para avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor. É um teste estandardizado que avalia 5 domínios do desenvolvimento: 1) pessoal-social; 2) adaptativo; 3) coordenação motora ampla e fina; 4) comunicação, 5) cognitivo. Parte do Battelle é respondido pelas mães, outra parte é aplicado diretamente à criança e alguns itens que são apenas observados pelo(a) aplicador(a). Cada item é pontuado numa escala de três pontos (0 = raramente ou nunca, 1 = as vezes, 2 = frequentemente). Foram aplicados 66 itens relacionados às idades de 4 a 5 anos ou menos.

Tarefa de Ajuda (*Help Task*) foi aplicada à criança para avaliar seu comportamento pró-social e empatia. O aplicador finge que está com um problema (não consegue encontrar um tubo de cola que está no ângulo de visão da criança) e observa a resposta da criança. A tarefa foi filmada para codificação posterior.

A atividade de compartilhamento de livro (*Book Sharing*) foi usada para avaliar a interação mãe-criança. A dupla mãe-criança foi filmada por aproximadamente 5 minutos sem interferência do aplicador enquanto olhavam um livro de histórias somente com figuras e a mãe contava para a criança. Psicólogas codificaram a tarefa assistindo os vídeos posteriormente.

Caixa Trancada (*LabTab*) foi aplicada à criança para avaliar a expressão e regulação de emoções (como raiva, frustração e tristeza). O(a) aplicador(a) mostra dois brinquedos e pede para a criança escolher o preferido, colocando-o numa caixa transparente que é fechada a chave. Após entrega uma chave errada à criança que tenta abrir a caixa. O(a) aplicador(a) espera quatro minutos antes de dizer para a criança que trocou a chave e entregar a correta. A tarefa foi filmada para codificação posterior.

A SIPI é uma entrevista estruturada aplicada à criança para avaliar a tendência de atribuição de hostilidade às outras pessoas. É uma história em quadrinhos envolve situações como emprestar um brinquedo, a protagonista ser rejeitada por dois amigos e

de ser provocada por um deles. A intenção dos amigos é ambígua gerando diferentes situações: uma rejeição não hostil, uma rejeição ambígua, uma provocação acidental. O(a) aplicador(a) pergunta se a protagonista ou amigos estão certos ou não, pergunta o que a criança faria se acontecesse com ela, entre outras.

O Teste de Vocabulário Auditivo (TVaud) avalia o vocabulário receptivo, a capacidade de entender as palavras da criança. O(a) aplicador(a) mostra 33 lâminas com 5 figuras cada uma e diz uma palavra. A criança deve apontar o objeto equivalente.

O Teste de Vocabulário Expressivo (TVexp) avalia o vocabulário expressivo, a capacidade de nomear da criança. O(a) aplicador(a) mostra um livro com 100 figuras e a criança deve dizer o nome de cada uma.

O subteste `Blocos` (*block design*) do WPPSI foi aplicado à criança para avaliar função executiva. O(a) aplicador(a) mostra uns cubos pintados e coloca-os em diferentes formatos e a criança deve imitar o mesmo formato.

O EYE GoNoGo foi aplicado à criança para avaliar controle de impulso pela criança. A tarefa exige que a criança toque na tela do ipad para pegar o peixe e NÃO toque na tela do Ipad quando aparece o tubarão. A maioria dos estímulos são para pegar o peixe gerando uma tendência de tocar. A criança deve inibir esta tendência de tocar.

O *EYE Card sorting Task* é um jogo num Ipad usado para avaliar a flexibilidade cognitiva das crianças (*“shifting”*). Aparecem desenhos e é solicitado à criança que os escolha de acordo com duas dimensões diferentes (cor ou forma) que vão se alternando, exigindo uma capacidade de categorização de objetos por parte da criança.

O teste Sally-Anne (ToM) foi aplicado à criança para avaliar sua capacidade de compreender que os outros possuem crenças, desejos e intenções distintas das suas. O(a) aplicador(a) apresenta à criança duas bonecas e uma história envolvendo um objeto escondido. A criança faz suposições e se coloca na perspectiva de uma das bonecas dizendo onde o objeto está.

O Teste do Marshmallow foi aplicado à criança para avaliar sua capacidade de adiar gratificação. O(a) aplicador(a) coloca balas de gelatina em dois potes (um pote com uma e outro com três) e combina com a criança que ela pode comer a bala de um pote a qualquer momento mas se ela esperar o(a) aplicador(a) retornar para a sala (3 minutos e 30 segundos), ela pode ficar com todas as balas. O(a) aplicador(a) sai, observa pelo olho mágico e anota o tempo que a criança esperou.

O teste Altruísmo (*Dictator game*) foi aplicado à criança para avaliar sua capacidade de comportamento altruísta. O(a) aplicador (a) dá 10 adesivos para a criança e, depois, diz

que os adesivos acabaram e que a criança que virá depois dela ficará sem nenhum. Pergunta se a criança quer dar algum adesivo para a outra e pede que os coloque numa caixa. Avalia-se quantos adesivos a criança destinou para si e quantos para a outra criança. *Interviewer Rating Child Self Control (Moffitt/Caspi questions)* são itens preenchidos pelo aplicador (a) no final do protocolo para avaliar o comportamento da criança: falta de controle, irritabilidade, distração, negativismo, labilidade emocional, inquietação.

3.3. Treinamento da coleta de saliva

No dia 03 de novembro realizado o treinamento da coleta de saliva, coordenado pela professora Luciana Tovo Rodrigues e pelas responsáveis pelo laboratório Clarice Brinck Brum e Deise Farias Freitas. Foi realizado um treinamento teórico-prático, onde o método de coleta de saliva foi explicado, seguido de parte prática que foi realizada entre as entrevistadoras. Considerando que apenas cerca de 300 participantes ainda não haviam realizado a coleta de saliva nos acompanhamentos anteriores, as entrevistadoras selecionadas para o trabalho de campo que já tinham experiência na coleta de saliva (duas em cada turno) foram novamente treinadas com o kit de coleta de saliva utilizado no acompanhamento. Desta forma, as entrevistadoras manusearam o kit realizando a coleta de saliva entre elas.

O kit de coleta de saliva utilizado no acompanhamento foi o OG-575 (DNA Genotek) (figura 2), 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 2: Kit utilizado para coleta de saliva

3.4 Treinamento das medidas antropométricas

O treinamento das medidas antropométricas dividiu-se em duas partes: teórico e prático, sob responsabilidade da doutoranda Thaynã Ramos Flores Nunes com auxílio dos demais doutorandos da equipe. No dia 28 de novembro de 2018 foram apresentadas, às candidatas a entrevistadoras, todas as medidas a serem realizadas no acompanhamento dos 48 meses de idade. Nas mães as medidas coletadas foram: peso (kg), pressão arterial (mmHg), frequência cardíaca (bpm) e para um número pequeno (n=48) a altura (cm). Já na criança foram aferidos o peso (kg), estatura (cm), altura sentada (cm), circunferência da cintura (cm), perímetro cefálico (cm), pressão arterial (mmHg) e frequência cardíaca (bpm).

Após as orientações teóricas, contidas no manual de instruções, bem como a apresentação da técnica para realização das medidas e, também, de todos os equipamentos a serem utilizados na clínica e no domicílio, foi realizado o treinamento prático. Este treinamento prático contou com a colaboração da Escola de Educação Infantil Ivanir Dias, localizada no bairro Cohab Tablada, sendo realizado com a turma de crianças entre quatro e cinco anos de idade nos dias 05 e 06 de dezembro de 2018.

O treinamento prático ocorreu da seguinte forma: a doutoranda responsável realizava as aferições das medidas na mesma ocasião e nas mesmas crianças que as candidatas. Posteriormente, a doutoranda responsável avaliou, além da técnica e outros quesitos também considerados, se as medidas realizadas por todas foram semelhantes à do padrão ouro (doutoranda responsável), assumindo a margem de erro aceitável. Os equipamentos usados para aferição das medidas foram: balança da marca TANITA® modelo UM-080 com capacidade máxima de 150 Kg e precisão de 100g (Figura 3) usada para aferir peso da mãe e da criança, estadiômetro fixo da marca Harpenden® com altura máxima de 2,06 m e precisão de 1 mm (Figura 4) para mensuração da altura em pé da criança e de algumas mães e altura sentada da criança (medida do tronco). Para a essa segunda medida de altura (sentada), foi construído um assento com 55 cm de altura que foi acoplado ao estadiômetro. A fita métrica em aço flexível da marca CESCORF® com 2m de comprimento e 6mm de largura (Figura 5) foi utilizada para medir a circunferência da cintura e o perímetro cefálico e o aparelho para aferir pressão arterial e frequência cardíaca da marca OMRON HEM- 705CPINT (Figura 6). Para entrevistas domiciliares, para mensuração de altura, foi utilizado estadiômetro de alumínio portátil com precisão

de 0,1 cm (Figura 7). Não foram realizadas medidas do troco (altura sentada) em entrevistas domiciliares, devido a logística do assento sendo inviável transportá-lo. As candidatas foram avaliadas de acordo com o empenho, realização aceitável das medidas, técnica, postura, paciência, agilidade e pontualidade. As entrevistadoras selecionadas para o trabalho de campo foram submetidas à retreinamento de medidas antropométricas a cada 90 dias, além de serem supervisionadas durante o trabalho na clínica.



Figura 3. Balança da marca TANITA® modelo UM-080



Figura 4. Estadiômetro fixo da marca Harpenden®



Figura 5. Fita métrica em aço flexível da marca CESCORF®



Figura 6. Aparelho de pressão arterial e frequência cardíaca OMRON HEM-705CPINT



Figura 7. Estadiômetro de alumínio portátil

3.5. Treinamento da coleta de cabelo da mãe e da criança

Foi realizado o treinamento da coleta de cabelo, coordenado pela doutoranda Rafaela Costa Martins, pela professora Luciana Tovo Rodrigues e pelas responsáveis pelo laboratório Clarice Brinck Brum e Deise Farias Freitas. Foi realizado um treinamento teórico-prático, onde o método de coleta e armazenamento de cabelo foi explicado, seguido de parte prática que foi realizada entre as entrevistadoras. As entrevistadoras selecionadas para o trabalho de campo foram treinadas com o kit de coleta utilizado no acompanhamento e posteriormente retreinadas. Desta forma, as entrevistadoras manusearam o kit realizando o corte de cabelo entre elas.

3.6. Seleção Final

Após concluídas todas as etapas de treinamento, as entrevistadoras foram selecionadas de acordo com o seu desempenho durante o processo de avaliação. Para este acompanhamento as entrevistadoras selecionadas foram divididas em duplas de trabalho, sendo uma entrevistadora destinada somente a aplicação do questionário à mãe ou responsável e outra entrevistadora destinada somente a aplicação de testes à criança. Na recepção da clínica as entrevistadoras recebiam as informações da identificação do participante (ID e Nome Completo) e davam seguimento a leitura de termo de consentimento e aplicação da entrevista.

3.7. Estudo piloto

O estudo piloto foi realizado no dia 19 de dezembro de 2018, no qual as candidatas realizaram entrevistas na clínica com mães e crianças de idade entre 36 e 48 meses voluntárias (não participantes da Coorte 2015) acompanhadas de um doutorando que avaliava o seu desempenho com o intuito de identificar possíveis pontos a serem retreinados antes do início do campo.

3.8. Retreinamento

No dia 3 de janeiro de 2019 foi realizado o retreinamento das atividades da criança, visando retomar os pontos mais importantes, bem como repassar algumas instruções referentes ao manual dos 48 meses.

3.9. Novas seleções e treinamentos

Com a saída de algumas entrevistadoras no decorrer do trabalho de campo, após chamadas as candidatas listadas como suplentes na primeira capacitação, uma nova seleção e treinamento foram realizados visando a contratação de novas entrevistadoras. Esse novo treinamento seguiu a mesma logística e protocolos utilizados no primeiro processo seletivo.

4. Equipe de entrevistadoras

A equipe de entrevistadoras do acompanhamento dos 48 meses foi composta inicialmente por 32 entrevistadoras (8 duplas (entrevistadora de mãe e entrevistadora de criança) por turno de trabalho), sendo, posteriormente, realizada mais 7 contratações ao longo do trabalho de campo. O motivo para a chamada de mais entrevistadoras consistiu na necessidade de iniciar a realização de entrevistas domiciliares devido a demanda e, ainda em virtude da desistência de 4 entrevistadoras de campo por questões pessoais ou oportunidades de emprego.

A relação das entrevistadoras participantes do acompanhamento dos 48 meses bem como as respectivas datas de entrada e saída do campo está contemplada no quadro abaixo.

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 8), 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.).

	S	S	D	S	T	Q	Q	S	S	D	S	T	Q	Q	S	S	D	S	T	Q	Q	S	S	D	S	T	Q	Q
MANHÃ	ME			OL	MC	OL	MC	FG	SK		ME	OL	FG	MC	SK	OL	LT	DT	OL	SK	OL	ME		FG	ME	LT	DT	
TARDE	FG			FG	ME	FC	SK	SK	ME		FG	FC	SK	ME	FG	FC	LT	DT	FC	FG	MC	ME		SK	FC	LT	DT	

Figura 8. Escalas de plantões de supervisão de trabalho de campo

6. Logística de coleta de dados

Para o acompanhamento dos 48 meses das crianças pertencentes à Coorte de 2015 as entrevistas foram realizadas na clínica localizada no Centro de Pesquisas Epidemiológicas da UFPel e, quando as mães não podiam comparecer à clínica, era agendada a entrevista no domicílio em horário definido pela mãe ou responsável. As entrevistas eram realizadas em salas devidamente equipadas para esta finalidade *. (onde este asterisco está explicado?) Cada entrevistadora foi selecionada com base na disponibilidade de 6h por dia por turno (turno de manhã: 8h30min até 14h30min e turno de tarde: 14h30min até 20h30min). Todas entrevistadoras possuíam devida identificação, portando crachá e estando uniformizadas.

Todas as entrevistas eram previamente agendadas. Um dia antes da entrevista, era realizada uma ligação para a confirmação da ida do participante até a clínica ou visita da entrevistadora no domicílio da mãe e criança.

Quando as entrevistas eram realizadas no domicílio a entrevistadora saiam do CPE com todos os materiais que incluíam os acelerômetros, kit de coleta de saliva (quando necessário), 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 de testes psicológicos da criança

Preferencialmente o bloco A (filmagem interação mãe-criança) era o primeiro bloco de instrumentos aplicado no início da entrevista da criança, em conjunto com a mãe. O bloco era composto de 6 instrumentos (Sensibilidade Cognitiva Materna [A], Compartilhamento de livros [B], Não Toque, Brinquedo Livre – amostra PIÁ, Guardar Brinquedos (amostra PIÁ) e perguntas do Battelle para a mãe). Outros aspectos da logística de aplicação deste bloco incluíam:

Responder a eventuais dúvidas da mãe sobre o estudo

Observar o ambiente e identificar se a posição da câmera e espaço para atividade estão adequados. Caso necessário, posicionar o tripé com a filmadora (filmadora direcionada contra a luz para a gravação não ficar escura). Ligar a luz, se necessário.

Observar se há ruídos no ambiente. Solicitar à mãe para desligar o celular ou colocar no silencioso pelos próximos 10 minutos.

Solicitar à mãe para a criança não usar bico ou mamadeira durante as atividades de brincadeira.

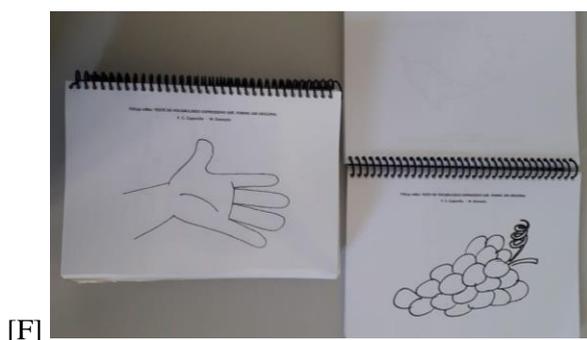
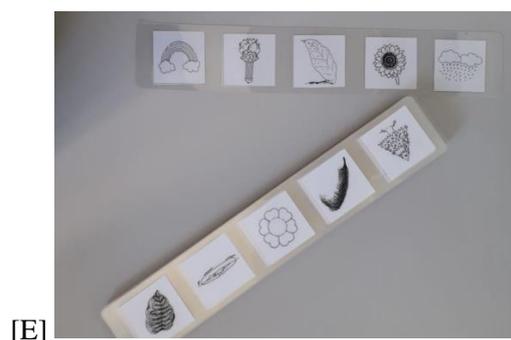
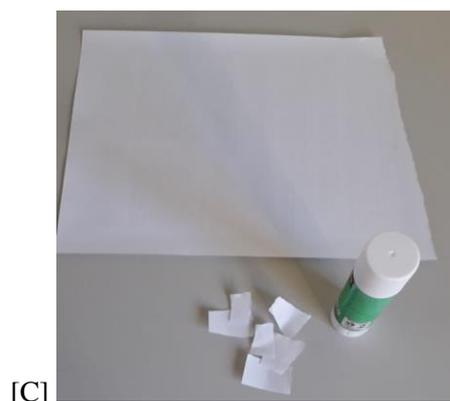
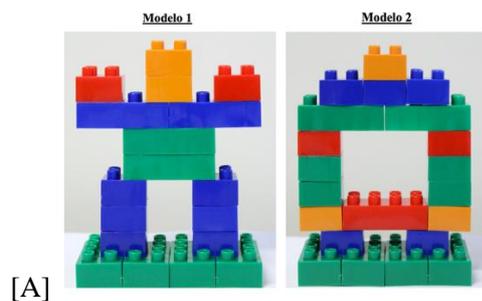
Testar o enquadramento da filmadora. Realizar os ajustes necessários.

Ligar a filmadora e falar o nome e o ID da criança.

Após, iniciava-se o bloco B, que consistia na filmagem da criança sozinha, contendo dois instrumentos (tarefa de ajuda (*Help task*) [C] e caixa trancada – amostra PIÁ [D]). Estes instrumentos avaliavam empatia e tolerância à frustração, respectivamente.

Na sequência, o bloco C de atividades compreendia 10 testes: Teste de Vocabulário Auditivo [E], Teste de Vocabulário Expressivo [F], Subteste Blocos do WPPSI (amostra PIÁ), GoNoGo [G], CardSort [H], Sally-Anne [I], Affect Knowledge [J], Teste do

Marshmallow, atribuição de hostilidade (SIPI), Triangle (amostra PIÁ) e Altruísmo [K]. Por fim, era aplicado o bloco D, o qual era composto pelo instrumento Battelle (avaliação do desenvolvimento infantil em 5 grandes áreas: pessoal-social, adaptativa, motora, comunicação e cognitiva). A falta de controle da criança (questões Moffitt) era feito por observações da criança pela entrevistadora e tinha observações da entrevistadora sobre comportamento da mãe, sendo que estas não eram lidas, apenas observadas pela entrevistadora e registrado no tablet.





[G]



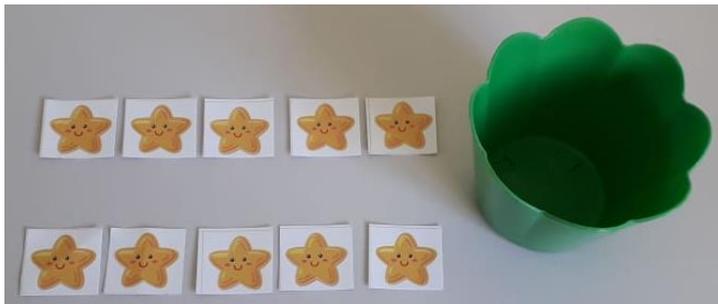
[H]



[I]



[J]



[K]

6.2 Logística de coleta da saliva

6.2.1 procedimento de coleta na clínica

Preferencialmente a coleta de saliva era realizada antes do “Jogo do Esperar”, teste que a criança ganhava balas de gelatina. Além disso, a criança deveria 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 devia 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 mantivessem comunicação com a mãe ou criança.

No laboratório as amostras eram recebidas, realizada a conferência das etiquetas e fichas de informações da coleta (nome e ID). Após eram armazenadas em uma sala com temperatura controlada (aproximadamente 19 °C), até o momento da extração de DNA.

6.2.2. Procedimentos das coletas domiciliares

Para coleta domiciliar era estabelecido um protocolo, onde havia um material separado, que era levado na mochila, para o melhor transporte das amostras de saliva.

Material para coleta domicílio (Figura 11):

- 1 kit para coleta de saliva;
- 1 grade para colocar a amostra (em saco plástico identificado);
- 2 pares de luvas (em saco plástico identificado);
- 1 ficha para preenchimento de todas as informações envolvendo a coleta de saliva;
- Etiqueta para identificação da amostra;
- 2 canetas (1 esferográfica; 1 marcador permanente) para preenchimento da ficha, da etiqueta e marcação do tubo (quando a coleta fosse insuficiente).

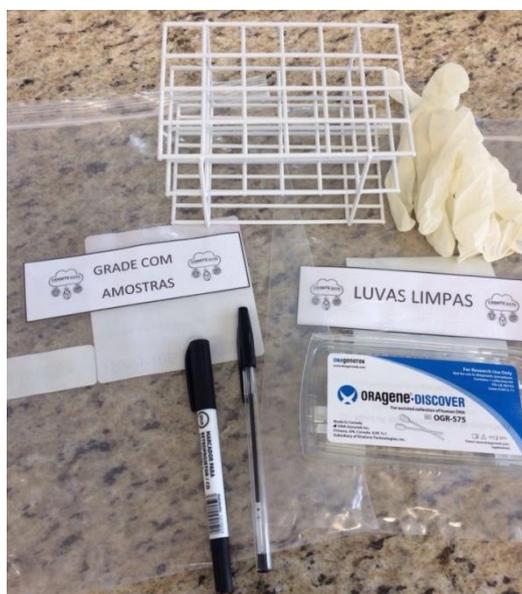


Figura 11. Material para coleta de saliva domiciliar

A folha de preenchimento dos dados da criança era mantida em um local seco e seguro e ainda ser tomado o devido cuidado se foi feito o preenchimento completo da mesma, como: ID da criança, nome completo, todos os horários solicitados e ainda, toda

e qualquer observação que a entrevistadora julgasse relevante para a coleta. Lembrando que na etiqueta de identificação da amostra deve conter: ID da criança e nome completo (com abreviação de um dos sobrenomes, quando necessário).

Após o término da entrevista e o retorno ao Centro de Pesquisas Epidemiológicas, a amostra e a ficha referente à coleta eram imediatamente entregues ao laboratório.

6.3. Logística de coleta de cabelo

Nas salas de entrevistas foram disponibilizados kits de coleta de cabelo. Eles continham tesoura, papel toalha para higienização da tesoura, cartão de papel e saco ziplock (armazenar amostra de cabelo), clips de cabelo, barbante para amarrar a mecha a ser coletada, clips de escritório para fixar amostra de cabelo no cartão de papel, pente e etiquetas de papel comum para identificação provisória (Figura 12).

Realizada a etapa da amostra do corte de cabelo, a entrevistadora preenchia a folha de coleta respondendo as questões e adicionando as observações de coleta, como, tamanho de cabelo, dificuldades, imprevistos ou qualquer informação não prevista no protocolo que julgasse relevante para o procedimento.

Uma das responsáveis pelo laboratório recolhia todo o material do dia anterior que ficava na recepção e levava para o laboratório. No laboratório, o material da coleta era identificado, com etiquetas definitivas e acondicionado em sacos de sílica no ziplock, para preservar o material da coleta de possíveis danos (umidade e mofo) (Figura 13).



Figura 12. Kit de coleta de cabelo

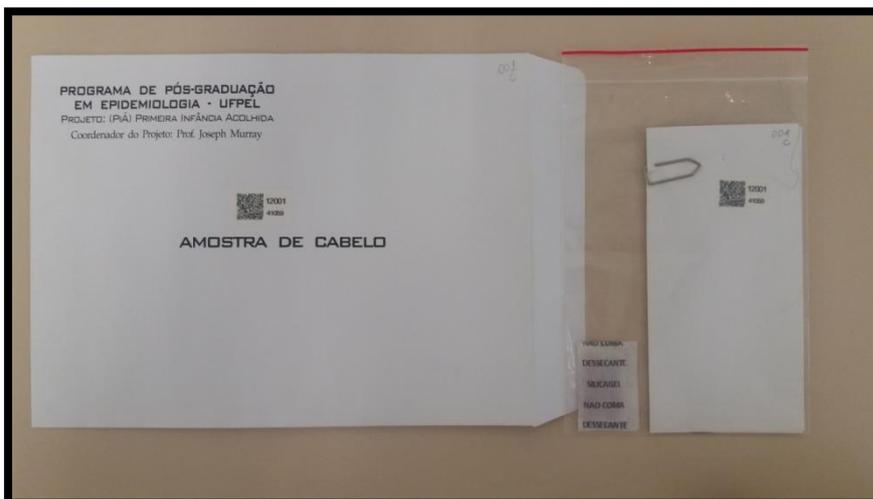


Figura 13. Material para armazenamento de coletas de cabelo

6.4. Logística antropometria

Preferencialmente as medidas antropométricas eram realizadas após a aplicação do questionário a fim de evitar maiores estresses na criança. Para a logística da coleta de forma correta era necessário que a criança estivesse com o mínimo de roupa possível para as medidas de peso, altura e altura sentado. Também eram coletadas medidas de circunferência abdominal, perímetro cefálico, frequência cardíaca e pressão sistólica e

diastólica da criança. Da mesma forma, em relação às medidas antropométricas da mãe, o peso, pressão sistólica e diastólica e frequência cardíaca.

6.5. Logística acelerometria

Após a realização da entrevista e demais procedimentos, as entrevistadoras levavam as crianças à recepção para a colocação do acelerômetro sob supervisão do doutorando de plantão do dia. A recepcionista explicava para a mãe da criança as instruções de uso do acelerômetro, no acompanhamento dos 48 meses.

Os cuidados com o acelerômetro incluíam:

- a) Cuidados com a pele da criança (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 das crianças e com o botão de fechamento voltado para os dedos. O doutorando de plantão no dia verificava se o acelerômetro não estava muito apertado que pudesse machucar a criança ou muito solto que pudesse sair facilmente quando a criança estivesse brincando.
- e) Após os nove dias de uso era agendado um turno para que um motoboy recolhesse o acelerômetro no domicílio da criança. Acho que seria bom incluir aqui a informação de que a acelerometria tem um relatório de campo específico.

7. Logística de reversão de recusa

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 (Lisangela Munhoz) onde era explicada 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, sendo anotado numa planilha dados do tablet utilizado pela entrevistadora (data, número de identificação do questionário e número do tablet, nome da entrevistadora e nome do doutorando responsável pelo download).

9. Inconsistências

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

- (1) Elaboração do mapa de inconsistências através da qualidade de dados do RedCap;
- (2) Construção de uma planilha com as inconsistências geradas;
- (3) Checagem quinzenal com as entrevistadoras;
- (4) 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 48 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 a 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 12 questões, aplicadas por bolsistas de iniciação científica devidamente treinados 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% sorteados, 10% das mães ou responsáveis eram entrevistados. O sorteio era realizado no pacote estatístico Stata versão 12.0, utilizando o comando *sample*. O banco de dados era obtido a partir de um reporte desenvolvido no software de coleta de dados RedCap®, com variáveis necessárias para o contato telefônico e preenchimento do questionário de controle de qualidade (nome da mãe, telefones, data da entrevista, nome da entrevistadora que realizou a entrevista). O banco era exportado e transferido para análise no Stata. Após o sorteio, o banco de dados com as mães selecionadas foi exportado para uma planilha no Microsoft Excel, que seria então utilizada pelos estudantes para o contato telefônico.

Um doutorando (Francine Costa) esteve responsável por todo o processo de Controle de Qualidade dos dados coletados aos 48 meses. Quinzenalmente o controle de qualidade era apresentado e discutido nas reuniões gerais da Coorte de 2015. A coleta de dados para o relatório de CQ era realizada através de um projeto criado no RedCap especialmente para esta função. Após finalizadas as entrevistas com as mães selecionadas era conduzida

a análise dos dados. O relatório com os dados analisados continha um “banco parcial”, que incluía as informações mais atuais (últimos 15 dias) e “banco geral” que continha todos os CQ do acompanhamento até aquele momento.

A proporção de entrevistas de controle de qualidade realizada por entrevistadora foi monitorada ao longo do ano e pode ser observada na tabela 1. Os tempos de duração das entrevistas, por entrevistadora, estão descritos na tabela 2 e questões avaliativas e estatística Kappa estão descritos nas tabelas 3 e 4. Foram realizadas 438 entrevistas de controle de qualidade, 369 de mães entrevistadas na clínica, 54 no domicílio e 15 por telefone.

Quando identificado algum problema nas questões avaliativas da qualidade da entrevista (Tabela 3), a doutoranda responsável pelo controle de qualidade entrava em contato com a entrevistadora responsável, e nos casos em que não eram esclarecidas as dúvidas entrava-se em contato com a mãe participante da pesquisa para investigar. Nesta mesma tabela é possível observar que muitas mães que não foram avisadas do acompanhamento dos 6 anos, problema identificado no início do acompanhamento. Com isso, imediatamente após, as entrevistadoras foram informadas e orientadas novamente a sempre esclarecerem a data do próximo acompanhamento. Além disso, é possível verificar que na questão referente a pontualidade da entrevistadora algumas respostas foram negativas. Esse problema ocorreu, pois em algumas situações específicas de entrevista residencial, a entrevistadora não encontrou o endereço residencial e despendeu um tempo para isso, gerando alguns atrasos. Alguns atrasos ocorreram devido a entrevistas agendadas em horário determinado, porém algumas mães chegavam mais cedo ao Centro de Pesquisas, gerando alguns transtornos na logística do acompanhamento, no que se refere a pronta disponibilidade das entrevistadoras para o atendimento. Com relação aos brindes, algumas vezes as entrevistadoras esqueciam-se de levar junto com o restante do material, nesses casos, contatava-se a mãe participante da pesquisa e agendava-se um horário para a entrega do brinde que foi esquecido, que muitas vezes foi feito junto ao responsável pela coleta dos acelerômetros.

Na tabela 4 observa-se o índice de concordância (Kappa) das entrevistas. Neste momento, quando verificada mais de uma inconsistência em uma mesma entrevista ou de uma mesma entrevistadora, entrava-se em contato com essa mãe aplicando novamente o questionário, solicitando que a mesma respondesse de acordo com o que relatou no dia

da entrevista, verificava-se o possível equívoco na resposta do controle de qualidade. Em relação à concordância, maiores valores de pares discordantes foram observados para as questões “Fez a coleta da mecha de cabelo” e “Assiste televisão todos ou quase todos os dias”.

Tabela 1. Proporção de controle de qualidade por entrevistadora.

Entrevistadora	N	%
Total	438	100
1	40	9.13
2	30	6.85
3	21	4.79
4	22	5.02
5	15	3.42
6	44	10.05
7	17	3.88
8	22	5.02
9	8	1.83
10	1	0.23
11	1	0.23
12	1	0.23
13	13	2.97
14	32	7.31
15	18	4.11
16	11	2.51
17	1	0.23
18	16	3.65
19	22	5.02
20	20	4.57
21	17	3.88
22	21	4.79
23	6	1.37
24	5	1.14
25	22	5.02
26	12	2.74

Tabela 2. Tempo de duração da entrevista em minutos.

Entrevistadora	média	amplitude
Total		
1	135,25	60-240
2	137,50	60-255
3	157,62	120-240
4	144,55	90-240
5	134,00	30-240
6	128,98	45-360
7	128,82	60-180
8	132,27	30-240
9	138,75	90-180
10	120,00	120-120
11	60,00	60-60
12	180,00	180-180
13	151,54	50-180
14	134,84	60-240
15	138,33	90-240
16	144,55	120-240
17	120,00	120-120
18	165,00	120-240
19	150,00	90-300
20	130,50	90-180
21	159,41	60-240
22	122,14	30-180
23	175,00	90-240
24	132,00	120-180
25	122,73	60-180

Tabela 3. 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 6 anos	Não recebeu o brinde
N discordantes (%)	0 (0,0)	13 (3,0)	0 (0,0)	72 (16,6)	12 (2,8)
1		1 (3,0)		3 (9,0)	1 (3,0)
2		2 (7,0)		5 (17,5)	
3				2 (9,5)	
4				2 (9,0)	
5		1 (7,0)		4 (28,0)	1 (7,0)
6		1 (2,0)		4 (8,0)	1 (2,0)
7				3 (17,6)	
8				4 (18,2)	1 (4,6)
9		3 (38,0)		3 (38,0)	1 (12,7)
10					
11				1 (100,0)	
12				1 (100,0)	1 (100,0)
13				4 (30,8)	
14		1 (3,0)		4 (12,0)	3 (9,0)
15				3 (16,7)	
16				1 (9,0)	1 (9,0)
17					
18				3 (18,7)	1 (6,2)
19				4 (18,2)	
20				1 (5,0)	
21				6 (35,3)	
22		1 (5,0)		3 (15,0)	1 (5,0)
23				1 (16,7)	
24		2 (40,0)		1 (20,0)	
25		1 (4,5)		5 (22,5)	
26				4 (33,3)	

Tabela 4. Concordância (Kappa) entre as variáveis do banco do CQ e banco do acompanhamento.

Entrevistadora	Fez a coleta da mecha de cabelo	Trabalha fora de casa	Assiste televisão todos ou quase todos os dias	Fuma	Mãe tem marido ou companheiro	Engravidou depois que a criança nasceu
N discordantes (%)	92 (21,2)	37 (8,6)	65 (15,2)	25 (5,9)	18 (4,2)	7 (1,6)
Kappa	0,258	0,828	0,516	0,833	0,870	0,951
1	0,186	0,846	0,435	1,000	0,684	1,000
2	0,237	0,863	0,593	0,917	1,000	1,000
3	0,312	1,000	0,146	0,588	1,000	1,000
4	0,290	0,723	0,455	0,882	0,741	0,879
5	-	-	-	-	-	-
6	0,272	0,748	0,224	1,000	0,431	0,723
7	0,150	1,000	0,463	0,730	1,000	1,000
8	0,147	0,899	0,222	1,000	0,904	0,645
9	0,429	1,000	-	1,000	-	1,000
10	-	0,667	0,800	1,000	1,000	1,000
11	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-
13		0,691	0,409	0,675	0,843	1,000
14	0,277	0,622	0,587	0,649	1,000	1,000
15	0,292	0,881	0,514	0,739	-	1,000
16	0,182	1,000	-	0,609	1,000	1,000
17	-	-	-	-	-	-
18	0,208	1,000	1,000	0,344	-	1,000
19	0,236	0,820	0,488	0,831	1,000	1,000
20	-	1,000	0,642	1,000	0,744	1,000
21	0,433	0,883	0,244	-	1,000	1,000
22	0,462	0,700	0,608	0,643	1,000	0,875
23	0,250	0,333	-	1,000	-	1,000
24	0,231	0,546	1,000	1,000	1,000	1,000
25	0,313	0,908	0,405	0,621	1,000	1,000

Presentes para as crianças

Após a aplicação do questionário de pesquisas e coleta de saliva e das medidas, na mãe e na criança, a entrevistadora entregou para a mãe uma lembrança da Coorte de 2015. O brinde era um livro de pintar e giz de cera com o logo da Coorte de 2015 (Figura 14).



Figura 14. Brinde oferecido aos participantes

13. Uniformes

No início do trabalho de campo foram disponibilizadas camisetas com logo da coorte para serem utilizados nas entrevistas realizadas na clínica e no domicílio, para identificação delas, além do crachá.

14. Números finais do acompanhamento dos 48 meses

No acompanhamento dos 48 meses, foram realizadas 4.010 entrevistas, de 4.208 elegíveis para o acompanhamento. O total de perdas no período foi de 89 e 109 de recusas. Por fim, o percentual de acompanhamento foi de 95,4% [(entrevistados + óbitos do nascimento aos 48 meses) / total de crianças do Perinatal]. Seguem as taxas de resposta dos acompanhamentos até os 48 meses:

Taxa do perinatal =

Entrevistados no PERI / (Elegíveis - FM) = 4275 / (4387 - 54) = 0,986614 = 98,7%.

Taxa dos 3 meses =

(Entrevistados + Óbitos) / total da coorte = (4110 + 46) / 4275 = 0,972164 = 97,2%.

Taxa dos 12 meses =

(Entrevistados + Óbitos) / total da coorte = (4018 + 59) / 4275 = 0,953684 = 95,4%.

Taxa dos 24 meses =

(Entrevistados + Óbitos) / total da coorte = (4014 + 64) / 4275 = 0,953918 = 95,4%.

Taxa dos 48 meses =

(Entrevistados + Óbitos) / total da coorte = (4010 + 67) / 4275 = 0,953684 = 95,4%.

A descrição detalhada dos números do acompanhamento dos 48 meses pode ser observada na figura 15.

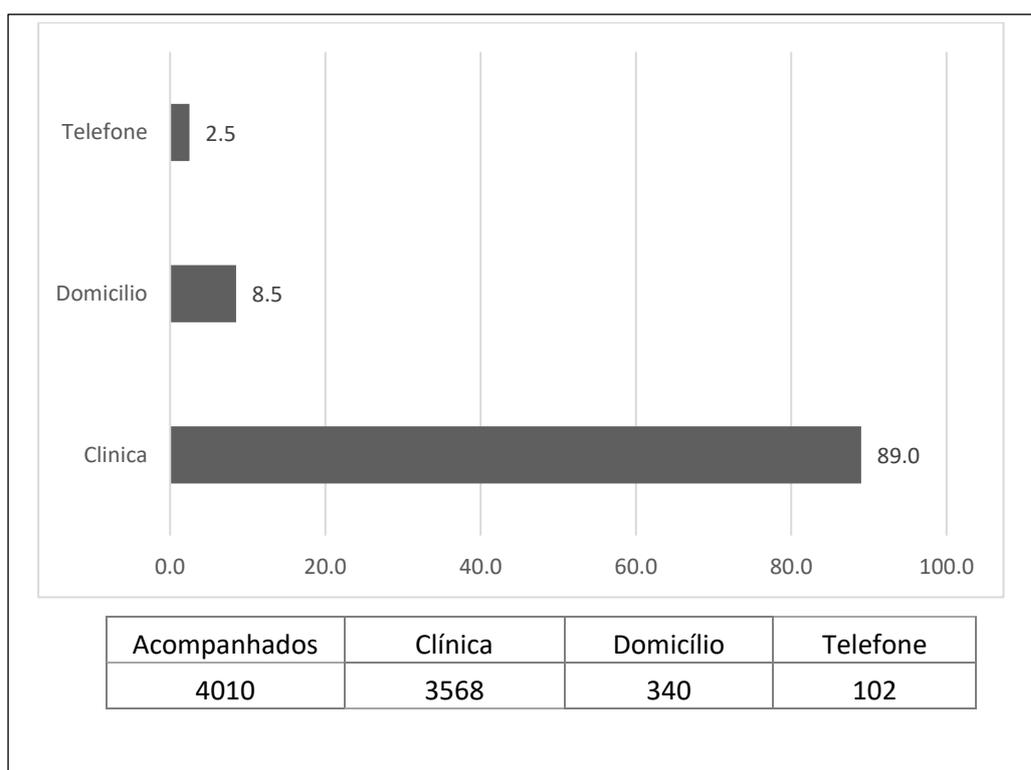


Figura 15. Números finais do acompanhamento dos 48 meses da coorte de 2015

14.1. Ajuda de custo para transporte intermunicipal

Das mães que estiveram na clínica do Centro de Pesquisa Epidemiológicas para o acompanhamento dos 48 meses da Coorte de 2015, 51 receberam ajuda de custo para

deslocamento desde outras cidades. Esta ajuda de custo era calculada através do valor da passagem de ônibus da cidade de residência do participante até a cidade de Pelotas, ida e volta. O valor era repassado a mãe ou responsável, junto à ajuda de custo oferecida a todos os participantes, e era solicitada a apresentação de comprovante de passagens ou pedágio (se havia utilizado veículo próprio para deslocamento) além do comprovante de residência (Tabela 5).

Tabela 5. Descrição das entrevistas com ajuda de custo para deslocamento intermunicipal

Cidade	N
Santa Catarina	8
Rio Grande	8
Santa Vitoria	8
Porto Alegre	4
Canguçu	3
Capão Do Leão	2
Caxias Do Sul	2
Piratini	2
São Lourenço	2
Barra Do Quaraí	1
Cachoeirinha	1
Herval	1
Jaguarão	1
Morro Redondo	1
Quaraí	1
Santa Cruz do Sul	1
Santana da Boa Vista	1
Santo Ângelo	1
Tramandaí	1
Turuçú	1
Vacaria	1
Total	51

14.2. Entrevista domiciliar fora de Pelotas

Do total de entrevistas domiciliares, 22 (6,5%) foram realizadas fora da cidade de Pelotas (Tabela 6). As entrevistadoras se deslocavam em duplas até cidades dentro do estado do Rio Grande do Sul, onde entrevistas previamente agendadas eram realizadas além de buscas ativas às mães sem contato telefônico cujo cadastro informava que residiam na cidade.

Tabela 6. Descrição das entrevistas realizadas fora de Pelotas

CIDADE	N
Bagé	2
Caxias	2
Pedras Altas	2
Piratini	2
Rio Grande	2
Santa Vitória Do Palmar	2
São José do Norte	2
Alvorada	1
Canoas	1
Herval	1
Pedro Osorio	1
Pinheiro Machado	1
Quinta	1
São Leopoldo	1
Tapes	1
TOTAL	22

4. Artigos resultantes do projeto

4.1 Artigo 1

Trabalho formatado para submissão à Revista *PLOS ONE*.

Normas: <https://journals.plos.org/plosone/s/submission-guidelines>

Title: Prevalence of systemic antibacterial use during pregnancy worldwide
– a systematic review

Running title: Antibacterial use during pregnancy – a systematic review

¹Fernando Silva Guimarães
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7812-2660>
e-mail: guimaraes_fs@outlook.com

²Tatiane da Silva Dal-Pizzol
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7566-7745>
e-mail: tatiane.silva@ufrgs.br

³Marysabel Pinto Telis Silveira
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6453-8534>
e-mail: marysabelfarmacologia@gmail.com

¹Andréa Dâmaso Bertoldi
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-3197>
e-mail: andreadamaso.epi@gmail.com

¹Post-graduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil.

² Post-graduate Program in Epidemiology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

³Multicenter Post-graduate Program in Physiological Sciences, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil.

ABSTRACT

Objectives: In this study, we aimed to systematically review the literature of the prevalence of systemic antibacterial use during pregnancy and to perform a descriptive analysis focused on methodological characteristics.

Methods: This study was registered in PROSPERO under protocol number CRD42022376634. Medline, Embase, SCIELO, BVS, CINAHL, and Web of Science databases were searched (published studies until Nov 3, 2022). Selected studies were population-based cross-sectional or cohort, carried out with pregnant women, and providing information about the prevalence of systemic antibacterial use at least in one trimester of pregnancy. Three reviewers individually carried out the title and abstract screening, eligibility criteria check, and data extraction of selected studies. Quality appraisal was performed with an adapted version of the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Prevalence Studies. Data of included studies were pooled into a graphical and tabular summary.

Results: A total of 16,251,280 pregnant women and 5,169,959 pregnancy registers were identified. The prevalence estimates of systemic antibacterial use during pregnancy ranged from 2,0% (95% CI 2.0-2.0) to 64,3% (95% CI not reported) in the 79 included studies. The majority were performed in high-income countries (91.5%). Overall, the studies revealed considerable heterogeneity in terms of methodological characteristics.

Conclusion: The disparities in the prevalence of systemic antibacterial use during pregnancy can be related to methodological issues and different health policies. Lack of uniform databases and changes in data collection methods over time should be taken into account in public health strategy planning. The scarce evidence in low- and middle-income settings hampers the comprehensiveness of the global prevalence of antibacterial use during pregnancy.

Keywords: anti-bacterial agents; pregnancy; review; prevalence

INTRODUCTION

Antibacterial use during pregnancy is a clinical practice that has been used across different healthcare contexts¹. It is estimated that approximately 80% of all prescribed drugs in pregnancy include an antibacterial, and up to 25% of women will receive an antibacterial during pregnancy². Respiratory and urinary tract infections (RTIs and UTIs) are the prevailing indications for prescribing these medicines during pregnancy in the outpatient setting³. When untreated, these infections are associated with fetal risk outcomes, including neonatal sepsis, spontaneous abortion, premature birth, low birth weight, and chronic lung disease⁴. In fact, as with the use of any drug during pregnancy, prescribing antibacterials is a risk-versus-benefit decision, where it may challenge the physician's choice due to the absence of safety and efficacy data, usually available from randomized controlled trials, considered not feasible and unethical in pregnant women². Despite these concerns, the inappropriate use of antibacterials can lead to antibacterial resistance (AMR), which has been postulated among the ten greatest threats to global health, by the World Health Organization (WHO)⁵. The AMR continues to be a major public health issue in middle and high-income countries, whereas the consumption of antibacterials, considering the general population, increased by 110% from 2000 until 2015⁶. AMR is also associated with 30% of deaths from neonatal sepsis worldwide⁷ and is primarily driven by antibacterial misuse in low- and middle-income countries (LMICs)⁶. The Global Action Plan on Antibacterial Resistance stated by WHO⁸ recommends that all countries must collect and report antibacterial consumption data in the general population. However, there is uncertainty about patterns of antibacterial use regarding special populations, such as pregnant women, and this factor can impact the average national consumption, primarily in LMICS.

To date, reviews of antibacterial use during pregnancy were performed along with the overall drug use during pregnancy, and have focused only on developed countries^{9,10}. This is a particularly important gap as the LMICs may influence the antibacterial consumption during pregnancy, considering AMR and different patterns of antenatal drug use in these countries, which depends on clinical practices guidelines, health systems frame, among other factors¹¹. The evidence for prescribing antibacterials in pregnancy is limited in LMICs, compared to developed countries, which are mostly based on electronic prescription databases⁸. Furthermore, performing a systematic review focused on the proportion of a population currently affected with a particular status of interest – use of antibacterial during pregnancy - can contribute to informing healthcare professionals, as well as policymakers to plan and manage the burden of antibacterial misuse during pregnancy¹². Additionally, the WHO global action plan on AMR emphasizes the role of academic research to strengthen the evidence base of AMR and antibacterial use through information on prevalence and geographical patterns⁸.

To evaluate the patterns of antibacterial use during pregnancy, we undertook a systematic review of studies that had information about the prevalence of systemic antibacterial use during pregnancy. Specifically, we aimed to (1) describe the prevalence of systemic antibacterial use during pregnancy and (2) perform a descriptive analysis to address differences between study-level characteristics.

METHODS

This study was reported according to the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA)¹³ and registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under the protocol number

CRD42022376634¹⁴. The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions¹⁵ was used throughout the review and adjusted for systematic review of prevalence.

Eligibility criteria

Selected studies were population-based cross-sectional or cohort original studies, carried out with women who are pregnant and living in any country – regardless of the income level – and included at least information about the prevalence of systemic antibacterial use in the first, second, or third trimester of pregnancy. There were no constraints on follow-up time, date, or language.

Studies were deemed ineligible when the data related to antibacterial use during pregnancy was limited to a single type of antibacterial or pharmacological class, or in situations where it was not possible to ascertain if the antibacterials were systemic. Also, studies with non-representative samples, performed with animals, case-control studies, case reports, randomized clinical trials, commentaries, letters, abstracts, and qualitative studies were excluded.

Information sources and search strategy

Six electronic databases were searched namely: Medline (PubMed), Embase, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), and Web of Science, from inception to November 2022. Search strategies included terms related to antibacterial use, pregnancy, and study design. Table 1 display the primary search strategy structured in Medline (PubMed), which supported the remaining databases search strategies, as shown in Supplementary Table 1. Reference lists of included studies were screened to identify potentially eligible studies that were not located and identified in the six chosen databases.

We contacted authors of non-located papers using e-mail and social media sites, such as LinkedIn, Academia.edu, and ResearchGate.

Selection and data collection processes

Three reviewers (FSG, TSD, and MPS) screened articles independently by title and abstract, using a free web tool (Rayyan)¹⁶ to assist in the process of screening and selecting studies for systematic reviews. In the next stage, the articles were checked by full-text to determine the final inclusion decision, regarding the eligibility criteria. At each stage of screening any differences between the two reviewers were discussed, and a fourth reviewer (ADB) was consulted for a consensus decision for eligibility and inclusion. In duplicates, FSG, TSD, and MPS executed data extraction independently from the final list of selected articles using an extraction table.

Data items

The extraction table included information on studies regarding author and year, study design (cross-sectional/ cohort), location (country), country income (high/ low and middle), dataset (primary/ secondary/ primary and secondary), antibacterial classification system used (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)¹⁷/ others), type of denominator (pregnant women/ pregnancies/ mother-child dyad), maternal schooling (years of schooling), mean age at birth (years), cesarean (yes/ no), focused on prevalence (studies with prevalence as the main objective/ other objectives such as association or causal effect, and comparative methodology studies). The sample size, and the number of women exposed to systemic antibacterial during pregnancy in the whole pregnancy period, and at 1st, 2nd, or 3rd trimesters were identified for each study (Supplementary

Table 2). The supplementary material of each included study was checked for instances of unclear or missing information.

Risk of bias assessment

Quality appraisal was conducted using an adapted version of the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Prevalence Studies (JBI)¹². Based on the literature^{18,19}, the adapted version consisted of the following additional information: 1) Check supplementary materials for pregnant women data in studies with mother-child dyad sample; 2) Use of methods to deal with a complex survey design (i.e. survey weights); 3) Sample-size assessment was not required in nationally secondary data studies; 4) Study sample described in descriptive table or text; 5) Report response rates in a flowchart or text; 6) Validated instruments (i.e. training and comparative data of interviewers, quality control data or pilot study) were considered for cohort or cross-sectional studies. Consistency in data collection, report of missing data or methods to estimate data validation were considered for secondary data studies; 7) Properly identification of systemic antibacterials (i.e. stated by authors or ATC J01); 8) Association studies without confidence intervals were appraised as “not applicable”; 9) Non-response sociodemographic description or non-differential losses analysis. An adequate response rate was defined with a cut-off point $\geq 80\%$.

The quality appraisal was conducted by FSG, and a sample of studies was double-checked by the reviewers, to evaluate the judgment criteria. The tool contained 9 questions regarding the study design, with the following answer options: “Yes” indicating higher quality, “No” indicating poor quality, “Unclear” indicating absence of information and “Not applicable” indicating the studies’ unfit for criteria evaluation. The questions comprehended the appropriate sample frame and sampling process, adequate sample size,

participants and context, appropriate coverage in data analysis, valid methodology, condition of outcome measurement and information on response rate (Supplementary Table 3). No exclusions were made based on the overall quality of the studies.

Data synthesis

Data were pooled into a tabular summary according to author and year of publication, study type, country, dataset, type of denominator, maternal schooling, maternal age at birth, cesarean, denominator (N) and number of women exposed to antibacterial during pregnancy (n). The subgroup descriptive analysis according to type of study, dataset, type of denominator, sample size, studies focused on prevalence (not association, causal effect, or comparative methodology studies), and country income were conducted to describe differences in the proportion range of systemic antibacterial use during pregnancy, considering the overall sample and the 90th percentile. The κ statistic was used to evaluate the agreement between reviewers.

A meta-analysis was not feasible due to the high heterogeneity between studies, and there are no specific tests to evaluate this issue in a prevalence meta-analysis²⁰. Regarding graphical representations, data of prevalence estimates were gathered according to sample size in the overall sample. Additionally, estimates considering the subgroup analysis for country income and type of dataset were showed, stratified by sample size. The statistical analysis was performed using STATA 14.2 (StataCorp., College Station, TX, USA).

RESULTS

After excluding 11,500 duplicates using the automated tool Rayyan, 18,418 titles and abstracts were screened, and 164 records were assessed for eligibility, resulting in 77 included studies. The exclusion criteria were related to sampling processes (16), lack of

antibacterial information (65), and study design (6). We screened the references of included studies, resulting in 16 records to assess eligibility, including two more studies, reaching a total of 79 studies^{3,11,21-97} included in the review and meta-analysis (Figure 1). Concern the evaluation of study eligibility, there was a substantial agreement between reviewers (κ statistic = 0.85).

The pooled characteristics of included studies are shown in Supplementary Table 2. A total of 16,251,280 pregnant women and 5,169,959 pregnancy registers were identified in the included studies that were feasible to estimate the prevalence of systemic antibacterial use during pregnancy. Regarding the 79 included studies, 43 provided information on maternal age^{3,21-25,27-30,33-35,39,43,44,46,48,50,54,57,58,60,62,65,67,69,71,73-84,88,91,97}, 18 presented the proportion of cesarean^{3,11,21,23,25,27,39,44,57,59,61,62,63,71,74,87,93,95}, 15 articles showed data on maternal schooling^{25,27,34-36,39,46,54,61,66,82,87,88,91,96}, and 10 for gestational age^{21,23,34,35,36,44,51,76,78,93}. Data from the years 2000 and later were used for 57% of the included articles. The majority were performed in high-income countries (91.5%) and the remaining were from lower- and upper-middle-income countries (8.5%)^{3,36,47,56,87,91}. Amidst high-income studies, Denmark (17%)^{21,34,37,39,42,44,45,54,57,64,73,80,42,95} and United States (12%)^{27,29,32,40,60,70,75-77} were the two most prevalent countries. The risk of bias assessment is shown in Supplementary Table 3.

Concerning quality appraisal, this study reported high rates of quality evidence for sampling characteristics evaluated in questions 1 to 3 (Table 3). Lower rates of higher quality were also observed for a detailed description of the study sample (76%), standard and reliable measures for antibacterial use during pregnancy (76%), and the use of valid methods (72%). Only 44% of included studies for appropriate coverage in data analysis and 27% for information on response rate were classified as “yes”. Confidence intervals were unclear for 41% of the included studies and 52% of studies were “not applicable”.

The prevalence of systemic antibacterial use during pregnancy for the 79 included studies ranged from 2.0% (95%CI 2.0-2.0) to 64.3% (95%CI not reported) (Figure 3). Table 2 shows the subgroup analysis in the overall sample and 90th percentile according to methodological decisions: type of study, dataset, type of denominator, studies focused on prevalence, and country income. Figure 4 shows the graphical representation for the estimates of antibacterial use during pregnancy for country income and dataset subgroups, according to sample size categories.

DISCUSSION

In this systematic review, we identified, summarized, and compared 79 published studies across 29 countries, with a prevalence range in the overall sample from 2.0% (95%CI 2.0-2.0) to 64.3% (95%CI not reported). With regards to the 90th percentile sample, frequencies varied from 7.0 (95%CI not reported) to 48.3% (95%CI not reported). Point estimates of antibacterial use during pregnancy amongst LMICs included studies varied from 2.0% (95% CI 2.0-2.0)⁴⁷ to 48.3% (95%CI not reported)⁸⁷. A systematic review conducted in outpatient primary care in LMICs showed a range from 19.6% (95% CI 14.0-26.4) to 90.8% (95% CI 89.3-92.0)⁹⁸. Presently, there is a need to generate accurate nationally representative prescribing data of antibacterial use⁹⁸, mainly from lower-income countries and at the point of care⁸.

We employed the flowchart criteria to properly evaluate response rates and exclusions (Figure 3, question 5). However, less than half of the studies reported this information. Moreover, we observed a lower rate of studies that discussed the response rate and reasons for non-response, even though we used a >80% cut-off point as an adequate response rate and discriminatory criteria for primary and secondary data studies^{19,20}. We observed substantial uncertainty in identifying confidence intervals (41%), despite the fact that

71% consisted of prevalence studies, for which the 95% CI display would be expected^{12,15}. Also, 52% posed for association studies, being classified as “not applicable” in this question, due to the nature of JBI to evaluate exclusively prevalence studies¹².

The upper limit of estimates in the overall sample and 90th percentile for secondary data studies was higher (64.3% and 48.3%) compared to primary data studies (41.8% and 26.6%). Primary data (i.e. collected through interviews or self-administered questionnaires) studies can provide more accurate measures, given the researcher’s role in the data gathered^{99,100}. Secondary data studies are prone to inconsistencies in data capture during the study period and can be affected by local drug policies¹⁰⁰. The Global Action Plan on Antimicrobial Resistance (2015)⁸ and Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience (2016)¹⁰¹, both provided by WHO, are widely comprehensiveness strategies for rational antibacterial use in healthcare settings and the use of antibacterial during antenatal care, respectively. There is a chance of underestimation regarding primary data study estimates compared to secondary dataset studies, and these need to be properly interpreted¹⁰². The last one is recorded prospectively and independently, avoiding maternal recall bias¹⁰⁰. However, primary and secondary data studies has to deal with misclassification bias, since the information on prescription and dispensing may not reflect the actual consumption⁹⁹. Importantly, the unregistered medicine use in secondary datasets can be assessed from primary data studies, when both types of data are available¹⁰⁰.

Furthermore, another methodological challenge is identifying the exact timing of the pregnancy period, which can be measured through reliable information on the first day of the last menstrual period (LMP), and other estimative methods likewise¹⁰². The majority of secondary studies included in this systematic review were performed in Denmark^{21,34,37,39,42,44,45,54,57,64,73,80,82,96}, which estimates the LMP calculated from

gestational age data. This method was also used in studies from France^{51,77,93} and Norway^{3,26,38,41,58,85}. However, the amount of LMP information varies, and estimates are produced using algorithms¹⁰², which increases uncertainty. Additionally, the pregnancy period misclassification resulting from LMP inaccuracy is greater for short-term use characteristic of antibacterials, compared to medicines used to treat chronic conditions¹⁰². Therefore, the prevalence range divergence between primary and secondary data studies could be explained, in part, by these methodological differences that could contribute to the high heterogeneity considering included studies.

Given the type of denominator, there was no significant subgroup difference in the prevalence range of antibacterial use during pregnancy. It was expected that the prevalence range of studies with pregnant women would be similar to those with mother-child dyads since they count the total number of pregnant women sampled as the denominator. The lower limit prevalence estimates in the overall sample and 90th percentile was higher for mother-child dyad studies (6.8% and 15.6%), compared to studies with pregnant women (2.0% and 7.0%). Unlike the mother-child dyad samples, studies regarding pregnancy episodes could capture live and stillborn deliveries, induced terminations of pregnancy, and spontaneous pregnancy losses¹⁰². However, these studies typically require the use of some personally identifiable information and multiple databases, therefore, the data on pregnancy losses could be considered too sensitive to use in research⁹⁹.

Our findings revealed significant variations in the prevalence of antibacterial use during pregnancy within countries, reflecting the heterogeneity between studies. In the overall sample, the lowest prevalence of 2.0% (95%CI 2.0-2.0) was reported from a Chinese nationwide cross-sectional study⁴⁷, and data of medical records were gathered from 2014 to 2018. Importantly, a substantially lower prevalence does not imply the rational use of

antibacterials, since three-quarters of the analyzed antibacterials may have been inappropriate prescribed according to authors. In a similar context, an included study performed in Taiwan⁵³ reported a prevalence of 33.67% (95% CI not reported) using data of a National Health Insurance database, from 2007 to 2010. The ease of access to antibacterials without prescriptions in the general population remains in China, mainly in retail pharmacies¹⁰³. This has led to a comprehensive action plan of prescription-only antibacterials at pharmacies in all Chinese provinces by 2020¹⁰⁴. Therefore, disparities in policies, clinical practices and data sources could result in cross-site variability, besides methodological issues¹⁸.

The highest prevalence of 64.3% (95%CI not reported) in the overall sample was reported from an American study of mother-child dyads with data from the Tennessee Medicaid Program (TennCare)²⁹. The use of insurance databases raises multiple challenges: First, there is a chance of under-detection bias by antibacterial over-the-counter (OTC) sales, likely found in the data collection period (1995 to 2003) where control policies regarding AMR were scarce⁶. Second, chance of data collection bias since the database may not cover a large segment of the population not covered, given the lack of data from public sector¹⁰⁵. Third, the risk of misclassification since the antibacterial use is defined based on filled prescriptions and not drug consumption precisely¹⁰⁶.

Regarding to pregnant women, perceptions and beliefs about the antibacterial use are also relevant. An American qualitative study showed a rise of awareness about antibacterials usage and AMR¹⁰⁷. Pregnant women widely expressed a concern to avoid taking antibacterials, and a demand to improve health education strategies of antibacterial use during pregnancy (e.g. antibacterial counseling by healthcare providers). The United States had a comprehensive national effort to control AMR, along with Norway and United Kingdom¹⁰⁸. In addition to cultural norms, the organization of healthcare systems

and the decision-making process of antibacterial prescription for pregnant women across countries should be emphasized¹⁰⁹. Therefore, the high level of heterogeneity in our study can be a result of: 1) the inherently change of point prevalence estimates with regard to time of data collection, location, and evaluated subgroup^{20,110}; 2) as to comparative measures – relative risk or odds ratio - proportional data is intrinsically non-comparative, leading to more variability of estimates among different studies¹⁰⁴; and 3) The variance estimator and the type of outcome being pooled^{20,110}. We included studies without restrictions on follow-up length and period, which could contribute to this level of heterogeneity, as well as the effect of local and national policies of antibacterial use on data capture in secondary databases¹⁰⁰.

We included representative-sample studies, and no restriction regarding follow-up period, date, or language was applied, in order to perform a comprehensive analysis of published studies. Also, the study protocol was published *a priori* to prevent biased reporting. Given the burden of infectious diseases in pregnant women²⁻⁵, antibacterial use during pregnancy accounts for an important part of the general population prevalence, and the results of this study can contribute from a public health perspective.

Our study had some limitations. First, there is a chance of location bias considering the seven records (4%) not retrieved in the screening process (Figure 1). This reporting bias occurs in journals with different ease of access or levels of indexing in standard databases¹⁵. However, the majority of these studies (n=6) were not available on database sites, and five of them were published before 2001. The remaining studies were published in 2006 and 2018. Second, we identified 62 studies with information about antibacterial, however, we couldn't classify them as systemic antibacterial. Third, we did not evaluate publication bias through statistical tools. However, considering a prevalence meta-analysis, the use of tools such as funnel plot and Egger's test is not recommended, due to

a lack of consensus regarding the definition of a positive and negative result in a meta-analysis of proportions²⁰. Moreover, cross-national comparisons (CNC) studies of antibacterial use during pregnancy are prone to methodological limitations commonly found in drug utilization studies, as the influence of demographic difference between countries in the consumption patterns, lack of uniform databases across different countries and changes in data collection methods over time¹⁰⁵. Finally, the health system background of each country must be accounted¹¹¹, mainly in countries where the provision of healthcare is fragmented¹⁰⁵.

CONCLUSION

This systematic review showed a prevalence range of systemic antibacterial use during pregnancy from 2,0% (95%CI 2.0-2.0) to 64.3% (95%CI not reported). Overall, the studies revealed considerable heterogeneity in terms of methodological characteristics. The 95% confidence intervals were not reported in 41% of studies. The scarce evidence in low- and middle-income settings hampers the comprehensiveness of the global prevalence of antibacterial use during pregnancy. These findings should be considered in planning public health strategies and encourage data generation regarding this theme in low- and middle-income countries. Efforts to confront structural inequalities in health research and to promote equitable data sharing are required in order to support evidence of antibacterial use in such contexts^{104,105}.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are thankful to all participants and researchers of the studies included in this systematic review.

CONFLICT OF INTEREST AND FUNDING STATEMENT

The authors have no conflict of interest to disclose. Support for this research was provided by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) – Code 001.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Conceptualization: Andréa Dâmaso Bertoldi, Fernando Silva Guimarães

Formal analysis: Fernando Silva Guimarães

Investigation: Andréa Dâmaso Bertoldi, Fernando Silva Guimarães, Marysabel Pinto Telis Silveira, Tatiane da Silva Dal-Pizzol

Methodology: Andréa Dâmaso Bertoldi, Fernando Silva Guimarães, Marysabel Pinto Telis Silveira, Tatiane da Silva Dal-Pizzol

Supervision: Andréa Dâmaso Bertoldi and Tatiane da Silva Dal-Pizzol

Writing – original draft: Andréa Dâmaso Bertoldi, Fernando Silva Guimarães, Marysabel Pinto Telis Silveira, Tatiane da Silva Dal-Pizzol

Writing – review & editing: Andréa Dâmaso Bertoldi, Fernando Silva Guimarães, Marysabel Pinto Telis Silveira, Tatiane da Silva Dal-Pizzol

REFERENCES

1. Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy (CGDUP). Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *Int J Gynaecol Obstet.* 1992 Nov; 39(3):185-96.
2. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy.* 2015 Nov; 35(11):1052-62.
3. Trinh NTH, Hjorth S, Nordeng HME. Use of interrupted time-series analysis to characterise antibiotic prescription fills across pregnancy: a Norwegian nationwide cohort study. *BMJ Open.* 2021 Dec 8; 11(12):e050569.
4. Chan MY, Smith MA. Infections in Pregnancy. *Comprehensive Toxicology.* 2017 Nov 27; 232–49.
5. World Health Organization. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. Geneva: Switzerland; 2018 Jul. 113p.
6. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Mar 26; 115(15):E3463–70.
7. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S. Access to effective antibacterials: a worldwide challenge. *Lancet.* 2016 Jan 9; 387(10014):168-75.
8. World Health Organization. Global action plan on antibacterial resistance. Geneva: Switzerland; 2015 May. 45p.
9. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Sep; 20(9):895-902.
10. Bonati M, Bortolus R, Marchetti F, Romero M, Tognoni G. Drug use in pregnancy: an overview of epidemiological (drug utilization) studies. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990; 38(4):325–8.
11. Petersen I, Gilbert R, Evans S, Ridolfi A, Nazareth I. Oral antibiotic prescribing during pregnancy in primary care: UK population-based study. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Aug 17; 65(10):2238-46.
12. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and incidence data. *Int J Evid Based Healthc.* 2015 Sep; 13(3):147–153.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, for the PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009 Jul 21; 339: b2535–b2535.
14. Guimaraes FS, Bertoldi AD, Silveira MPT, Dal-Pizzol TS. Antibiotic use during pregnancy worldwide – A systematic review. PROSPERO. 2022. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42022376634
15. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane. 2022. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
16. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews.* 2016 Dec 5; 210.
17. World Health Organization. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo, Norway; 2023 Dec. 247p.
18. Hall GC Sauer B, Bourke A, Brown JS Reynolds MW, Casale RL. Guidelines for good database selection and use in pharmacoepidemiology research. *Pharmacoepidemiol and Drug Saf.* 2012 Jan; 21: 1–10.
19. Smith AK, Ayanian JZ, Covinsky KE, Landon BE, McCarthy EP, Wee CC, Steinman MA. Conducting High-Value Secondary Dataset Analysis: An Introductory Guide and Resources. *J Gen Intern Med.* 2011 Aug; 26(8):920–29.
20. Barker TH, Migliavaca CB, Stein C, Colpani V, Falavigna M, Aromataris E, Munn Z. Conducting proportional meta-analysis in different types of systematic reviews: a guide for synthesisers of evidence. *BMC Med Res Methodol.* 2021 Sep 20; 21(1):189-98.

21. Uldbjerg CS, Miller JE, Burgner D, Pedersen LH, Bech BH. Antibiotic exposure during pregnancy and childhood asthma: a national birth cohort study investigating timing of exposure and mode of delivery. *Arch Dis Child*. 2021 Sep; 106(9):888-894.
22. Nguyen MH, Fornes R, Kamau N, Danielsson H, Callens S, Fransson E, Engstrand L, Bruyndonckx R, Brusselaers N. Antibiotic use during pregnancy and the risk of preterm birth: a population-based Swedish cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2022 Apr 27; 77(5):1461-67.
23. Örtqvist AK, Lundholm C, Kieler H, Ludvigsson JF, Fall T, Ye W, Almquist C. Antibiotics in fetal and early life and subsequent childhood asthma: nationwide population based study with sibling analysis. *BMJ*. 2014 Nov 28; 349:g6979.
24. Meeraus WH, Petersen I, Gilbert R. Association between antibiotic prescribing in pregnancy and cerebral palsy or epilepsy in children born at term: a cohort study using the health improvement network. *PLoS One*. 2015 Mar 25; 10(3):e0122034.
25. Mubanga M, Lundholm C, D'Onofrio BM, Stratmann M, Hedman A, Almquist C. Association of Early Life Exposure to Antibiotics With Risk of Atopic Dermatitis in Sweden. *JAMA Netw Open*. 2021 Apr 1; 4(4):e215245.
26. Lovern C, Todd IMF, Håberg SE, Magnus MC, Burgner DP, Miller JE. Association of Prenatal Antibiotics and Mode of Birth With Otolaryngology Surgery in Offspring: A National Data Linkage Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 May 1; 41(5):368-374.
27. Mueller NT, Rifas-Shiman SL, Blaser MJ, Gillman MW, Hivert MF. Association of prenatal antibiotics with foetal size and cord blood leptin and adiponectin. *Pediatr Obes*. 2017 Apr; 12(2):129-136.
28. Kelderer F, Mogren I, Eriksson C, Silfverdal SA, Domellöf M, West CE. Associations between pre- and postnatal antibiotic exposures and early allergic outcomes: A population-based birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022 Sep; 33(9):e13848.
29. Turi KN, Gebretsadik T, Ding T, Abreo A, Stone C, Hartert TV, Wu P. Dose, Timing, and Spectrum of Prenatal Antibiotic Exposure and Risk of Childhood Asthma. *Clin Infect Dis*. 2021 Feb 1; 72(3):455-62.
30. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, Van Den Berg PB, De Walle HE, De Jong-Van Den Berg LT. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG*. 2006 May; 113(5):559-68.
31. Lavebratt C, Yang LL, Giacobini M, Forsell Y, Schalling M, Partonen T, Gissler M. Early exposure to antibiotic drugs and risk for psychiatric disorders: a population-based study. *Transl Psychiatry*. 2019 Nov 26; 9(1):317.
32. Koebnick C, Tartof SY, Sidell MA, Rozema E, Chung J, Chiu VY, Taylor ZW, Xiang AH, Getahun D. Effect of In-Utero Antibiotic Exposure on Childhood Outcomes: Methods and Baseline Data of the Fetal Antibiotic EXposure (FAX) Cohort Study. *JMIR Res Protoc*. 2019 Jul 30; 8(7):e12065.
33. Souza da Cunha S, Santorelli G, Pearce N, Wright J, Oddie S, Petherick E, Pembrey L. Evidence for causal associations between prenatal and postnatal antibiotic exposure and asthma in children, England. *Clin Exp Allergy*. 2021 Nov; 51(11):1438-48.
34. Momen NC, Olsen J, Gissler M, Kieler H, Haglund B, Li J. Exposure to systemic antibacterial medications during pregnancy and risk of childhood cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Aug; 24(8):821-9.
35. Bonassi S, Magnani M, Calvi A, Repetto E, Puglisi P, Pantarotto F, Lazzaroni F. Factors related to drug consumption during pregnancy. *Acta Obstet et Gynecol Scand*. 1994 Aug; 73(7): 535-40.
36. Leke AZ, Dolk H, Loane M, Casson K, Maboh NM, Maeya SE, Ndumbe LD, Nyenti PB, Armstrong O, Etiendem D. First trimester medication use in pregnancy in Cameroon: a multi-hospital survey. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Nov 20; 18(1):450-65.
37. Miller JE, Wu C, Pedersen LH, de Klerk N, Olsen J, Burgner DP. Maternal antibiotic exposure during pregnancy and hospitalization with infection in offspring: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol*. 2018 Apr 1; 47(2):561-71.

38. Rantala AK, Tapia G, Magnus MC, Stene LC, Jaakkola JJK, Størdal K, Karlstad Ø, Nystad W. Maternal antibiotic use and infections during pregnancy and offspring asthma: the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study and a nationwide register cohort. *Eur J Epidemiol*. 2022 Sep; 37(9):983-92.
39. Momen NC, Liu X. Maternal antibiotic use during pregnancy and asthma in children: population-based cohort study and sibling design. *Eur Respir J*. 2021 Jan 14; 57(1):2000937.
40. Heerman WJ, Daley MF, Boone-Heinonen J, Rifas-Shiman SL, Bailey LC, Forrest CB, Young JG, Gillman MW, Horgan CE, Janicke DM, Jenter C, Kharbanda EO, Lunsford D, Messito MJ, Toh S, Block JP. Maternal antibiotic use during pregnancy and childhood obesity at age 5 years. *Int J Obes (Lond)*. 2019 Jun; 43(6):1202-09.
41. Mårild K, Kahrs CR, Tapia G, Stene LC, Størdal K. Maternal Infections, Antibiotics, and Paracetamol in Pregnancy and Offspring Celiac Disease: A Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 May; 64(5):730-36.
42. Stokholm J, Sevelsted A, Bønnelykke K, Bisgaard H. Maternal propensity for infections and risk of childhood asthma: a registry-based cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014 Aug; 2(8):631-7.
43. Ye X, Monchka BA, Righolt CH, Mahmud SM. Maternal use of antibiotics and cancer incidence risk in offspring: A population-based cohort study in Manitoba, Canada. *Cancer Med*. 2019 Sep; 8(11):5367-72.
44. Miller JE, Pedersen LH, Vestergaard M, Olsen J. Maternal use of antibiotics and the risk of childhood febrile seizures: a Danish population-based cohort. *PLoS One*. 2013 Apr 15; 8(4):e61148.
45. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Maternal use of antibiotics and the risk of orofacial clefts: a nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Mar; 21(3):246-53.
46. Pisa FE, Casetta A, Clagnan E, Michelesio E, Vecchi Brumatti L, Barbone F. Medication use during pregnancy, gestational age and date of delivery: agreement between maternal self-reports and health database information in a cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Nov 25; 15:310.
47. Zhao H, Zhang M, Bian J, Zhan S. Antibiotic Prescriptions among China Ambulatory Care Visits of Pregnant Women: A Nationwide Cross-Sectional Study. *Antibiotics (Basel)*. 2021 May 19; 10(5):601.
48. Amann U, Egen-Lappe V, Strunz-Lehner C, Hasford J. Antibiotics in pregnancy: analysis of potential risks and determinants in a large German statutory sickness fund population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006 May; 15(5):327-37.
49. de Jonge L, Bos HJ, van Langen IM, de Jong-van den Berg LT, Bakker MK. Antibiotics prescribed before, during and after pregnancy in the Netherlands: a drug utilization study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Jan; 23(1):60-8.
50. Leong KSW, McLay J, Derraik JGB, Gibb S, Shackleton N, Taylor RW, Glover M, Audas R, Taylor B, Milne BJ, Cutfield WS. Associations of Prenatal and Childhood Antibiotic Exposure With Obesity at Age 4 Years. *JAMA Netw Open*. 2020 Jan 3; 3(1):e1919681.
51. Araujo M, Hurault-Delarue C, Sommet A, Damase-Michel C, Benevent J, Lacroix I. Drug prescriptions in French pregnant women between 2015 and 2016: A study in the EGB database. *Therapie*. 2021 Jun; 76(3):239-47.
52. Stephansson O, Granath F, Svensson T, Haglund B, Ekblom A, Kieler H. Drug use during pregnancy in Sweden - assessed by the Prescribed Drug Register and the Medical Birth Register. *Clin Epidemiol*. 2011 Feb 1; 3:43-50.
53. Lee Y, Chen C, Chu D, Ko M. Factors associated with potentially harmful antibiotic prescription during pregnancy: a population-based study. *J Eval Clin Pract*. 2016 Apr; 22(2):200-6.
54. Broe A, Pottegård A, Lamont RF, Jørgensen JS, Damkier P. Increasing use of antibiotics in pregnancy during the period 2000-2010: prevalence, timing, category, and demographics. *BJOG*. 2014 Jul; 121(8):988-96.

55. Artama M, Gissler M, Malm H, Ritvanen A. Drugs and Pregnancy Study Group. Nationwide register-based surveillance system on drugs and pregnancy in Finland 1996-2006. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Jul; 20(7):729-38.
56. Zhang J, Ung COL, Wagner AK, Guan X, Shi L. Medication Use During Pregnancy in Mainland China: A Cross-Sectional Analysis of a National Health Insurance Database. *Clin Epidemiol.* 2019 Dec 10; 11:1057-65.
57. Mor A, Antonsen S, Kahlert J, Holsteen V, Jørgensen S, Holm-Pedersen J, Sørensen HT, Pedersen O, Ehrenstein V. Prenatal exposure to systemic antibacterials and overweight and obesity in Danish schoolchildren: a prevalence study. *Int J Obes (Lond).* 2015 Oct; 39(10):1450-5.
58. Engeland A, Bjørge T, Klungsøyr K, Hjellvik V, Skurtveit S, Furu K. Trends in prescription drug use during pregnancy and postpartum in Norway, 2005 to 2015. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 Sep; 27(9):995-1004.
59. Hamad AF, Alessi-Severini S, Mahmud S, Brownell M, Kuo IF. Prenatal antibiotic exposure and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *CMAJ.* 2020 May 19; 192(20):E527-35.
60. Mission JF, Catov J, Deihl T, Feghali M, Scifres C. Antibiotic Use in Pregnancy, Abnormal Fetal Growth, and Development of Gestational Diabetes Mellitus. *Am J Perinatol.* 2019 Feb; 36(3):243-51.
61. Metzler S, Frei R, Schmaußer-Hechfellner E, von Mutius E, Pekkanen J, Karvonen AM, Kirjavainen PV, Dalphin JC, Divaret-Chauveau A, Riedler J, Lauener R, Roduit C. Association between antibiotic treatment during pregnancy and infancy and the development of allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019 Jun; 30(4):423-33.
62. Snyder BM, Patterson MF, Gebretsadik T, Cacho F, Ding T, Turi KN, Abreo A, Wu P, Hartert TV. Association between asthma status and prenatal antibiotic prescription fills among women in a Medicaid population. *J Asthma.* 2022 Oct; 59(10):2100-07.
63. Hu YJ, Wang J, Harwell JI, Wake M. Association of in utero antibiotic exposure on childhood ear infection trajectories: Results from a national birth cohort study. *J Paediatr Child Health.* 2021 Jul; 57(7):1023-30.
64. Olesen C, Thrane N, Henriksen TB, Ehrenstein V, Olsen J. Associations between socio-economic factors and the use of prescription medication during pregnancy: a population-based study among 19,874 Danish women. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006 Jul; 62(7):547-53.
65. Laursen M, Hallgreen CE, Dreyer N, Bourke A, Mt-Isa S, Blackburn S. Comparison of electronic self-reported prescription medication use during pregnancy with the national prescription register in Denmark. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020 Mar; 29(3):328-36.
66. Headley J, Northstone K, Simmons H, Golding J; ALSPAC Study Team. Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 Jul; 60(5):355-61.
67. Róžańska A, Pac A, Jachowicz E, Jaślan D, Siewierska M, Wójkowska-Mach J. Outpatient Antibiotic Prescriptions in Pregnant Women in Małopolska Province. *Antibiotics (Basel).* 2020 Dec 26; 10(1):14.
68. Donald S, Sharples K, Barson D, Horsburgh S, Parkin L. Patterns of prescription medicine dispensing before and during pregnancy in New Zealand, 2005-2015. *PLoS One.* 2020 Jun 2; 15(6):e0234153.
69. Chu S, Yu H, Chen Y, Chen Q, Wang B, Zhang J. Periconceptional and Gestational Exposure to Antibiotics and Childhood Asthma. *PLoS One.* 2015 Oct 21; 10(10):e0140443.
70. Romanese F, Palese F, Barbone F, Pisa FE. Predictors of medication use during pregnancy: a cohort study. *Epidemiol Bioestat Public Health.* 2018 Jun 19; 5(2): e12926-1-12.
71. Yoshida S, Ide K, Takeuchi M, Kawakami K. Prenatal and early-life antibiotic use and risk of childhood asthma: A retrospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018 Aug; 29(5):490-95.

72. Tomar N, Ulbjerg CS, Bech BH, Burgner DP, Pedersen LH, Miller JE. Prenatal antibiotic exposure and birth weight. *Pediatr Obes*. 2022 Feb; 17(2):e12831.
73. Loewen K, Monchka B, Mahmud SM, Jong G, Azad MB. Prenatal antibiotic exposure and childhood asthma: a population-based study. *Eur Respir J*. 2018 Jul 4; 52(1):1702070.
74. Cassidy-Bushrow AE, Burmeister C, Havstad S, Levin AM, Lynch SV, Ownby DR, Rundle AG, Woodcroft KJ, Zoratti EM, Johnson CC, Wegienka G. Prenatal antimicrobial use and early-childhood body mass index. *Int J Obes (Lond)*. 2018 Jan; 42(1):1-7.
75. Wang B, Liu J, Zhang Y, Yan C, Wang H, Jiang F, Li F, Zhang J. Prenatal Exposure to Antibiotics and Risk of Childhood Obesity in a Multicenter Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2018 Oct 1; 187(10):2159-67.
76. Haas DM, Marsh DJ, Dang DT, Parker CB, Wing DA, Simhan HN, Grobman WA, Mercer BM, Silver RM, Hoffman MK, Parry S, Iams JD, Caritis SN, Wapner RJ, Esplin MS, Elovitz MA, Peaceman AM, Chung J, Saade GR, Reddy UM. Prescription and Other Medication Use in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018 May; 131(5):789-98.
77. Demailly R, Escolano S, Quantin C, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Prescription drug use during pregnancy in France: a study from the national health insurance permanent sample. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Sep; 26(9):1126-34.
78. 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). *Clin Ther*. 2012 Jan; 34(1):239-49.
79. Ingstrup KG, Liu X, Gasse C, Debost JP, Munk-Olsen T. Prescription drug use in pregnancy and variations according to prior psychiatric history. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 Jan; 27(1):105-13.
80. Valent F, Gongolo F, Deroma L, Zanier L. Prescription of systemic antibiotics during pregnancy in primary care in Friuli Venezia Giulia, Northeastern Italy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 Jan; 28(2):210-15.
81. Stokholm J, Schjørring S, Pedersen L, Bischoff AL, Følsgaard N, Carson CG, Chawes BL, Bønnelykke K, Mølgaard A, Krogh KA, Bisgaard H. Prevalence and predictors of antibiotic administration during pregnancy and birth. *PLoS One*. 2013 Dec 10; 8(12):e82932.
82. Jacob L, Kalder M, Kostev K. Prevalence and predictors of prescription of antibiotics in pregnant women treated by gynecologists in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017 Aug; 55(8):643-49.
83. Fossum GH, Lindbæk M, Gjelstad S, Kværner KJ. Relationship between Maternal and First Year of Life Dispensations of Antibiotics and Antiasthmatics. *Antibiotics (Basel)*. 2018 Sep 17; 7(3):84.
84. 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. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006 Aug; 15(8):555-64.
85. Ceulemans M, Foulon V, Panchaud A, Winterfeld U, Pomar L, Lambelet V, Cleary B, O'Shaughnessy F, Passier A, Richardson JL, Nordeng H. Self-Reported Medication Use among Pregnant and Breastfeeding Women during the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study in Five European Countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 26; 19(3):1389.
86. Lin M, Song H, Liu W, Su W, Yan F, Huang B, Zhang Y, Wang S, Lv F, Li X, Shi X. Sex-specific associations between prenatal antibiotics exposure and offspring's body mass index. *Int J Obes (Lond)*. 2020 Oct; 44(10):2044-51.
87. Bérard A, Sheehy O. Quebec Pregnancy Cohort: prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *Thérapie*. 2014 Feb; 69(1):71-81.
88. Cantarutti A, Rea F, Franchi M, Beccalli B, Locatelli A, Corrao G. Use of Antibiotic Treatment in Pregnancy and the Risk of Several Neonatal Outcomes: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov 30; 18(23):12621.

89. Gerbier E, Graber SM, Rauch M, Marxer CA, Meier CR, Baud D, Winterfeld U, Blozik E, Surbeki D, Spoendlin J, Panchaud A. Use of drugs to treat symptoms and acute conditions during pregnancy in outpatient care in Switzerland between 2014 and 2018: analysis of Swiss healthcare claims data. *Swiss Med Wkly*. 2021 Nov 28; 151:w30048.
90. Costa DB, Coelho HL, Santos DB. Use of medicines before and during pregnancy: prevalence and associated factors. *Cad Saude Publica*. 2017 Mar 9; 33(2):e00126215.
91. Guimaraes FS, Cata-Preta BO, Barros AJD, Matijasevich A, Santos IS, Silveira MF, Silveira MPT, Bertoldi AD. Use of anti-bacterial agents in pregnant women before and after regulation in Brazil: Pelotas (Brazil) birth cohorts of 2004 and 2015. *Cad Saude Publica*. 2022 Jun 1; 38(7): e00168021.
92. Sassonker-Joseph N, Gorodischer R, Atar-Vardi M, Noyman I, Novack L. Prenatal Exposure to Antibiotics and Development of Epilepsy in Children. *J Clin Pharmacol*. 2021 Jan; 61(1):18-24.
93. Bérard A, Abbas-Chorfa F, Kassai B, Vial T, Nguyen KA, Sheehy O, Schott AM. The French Pregnancy Cohort: Medication use during pregnancy in the French population. *PLoS One*. 2019 Jul 17; 14(7):e0219095.
94. Mårild K, Ludvigsson J, Sanz Y, Ludvigsson JF. Antibiotic exposure in pregnancy and risk of coeliac disease in offspring: a cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2014 Apr 14; 14:75.
95. Jess T, Morgen CS, Harpsøe MC, Sørensen TIA, Ajslev TA, Antvorskov JC, Allin KH. Antibiotic use during pregnancy and childhood overweight: A population-based nationwide cohort study. *Scientific Reports*. 2019 Aug 08; 9(1): 11528.
96. Nishigori H, Obara T, Nishigori T, Metoki H, Ishikuro M, Mizuno S, Sakurai K, Tatsuta N, Nishijima I, Fujiwara I, Arima T, Nakai K, Mano N, Kuriyama S, Yaegashi N. Drug Use before and during Pregnancy in Japan: The Japan Environment and Children's Study. *Pharmacy (Basel)*. 2017 Apr 10; 5(2):21-39.
97. Elfrink ME, Moll HA, Kieft-de Jong JC, El Marroun H, Jaddoe VW, Hofman A, Stricker BH, ten Cate JM, Veerkamp JS. Is maternal use of medicines during pregnancy associated with deciduous molar hypomineralisation in the offspring? A prospective, population-based study. *Drug Saf*. 2013 Aug; 36(8):627-33.
98. Sulis G, Adam P, Nafade V, Gore G, Daniels B, Daftary A, Das J, Gandra S, Pai M. Antibiotic prescription practices in primary care in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2020 Jun 16; 17(6): e1003139
99. Prada-Ramallal G, Takkouche B, Figueiras A. Diverging Conclusions from the Same Meta-Analysis in Drug Safety: Source of Data (Primary Versus Secondary) Takes a Toll. *Drug Saf*. 2016 Dec 22; 40(4):351–58.
100. Prada-Ramallal G, Roque F, Herdeiro MT, Takkouche B, Figueiras, A. Primary versus secondary source of data in observational studies and heterogeneity in meta-analyses of drug effects: a survey of major medical journals. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Sep 27; 18(1):1-14.
101. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: Switzerland; 2016 Nov. 196p.
102. Charlton RA, Neville AJ, Jordan S, Pierini A, Damase-Michel C, Klungsoyr K, Andersen AN, Hansen AV, Gini R, Bos JHJ, Puccini A, Hurault-Delarue C, Brooks CJ, Jong-Van Den Berg LTW, Vries CS. Healthcare databases in Europe for studying medicine use and safety during pregnancy. *Pharmacoepidemiol and Drug Saf*. 2014 Feb 20; 23: 586–94.
103. Chen J, Wang Y, Chen X, Hesketh T. Widespread illegal sales of antibiotics in Chinese pharmacies – a nationwide cross-sectional study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Jan 15; 9:12.
104. Xiao Y. National action plan to contain Antimicrobial Resistance in China: 2016–2020. http://en.nhfpc.gov.cn/2016-08/26/c_70276.htm.
105. Durán CE, Christiaens T, Acosta A, Stichele RV. Systematic review of cross-national drug utilization studies in Latin America: methods and comparability. *Pharmacoepidemiol and Drug Saf*. 2016 Oct 21; 25: 16-25.

106. Huybrechts KF, Bateman BT, Hernández-Díaz S. Use of real-world evidence from healthcare utilization data to evaluate drug safety during pregnancy. *Pharmacoepidemiol and Drug Saf.* 2019 Jul; 28(7):906-922.
107. Chen LY, Flood-Grady E, Hentschel A, Wright L, Mkuu R, Young A, Francois M, Neu J, Parker LA, Shenkman E, Krieger JL, Lemas DJ. A qualitative study of pregnant women's perspectives on antibiotic use for mom and child: implications for developing tailored health education interventions. *Antibiotics.* 2020 Oct; 9(10): 704-18.
108. Patel J, Harant A, Fernandes G, Mwamelo AJ, Hein W, Dekker D, Sridhar D. Measuring the global response to antimicrobial resistance 2020-21: a systematic governance analysis of 114 countries. *Lancet Infect Dis.* 2023 Jan 16; 23(6):706-718.
109. Gamberini C, Donders S, Al-Nasiry S, Kamensschikova A, Ambrosino E. Antibiotic Use in Pregnancy: A Global Survey on Antibiotic Prescription Practices in Antenatal Care. *Antibiotics.* 2023 Apr 29; 12(5): 831.
110. Migliavaca CB, Stein C, Colpani V, Barker TH, Ziegelmann PK, Munn Z, Falavigna M. Meta-analysis of prevalence: I2 statistic and how to deal with heterogeneity. *Res Synth Methods.* 2022 May; 13(3):363-67.
111. Evertsz N, Bull S, Pratt B. What constitutes equitable data sharing in global health research? A scoping review of the literature on low-income and middle-income country stakeholders' perspectives. *BMJ Global Health* 2023 Mar 23;8:e010157.

FIGURES AND TABLES

Table 1. Medline/PubMed search strategy to identify antibacterial use during pregnancy studies.

#	Search strategy
1	("anti bacterial agents/therapeutic use"[MeSH Major Topic] OR "anti bacterial agents/administration and dosage"[MeSH Major Topic] OR "Anti-Bacterial"[Title/Abstract] OR "Anti-Bacterial"[Title/Abstract] OR "Antibacterial"[Title/Abstract] OR "bacteriocid*"[Title/Abstract] OR "antibiotic*"[Title/Abstract] OR "Antimicrobial"[Title/Abstract] OR "drug prescriptions"[MeSH Terms] OR "drug utilization"[MeSH Terms] OR "prescrib*"[Title/Abstract] OR "prescription*"[Title/Abstract] OR "drug utilization"[Title/Abstract] OR "drug utilisation"[Title/Abstract] OR "drug use*"[Title/Abstract])
2	("pregnancy"[MeSH Major Topic:noexp] OR "pregnancy trimesters"[MeSH Terms] OR "pregnant women"[MeSH Terms] OR "prenatal care"[MeSH Terms] OR "pregnan*"[Title/Abstract] OR "Prenatal"[Title/Abstract] OR "Antenatal"[Title/Abstract] OR "gestation*"[Title/Abstract])
3	("Prevalence"[MeSH Terms] OR "Incidence"[MeSH Terms] OR "surveys and questionnaires"[MeSH Terms:noexp] OR "Health Surveys"[MeSH Terms:noexp] OR "Epidemiologic Studies"[MeSH Terms:noexp] OR "Cohort Studies"[MeSH Terms] OR "Cross-Sectional Studies"[MeSH Terms] OR "epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiolog*"[Title/Abstract] OR "observational"[Title/Abstract] OR "prevalen*"[Title/Abstract] OR "Incidence"[Title/Abstract] OR "survey*"[Title/Abstract] OR "questionnaire*"[Title/Abstract] OR "cohort"[Title/Abstract] OR "frequency"[Title/Abstract] OR "follow-up"[Title/Abstract] OR "followup"[Title/Abstract] OR "longitudinal"[Title/Abstract] OR "prospective"[Title/Abstract] OR "retrospective"[Title/Abstract] OR "cross-sectional"[Title/Abstract] OR "population-based"[Title/Abstract])
4	1 and 2 and 3

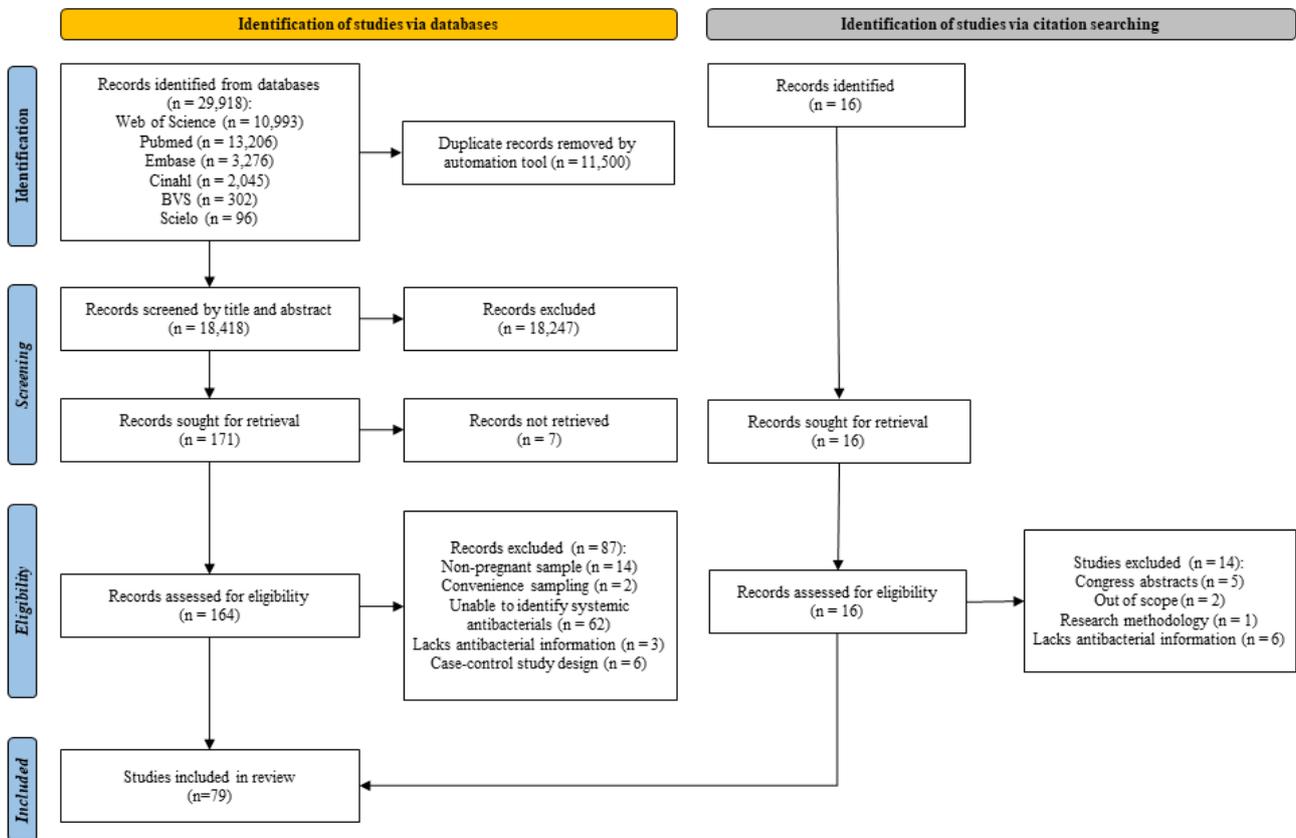


Figure 1. Preferred Report Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) flow diagram of included studies.

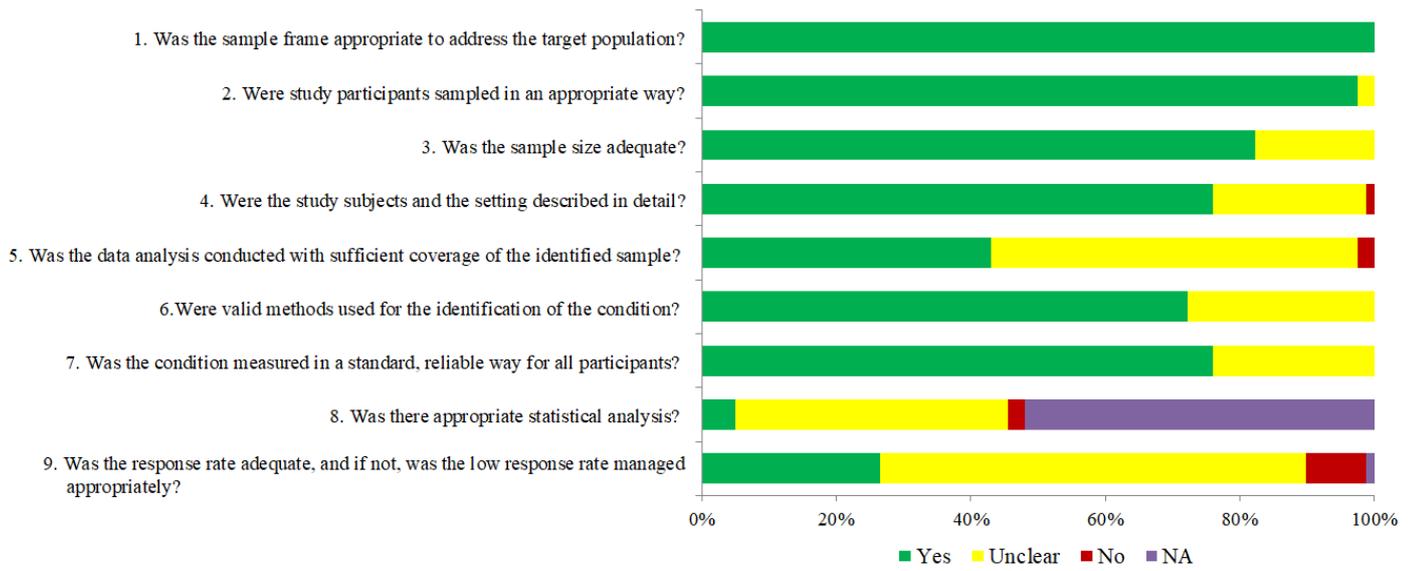


Figure 2. Frequency of quality assessment categories of the Joanna Briggs Institute critical appraisal tools (adapted version). NA: not applicable; U: unclear.

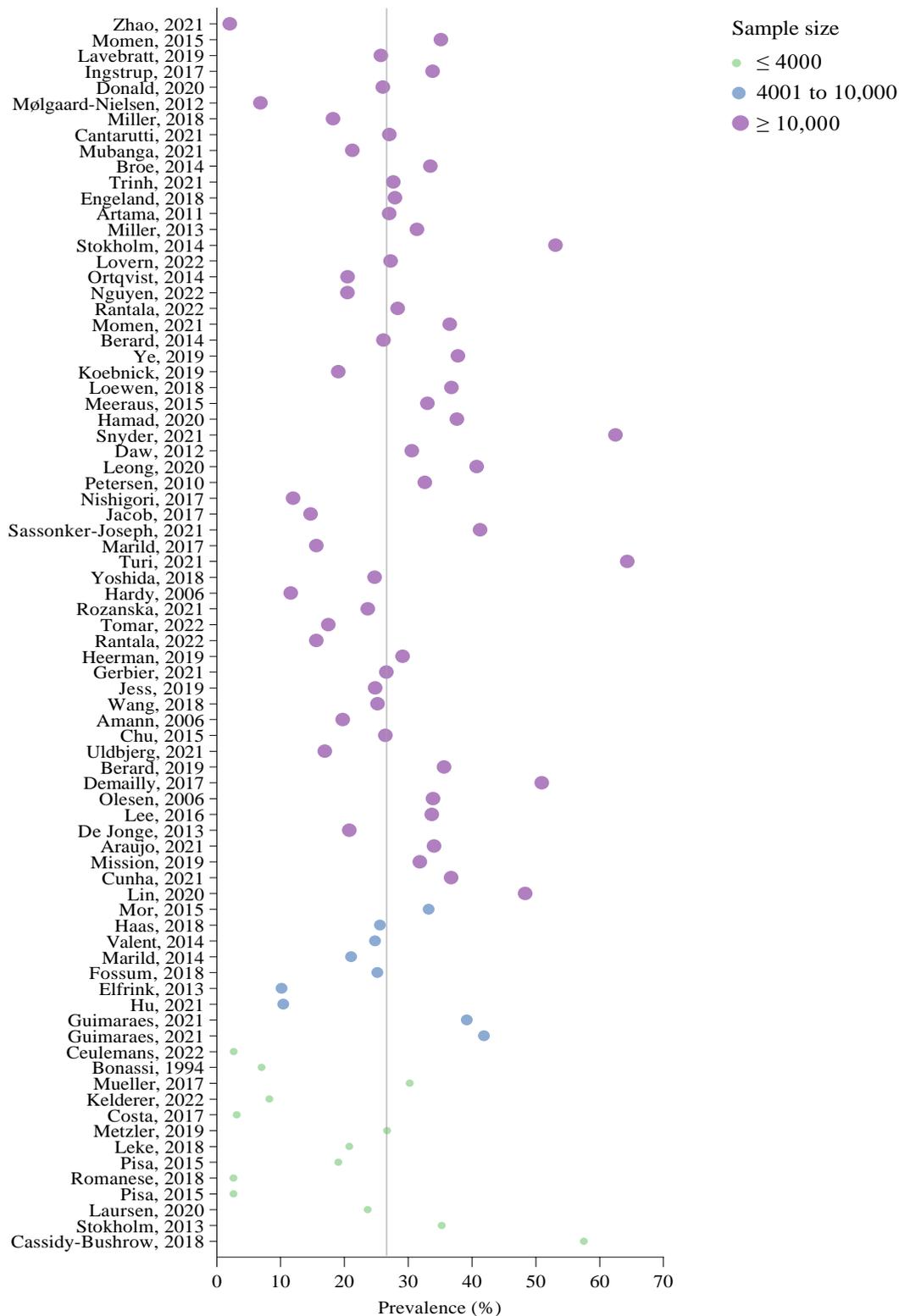


Figure 3. Estimates of systemic antibacterial use during pregnancy of included studies (n=79) according to sample size.

Table 2. Prevalence range estimates of systemic antibacterial use during pregnancy in the overall sample and 90th percentile according to methodological decisions (study type, type of denominator and studies focused on prevalence) of included studies (n=79).

	N of studies ^a	Prevalence range (%)	
		Overall sample	p90
Study type			
Cross-sectional	19	2.0-41.8	7.0-33.0
Cohort	60	3.0-64.3	10.1-50.9
Dataset^b			
Primary data	18	2.6-41.8	7.0-26.6
Secondary data	60	2.0-64.3	14.7-48.3
Primary and secondary data	4	2.6-57.5	16.9-36.7
Type of Denominator			
Pregnant women	32	2.0-64.3	7.0-35.2
Pregnancies	16	10.1-50.9	11.5-34.0
Mother-child dyad	31	6.8-64.3	15.6-48.3
Studies focused on prevalence^c			
Yes	31	2.6-62.4	7.0-39.1
No	48	2.0-64.3	8.2-40.7
Country income^b			
High	75	2.6-64.3	8.2-41.2
Low and middle	7	2.0-48.3	20.7-39.2

^a Number of studies regarding the overall sample (n=79). ^b The number of studies exceeded 79 due to three studies that presented multiple types of data and were accounted for more than once in each category. ^c Association studies, which constituted the majority, and comparative studies, were included in the “No” category. 95% CI: 95% confidence intervals. P90: 90th percentile.

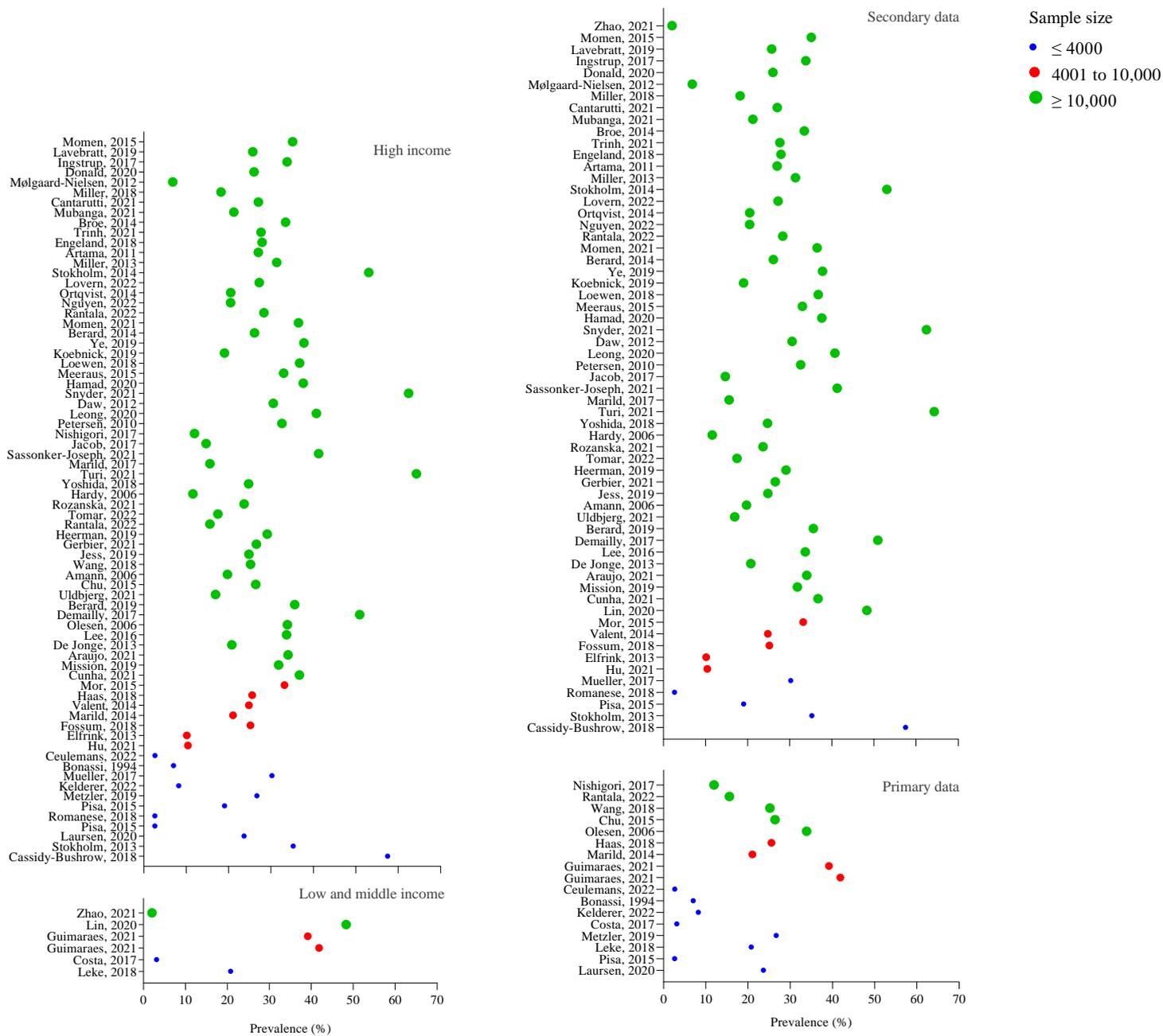


Figure 4. Estimates of antibacterial use during pregnancy from included studies for country income and dataset subgroups, stratified by sample size.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Material 1. PRISMA 2020 checklist.

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	2-3
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	4
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	5
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	6
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	6
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Table 1 and supplementary table 1
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	6-7
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	6-7
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	7
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	7
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	7-8

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	9
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	9 and Figure 1
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	8-9
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	9
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	8-9
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	9
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Not applicable
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	9
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	9
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	9 and Figure 1.
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Figure 1.
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	9-10
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	10 and supplementary table 3
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	10 and supplementary table 2
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	9 and Table 3
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	10, Table 2, Figure 2 and

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
			supplementary figure 2.
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Table 2
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Not applicable
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	9
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	supplementary table 2
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	11
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	15
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	15
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	15-16
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	5
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	5
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	5
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	16
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	16
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	5 and supplementary table 2

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Supplementary Table 1. Search strategy to identify systemic antibacterial use during pregnancy studies.

Embase (n=3,276)	
1	('antibiotic agent'/exp/mj OR 'drug use'/exp OR 'drug utilization'/exp OR 'antibiotic prophylaxis'/exp OR 'antibiotic therapy'/exp OR ('Anti-Bacterial' OR 'Anti-Bacterial' OR 'Antibacterial' OR 'bacteriocid*' OR 'antibiotic*' OR 'Antimicrobial' OR 'prescrib*' OR 'prescription*' OR 'drug utilization' OR 'drug utilisation' OR 'drug use*'):ti,ab,kw)
2	('pregnancy'/exp/mj OR 'pregnant woman'/exp OR 'prenatal care'/de OR ('pregnan*' OR 'Prenatal' OR 'Antenatal' OR 'gestation*'):ti,ab,kw)
3	('epidemiology'/de OR 'epidemiological data'/de OR 'incidence'/de OR 'prevalence'/de OR 'questionnaire'/exp OR 'health survey'/de OR 'observational study'/exp OR 'cohort analysis'/exp OR 'cross-sectional study'/exp OR 'follow up'/exp OR 'longitudinal study'/de OR 'prospective study'/exp OR 'retrospective study'/exp OR epidemiolog*:ti,ab,kw OR observational:ti,ab,kw OR prevalen*:ti,ab,kw OR incidence:ti,ab,kw OR survey*:ti,ab,kw OR questionnaire*:ti,ab,kw OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow-up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal:ti,ab,kw OR prospective:ti,ab,kw OR retrospective:ti,ab,kw OR cross-sectional:ti,ab,kw OR 'population-based':ti,ab,kw)
4	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
5	1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 5
Web of Science (n=10,993)	
1	TS=("Anti-Bacterial" OR "Anti-Bacterial" OR "Antibacterial" OR "bacteriocid*" OR "antibiotic*" OR "Antimicrobial" OR "prescrib*" OR "prescription*" OR "drug utilization" OR "drug utilisation" OR "drug use*")
2	TS=("pregnan*" OR "Prenatal" OR "Antenatal" OR "gestation*")
3	TS=(epidemiolog* OR observational OR prevalen* OR incidence OR survey* OR questionnaire* OR cohort* OR "follow-up" OR followup OR longitudinal OR prospective OR retrospective OR cross-sectional OR "population-based")
4	1 AND 2 AND 3
CINAHL (n=2,045)	
1	(MM "anti bacterial agents" OR MH ("drug prescriptions" OR "drug utilization") OR TI ("Anti-Bacterial" OR "Anti-Bacterial" OR "Antibacterial" OR "bacteriocid*" OR "antibiotic*" OR "Antimicrobial" OR "prescrib*" OR "prescription*" OR "drug utilization" OR "drug utilisation" OR "drug use*") OR AB ("Anti-Bacterial" OR "Anti-Bacterial" OR "Antibacterial" OR "bacteriocid*" OR "antibiotic*" OR "Antimicrobial" OR "prescrib*" OR "prescription*" OR "drug utilization" OR "drug utilisation" OR "drug use*"))
2	MM pregnancy OR MH ("pregnancy trimesters" OR "pregnant women" OR "prenatal care") OR TI ("pregnan*" OR "Prenatal" OR "Antenatal" OR "gestation*") OR AB ("pregnan*" OR "Prenatal" OR "Antenatal" OR "gestation*"))
3	(MH ("Prevalence" OR "Incidence" OR "surveys and questionnaires" OR "Health Surveys" OR "Epidemiologic Studies" OR "Cohort Studies" OR "Cross-Sectional Studies") OR TI (epidemiolog* OR observational OR prevalen* OR incidence OR survey* OR questionnaire* OR cohort* OR "follow-up" OR followup OR longitudinal OR prospective OR retrospective OR cross-sectional OR "population-based") OR AB (epidemiolog* OR observational OR prevalen* OR incidence OR survey* OR questionnaire* OR cohort* OR "follow-up" OR followup OR longitudinal OR prospective OR retrospective OR cross-sectional OR "population-based"))
4	1 AND 2 AND 3 AND 4

Supplementary Table 1. Continued. Search strategy to identify systemic antibacterial use during pregnancy studies.

BVS (n=302)	
1	((mj:D27.505.954.122.085* AND sh:("therapeutic use" OR "administration and dosage")) OR mh:(E02.319.307* OR N04.452.706.477*) OR ti:("Anti-Bacterial" OR "Antibacterial" OR "bacteriocid*" OR "antibiotic*" OR "Antimicrobial" OR "prescrib*" OR "prescription*" OR "drug utilization" OR "drug utilisation" OR "drug use" OR "Anti-Bacteriano" OR "Antibacteriano" OR "Antimicobacteriano" OR "Anti-micobacteriano" OR "Bactericida" OR "Prescrib*" OR "Prescrev*" OR "Prescripcion*" OR "Prescrib*" OR "Uso de Medicamentos" OR "Utilización de Medicamentos" OR "Uso de Fármacos" OR "uso de los medicamentos" OR "utilización de fármacos") OR ab:("Anti-Bacterial" OR "Antibacterial" OR "bacteriocid*" OR "antibiotic*" OR "Antimicrobial" OR "prescrib*" OR "prescription*" OR "drug utilization" OR "drug utilisation" OR "drug use" OR "Anti-Bacteriano" OR "Antibacteriano" OR "Antimicobacteriano" OR "Antimicobacteriano" OR "Bactericida" OR "Prescrib*" OR "Prescrev*" OR "Prescripcion*" OR "Prescrib*" OR "Uso de Medicamentos" OR "Utilización de Medicamentos" OR "Uso de Fármacos" OR "uso de los medicamentos" OR "utilización de fármacos"))
2	mj:G08.686.784.769 OR mh:(G08.686.707* OR M01.975.807 OR E02.760.786*) OR ti:("pregnan*" OR "Prenatal*" OR "Antenatal" OR "gestation*" OR "Gravidez" OR "Gravida*" OR "Embaraz*" OR "Gestac*" OR "Gestante*" OR "Pré-Natal") OR ab:("pregnan*" OR "Prenatal*" OR "Antenatal" OR "gestation*" OR "Gravidez" OR "Gravida*" OR "Embaraz*" OR "Gestac*" OR "Gestante*" OR "Pré-Natal"))
3	(mh:(prevalence OR incidence OR "surveys and questionnaires" OR "health surveys" OR "epidemiologic Studies" OR E05.318.372.500.500* OR E05.318.372.500.750* OR "cross-sectional studies") OR sh:(epidemiology) OR ti:(epidemiolog* OR observational OR observacional* OR prevalence OR prevalencia OR incidence OR incidencia OR survey* OR encuesta* OR inquerito* OR questionnaire* OR cuestionario* OR cuestionario* OR cohort* OR coorte* OR "follow up" OR followup OR seguimiento* OR seguimiento* OR longitudina* OR prospectiv* OR retrospectiv* OR "cross sectional" OR transversa*) OR ab:(epidemiolog* OR observational OR observacional* OR prevalence OR prevalencia OR incidence OR incidencia OR survey* OR encuesta* OR inquerito* OR questionnaire* OR cuestionario* OR cuestionario* OR cohort* OR coorte* OR "follow up" OR followup OR seguimiento* OR seguimiento* OR longitudina* OR prospectiv* OR retrospectiv* OR "cross sectional" OR transversa*))
4	(db:(("LILACS" OR "IBECs" OR "BDENF" OR "CUMED" OR "BBO" OR "INDEXPSI" OR "SES-SP" OR "BINACIS" OR "BDNPAR" OR "LIPECS" OR "MTYCI" OR "coleccionaSUS"))
5	1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 5
Scielo (n=96)	
1	("Anti-Bacterial" OR "Antibacterial" OR "Antibacterial" OR "bacteriocid*" OR "antibiotic*" OR "Antimicrobial" OR "prescrib*" OR "prescription*" OR "drug utilization" OR "drug utilisation" OR "drug use" OR "Anti-Bacteriano" OR "Antibacteriano" OR "Antimicobacteriano" OR "Anti-micobacteriano" OR "Bactericida" OR "Prescrib*" OR "Prescrev*" OR "Prescripcion*" OR "Prescrib*" OR "Uso de Medicamentos" OR "Utilización de Medicamentos" OR "Uso de Fármacos" OR "uso de los medicamentos" OR "utilización de fármacos")
2	("pregnan*" OR "Prenatal*" OR "Antenatal" OR "gestation*" OR "Gravidez" OR "Gravida*" OR "Embaraz*" OR "Gestac*" OR "Gestante*" OR "Pré-Natal")
3	(epidemiolog* OR observational OR observacional* OR prevalence OR prevalencia OR incidence OR incidencia OR survey* OR encuesta* OR inquerito* OR questionnaire* OR cuestionario* OR cuestionario* OR cohort* OR coorte* OR "follow up" OR followup OR seguimiento* OR seguimiento* OR longitudina* OR prospectiv* OR retrospectiv* OR "cross sectional" OR transversa*)
4	1 AND 2 AND 3 AND 4

Supplementary Table 2. Characteristics of studies included in the systematic review.

Author, year	Design	Country	Data assessment	Denominator type	Maternal schooling	Maternal age (N or %)	Cesarean (N or %)	Denominator (N)	Antibacterial use during pregnancy (n)
Cassidy-Bushrow, 2018	Cohort	United States	prescriptions database	Mother-child dyad				527	303
Stokholm, 2013	Cohort	Denmark	prescriptions database	Mother-child dyad	Low: 75(11%) Medium: 406(58%) High: 214(31%)	Mean(SD): 32.3(4.4)		738	708
Laursen, 2020	Cross-sectional	Denmark	Questionnaires	Pregnant women	School only: 8639(15.3%) Secondary school: 18488(32.8%) Higher education: 17431(30.9%) University master or PhD: 8201(14.6%)	<25: 6424(11.6%) 25-29: 16,638 (30.1%) 30-34: 19,588 (35.5%) >34: 12,583 (22.8%)		753	178
Pisa, 2015	Cohort	Italy	prescriptions database and self-administered questionnaires	Pregnant women	<High school: 139(18.1%) High school: 364(47.5%) University: 262 (34.2%)	25: 42(5.5%) 25-29: 111(14.5%) 30-34: 327(42.6%) 35-39: 229(29.8%) 40+: 58(7.6%)		767	20
Romanese, 2018	Cohort	Italy	Self-administered questionnaire	Pregnant women	Less than high school: 224(29%) High school: 348 (45%) University: 180(23%)	<25: 42(5.5%) 25-29: 111 (14.5%) 30-34: 229(29.9%) ≥40: 58(7.6%)		767	20
Leke, 2018	Cross-sectional	Cameroon	questionnaires	Pregnant women	Never went to school: 19(2.4%) Primary: 205(25.8%) Secondary: 329(41.4%) High School: 129 (16.2%) University/professional: 113(14.2%)	13-17: 41(5.2%) 18-25: 380(47.8%) 26-35: 335(42.1%) 36-45: 39(4.9%)		795	165

Supplementary Table 2. Continued. Characteristics of studies included in the systematic review.

Author, year	Design	Country	Data assessment	Denominator type	Maternal schooling	Maternal age (N or %)	Cesarean (N or %)	Denominator (N)	Antibacterial use during pregnancy (n)
Metzler, 2019	Cohort	Austria, Finland, France, Germany and Switzerland	Questionnaires	Mother-child dyad	Low: 202 (17.8%) Mid: 487 (43%) High: 444 (39.2%)		192 (17.7%)	1080	288
Costa, 2017	Cross-sectional	Brazil	Questionnaires	Pregnant women	≤8: 539(46.7%) 9-11: 487(44.8%) >11: 62(5.7%)	18-24: 509(46.7%) 25-29: 290(26.6%) 30-45: 292(26.8%)		1091	34
Kelderer, 2022	Cohort	Sweden	questionnaires	Mother-child dyad		30.9 (4.4)		1387	114
Mueller, 2017	Cohort	United States	prescriptions database	Pregnant women	College graduate No: 744 (38.8) Yes: 1360 (64.6)	Mean (SD): 31.8 (5.2)	498 (23%)	2128	643
Bonassi, 1994	Cross-sectional	Italy	questionnaires	Pregnant women	Years of education ≤8: 1611(52%) >8 years: 1478(48%)	<26: 894 (29%) 26-30: 1212(39%) >30: 945(31%)		3112	218
Ceulemans, 2022	Cross-sectional	Ireland, Norway, Switzerland, Netherlands, United Kingdom	Online Questionnaires	Pregnant women				3339	88
Guimaraes, 2021	Cross-sectional	Brazil	Questionnaires	Pregnant women	2004 cohort / 2015 cohort 0-4: 647 / 387 5-8: 1711 / 1084 9-11: 1372 / 1442 12+: 417 / 1305	2004 cohort: ≤19: 796 20-29: 2085 ≥30: 1306 2015 cohort: ≤19: 618 20-29: 1995 ≥30: 1605		2004 cohort: 4189 2015 cohort: 4219	2004 cohort: 1753 2015 cohort: 1652

Supplementary Table 2. Continued. Characteristics of studies included in the systematic review.

Author, year	Design	Country	Data assessment	Denominator type	Maternal schooling	Maternal age (N or %)	Cesarean (N or %)	Denominator (N)	Antibacterial use during pregnancy (n)
Bakker, 2006	Cohort	Netherlands	prescriptions database	Pregnant women		29.6 (range: 15-49 years)		5412	Use by trimesters: 1 st : 340 2 nd : 395 3 rd : 476
Hu, 2021	Cross-sectional	Canada	Questionnaires	Mother-child dyad			2709 (60%)	4500	468
Elfrink, 2013	Cohort	Netherlands	prescriptions database	Pregnancies		30.6 (5.2)		5613	569
Fossum, 2018	Cohort	Norway	prescriptions database	Mother-child dyad		Mean(SD): 30.48(4.9)		7747	1948
Zhang, 2019	Cross-sectional	China	prescriptions database	Pregnant women				7946	Use by trimesters: 1st: 1922 2nd: 2089 3rd: 1962
Marild, 2014	Cohort	Sweden	Questionnaires	Mother-child dyad				8729	1836
Valent, 2014	Cross-sectional	Italy	prescriptions database	Pregnant women		Mean: 32		9196	2279
Haas, 2018	Cohort	United States	Questionnaires	Pregnant women		Mean (SD): 27 (5,6)		9546	2439
Mor, 2015	Cross-sectional	Denmark	prescriptions database			≤20: 302(3%) 21-34: 8413(85%) ≥35: 1171(12%)	963 (10%)	9886	3280
Lin, 2020	Cohort	China	prescriptions database	Mother-child dyad	≤9: 1787 >9: 6795		3507	10163	4909
Cunha, 2021	Cohort	United Kingdom	prescriptions database	Mother-child dyad		Mean (SD): 27.5 (5.6)		12476	4579
Mission, 2019	Cohort	United States	prescriptions database	Pregnant women		Mean (SD): 28.1(+5.9)		12551	3991

Supplementary Table 2. Continued. Characteristics of studies included in the systematic review.

Author, year	Design	Country	Data assessment	Denominator type	Maternal schooling	Maternal age (N or %)	Cesarean (N or %)	Denominator (N)	Antibacterial use during pregnancy (n)
Headley, 2004	Cohort	England	Self-administered questionnaire	Pregnant women	CSE(lowest): 2494 Vocational: 1216 O level: 4275 A level: 2771 Degree(highest): 1587			13.548	Use by trimesters: 1 st : 1085 2 nd : 978/13194 3 rd : 719/12421
Araujo, 2021	Cross-sectional	France	prescriptions database	Pregnancies				18279	6219
de Jonge, 2013	Cross-sectional	Netherlands	prescriptions database	Pregnancies				18873	3916
Lee, 2016	Cross-sectional	Taiwan	prescriptions database	Pregnancies				19464	6554
Olesen, 2006	Cohort	Denmark	prescriptions database	Pregnant women				19874	6730
Demilly, 2017	Cohort	France	Reimbursed purchases of prescribed medicines	Pregnancies		Mean: 30(range:27-34)		28491	14503
Berard, 2019	Cohort	France	Reimbursed purchases of prescribed medicines	Pregnancies		36.1 (9.2)		32408	11534
Uldbjerg, 2021	Cohort	Denmark	telephone and online questionnaires	Pregnant women		≤19: 0.2% 20-24: 6.7% 25-29: 38.4% 30-34: 38.8% ≥35: 16%	14%	32651	5522
Chu, 2015	Cohort	United States	Questionnaires	Mother-child dyad	≤9: 11121 10-12: 23679 >12: 4509	<20: 9365 20-29: 22552 30-39: 7257 ≥40: 733	2057	39907	10534

Supplementary Table 2. Continued. Characteristics of studies included in the systematic review.

Author, year	Design	Country	Data assessment	Denominator type	Maternal schooling	Maternal age (N or %)	Cesarean (N or %)	Denominator (N)	Antibacterial use during pregnancy (n)
Amann, 2006	Cross-sectional	Germany	prescriptions database	Pregnant women		Mean (SD): 31.7 (4.5)		41293	8142
Wang, 2018	Cohort	United States	Self-administered questionnaire	Pregnant women	≤9: 12277 10-12: 25555 >12: 4750	<20: 10230 20-34: 29665 ≥35: 3386		43332	10908
Jess, 2019	Cohort	Denmark	prescriptions database	Mother-child dyad			11581/81229	43365	10754
Gerbier, 2021	Cross-sectional	Switzerland	Reimbursed purchases of prescribed medicines	Pregnancies		Mean(SD): 32(5.1)	33.7%	45251	12016
Heerman, 2019	Cohort	United States	prescriptions database	Mother-child dyad				53320	15516
Rantala, 2022	Cohort	Norway	prescriptions database and questionnaires	Pregnant women				417548	118287
Tomar, 2022	Cohort	Denmark	prescriptions database	Pregnant women		<20: 269 20-24.99: 5292 25-29.99: 24520 30-34.99: 23615 ≥35: 9604		63300	11053
Rozanska, 2021	Cohort	Poland	prescriptions database	Pregnant women			29551	67917	16059
Hardy, 2006	Cohort	United Kingdom	prescriptions database	Pregnancies				81975	9489
Yoshida, 2018	Cohort	Japan	prescriptions database	Mother-child dyad				83470	20630

Supplementary Table 2. Continued. Characteristics of studies included in the systematic review.

Author, year	Design	Country	Data assessment	Denominator type	Maternal schooling	Maternal age (N or %)	Cesarean (N or %)	Denominator (N)	Antibacterial use during pregnancy (n)
Turi, 2021	Cohort	United States	prescriptions database	Mother-child dyad		Median: 22 (interquartile interval=19-26)		84214	54147
Marild, 2017	Cohort	Norway	prescriptions database	Mother-child dyad				84274	13134
Sassonker-Joseph, 2021	Cohort	Israel	Reimbursed purchases of prescribed medicines	Mother-child dyad				88899	36662
Jacob, 2017	Cohort	Germany	prescriptions database	Pregnant women		Mean(SD): 29.8 (5.3)		90312	13260
Nishigori, 2017	Cohort	Japan	Questionnaires	Pregnant women	Junior/highschool: 35109(36%) Technical/junior college: 40517(41.6%) University/graduate school: 20816(21.4%)	30.8 (5.0)		97464	11638
Petersen, 2010	Cohort	United Kingdom	prescriptions database	Pregnant women		30.5 years (interquartile range: 26-34)		114999	37468
Leong, 2020	Cohort	New Zealand	prescriptions database	Mother-child dyad		<20: 10 296 (6.8%) 20-24: 26 928 (17.8%) 25-29: 37 377 (24.7%) 30-34: 42 834 (28.3%) 35-39: 27 693 (18.3%) ≥40: 6225 (4.1%)		132852	54078

Supplementary Table 2. Continued. Characteristics of studies included in the systematic review.

Author, year	Design	Country	Data assessment	Denominator type	Maternal schooling	Maternal age (N or %)	Cesarean (N or %)	Denominator (N)	Antibacterial use during pregnancy (n)
Daw, 2012	Cohort	Canada	prescriptions database	Pregnancies		Mean: 30.2		163082	49805
Snyder, 2021	Cross-sectional	United States	prescriptions database	Pregnant women	<12 years: 69220(41%) 12 years: 73261(44%) >12 years: 25527(15%)	22 years (interquartile range: 19-26)	37802 (22%)	168354	105139
Hamad, 2020	Cohort	Canada	prescriptions database	Mother-child dyad			37867 (40.6%)	187605	70554
Meeraus, 2015	Cohort	United Kingdom	prescriptions database	Pregnant women		15-19: 6.9% 20-24: 18.1% 25-29: 26.9% 30-34: 29.1% 35-39: 15.8% 40-50: 3.3%		195909	64623
Loewen, 2018	Cohort	Canada	prescriptions database	Mother-child dyad		Mean (SD): 27.6 (5.9)	41248 (19.3)	213661	78522
Koebnick, 2019	Cohort	United States	Record of drug dispenses and administration	Mother-child dyad				223431	42511
Ye, 2019	Cohort	Canada	prescriptions database	Mother-child dyad		<20: 11 294 (11.4%) 20-24: 4 882 (25.1%) 25-29: 28 967 (29.3%) 30-34: 22 806 (23.0%) 35+: 1 048 (11.2%)		262116	98997
Berard, 2014	Cohort	Canada	prescriptions database	Pregnancies	Secondary 1&2: 8.8% Secondary 3,4&5: 38.7% College: 23.5% University: 15.2%	Mean(SD): 27.8(5.6)		289688	75609

Supplementary Table 2. Continued. Characteristics of studies included in the systematic review.

Author, year	Design	Country	Data assessment	Denominator type	Maternal schooling	Maternal age (N or %)	Cesarean (N or %)	Denominator (N)	Antibacterial use during pregnancy (n)
Momen, 2021	Cohort	Denmark	prescriptions database	Pregnant women	Elementary school: 31122(20.9%) Above elementary school: 113206(76.1%) Unkown: 4454(3.0%)	<25: 27156(10.5%) 25-34: 181006(69.9%) ≥35: 50860(19.6%)	25955 (17.4%)	407804	148782
Rantala, 2022	Cohort	Norway	prescriptions database and questionnaires	Pregnant women				417548	118287
Nguyen, 2022	Cohort	Sweden	prescriptions database	Pregnant women		≤25: 29.3% 26-30: 37.4% ≥31: 33.3%		483706	98963
Ortqvist, 2014	Cohort	Sweden	prescriptions database	Mother-child dyad		<19: 7746 19-24: 61960 25-29: 140790 30-34: 173923 ≥35: 109366	88503	493785	101135
Lovern, 2022	Cohort	Norway	prescriptions database	Mother-child dyad				539390	146832
Stokholm, 2014	Cohort	Denmark	prescriptions database	Mother-child dyad				545394	289348
Miller, 2013	Cohort	Denmark	prescriptions database	Mother-child dyad		<20: 3519(2%) 20-24: 25392(15%) 25-29: 61290(35%) 30-34: 58011(34%) ≥35: 24667(14%)		551518	172879
Artama, 2011	Cross-sectional	Finland	Reimbursed purchases of prescribed medicines	Pregnancies				622672	168121

Supplementary Table 2. Continued. Characteristics of studies included in the systematic review.

Author, year	Design	Country	Data assessment	Denominator type	Maternal schooling	Maternal age (N or %)	Cesarean (N or %)	Denominator (N)	Antibacterial use during pregnancy (n)
Miller, 2013	Cohort	Denmark	prescriptions database	Mother-child dyad		<20: 3519(2%) 20-24: 25392(15%) 25-29: 61290(35%) 30-34: 58011(34%) ≥35: 24667(14%)		551518	172879
Artama, 2011	Cross-sectional	Finland	Reimbursed purchases of prescribed medicines	Pregnancies				622672	168121
Engeland, 2018	Cohort	Norway	prescriptions database			<20: 12462 (2%) 20-34: 503586 (78.9%) 35-44: 121619 (19%) ≥45: 865(0.1%)		638532	178150
Trinh, 2021	Cross-sectional	Norway	prescriptions database	Pregnancies		≤24: 102308 (15.7%) 25-29: 206141(31.6%) 30-34: 216922(33.2%) ≥35: 127687(19.5%)		653058	180516
Broe, 2014	Cohort	Denmark	prescriptions database	Pregnancies	Years of education: 7-10: 125667 11-12: 280456 13+: 275872	<20: 16134 20-29: 346923 30-39: 321189 40+: 12052		696298	232889
Mubanga, 2021	Cohort	Sweden	prescriptions database	Mother-child dyad	Primary: 18619 (12%) Secondary: 59663 (39%) Tertiary or higher: 73522 (49%)		28736 (19.2%)	722767	153407
Cantarutti, 2021	Cohort	Italy	prescriptions database	Pregnant women				773237	208935

Supplementary Table 2. Continued. Characteristics of studies included in the systematic review.

Author, year	Design	Country	Data assessment	Denominator type	Maternal schooling	Maternal age (N or %)	Cesarean (N or %)	Denominator (N)	Antibacterial use during pregnancy (n)
Miller, 2018	Cohort	Denmark	prescriptions database	Mother-child dyad				776657	141359
Mølgaard-Nielsen, 2012	Cohort	Denmark	prescriptions database	Mother-child dyad				806011	549880
Donald, 2020	Cohort	New Zealand	prescriptions database	Pregnancies		15-19: 89854(10.3%) 20-29: 385554(44.1%) 30-39: 361471(41.3%) 40-49: 38005(4.3%)		874884	227470
Ingstrup, 2017	Cross-sectional	Denmark	prescriptions database	Pregnancies		Mean(SD): 30.1(4.9)		981391	331710
Lavebratt, 2019	Cohort	Finland	Record of purchases during pregnancy	Mother-child dyad				990098	254455
Momen, 2015	Cohort	Denmark and Sweden	prescriptions database	Mother-child dyad	Years of education ≤9: 237123(16%) 10-14: 698079(48%) ≥15: 489553(33%)	≤24: 189 614 (13%) 25-34: 964 064 (67%) 35-44: 286 452 (20%) ≥45: 1984 (<1)		1442114	506194
Zhao, 2021	Cross-sectional	China	prescriptions database	Ambulatory care visits of pregnant women				4574961	92514

Supplementary Table 3. Quality assessment of included studies (n=79) using the Joanna Briggs Institute critical appraisal tools (adapted version).

Author, year.	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9
Amann, 2006	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	U	U
Araujo, 2021	Yes	Yes	Yes	U	U	Yes	Yes	U	No
Artama, 2011	Yes	U	U						
Bakker, 2006	Yes	Yes	Yes	No	U	Yes	Yes	U	Yes
Berard, 2014	Yes	U	U						
Berard, 2019	Yes	U	U						
Bonassi, 1994	Yes	Yes	U	Yes	U	U	Yes	U	No
Broe, 2014	Yes	U	Yes						
Cantarutti, 2021	Yes	Yes	U	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes
Cassidy-Bushrow, 2018	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	U	NA	Yes
Ceulemans, 2022	Yes	U	U	Yes	U	Yes	Yes	U	No
Chu, 2015	Yes	Yes	U	Yes	Yes	U	U	NA	Yes
Costa, 2017	Yes	No	U						
Cunha, 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	U	NA	Yes
Daw, 2012	Yes	Yes	Yes	U	U	Yes	Yes	U	U
de Jonge, 2013	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	Yes	U	No
Demailly, 2017	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	Yes	U	Yes
Donald, 2020	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	U	U
Elfrink, 2013	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	U	NA	Yes
Engeland, 2018	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	U	U
Fossum, 2018	Yes	Yes	Yes	U	U	U	Yes	NA	U
Gerbier, 2021	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	Yes	Yes	U
Guimaraes, 2021	Yes	Yes	U	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Haas, 2018	Yes	Yes	Yes	Yes	U	U	U	U	U
Hamad, 2020	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	NA	U
Hardy, 2006	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	U	U	U
Headley, 2004	Yes	Yes	U	Yes	U	U	Yes	U	U
Heerman, 2019	Yes	Yes	Yes	Yes	U	U	Yes	NA	U
Hu, 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	U	U	NA	U
Ingstrup, 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	U	U	Yes	Yes	U
Jacob, 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	U	U
Jess, 2019	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	NA	Yes
Kelderer, 2022	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	U	NA	Yes
Koebnick, 2019	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	U	U	Yes
Laursen, 2020	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	U	Yes
Lavebratt, 2019	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	NA	U
Lee, 2016	Yes	Yes	Yes	U	U	Yes	Yes	U	U
Leke, 2018	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	NA	U
Leong, 2020	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	U	U	U
Lin, 2020	Yes	Yes	U	Yes	Yes	U	Yes	NA	U
Loewen, 2018	Yes	Yes	U	Yes	U	Yes	Yes	NA	U
Lovern, 2022	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	NA	U
Marild, 2014	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	U	NA	Yes
Marild, 2017	Yes	Yes	Yes	U	U	Yes	Yes	NA	Yes
Meeraus, 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	NA	U
Metzler, 2019	Yes	Yes	U	Yes	U	U	U	NA	U
Miller, 2013	Yes	Yes	Yes	Yes	U	U	Yes	NA	U
Miller, 2018	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	NA	U

Supplementary Table 3. Continued. Quality assessment of included studies (n=79) using the Joanna Briggs Institute critical appraisal tools (adapted version).

Mission, 2019	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	U	NA	U
Mølgaard-Nielsen, 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	U	U	Yes	NA	No
Momen, 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	NA	U
Momen, 2021	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	Yes	NA	U
Mor, 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	U	NA	U
Mubanga, 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	NA	U
Mueller, 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	NA	U
Nguyen, 2022	Yes	Yes	Yes	Yes	U	U	Yes	NA	U
Nishigori, 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	U	U	U
Olesen, 2006	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	NA	U
Ortqvist, 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	NA	U
Petersen, 2010	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	Yes	U	U
Pisa, 2015	Yes	Yes	U	Yes	No	U	Yes	U	U
Rantala, 2022	Yes	NA	U						
Romanese, 2018	Yes	U	U	Yes	Yes	Yes	Yes	U	U
Rozanska, 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	U	U
Sassonker-Joseph, 2021	Yes	Yes	U	Yes	U	Yes	Yes	NA	U
Snyder, 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	NA	U
Stephansson, 2011	Yes	Yes	Yes	U	U	U	Yes	U	No
Stokholm, 2013	Yes	Yes	U	Yes	U	Yes	Yes	NA	U
Stokholm, 2014	Yes	Yes	Yes	U	Yes	U	U	No	NA
Tomar, 2022	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	U	U	NA	Yes
Trinh, 2021	Yes	U	Yes						
Turi, 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	U	U	U	NA	U
Uldbjerg, 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	U	U	NA	No
Valent, 2014	Yes	Yes	Yes	U	U	Yes	Yes	U	U
Wang, 2018	Yes	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	NA	Yes
Ye, 2019	Yes	Yes	U	U	U	Yes	Yes	NA	U
Yoshida, 2018	Yes	Yes	Yes	U	Yes	Yes	Yes	NA	Yes
Zhang, 2019	Yes	Yes	Yes	U	Yes	U	Yes	U	Yes
Zhao, 2021	Yes								

NA: not applicable, U: unclear.

4.2 Artigo 2

Artigo publicado na Revista *Cadernos de Saúde Pública*.

CSP CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA
REPORTS IN PUBLIC HEALTH

ARTIGO
ARTICLE

Uso de antibacterianos em gestantes antes e após regulamentação no Brasil: coortes de nascimentos de Pelotas, Rio Grande do Sul, de 2004 e 2015

Use of anti-bacterial agents in pregnant women before and after regulation in Brazil: Pelotas (Brazil) birth cohorts of 2004 and 2015

Uso de antibacterianos en gestantes antes y después de la regulación en Brasil: cohortes de nacimientos de Pelotas, Río Grande do Sul, del 2004 y del 2015

Fernando Silva Guimarães ¹
Bianca Oliveira Cata-Preta ¹
Aluisio J. D. Barros ¹
Alicia Matijasevich ²
Iná S. Santos ¹
Mariângela Freitas Silveira ¹
Marysabel Pinto Telis Silveira ³
Andréa Dámaso Bertoldi ¹

doi: 10.1590/0102-311XPT168021

Resumo

A utilização indiscriminada de antibacterianos no período gestacional pode aumentar a resistência antimicrobiana e colocar em risco a saúde da gestante e da criança. Atualmente, está em vigência no Brasil a Resolução da Diretoria Colegiada nº 20/2011, que controla a prescrição e fornecimento de antibacterianos. O objetivo deste estudo foi comparar o uso de antibacterianos pelas gestantes participantes das coortes de nascimentos de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, de 2004 e 2015, considerando a regulamentação implementada entre as duas coortes. Foram utilizados dados coletados no período perinatal dos dois estudos. O desfecho principal foi o uso de antibacterianos na gestação. As prevalências de uso foram descritas a partir de variáveis independentes e diferenças em pontos percentuais (p.p.) entre as duas coortes. A prevalência do uso de antibacterianos foi de 41,9% (IC95%: 40,4; 43,3) em 2004 e 39,2% (IC95%: 37,7; 40,6) em 2015. Considerando-se as gestantes que relataram ter infecção durante a gestação, observou-se maior redução de uso em 2015, quando comparado a 2004, nas gestantes mais pobres (-15,4p.p., IC95%: 9,59; 21,20) e naquelas que foram a menos consultas (-17,1p.p., IC95%: 2,81; 31,36). Houve redução na proporção de antibacterianos usados, considerando o total de medicamentos de 20,6% (IC95%: 19,9; 21,4) em 2004 para 12,6% (IC95%: 12,1; 13,1) em 2015. As reduções encontradas, tanto nas prevalências de uso quanto na proporção dos antibacterianos sobre o total de medicamentos utilizados, podem ser reflexo da política de regulamentação implementada em 2011.

Antibacterianos; Gravidez; Prevalência; Farmacorresistência Bacteriana; Política Pública

Correspondência

F. S. Guimarães
Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas.
Rua Marechal Deodoro 1160, 3º piso, Pelotas, RS
96020-220, Brasil.
guimaraes_fs@outlook.com

¹ Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil.

² Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

³ Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil.



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrição, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Cad. Saúde Pública 2022; 38(7):e00168021

Introdução

O uso indiscriminado ou pouco criterioso de antibacterianos é considerado o principal vetor para o desenvolvimento dos mecanismos de resistência em micro-organismos ¹. A resistência antimicrobiana está, atualmente, entre as 10 maiores ameaças para a saúde global, lista elencada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2019 ², sendo que o consumo mundial de antibacterianos aumentou 65% entre 2000 e 2015 ³. Em países de baixa e média renda esse consumo aumentou 114% no mesmo período ³. De acordo com a OMS, em 2016, o uso de antibacterianos, por doses diárias definidas (DDD) na região das Américas, variou de 10,3 DDD por 1.000 habitantes/dia no Peru a 22,8 DDD por 1.000 habitantes/dia no Brasil, país em que ocorreu a maior taxa ¹.

Sendo a região das Américas caracterizada, historicamente, por ter um controle precário em relação às políticas de utilização de antibacterianos ⁴, o Brasil implementou sua medida de controle do uso desses medicamentos no ano de 2010, em consonância com as recomendações da OMS ¹. Atualmente em nosso país, está em vigência a *Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 20/2011* ⁵, para o controle da prescrição e dispensação de antibacterianos. A partir dessa resolução, as farmácias e drogarias privadas, assim como as unidades públicas de dispensação municipais, estaduais e federais que disponibilizam medicamentos por meio de ressarcimento, devem dispensar os medicamentos antibacterianos mediante retenção de receita e escrituração, para possibilitar monitoramento sanitário e farmacoepidemiológico de seu consumo ⁵.

Essa RDC também ressalta a promoção do uso racional de medicamentos em farmácias privadas, em que existem maiores dificuldades no controle da utilização de antibacterianos, quando comparadas à área pública e hospitalar ⁴. Embora a *RDC nº 20/2011* seja reconhecida por farmacêuticos e profissionais ligados à saúde pública como medida de vigilância sanitária imprescindível para aprimorar a qualidade da assistência à população ⁴, persiste a preocupação com a resistência antimicrobiana em grupos específicos, como, por exemplo, mulheres em período gestacional ^{6,7}.

No período gestacional, além dos riscos relacionados ao desencadeamento da resistência antimicrobiana, a utilização indiscriminada de antibacterianos pode trazer riscos para a saúde da gestante e da criança, com possíveis efeitos a longo prazo ⁶. Pelo menos 11 tipos de antibacterianos de amplo espectro, como penicilinas e sulfonamidas, têm potencial de atravessar a barreira placentária ⁸, o que pode resultar em alterações epigenéticas ⁹ e retardo no crescimento fetal ¹⁰. Os efeitos adversos em gestantes dependem do trimestre de uso e da classe farmacológica utilizada, devendo ser realizada uma avaliação de risco-benefício antes de sua prescrição ¹¹. Possíveis efeitos no microbioma materno podem surgir, alterando a composição dos micro-organismos da placenta e líquido amniótico ⁶. Estima-se que 30% das prescrições de antibacterianos realizadas no período da gestação possam ser desnecessárias ¹².

Diante desse contexto, o objetivo do presente estudo foi comparar o uso de antibacterianos pelas gestantes participantes das coortes de nascimentos de 2004 e 2015 na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, tendo como hipótese a redução na sua prevalência após implementação da *RDC nº 20/2011*.

Métodos

Os dados do presente estudo são originados dos acompanhamentos realizados no período perinatal em duas coortes de nascimentos na cidade de Pelotas. Os estudos incluem gestantes que tiveram ao menos um nascido vivo nos anos de 2004 e 2015, cujos partos foram realizados nas maternidades da cidade de Pelotas e que residiam na zona urbana do município. Todas as mães foram entrevistadas nas maternidades, logo após o parto, no período entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 2004 ¹³ e 2015 ¹⁴, por meio de questionários padronizados, sendo coletadas informações sobre saúde e comportamentos maternos. Embora a coorte de 2004 tenha iniciado no nascimento (período perinatal) e a coorte de 2015 durante o período pré-natal, para este artigo, foram utilizadas apenas as informações coletadas no período perinatal de ambas as coortes. É importante ressaltar que a estratégia de recrutamento no perinatal foi idêntica, para manter a consistência entre as duas coortes. Maiores detalhes metodológicos sobre ambos os estudos podem ser encontrados na literatura ^{13,14}.

Em ambas as coortes, a informação sobre utilização de medicamentos na gestação foi operacionalizada por meio da questão filtro: "A Sra. usou algum remédio durante a gravidez?". Em caso afirmativo, foi solicitado o relato da gestante sobre todos os medicamentos que usou durante a gravidez, a partir da pergunta: "Quais remédios que a Sra. tomou durante a gestação?". Na coorte de 2004, para cada medicamento relatado foi questionado em qual mês da gravidez se iniciou e finalizou o uso do medicamento, sendo possível, dessa forma, calcular o trimestre de uso.

Na coorte de 2015, o trimestre de uso de cada medicamento foi identificado com as seguintes perguntas de sim ou não: "A Sra. usou este remédio no primeiro trimestre, ou seja, até a 13ª semana de gestação?" e similares abordando o 2º (entre a 14ª e 27ª semanas) e 3º trimestres de gestação (28ª semana de gestação em diante).

Dois desfechos foram analisados para cada coorte: uso de antibacterianos na gestação (sim ou não) e uso de antibacterianos por trimestre de uso (não usou, usou somente no primeiro trimestre, somente no segundo, somente no terceiro, usou em dois trimestres, ou usou em todos os trimestres). A informação sobre uso de antibacterianos foi obtida para todas as gestantes, independentemente de relato de infecção na gestação.

As variáveis independentes para ambas as coortes foram idade (≤ 19 , 20-29, ≥ 30 anos), cor da pele autorrelatada (branca, preta, parda e outras, sendo esta composta por amarelos e indígenas)¹⁵, anos de escolaridade (0-4, 5-8, 9-11, 12 ou mais), renda familiar mensal em reais (categorizado em quintis), número de consultas no pré-natal¹⁶ (≤ 3 , 4-7, ≥ 8), pré-natal realizado com mesmo profissional (sim ou não), orientação profissional sobre risco de uso de medicamentos na gestação (sim ou não), internação alguma vez durante a gestação (sim ou não), tipo de hospitalização no parto (Sistema Único de Saúde – SUS, particular, convênio) e relato de infecção na gestação (sim ou não).

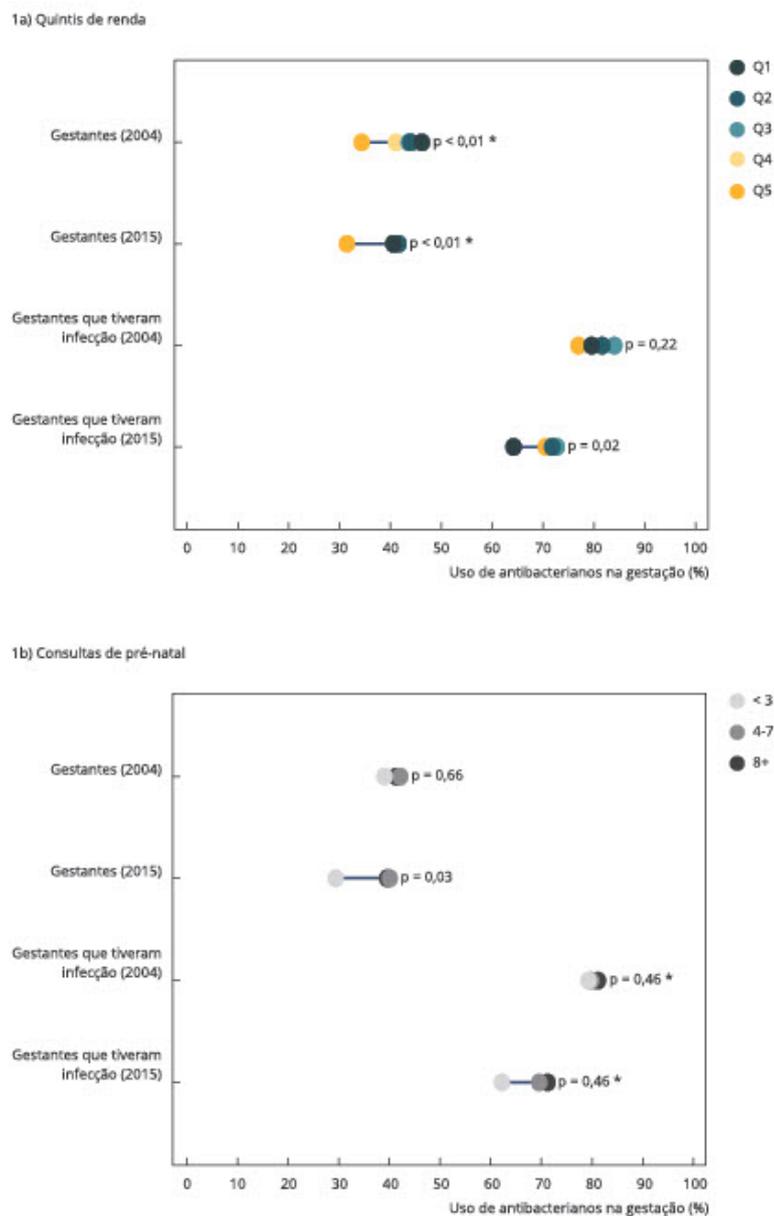
Os medicamentos foram agrupados de acordo com a *Classificação Anatómica Terapêutica Química* (ATC) proposta pela OMS, com objetivo de padronizá-los, permitindo a comparabilidade do uso de fármacos entre diferentes estudos¹⁷. Os antibacterianos identificados em ambas as coortes foram classificados com o maior detalhamento possível entre os cinco níveis da ATC, sendo eles: nível 1 (grupo anatómico), nível 2 (grupo terapêutico), nível 3 (grupo farmacológico), nível 4 (grupo químico) e nível 5 (substância química). Medicamentos não especificados pelas gestantes no momento da coleta foram considerados como "não antibacterianos" (0,6% do total de medicamentos para 2004 e 5,4% para 2015), e foram incorporados ao número total de medicamentos utilizados.

Os antibacterianos foram classificados em: antibacterianos ginecológicos de uso tópico (G01); beta-lactâmicos/penicilinas (J01C); beta-lactâmicos/cefalosporinas (J01D); macrolídeos/lincosamidas (J01F); quinolonas (J01M); sulfonamidas e trimetoprim (J01E); derivados nitrofurânicos e derivados do imidazol (J01X); antibacterianos de uso sistêmico não identificados (antibacterianos sistêmicos – J01 – não incluídos nas demais categorias por não ter sido possível classificá-los nos níveis três, quatro e cinco da ATC); e "outros" (demais antibacterianos das categorias D06A, D07C, S01A e A07AA).

A análise dos dados foi realizada com o pacote estatístico Stata versão 14.2 (<https://www.stata.com>). Foram conduzidas análises utilizando um banco de dados com número de observações igual ao total de medicamentos usados pelas gestantes e outro em que o número de observações se refere ao total de gestantes participantes de cada coorte. Para ambas as coortes, foi realizada uma análise descritiva do uso de antibacterianos na gestação, trimestres de uso e variáveis independentes, sendo apresentadas as frequências absolutas e relativas em relação ao total de gestantes e respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%). A prevalência do uso de antibacterianos na gestação foi descrita a partir das variáveis independentes, apresentando as proporções do desfecho e a diferença em pontos percentuais (p.p.) entre as coortes, seus respectivos IC95% e teste qui-quadrado para avaliar a diferença de proporções. O uso de antibacterianos na gestação também foi avaliado graficamente a partir da ferramenta *Equiplot* (<http://www.equidade.org/equiplot>), estratificados de acordo com quintis de renda e número de consultas pré-natais, com dupla estratificação por relato de infecção na gestação. Nessas análises, utilizou-se teste qui-quadrado para diferença de proporções na comparação entre as coortes e qui-quadrado para diferença de proporções ou de tendência linear (a partir de inspeção visual, quando houve indício de tendência linear entre as categorias) nas análises de cada coorte (valores p apresentados nos gráficos da Figura 1). No que diz respeito ao total de medicamentos utilizados, foi realizada a comparação da classe de antibacterianos entre as coortes de 2004 e 2015, bem como a proporção de cada subgrupo da classificação dos antibacterianos no total de antibacterianos de

Figura 1

Prevalência do uso de antibacterianos na gestação por quintis de renda e número de consultas pré-natal entre todas as gestantes e entre aquelas que relataram infecção na gestação, nas coortes de 2004 e 2015, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.



* Teste qui-quadrado de tendência linear.

cada coorte, apresentando as proporções e a diferença em p.p. para cada classe com seus respectivos IC95% e teste qui-quadrado para diferença de proporções. Em todas as análises, adotou-se o nível de significância estatística de 5%.

Ambas as coortes passaram por avaliação e aprovação por Comitês de Ética em Pesquisa. Para a coorte de 2004, o processo foi concedido pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (UFPeL), por meio do parecer 021/2003, protocolos nº 4.06.00.006 e nº 4.06.01.113. Na coorte de 2015, o processo foi realizado no Comitê de Ética da Escola Superior de Educação Física da UFPeL, por meio do parecer 522.064 e protocolo nº 26746414.5.0000.5313. Todas as participantes responderam ao questionário somente após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Resultados

Foram incluídas 4.189 gestantes na coorte de 2004 e 4.219 gestantes na de 2015. A prevalência de uso de medicamentos de qualquer classe terapêutica durante a gestação foi de 92,7% (IC95%: 91,8; 93,4) em 2004, e 98,1% (IC95%: 97,6; 98,4) em 2015. Na Tabela 1 estão descritas as características das gestantes entrevistadas nas coortes de nascimentos de 2004 e 2015, incluindo a prevalência de uso de antibacterianos na gestação e por trimestre gestacional. O uso de antibacterianos na gestação diminuiu de 41,9% (IC95%: 40,4; 43,3) em 2004 para 39,2% (IC95%: 37,7; 40,6) em 2015, com redução de 2,7p.p. (IC95%: -0,60; 5,98), porém não significativa ($p = 0,11$). A prevalência do uso de antibacterianos foi maior à medida que se sucederam os trimestres de gestação, tanto em 2004, quanto em 2015. As prevalências de uso diminuíram entre os anos, no segundo (12% *versus* 8,8%) e terceiro trimestres (16,6% *versus* 13,4%). Entretanto, o uso em dois ou em três trimestres da gestação foi maior em 2015, quando comparado a 2004, sendo 8,2% *versus* 4,6% para uso em dois trimestres e 2,3% *versus* 0,5% para uso nos três trimestres, respectivamente. As diferenças nas prevalências, por trimestres, não foram significativas em nenhuma categoria (dados não apresentados).

Quanto ao perfil, a coorte de 2015 se caracterizou por maiores proporções de gestantes com 30 anos ou mais, de cor da pele branca e com maior escolaridade. Elas tiveram maior número de consultas no pré-natal, porém com menor frequência de acompanhamento pelo mesmo profissional de saúde. Essas gestantes apresentaram maior frequência de internação na gestação e, em relação ao parto, foram menos internadas pelo SUS e mais por convênios de saúde ou de forma privada. As gestantes de 2015 relataram mais infecções na gestação, quando comparadas às de 2004 (Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta as prevalências de uso de antibacterianos na gestação, de acordo com as variáveis independentes. As reduções estatisticamente significativas em 2015, relativas a 2004, aconteceram entre gestantes que relataram ter tido alguma infecção na gestação (-10,7p.p.; $p < 0,01$), entre aquelas que foram internadas ao menos uma vez na gestação (-8,5p.p.; $p < 0,01$), que pertencem ao primeiro quintil de renda (-5,6p.p.; $p = 0,02$), que se consultaram com o mesmo profissional de saúde no pré-natal (-4,1p.p.; $p < 0,01$), com idade entre 20 e 29 anos (-3,9p.p.; $p = 0,01$) e que receberam orientação sobre risco de medicamentos na gestação (-3,0p.p.; $p < 0,01$). Apesar de o valor de p estar no limite da significância ($p = 0,06$), observou-se grande diferença, entre as coortes, na categoria de até três consultas no pré-natal (-9,6p.p.) nas prevalências de 2015, em relação a 2004. Demais diferenças não significativas podem ser observadas na Tabela 2. Ao analisar apenas gestantes que não relataram infecção, mas fizeram uso de antibacterianos, a prevalência foi maior em 2004, em relação a 2015 (14,4% *versus* 7,9%), com redução de 6,5p.p. (IC95%: 4,2; 7,8, $p < 0,01$) (dados não apresentados na tabela).

Em 2004, observou-se tendência de redução do uso de antibacterianos, conforme o aumento dos quintis de renda ($p < 0,01$) (Figura 1). Entre as mães de 2004 que relataram infecção durante a gestação, não foram observadas diferenças no uso de antibacterianos, de acordo com a renda ($p = 0,22$) (Figura 1). É importante ressaltar que, em 2004, o número de gestantes que utilizaram antibacterianos foi similar ao de mulheres que relataram infecção durante a gestação, o que não foi observado em 2015, em que o número de relato de infecção foi bem maior (Tabela 1). Em 2015, o uso de antibacterianos foi associado à renda ($p < 0,01$), com maior uso nas gestantes mais pobres (Figura 1), porém, entre aquelas que relataram infecção na gestação, a maior prevalência de uso foi observada nas gestantes mais ricas ($p = 0,02$) (Figura 1).

Tabela 1

Descrição das gestantes das coortes de nascimentos de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, de 2004 (N = 4.189) e 2015 (N = 4.219), prevalência de uso de antibacterianos em toda a gestação e por trimestre de uso.

Variáveis	Coorte 2004			Coorte 2015		
	n	%	IC95%	n	%	IC95%
Idade (anos)						
≤ 19	796	19,0	17,8; 20,2	618	14,6	13,6; 15,7
20-29	2.085	49,8	48,3; 51,3	1.995	47,3	45,8; 48,8
≥ 30	1.306	31,1	29,8; 32,6	1.605	38,0	36,6; 39,5
Cor da pele						
Branca	2.555	61,7	60,2; 63,1	2.982	70,8	69,4; 72,1
Preta	682	16,4	15,3; 17,6	661	15,6	14,6; 16,8
Parda	862	20,8	19,6; 22,1	544	12,9	11,9; 13,9
Outras *	42	1,0	0,75; 1,36	25	0,5	0,4; 0,9
Anos de escolaridade						
0-4	647	15,6	14,5; 16,7	387	9,1	8,3; 10,0
5-8	1.711	41,2	39,8; 42,8	1.084	25,7	24,4; 27,0
9-11	1.372	33,0	31,7; 34,5	1.442	34,1	32,7; 35,6
12 ou mais	417	10,0	9,2; 11,0	1.305	30,9	29,6; 32,3
Renda (quintis)						
Q1 (mais pobres)	859	20,5	19,3; 21,8	839	19,9	18,7; 21,1
Q2	848	20,2	19,0; 21,5	847	20,0	18,9; 21,3
Q3	809	19,3	18,1; 20,5	845	20,0	18,8; 21,3
Q4	852	20,3	19,1; 21,6	847	20,0	18,9; 21,3
Q5 (mais ricos)	821	19,6	18,4; 20,8	839	19,9	18,7; 21,1
Número de consultas pré-natais						
Até 3	218	5,5	4,9; 6,3	151	3,6	3,1; 4,2
4-7	1.382	35,0	33,6; 36,6	1.319	32,0	30,6; 33,5
8 ou mais	2.340	59,3	57,9; 60,1	2.644	64,2	62,8; 65,7
Mesmo profissional no pré-natal						
Sim	2.859	69,7	68,3; 71,2	2.204	53,3	51,8; 54,9
Orientação sobre risco de medicamentos						
Sim	3.284	80,1	78,8; 81,3	3.205	77,6	76,4; 78,9
Internação na gestação						
Sim	467	11,1	10,2; 12,1	833	19,7	18,6; 20,1
Tipo de hospitalização no parto						
SUS	3.393	81,0	79,9; 82,3	2.770	68,3	66,9; 69,8
Privado	179	4,2	3,7; 4,9	420	10,3	9,5; 11,3
Convênio	612	14,6	13,6; 15,7	863	21,2	20,1; 22,6
Infecções na gestação						
Sim	1.731	41,3	39,8; 42,8	2.119	50,2	48,7; 51,7
Uso de antibacterianos na gestação						
Sim	1.753	41,9	40,4; 43,3	1.652	39,2	37,7; 40,6
Uso de antibacterianos por trimestres **						
Primeiro	221	5,4	4,8; 6,3	251	5,9	5,3; 6,7
Segundo	484	12,0	11,0; 13,0	373	8,8	8,0; 9,7
Terceiro	670	16,6	15,5; 17,8	567	13,4	12,5; 14,5
Em 2	195	4,6	4,21; 5,55	347	8,2	7,4; 9,1
Em 3	23	0,5	0,37; 0,85	100	2,3	1,9; 2,8

IC95%: intervalo de 95% de confiança.

* Amarelos (n = 13 e n = 15) e indígenas (n = 29 e n = 10) para 2004 e 2015, respectivamente;

** Antibacterianos sem informação sobre trimestres considerados como *missing* (n = 160 e n = 14) para 2004 e 2015, respectivamente.

Tabela 2

Prevalências de uso de antibacterianos pelas gestantes das coortes de nascimentos de 2004 e 2015 de acordo com variáveis independentes, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

	Uso de antibacterianos na gestação				Diferença em p.p. (2004-2015)		
	Coorte 2004		Coorte 2015		p.p.	IC95%	Valor de p *
	%	IC95%	%	IC95%			
Idade (anos)							
≤ 19	45,4	42,0; 48,9	45,6	41,7; 49,6	0,2	-5,39; 5,08	0,95
20-29	44,3	42,1; 46,5	40,4	38,3; 42,6	-3,9	0,83; 6,90	0,01
≥ 30	35,6	33,1; 38,3	35,0	32,7; 37,4	-0,6	-2,89; 4,10	0,73
Cor da pele **							
Branca	40,7	38,8; 42,6	38,8	37,0; 40,6	-1,9	-0,64; 4,53	0,12
Preta	41,4	37,8; 45,2	37,3	33,7; 41,1	-4,1	-1,09; 9,35	0,13
Parda	45,8	42,5; 49,1	43,7	39,6; 47,9	-2,1	-3,26; 7,41	0,46
Outras	47,6	32,6; 63,0	40,0	22,0; 61,1	-7,6	-16,81; 32,10	0,54
Renda (quintis)							
Q1 (mais pobres)	46,1	42,8; 49,4	40,5	37,2; 43,9	-5,6	0,87; 10,28	0,02
Q2	44,0	40,6; 47,3	41,5	38,2; 44,9	-2,5	-2,28; 7,14	0,31
Q3	43,5	40,1; 46,9	40,7	37,4; 44,0	-2,8	-1,96; 7,56	0,25
Q4	41,0	37,8; 44,4	41,5	38,3; 44,9	0,5	-5,26; 4,20	0,84
Q5 (mais ricos)	34,3	31,2; 37,6	31,4	28,4; 34,7	-2,9	-1,64; 7,40	0,21
Anos de escolaridade							
0-4	46,3	42,5; 50,2	41,0	36,3; 46,0	-5,3	-0,95; 11,51	0,10
5-8	44,0	41,7; 46,4	43,5	40,6; 46,5	-0,5	-3,25; 4,30	0,79
9-11	40,2	37,6; 42,8	40,5	38,0; 43,1	0,3	-3,89; 3,36	0,89
12 ou mais	32,9	28,5; 37,5	33,4	31,0; 40,6	0,5	-5,82; 4,55	0,81
Número de consultas pré-natais							
Até 3	39,4	33,1; 46,1	29,8	23,0; 37,7	-9,6	-0,11; 19,41	0,06
4-7	42,5	39,9; 45,1	40,4	37,9; 43,1	-2,1	-1,65; 5,78	0,11
8 ou mais	41,7	39,7; 43,7	39,9	38,1; 41,8	-1,8	-0,96; 4,50	0,20
Mesmo profissional no pré-natal							
Sim	41,2	39,5; 43,1	37,1	35,1; 39,2	-4,1	1,45; 6,87	< 0,01
Orientação sobre risco de medicamentos							
Sim	42,6	41,0; 44,4	39,6	38,0; 41,4	-3,0	0,64; 5,43	0,01
Internação na gestação							
Sim	60,1	55,6; 64,5	51,6	48,2; 55,0	-8,5	2,96; 14,14	< 0,01
Tipo de hospitalização							
SUS	43,8	42,2; 45,5	43,0	41,2; 44,9	-0,8	-1,70; 3,27	0,54
Privado	37,9	31,1; 45,4	34,5	30,1; 39,2	-3,4	-4,97; 11,90	0,42
Convênio	31,7	28,1; 35,5	29,5	26,6; 32,7	-2,2	-2,63; 6,93	0,38
Infecções na gestação							
Sim	80,8	79,0; 82,7	70,1	68,1; 72,0	-10,7	8,06; 13,44	< 0,01
Número de consultas pré-natais e relato de infecções na gestação							
Até 3	79,7	69,9; 86,9	62,6	50,2; 73,6	-17,1	2,81; 31,36	0,04
4-7	80,2	76,8; 83,2	70,0	66,5; 73,3	-10,2	5,57; 14,88	< 0,01
8 ou mais	81,6	79,0; 84,0	71,6	69,1; 74,0	-10,0	6,48; 13,45	< 0,01

(continua)

Tabela 2 (continuação)

	Uso de antibacterianos na gestação				Diferença em p.p. (2004-2015)		
	Coorte 2004		Coorte 2015		p.p.	IC95%	Valor de p *
	%	IC95%	%	IC95%			
Renda familiar e relato de infecções na gestação (quintis)							
Q1	79,6	75,3; 83,2	64,2	59,8; 69,3	-15,4	9,59; 21,20	< 0,01
Q2	81,6	77,3; 85,2	71,7	67,4; 75,8	-9,9	4,10; 15,61	< 0,01
Q3	84,0	79,8; 87,5	72,7	68,3; 76,7	-11,3	5,61; 17,04	< 0,01
Q4	81,4	76,9; 85,3	72,2	67,8; 76,2	-9,2	2,95; 15,60	0,01
Q5	76,9	71,5; 81,5	70,5	65,3; 75,2	-6,4	-0,61; 13,41	0,09

IC95%: Intervalo de 95% de confiança; p.p.: pontos percentuais.

* Teste qui-quadrado para diferença nas proporções entre os estudos;

** Amarelos (n = 13 e n = 15) e indígenas (n = 29 e n = 10) para 2004 e 2015, respectivamente.

Comparando-se as duas coortes, considerando apenas as mães que relataram infecção na gestação, observou-se menor prevalência de uso de antibacterianos nas gestantes mais pobres em 2015 (64,2%), enquanto em 2004, a menor prevalência de uso ocorreu nas mais ricas (76,9%), quando comparadas aos demais estratos de suas respectivas coortes. As prevalências do uso de antibacterianos foram menores em 2015, sendo a maior diferença (-15,4p.p.; $p < 0,01$) no quintil mais pobre (Q1) (Tabela 2).

Em 2015, o uso de antibacterianos foi associado positivamente ao número de consultas pré-natais ($p = 0,03$), entretanto, considerando apenas as mães que relataram infecção durante a gestação, não foram observadas diferenças ($p = 0,14$) (Figura 1). Na comparação entre as coortes, considerando as mães que relataram infecção na gestação, as prevalências de uso de antibacterianos foram menores em 2015 do que em 2004, independentemente do número de consultas pré-natais. A maior diferença foi observada para o grupo de até três consultas (-17,1p.p.; $p = 0,04$), indicando menor prevalência de uso de antibacterianos em 2015, quando houve menor número de consultas, comparado a 2004 (Tabela 2).

A proporção de antibacterianos em relação aos demais medicamentos diminuiu de 20,6% (IC95% 19,9; 21,3), em 2004, para 12,6% (IC95%: 12,2; 13,2), em 2015 (-8,0p.p.). A Tabela 3 apresenta a descrição das classes de antibacterianos utilizados pelas gestantes das coortes de 2004 e 2015. Houve diferença de -20,3pp na proporção de antibacterianos ginecológicos de uso tópico entre 2004 e 2015, bem como para betalactâmicos e penicilinas (-15,0p.p.). Por outro lado, as classes de betalactâmicos, cefalosporinas e derivados nitrofurânicos e imidazol apresentaram frequências maiores (+15,6p.p. e +15,4p.p., respectivamente) em 2015 que em 2004. Os demais grupos apresentaram menores diferenças em p.p. entre as duas coortes. As principais mudanças nas classes dos antibacterianos utilizados podem ser observadas na Figura 2.

Discussão

A política de controle do uso de antibacterianos no Brasil foi convergente com ações globais para combater a resistência antimicrobiana, por meio de sistemas de vigilância, incentivo ao desenvolvimento de novos antibacterianos e redução do uso de medicamentos disponíveis atualmente¹⁸. Apesar de a prevalência do uso de qualquer medicamento na gestação ter sido maior em 2015 do que em 2004, os resultados do presente estudo demonstraram uma redução de 2,7p.p. na prevalência de uso de antibacterianos na gestação, em gestantes da coorte de 2015, quando comparadas àquelas de 2004. A redução observada, mesmo que pequena e sem significância estatística, sugere um efeito da política no contexto brasileiro. No Brasil, as evidências sobre o uso de antibacterianos na população geral apresentam consistência de resultados, demonstrando redução nas vendas desses medicamentos após o ano de 2010, apesar de se referirem ao uso de antibacterianos provenientes do setor privado no país¹⁹, bem como redução em 1,87 DDD por 1.000 habitantes/dia no período entre 2008 e 2012²⁰.

Tabela 3

Descrição das classes de antibacterianos sobre o total de antibacterianos utilizados pelas gestantes das coortes de nascimentos de 2004 e 2015 de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

Classes de antibacterianos *	Coorte 2004		Coorte 2015		Diferença em p.p. (2004-2015)		
	n (%)	IC95%	n (%)	IC95%	p.p.	IC95%	Valor de p **
Ginecológicos de uso tópico	598 (25,4)	23,7; 27,2	108 (5,1)	4,2; 6,1	-20,3	14,82; 25,67	< 0,01
Beta-lactâmicos, penicilinas	886 (37,6)	35,6; 39,6	476 (22,6)	20,8; 24,4	-15,0	10,08; 19,93	< 0,01
Beta-lactâmicos, cefalosporinas	226 (9,6)	8,4; 10,8	531 (25,2)	23,4; 27,0	15,6	66,20; 75,21	< 0,01
Macrolídeos e lincosamidas	14 (0,6)	0,3 1,0	42 (2,0)	0,1; 2,7	1,4	-7,22; 4,42	0,72
Quinolonas	66 (2,8)	2,2; 3,5	21 (1,0)	0,6; 1,5	-1,8	-4,02; 7,62	0,61
Sulfonamidas e trimetoprim	28 (1,2)	0,8; 1,7	7 (0,3)	0,1; 0,6	-0,9	-4,98; 6,70	0,85
Derivados nitrofurânicos e imidazol	38 (1,6)	1,1; 2,2	358 (17,0)	15,4; 18,6	15,4	-20,95; -9,78	< 0,01
Uso sistêmico não identificados ***	484 (20,5)	18,9; 22,2	560 (26,5)	24,7; 28,5	6,0	-11,17; -0,90	0,02
Outros #	17 (0,7)	0,4; 1,0	6 (0,3)	0,01; 0,06	-0,4	-5,39; 6,27	0,91

IC95%: intervalo de 95% de confiança; p.p.: pontos percentuais.

* Número total de antibacterianos utilizados pelas gestantes em 2004 (N = 2.357) e 2015 (N = 2.108);

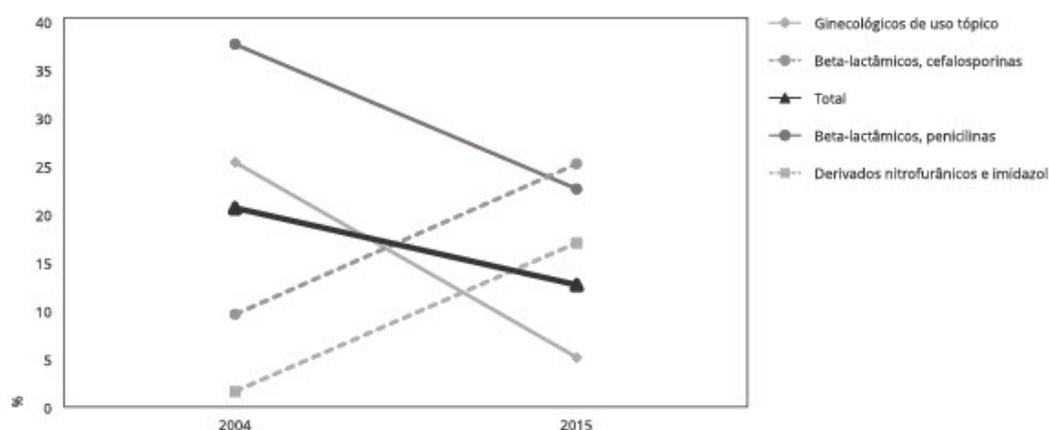
** Teste qui-quadrado para diferença nas proporções entre os estudos;

*** Antibacterianos sistêmicos não incluídos nas demais categorias e que não foi possível classificar nos níveis 2, 3, 4 e 5;

Antibacterianos pertencentes às *Classificação Anatômica Terapêutica Química* (ATC): D06A, D07C, S01A e A07AA.

Figura 2

Principais mudanças nas classes de antibacterianos utilizados na gestação entre as coortes de 2004 e 2015, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.



Em outro estudo com dados do Brasil, foi observada mudança na tendência de consumo de antibacterianos em -1,35 DDD por 1.000 habitantes/dia, entre 2007 e 2012 ²¹.

De 2004 a 2015, observou-se uma redução na prevalência de uso de antibacterianos entre gestantes que receberam orientações sobre o risco de medicamentos no pré-natal. A educação em saúde é um dos objetivos das leis de restrição de antibacterianos, tanto para pacientes quanto para profissionais da área, principalmente em países de baixa e média renda ²². É possível que esse resultado

seja um reflexo do uso racional desses medicamentos, uma vez que, em países em que a retenção de prescrição de antibacterianos não é exigida, o profissional da saúde tende a fornecer menos orientações ao paciente sobre uso adequado e segurança desses fármacos²³, o que pode ter acontecido com maior frequência em 2004. Por outro lado, esse resultado pode ser reflexo da qualificação das práticas assistenciais no pré-natal que, apesar de ter alta cobertura no Brasil, continua sendo ampliada desde 2000, com o Programa de Humanização no Pré-Natal e Nascimento²⁴.

É importante destacar a redução na prevalência de uso de antibacterianos de quase 10p.p., entre as coortes de 2004 e 2015, quando são consideradas gestantes que tiveram no máximo três consultas de pré-natal. Em 2004, o número de consultas de pré-natal não parece ter influenciado a prevalência de uso de antibacterianos na gestação, o que pode ser reflexo da ausência de políticas de controle naquele ano, quando era permitida a aquisição de antibacterianos pela população sem a obrigatoriedade de retenção da prescrição desses medicamentos^{20,25}, principalmente no setor privado²⁶, em que foi estimado que 46% das vendas ocorreram sem indicação médica antes da implementação da RDC nº 20/2011²⁷.

Quatro anos após a implementação da RDC nº 20/2011, com as gestantes de 2015, o acesso e consequente uso de antibacterianos passou a ser possível somente por meio da prescrição médica, o que favoreceu o uso racional desses medicamentos⁴. Efetivamente, houve menor prevalência de uso por gestantes que tiveram um menor número de consultas no pré-natal quando comparamos 2015 a 2004. Se por um lado identificamos com isso um indicativo de sucesso da regulamentação do uso, por outro, pode ter dificultado o acesso para as gestantes mais pobres, que em geral, são as que realizam menos consultas durante o pré-natal, o que diminuiu a chance de ter um antibacteriano prescrito²⁸.

Quando analisamos apenas as gestantes que relataram infecção na gestação, a redução da prevalência de uso de antibacterianos em 2015, principalmente para as gestantes que tiveram três ou menos consultas pré-natais, reforça a hipótese de que a RDC nº 20/2011 teve influência no uso de antibacterianos, uma vez que as gestantes que tiveram menos atendimento médico foram as que apresentaram menor prevalência de uso. Destaca-se que, em 2015, o número de relatos de infecção na gestação foi maior, comparado aos casos em mulheres que usaram antibacterianos. Esse resultado pode indicar uma possível dificuldade de acesso aos antibacterianos nas gestantes de 2015 em decorrência da restrição imposta pela regulamentação. Adicionalmente, ao analisar apenas gestantes que não relataram infecções, a maior prevalência de uso de antibacterianos em 2004 parece reforçar o efeito da ausência de políticas de controle desses medicamentos.

O uso de antibacterianos foi associado à renda familiar, em 2004 e 2015, com menor uso entre as gestantes mais ricas. Usualmente, além de ter maior poder aquisitivo, indivíduos mais ricos possuem melhor acesso ao médico e tem maior chance de ter um medicamento prescrito²⁹. Por outro lado, as gestantes de menor nível socioeconômico são mais expostas a agentes infecciosos, tendo maior chance de desenvolver infecção na gestação²⁹ e receber assistência pré-natal inadequada²⁴, resultando em maior uso de medicamentos, incluindo antibacterianos. Entre as mães que relataram infecção na gestação, as prevalências de uso diminuíram de 2004 para 2015, sendo a maior redução observada no uso de antibacterianos entre as mães do menor quintil de renda. Comparado à amostra total, essa mudança concorda com a Lei dos Cuidados Inversos em Saúde³⁰, podendo indicar desigualdade de acesso aos antibacterianos nas gestantes mais pobres quando, de fato, existe a necessidade de tratamento antibacteriano.

As infecções no trato urinário são as mais frequentes durante a gestação, ocorrendo em 17% a 20% das gestantes³¹ e associadas a baixo nível socioeconômico²⁹. A ausência de tratamento pode ocasionar complicações na gestação, como pielonefrite aguda, trabalho de parto prematuro, aborto e septicemia^{31,32}. As gestantes de 2015 relataram mais infecções na gestação, porém observou-se menor uso de antibacterianos em 2015 do que em 2004, o que é um achado preocupante. Entretanto, é preciso considerar que a informação sobre presença de infecção na gestação foi por autorrelato, o que pode levar a um certo nível de erro de classificação.

Em relação ao volume total de medicamentos utilizados, o estudo demonstrou redução de 8,0p.p. no total de antibacterianos usados em 2015, comparado a 2004. Quando consideramos a proporção de uso de antibacterianos no total de medicamentos de cada coorte, expressa-se o volume total de uso desse grupo de medicamentos, pois uma gestante pode ter feito uso de múltiplos tratamentos, refletindo aqui em um número maior de antibacterianos usados. Essa análise difere do cálculo da pre-

valência de uso de antibacterianos, em que são consideradas as gestantes que fizeram uso de ao menos um antibacteriano durante a gestação, independentemente do número de tratamentos e do tempo de uso. Porém, não é possível afirmar que a diferença de 8,0p.p. foi decorrente da política de controle dos antibacterianos, uma vez que outras classes de medicamentos podem ter tido sua frequência aumentada, com relação ao total de medicamentos entre 2004 e 2015, o que poderia resultar em redução na proporção de antibacterianos. Um exemplo foi o estímulo em 2013 para a maior recomendação de suplementação diária com ácido fólico e sulfato ferroso em gestantes, e registrada atualmente nos Protocolos de Atenção Básica ³².

Destacam-se algumas diferenças relevantes observadas entre as classes terapêuticas dos antibacterianos. Atualmente, para o tratamento de infecções na gestação, principalmente aquelas presentes no trato urinário, são recomendados betalactâmicos, tanto penicilinas quanto cefalosporinas, além de um derivado nitrofurânico (nitrofurantoína), o antibacteriano de escolha ⁷. O teste de sensibilidade por meio de antibiograma é preconizado como guia para seleção do antibacteriano para tratamento em gestantes ³¹, sendo uma ferramenta importante no combate à resistência antimicrobiana ¹⁸. Contudo, recomenda-se iniciar a antibioticoterapia antes do resultado do antibiograma, para evitar a evolução para formas complicadas da infecção ⁷. Desse modo, a escolha da classe do antibacteriano depende de resultados de urocultura e antibiograma, bem como de dados epidemiológicos da população ^{7,32}.

O aumento da frequência de uso de cefalosporinas e redução de penicilinas, em magnitudes quase idênticas, pode ter ocorrido por mudanças nos antibacterianos indicados para o tratamento de infecções na gestação, por protocolos e diretrizes do Ministério da Saúde ^{32,33}. A instituição do Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento ³⁴ no SUS, em 2000, fortaleceu as bases para a melhora na qualidade da saúde materna e neonatal nos serviços de saúde. Os protocolos desse período preconizavam o uso de penicilinas (amoxicilina e ampicilina) como primeira opção na antibioticoterapia para infecções na gestação ³³. Atualmente, as penicilinas não têm sido recomendadas para o tratamento de infecções na gestação, uma vez que a *Escherichia coli*, uma das principais causas dessas infecções, tem demonstrado resistência em 20% a 30% dos casos ³¹. A nitrofurantoína é o antibacteriano de primeira escolha nesses casos, o que pode justificar, em parte, o aumento na proporção de derivados nitrofurânicos e imidazol em 2015, em relação a 2004.

A segunda opção mais utilizada para o tratamento de infecções leves e assintomáticas na gestação é uma cefalosporina (cefalexina), tendo preferência em relação às penicilinas ³². Corroborando com esse achado, Moura et al. ²⁰, em 2015, avaliaram o impacto da lei de regulamentação dos antibacterianos em farmácias privadas, em diferentes regiões do Brasil, no período entre 2008 e 2012. Observou-se que a venda de antibacterianos orais na Região Sul do Brasil diminuiu para penicilinas (-41%) e aumentou para cefalosporinas (+4%), demonstrando tendências semelhantes na população em geral ²⁰. Por outro lado, houve redução de 14% nas vendas de nitrofurantoína, indicando comportamento diferente do observado neste estudo.

No que diz respeito à redução na frequência de antibacterianos ginecológicos de uso tópico em 2015, relativo a 2004, a vaginose bacteriana ocorre frequentemente nas gestações ³¹, sendo caracterizada por um desequilíbrio da microflora vaginal, com diagnóstico realizado por meio de exames laboratoriais do corrimento vaginal. Somente a presença de corrimento não é suficiente para o diagnóstico final, uma vez que está presente em outras infecções, como tricomoníase e candidíase ³². Para a vaginose bacteriana, é indicado o tratamento com antibacterianos tópicos na forma de cremes e pomadas, presentes na lista de medicamentos essenciais na atenção pré-natal de 2005 ³³ e 2013 ³¹, e que eram de venda livre até a publicação da RDC em 2011. É possível que em 2004 tenha ocorrido maior consumo de antibacterianos por automedicação para o tratamento de infecções, inclusive aquelas não causadas por bactérias, considerando o fato de os antibacterianos na época não necessitarem de retenção da prescrição médica para sua aquisição. Em ambos os documentos, a via de administração é decisão do prescritor, não havendo indicação de preferência entre a via oral ou tópica.

Destacam-se algumas limitações deste estudo. Primeiramente, em ambas as coortes, houve relato de uso de medicamentos não especificados (0,6% do total de medicamentos em 2004 e 5,4% em 2015). Embora a frequência seja pequena em relação ao total de medicamentos, o resultado é suscetível a um erro de classificação, que poderia subestimar a prevalência de uso e das classes de antibacterianos em ambas as coortes, dado que esses medicamentos não especificados foram considerados como "não sendo antibacterianos". Essa definição foi seguida entendendo que é pouco provável que os medica-

mentos não especificados sejam antibacterianos, pois é um grupo que costuma ser usado em situações mais sintomáticas, o que favorece a recordação no momento da entrevista.

A segunda limitação do estudo pode ser em função do momento de coleta em relação à RDC nº 20/2011. Devido ao fato de os instrumentos serem baseados no autorrelato, as gestantes de 2004 podem ter menos recordações sobre terem utilizado um antibacteriano na gestação, comparadas às de 2015, justamente pela ausência da regulamentação quanto ao uso de antibacterianos em 2004, e a facilidade, na época, de aquisição sem prescrição. A partir desse viés, a prevalência de uso dos antibacterianos em 2004 pode estar subestimada, o que poderia aumentar a diferença do uso de antibacterianos, entre as gestantes das duas coortes. No mesmo sentido, o autorrelato no período perinatal pode subestimar a prevalência do uso de medicamentos durante a gestação nas duas coortes, uma vez que o tempo decorrido entre o uso de antibacterianos e o período perinatal pode levar a um erro de classificação diferencial entre quem usou e quem não usou antibacterianos, o que abre possibilidade para viés de memória. É importante ressaltar que, em 2015, a informação sobre uso de cálcio, ácido fólico, sais de ferro e vitaminas foi coletada em pergunta separada dos demais medicamentos, o que pode ter estimulado essas gestantes a lembrarem melhor dos medicamentos utilizados, porém é provável que isso não influencie na prevalência do uso de antibacterianos, mas sim na frequência do total de medicamentos relatados, que foi maior nesse ano.

Outro ponto relevante diz respeito à informação sobre infecções na gestação, que ocorreu por meio de relato da gestante e não em forma de diagnóstico. Em 2004, o número absoluto de gestantes que relataram infecção na gestação foi similar ao de mulheres que usaram antibacterianos, o que não foi observado em 2015, cujo número de relatos de infecção foi maior comparado ao uso de antibacterianos. É possível que, em 2015, as mulheres tenham relatado mais infecção na gestação, uma vez que eram majoritariamente mais escolarizadas e tiveram mais consultas pré-natais.

Também é possível que algumas informações relatadas possam não ser recordadas com precisão, mesmo não se configurando como erros diferenciais, por exemplo, as informações do pré-natal, como número de consultas e se receberam orientação sobre risco do uso de medicamentos.

Outra limitação se refere ao percentual de antibacterianos de uso sistêmico não identificados, presentes em ambas coortes, entre o total de antibacterianos utilizados. Dessa forma, não foi possível classificar alguns antibacterianos por substância química (ATC5), o que pode subestimar suas frequências de uso. Por outro lado, na tentativa de minimizar essa limitação, foi possível utilizar a classificação ATC necessária para afirmar que os medicamentos incluídos nessa categoria eram de fato antibacterianos.

Este estudo utilizou dados de duas coortes distintas com grande robustez metodológica, o que favorece a comparabilidade entre os inquéritos realizados. Foram observadas evidências sobre o possível reflexo de nova regulamentação na população de gestantes. A redução no uso de antibacterianos pode ter ocorrido devido ao uso mais racional desses medicamentos, consequência de maiores restrições de acesso, em função da exigência de prescrição médica em 2015, inexistente em 2004. As políticas restritivas de antibacterianos no Brasil e no mundo têm como objetivo realizar mudanças significativas na população, no sentido de reconhecimento e conscientização dos perigos da resistência antimicrobiana no âmbito da saúde pública em países de baixa e média renda²².

A partir dos resultados deste estudo, foi possível caracterizar o perfil das mulheres que fizeram uso de antibacterianos durante a gestação em ambas as coortes. As reduções encontradas no uso desses medicamentos, entre 2004 e 2015, podem ser indicativos do efeito da RDC nº 20/2011. Entre as gestantes que relataram infecções na gestação, foram encontradas diferenças no uso de antibacterianos para os quintis de renda entre as coortes e evidenciou-se menor uso entre as gestantes mais pobres. Ainda, o menor uso de antibacterianos pelas gestantes de 2015 ocorreu entre aquelas que fizeram menos consultas pré-natais, o que sugere duas possibilidades: (a) uma evidência favorável à política de regulamentação, uma vez que em 2015 seria necessária a apresentação da prescrição para a dispensação do antibacteriano; e (b) um indicativo de prejuízo às gestantes mais pobres e que têm menor acesso a consultas, que poderia ter levado ausência de uso de antibacterianos em casos necessários. Independentemente desta análise, a redução significativa na proporção de antibacterianos em relação ao total de medicamentos em 2015, comparativamente a 2004, indica que as reduções podem ser atribuídas a um efeito da RDC nº 20/2011.

Colaboradores

F. S. Guimarães e A. D. Bertoldi contribuíram na concepção e planejamento, redação, análise e interpretação dos dados, revisão crítica e aprovação do conteúdo final. B. O. Cata-Preta contribuiu no planejamento, análise e interpretação dos dados, revisão crítica e aprovação do conteúdo final. A. J. D. Barros contribuiu na análise e interpretação dos dados, revisão crítica do conteúdo e aprovação da versão final. A. Matijasevich, I. S. Santos e M. F. Silveira contribuíram na revisão crítica do conteúdo e aprovação da versão final. M. P. T. Silveira contribuiu no planejamento, interpretação dos dados, revisão crítica e aprovação do conteúdo final.

Informações adicionais

ORCID: Fernando Silva Guimarães (0000-0002-7812-2660); Bianca Oliveira Cata-Preta (0000-0002-5632-7016); Aluísio J. D. Barros (0000-0002-2022-8729); Alícia Matijasevich (0000-0003-0060-1589); Iná S. Santos (0000-0003-1258-9249); Mariângela Freitas Silveira (0000-0002-2861-7139); Marysabel Pinto Telis Silveira (0000-0002-6453-8534); Andréa Dâmaso Bertoldi (0000-0002-4680-3197).

Agradecimentos

Agradecemos ao apoio da Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco) em ambas as coortes, bem como ao financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da fundação Wellcome Trust. A Organização Mundial da Saúde (OMS), Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (Pronex), Ministério da Saúde e Pastoral da Criança financiaram as fases anteriores, de 2004. A coorte de 2015 recebeu apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Referências

1. World Health Organization. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. World Health Organization. Ten threats to global health in 2019. <https://www.who.int/vietnam/news/feature-stories/detail/ten-threats-to-global-health-in-2019> (acessado em 15/Jun/2021).
3. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115:E3463-70.
4. Sampaio PS, Sancho LG, Lago RF. Implementação da nova regulamentação para prescrição e dispensação de antimicrobianos: possibilidades e desafios. *Cad Saúde Colet (Rio J)* 2018; 26:15-22.
5. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 20, de 5 de maio de 2011. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. *Diário Oficial da União* 2011; 9 mai.
6. Kuperman AA, Koren O. Antibiotic use during pregnancy: how bad is it? *BMC Med* 2016; 14:91.
7. Santos Filho OO, Telini AHS. Infecções do trato urinário durante a gravidez. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2018. (Protocolo FEBRASGO – Obstetrícia, 87/Comissão Nacional Especializada em Gestação de Alto Risco).
8. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1120-38.
9. Vidal AC, Murphy SK, Murtha AP, Schildkraut JM, Soubry A, Huang Z, et al. Associations between antibiotic exposure during pregnancy, birth weight and aberrant methylation at imprinted genes among offspring. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37:907-13.
10. Mueller NT, Rifas-Shiman SL, Blaser MJ, Gillman MW, Hivert M-F. Association of prenatal antibiotics with foetal size and cord blood leptin and adiponectin. *Pediatr Obes* 2017; 12:129-36.
11. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy* 2015; 35:1052-62.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Treating for two: a national strategy for safer medication use in pregnancy. https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/documents/ncbddd_birth-defects_medicationuseonepger_cdcrole.pdf (acessado em 15/Jun/2021).
13. Barros AJD, Santos IS, Victora CG, Albernaz EP, Domingues MR, Timm IK, et al. Coorte de nascimentos de Pelotas, 2004: metodologia e descrição. *Rev Saúde Pública* 2006; 40:402-13.

14. 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. *Int J Epidemiol* 2018; 47:1048-1048h.
15. Petrucci JL. Autoidentificação, identidade étnico-racial e heteroclassificação. In: Petrucci JL, Saboia AL, organizadores. *Características étnico-raciais da população*. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2013. p. 31-50.
16. World Health Organization. *WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience*. Geneva: World Health Organization; 2016.
17. World Health Organization. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology/Norwegian Institute of Public Health; 2019.
18. Laxminarayan R, Van Boeckel T, Frost I, Kariuki S, Khan EA, Limmathurotsakul D, et al. The Lancet Infectious Diseases Commission on antimicrobial resistance: 6 years later. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:e51-60.
19. Lopes-Júnior R, De Del Fiol FS, Oliveira Araújo JL, De Toledo MI, Barberato-Filho S. Decrease in penicillin sales in Brazil after over-the-counter restrictions. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:5862-3.
20. Moura ML, Boszczowski I, Mortari N, Barrozo LV, Chiaravalloti Neto F, Lobo RD, et al. The impact of restricting over-the-counter sales of antimicrobial drugs: preliminary analysis of national data. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e1605.
21. Santa-Ana-Tellex Y, Mantel-Teeuwisse AK, Dreser A, Leufkens HGM, Wirtz VJ. Impact of over-the-counter restrictions on antibiotic consumption in Brazil and Mexico. *PLoS One* 2013; 8:6-11.
22. Jacobs TG, Robertson J, van den Ham HA, Iwamoto K, Bak Pedersen H, Mantel-Teeuwisse AK. Assessing the impact of law enforcement to reduce over-the-counter (OTC) sales of antibiotics in low- and middle-income countries; a systematic literature review. *BMC Health Serv Res* 2019; 19:536.
23. Guinovart MC, Figueras A, Llor C. Selling antimicrobials without prescription – far beyond an administrative problem. *Enferm Infec Microbiol Clín (Engl Ed)* 2018; 36:290-2.
24. Goudard MJF, Simões VMF, Batista RFL, Queiroz RCS, Alves MTSSB, Coimbra LC, et al. Inadequação do conteúdo da assistência pré-natal e fatores associados em uma coorte no nordeste brasileiro. *Ciênc Saúde Colet* 2016; 21:1227-38.
25. Santa-Ana-Tellex Y, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, Wirtz VJ. Seasonal variation in penicillin use in Mexico and Brazil: analysis of the impact of over-the-counter restrictions. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:105-10.
26. Kliemann BS, Levin AS, Moura ML, Boszczowski I, Lewis JJ. Socioeconomic determinants of antibiotic consumption in the state of São Paulo, Brazil: the effect of restricting over-the-counter sales. *PLoS One* 2016; 11:e0167885.
27. Morgan DJ, Okeke IN, Laxminarayan R, Perencevich EN, Weisenberg S. Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *Lancet* 2011; 11:692-701.
28. Costa DB, Coelho HLL, Santos DB. Utilização de medicamentos antes e durante a gestação: prevalência e fatores associados. *Cad Saúde Pública* 2017; 33:e00126215.
29. Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M, Athanasiadis A, Kalogiannidis I. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *J Obstet Gynaecol* 2018; 38:448-53.
30. Tudor Hart J. The inverse care law. *Lancet* 1971; 297:405-12.
31. Ministério da Saúde. *Atenção ao pré-natal de baixo risco*. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. (Cadernos de Atenção Básica, 32).
32. Ministério da Saúde. *Protocolos de atenção básica: saúde das mulheres*. Brasília: Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa; 2016.
33. Ministério da Saúde. *Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada*. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
34. Ministério da Saúde. *Portaria nº 569, de 1º de junho de 2000. Institui o Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)*. Diário Oficial da União 2000; 2 jun.

Abstract

Indiscriminate use of anti-bacterial agents during pregnancy can increase antimicrobial resistance and endanger both the mother's and the children's health. Currently, Brazil has the Collegiate Directive Resolution n. 20/2011, which controls prescription and dispensation of anti-bacterial agents. Given this scenario, this study compared the use of anti-bacterial agents by pregnant women participating in the 2004 and 2015 Pelotas (Brazil) birth cohorts, in Rio Grande do Sul, Brazil, considering the regulation issued between the two cohorts. Data were collected in the perinatal period of the two studies. The main outcome was the use of anti-bacterial agents during pregnancy. Prevalence scans were described based on independent variables and differences in percentage points (p.p.) between the two cohorts. The prevalence of anti-bacterial use was 41.9% (95%CI: 40.4; 43.3) in 2004 and 39.2% (95%CI: 37.7; 40.6) in 2015. Considering the pregnant women who reported having infection during pregnancy, a greater reduction in use was observed in 2015, when compared to 2004, in poor women (-15.4p.p., 95%CI: 9.59; 21.20) and in those who had less consultations (-17.1p.p., 95%CI: 2.81; 31.36). Considering total medications, the proportion of anti-bacterial used dropped from 20.6% (95%CI: 19.9; 21.4) in 2004 to 12.6% (95%CI: 12.1; 13.1) in 2015. The reductions found in both the prevalence of use and the proportion of anti-bacterial agents over total medications used may be a reflection of the regulatory policy implemented in 2011.

Anti-Bacterial Agents; Pregnancy; Prevalence; Bacterial Drug Resistance; Public Policy

Resumen

El uso indiscriminado de antibacterianos durante el embarazo puede aumentar la resistencia a los antimicrobianos y poner en riesgo la salud de la gestante y del niño. Actualmente, está vigente en Brasil la Resolución de la Dirección Colegiada nº 20/2011, que controla la prescripción y dispensación de antibacterianos. El objetivo de este estudio fue comparar el uso de antibacterianos por gestantes participantes de las cohortes de nacimientos de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, del 2004 y del 2015, considerando la regulación implementada entre las dos cohortes. Se utilizaron los datos recopilados en el período perinatal de los dos estudios. El resultado principal fue el uso de antibacterianos durante el embarazo. Las prevalencias de uso se describieron con base en las variables independientes y diferencias en puntos porcentuales (p.p.) entre las dos cohortes. La prevalencia de uso de antibacterianos fue del 41,9% (IC95%: 40,4; 43,3) en el 2004 y del 39,2% (IC95%: 37,7; 40,6) en el 2015. Teniendo en cuenta que las gestantes que reportaron haber tenido infección durante el embarazo, hubo una mayor reducción de uso en el 2015, en comparación con el 2004, en las gestantes más pobres (-15,4p.p., IC95%: 9,59; 21,20) y en las que consultaron menos (-17,1p.p., IC95%: 2,81; 31,36). Hubo una reducción en la proporción de antibacterianos usados, considerando la cantidad total de medicamentos del 20,6% (IC95%: 19,9; 21,4) en el 2004 al 12,6% (IC95%: 12,1; 13,1) en el 2015. Las reducciones encontradas, tanto en las prevalencias de uso como en la proporción de antibacterianos sobre la cantidad total de medicamentos utilizados, pueden ser reflejo de la política regulatoria implementada en el 2011.

Antibacterianos; Embarazo; Prevalencia; Farmacorresistencia Bacteriana; Política Pública

Recebido em 13/Jul/2021

Versão final reapresentado em 26/Mai/2022

Aprovado em 01/Jun/2022

4.3 Artigo 3

Artigo será submetido para a Revista *Pharmacoepidemiology and drug safety*.

Normas:

<https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/10991557/homepage/forauthors.html>

Title: Antibacterial exposure during pregnancy and asthma diagnoses at childhood: findings from a Brazilian Birth Cohort.

Running title: Antibacterial use during pregnancy and childhood asthma in a Birth Cohort

¹Fernando Silva Guimarães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7812-2660>

e-mail: guimaraes_fs@outlook.com

¹Fernando Pires Hartwig

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3729-0710>

e-mail: fernandophartwig@gmail.com

²Marysabel Pinto Telis Silveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6453-8534>

e-mail: marysabelfarmacologia@gmail.com

¹Andréa Dâmaso Bertoldi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-3197>

e-mail: andreadamaso.epi@gmail.com

¹Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas

²Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal de Pelotas.

Abstract

Background: The literature on the association of maternal use of antibacterial during pregnancy with childhood asthma remains inconsistent. This can be due to confounding or other biases, thus hampering causal inference.

Objectives: We tested the hypothesis that maternal antibacterial use during pregnancy causally increases the risk of asthma up to four years of age, with effect modification by mode of delivery, exclusive breastfeeding, postnatal antibacterial exposure, and lower respiratory tract infections (LRTI).

Methods: We used data from the 2015 Pelotas Birth Cohort Study. Maternal use of antibacterial during pregnancy was collected from self-report in the prenatal and perinatal follow-up periods. Asthma up to four years was measured from the mother's reports of asthma diagnosis. We used a Directed Acyclic Graph (DAG) to select covariates and performed double bias adjustment through multivariable logistic regression after inverse probability of treatment weighting. Under the maintained assumptions, the effect estimates can be interpreted as the causal odds ratio, which approximates the relative risk since the outcome is relatively rare. Effect modification by mode of delivery, exclusive breastfeeding, postnatal antibacterial exposure, and child LRTI was investigated.

Results: The analytical sample (i.e., those with non-missing data for exposure, outcome, and selected covariates) included 3942 children (92.2% of the cohort at baseline). The prevalence of asthma diagnosis was 10.6% (95% CI 9.7-11.6). There was no strong statistical evidence for a causal effect of maternal antibacterial use during pregnancy on asthma up to four years of age, but confidence intervals were compatible with clinically relevant effect sizes. There was evidence for stronger risk effects among those who did not use antibacterial postnatally. There was also some evidence for effect modification by LRTI and exclusive breastfeeding at 3 months

Conclusions: We found evidence for stronger effect modification in children who were unexposed to postnatal antibacterial. However, we found no conclusive statistical evidence for an effect of antibacterial use during pregnancy and the development of asthma up to four years of age in the overall sample. These findings contribute to the literature on the causal relationship between antibacterial use during pregnancy and childhood asthma.

Keywords: anti-bacterial agents; pregnancy; childhood asthma; birth cohort; epidemiology

Introduction

Asthma is a chronic disease with frequent onset of symptoms in childhood and the leading cause of morbidity at this life stage¹. Although it rarely results in deaths in adolescence and earlier life stages, asthma highly contributes to the global burden of disease in economic, emotional, and social family domains² frequently in low- and middle-income countries. Latin America has a higher prevalence of childhood asthma compared to English-speaking countries³. In Brazil, a time series study over 20 years showed that most asthma-related deaths - 68.1% - were in children under five years of age, and 45% of these deaths occurred between one to four years of age⁴. Problems remain in access to health care services, asthma diagnosis up to five years of age, and lower adherence to inhaled corticosteroids, mainly in low-income regions, where most asthma deaths currently occur. Studies aiming to identify modifiable causal risk factors, particularly in early childhood, are essential for designing effective interventions to reduce asthma incidence.

In middle and high-income countries, the inappropriate use of antibacterials is an important public health topic. In these countries, the consumption of antibacterials increased by 110% between 2000 and 2015⁵. Currently, the World Health Organization (WHO) listed antimicrobial resistance among the ten greatest threats to global health⁶. The misuse of antibacterials at specific periods, such as pregnancy, can increase risks to the mother and the child, with possible long-term effects for both⁷. According to Barker's hypothesis, exposure to the intrauterine environment can influence the development of chronic diseases throughout the child's life⁸. Studies have investigated the influence of maternal and prenatal genetic factors on the modulation of the early microbiome and immune system in childhood⁹. The abnormal Th2 cytokine immune response, combined with the imbalance in the airway microbiome, may increase the predisposition to

asthma¹⁰. These mechanisms may also be affected by the use of antibacterials during pregnancy, which suggests that *in-utero* exposure to antibacterial may influence the risk of developing asthma.

Despite having biological plausibility, the overall evidence on the causal effect of antibacterials use during pregnancy and childhood asthma is not conclusive¹¹. The inconsistency presented in the literature may be due to differential susceptibility to residual confounding and other sources of bias¹¹. Moreover, few studies explored possible effect modifiers, such as mode of delivery¹²⁻¹⁵, breastfeeding¹⁶, postnatal antibacterial exposure¹⁶⁻¹⁷ and child lower respiratory tract infections (LRTI)¹⁶⁻¹⁷. Effect modification analysis allows the identification of subgroups where interventions are more likely to be effective, in addition to providing biological and contextual evidence about the causal effect¹⁸.

The present study aimed to investigate the association between antibacterial use during pregnancy and asthma up to four years of age and evaluate effect modification by mode of delivery, exclusive breastfeeding, postnatal antibacterial exposure, and child's LRTI.

Methods

Study design and location: Longitudinal study with data from the 2015 Pelotas Birth Cohort carried out in the city of Pelotas, located in the southern region of Brazil, with an estimated population of 343,826 inhabitants¹⁹.

Recruitment period: The birth cohort started in the perinatal study at the time of hospital admission for childbirth in 2015. Mothers were interviewed in hospital care during the perinatal period. However, a part of the pregnant women -73,8% - was followed since the prenatal period, identified in the 123 health establishments and private clinics in the city

of Pelotas. During prenatal care, mothers were interviewed at home or the Center for Epidemiological Research of the Federal University of Pelotas.

Eligibility criteria: Pregnant women with children who have born alive between January 1st and December 31, 2015, in maternity hospitals in Pelotas, including mothers of twins, and living in the urban areas of Pelotas, Colônia Z3, and in the Jardim América neighborhood, belonging to Capão do Leão, being an emancipated district of Pelotas.

Follow-up stages: Post the perinatal study, mothers and children were invited for home interviews at three, 12, and 24 months after delivery, while in the 48-month follow-up (four years of age), the interviews took place in the Center for Epidemiological Research, Federal University of Pelotas. At four years of age (mean = 3.8 years, SD = 0.2), the follow-up rate was 95.3% (4010 interviews out of 4208 eligible for follow-up). More information on the 2015 Pelotas Birth Cohort can be found elsewhere²⁰.

Data collection: The 2015 Birth Cohort study was designed using standardized protocols, with a prospective collection of detailed information of maternal behavior and health, on prenatal and perinatal characteristics²⁰. The training and re-training of the interviewers, in addition to the quality control of the interviews, carried out frequently, strengthened the quality of the information. Quality control was conducted through face-to-face interviews and telephone contact during the perinatal and three-month follow-ups. In the 12, 24, and 48-month follow-ups, the quality control of interviews was carried out by telephone. The questionnaires were composed of evaluative and repeated questions from the mother's interview. The agreement was evaluated using the Kappa statistics, with a periodicity of 15 days and 15% to 20% of the total sample. In all follow-ups, inconsistencies were checked in the database based on the map of inconsistencies and weekly checks with the interviewers. A spreadsheet with solutions for inconsistencies was sent to the database supervisor, who was responsible for changes to the database. The

study has a high response rate, greater than 95% in all follow-ups, which reduces the chance of differential losses.

Outcome: Mother's report of asthma diagnosis in children up to four years of age was measured from the four-year follow-up question: "The doctor ever said that the child had asthma?". The outcome was dichotomized (yes/no).

Exposure: Information was collected during the prenatal and perinatal follow-up periods through a mother's question: "Did you use any medication during pregnancy?". If so, we asked for all the medications used in pregnancy: "Which medications did you take during pregnancy?". Therefore, it was possible to identify the use of antibiotics in pregnancy (yes/no).

Antibacterials were classified using the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification proposed by the WHO²¹ as follows: beta-lactams/penicillins (J01C); beta-lactams/cephalosporins (J01D); macrolides/lincosamides (J01F); quinolones (J01M); sulfonamides and trimethoprim (J01E); nitrofurans derivatives and imidazole derivatives (J01X) and unidentified antibacterials for systemic use (systemic antibiotics - J01 – which was not possible to classify in ATC levels three, four and five). Topical antibacterials were excluded (G01, D06A, D07C, S01A, and A07AA) because of their incapability to cross the placental barrier and possibly affect the child.

Covariates: We used a Directed Acyclic Graph (DAG)²² (Figure 1), defined *a priori*, to summarize our causal assumptions and guide the choice of covariates for confounding adjustment. The following covariates were included: family income (≤ 1 ; 1.1 to 3.0; 3.1 to 6.0; 6.1 to 10.0; greater than 10 minimum wages), years of maternal schooling (0-4, 5-8, 9-11, 12 or older), maternal age (<20 years; 20 to 34 years; 35 years or older), infections during pregnancy (yes/no), maternal asthma (yes/no) and maternal smoking during pregnancy (yes/no), all collected in the perinatal study through maternal self-reports.

Birth weight was collected in the perinatal follow-up, considering the child's measured weight less than 2500g as a low birth weight. Information on gestational age was collected based on the last menstrual period and ultrasound. All live births before 37 weeks of gestation were considered preterm birth, according to the criteria of WHO²⁴. We used low birth weight and preterm birth as proxies of a high-risk pregnancy²⁵.

Effect modification: Mode of delivery (normal/cesarean, collected on perinatal follow-up), exclusive breastfeeding up to 3-months of age (yes/no, collected at three months follow-up), postnatal antibacterial use in the last 15 days (yes/no), and LRTI (yes/no), with information for both considering three to 48-month follow-ups, through the maternal report, were defined as potential effect modifiers that are not determined by antibacterial use during pregnancy. We considered at least one positive response to postnatal antibacterial use and child LRTI through maternal reports in all follow-up periods (three, 12, 24, and 48-month). Postnatal antibacterial use was classified according to the ATC proposed by the WHO²¹. Topical antibacterials (G01, D06A, D07C, S01A, and A07AA) were not included.

Sample size: Based on the recruitment strategy used in the three cohort studies of previous births (1982, 1993, and 2004) in the city of Pelotas, and to maintain comparability between them, the sample size was determined considering all children born alive in 2015, in which the mothers lived in the urban area of the city of Pelotas. In 2015, 4387 eligible children were identified, with 4333 eligible live births. The initial sample size was 4275 children (98.7% of those eligible)²⁰.

Statistical methods: We used STATA 14.2 for the analysis (StataCorp., College Station, TX, USA). A comparative descriptive analysis of the analytical sample with a sample of the whole cohort was performed. The analytical sample includes all children with

information on the outcome at four years of age, on exposure (maternal antibacterial use) during pregnancy and selected covariates.

Confounding adjustment was performed by inverse probability of treatment weighting (IPTW)²³. The weights were derived from the propensity score estimated using a logistic regression model where antibacterial use during pregnancy was the dependent variable and the selected covariates the independent variables. Comparability between exposed and unexposed individuals following IPTW regarding measured covariates was assessed using standardized differences. For a more comprehensive balance assessment, we evaluate the standardized differences for all covariates and their pair-wise interaction terms, as well as for quadratic versions of numeric covariates. Balance was considered adequate if absolute standardized differences were smaller than 0.1.

We considered four different propensity score specifications to assess robustness to model specification. We only included first order terms in the first specification (i.e., all covariates without any transformation or interaction terms). In the second specification, we included first order terms and quadratic terms of continuous variables (family income, maternal schooling, and maternal age). The third specification comprised first order terms and all pair-wise interaction terms. Lastly, the fourth specification considered all terms in the second and third specifications. For each specification, we inspected the distribution of the weights (mean, median, standard deviation, interquartile range, minimum and maximum values, 90%, 95%, and 99% percentiles) (Supplementary Table 1) to identify possible aberrant weights. As a rule of thumb, we considered weights below 30% to not be overly influential.

Following IPTW, the causal effect of antibacterial use during pregnancy and childhood asthma was assessed using multivariable logistic regression, which also included first order terms of the covariates, thus providing double (through weighting and multivariable

outcome regression) confounding adjustment. The target parameter was the causal odds ratio (OR), which approximates the causal relative risk given the relatively low frequency of childhood asthma.

Effect modification by mode of delivery, exclusive breastfeeding up to 3 months, postnatal antibacterial use, and LRTI was also assessed using all four specifications. We considered $p < 0.05$ statistically significant for interaction analysis.

Ethical approval: The Ethical Committee from the School of Physical Education at the Federal University of Pelotas approved the 2015 Birth Cohort of Pelotas (CAAE registration number: 26746414.5.0000.5313). Written informed consent was obtained from all participants.

Results

Table 1 shows that there were no substantial differences between the analytical sample (N=3942) and the whole cohort (N=4275). Concerning the analytical sample, most pregnant women had a family income of 1.1 to 3.0 minimum wages (47.5%), 9 to 11 years of schooling (35%), 20 to 34 years of age (70.8%), and had a cesarean delivery (65.1%). The proportion of infections during pregnancy was 50.9%, and 45.1% of the children were exclusively breastfed at three months. The prevalence of asthma diagnosis in children up to four years of age was 10.6% (95% CI 9.7-11.6).

Figure 2 shows the standardized mean differences between those exposed and unexposed to antibacterials during pregnancy. Before IPTW, there were several standardized mean differences outside the ± 0.1 range. As expected, balance was particularly poor for infections during pregnancy, with values greater than one for its first order term; (maternal age \times infections during pregnancy); and (maternal schooling \times infections during pregnancy). After weighting, all absolute standardized differences were smaller than 0.1 for all specifications. (Supplementary Table 1) Moreover, all specifications

yielded weights that were relatively well distributed, with no small subgroup of individuals having outlying weights (Supplementary Table 2).

The unadjusted association between antibacterial use during pregnancy and asthma up to four years of age shows a 35% greater chance of being diagnosed with asthma among children whose mothers were exposed to antibacterials, when compared to their unexposed counterparts (OR=1.35; 95% CI 1.10-1.65; $p=0.04$). Table 2 shows the adjusted and double-adjusted analysis results for all propensity score specification. No statistically significant associations were found between antibacterial use during pregnancy and asthma diagnosis up to four years of age. The OR ranged between 1.18 ($p=0.20$) and 1.24 ($p=0.14$). Importantly, the upper bound of all confidence intervals were compatible with more than 50% greater chance of asthma among the exposed. Therefore, even though we failed to achieve conventional levels of statistical significance, our results do not preclude the possibility that the causal OR in the population is clinically relevant. Table 3 shows the results stratified for each effect modifier. The strongest statistical evidence for effect modification was observed for postnatal antibacterials use: in all specifications, point estimates were larger in magnitude among those who did not use antibacterials, who also presented statistically significant associations (unlike those who used antibacterials). Moreover, formal tests of effect modification were statistically significant or borderline significant in all specifications. There was also some evidence for effect modification by exclusive breastfeeding and LRTI. Conditional causal OR point estimates were larger among children who were exclusively breastfed up to three months in all specifications, with statistically significant associations in specifications 3 and 4. These specifications also presented borderline statistical evidence of effect modification ($p=0.05$ for the interaction test). For LRTI, all point estimates were larger among those children without infections in all specifications, with statistically significant associations

in three specifications and borderline significance in the other. However, no interactions tests achieved statistical significance. Mode of delivery presented no convincing evidence for effect modification.

Discussion

Our study used data from a large birth cohort in southern Brazil and found no strong statistical evidence for an association between antibacterial use during pregnancy and asthma up to four years of age, despite the significance found for effect modification. However, it was not possible to confirm that the causal effect is null or very small, since confidence intervals included effect sizes of clinical relevance¹⁸. In a recent systematic review on this topic, only three out of twelve studies found no significant association¹¹. The hazard ratio in these studies ranged between 0.99 (95% CI 0.92-1.07)²⁶ and 1.17 (95% CI 1.00-1.32)²⁷. In our study, the OR ranged between 1.18 and 1.24. Given that effect modification analyses identified subsets with stronger effects that achieved statistical significance, it is likely that lack of significance in the overall sample was due to lack of power since such effect is a combination of effects in subsets with stronger effects and in subsets with little to no effect.

The analysis of effect modifiers allowed the identification of subgroups where the effect seems to be stronger. The strongest statistical evidence for effect modification was observed for child postnatal use of antibacterials, with significant effect of antibacterials use during pregnancy on asthma up to four years of age among those unexposed to postnatal antibacterials. There was also some evidence (although statistically weaker) for a greater effect among children who did not have LRTI. These results are consistent since most LRTI in childhood are treated with antibacterials, although the inappropriate use of these drugs persists in viral infections³⁴. Children unexposed to postnatal antibacterials and without LRTI may have limited exposure to microorganisms, which increases

susceptibility to asthma development and other allergic diseases, according to the hygiene hypothesis³⁵.

LRTI can be a consequence of pathogens such as the respiratory syncytial virus, human rhinovirus, and parainfluenza virus, whose symptoms are similar to asthma in the first years of life and may play a role in protecting children from developing asthma¹. The postnatal use of antibacterials may influence the development of diseases related to immunological order, mainly through the disruption of intestinal microbiota in early-life periods³⁶. However, we observed stronger OR in children who were not exposed postnatally to antibacterials. Thus, the results for the exploratory analysis of postnatal antibacterial use and LRTI are consistent, but future studies will need to investigate these associations.

There was also evidence supporting a stronger effect of use of antibacterials during pregnancy on childhood asthma among those who were exclusively breastfed up to 3 months. The positive impact of exclusive breastfeeding on children's health is well known, being the second fundamental determinant to compound the newborn's microbiota³⁰. The mother-to-child microbiota transmission has not been fully elucidated, but one hypothesis suggests the translocation of bacteria from the maternal gastrointestinal tract to the mammary glands³¹. The effect of breastfeeding on the biodiversity of microbiota among children exposed to antibacterials during pregnancy remains inconclusive. It can reduce *Clostridia* and *Bacteroidetes* classes, which are crucial in the regulation of the immune system via the lymphocytes Th2 pathway, including immunological responses against allergic diseases³². The use of antibacterials in pregnancy, as a modifiable maternal factor, can impact components of breast milk related to the development of child's innate and adaptive immune response³¹. Although most antibacterials are considered safe for use during pregnancy, mother-to-child

transmission can occur in subtherapeutic doses via breastfeeding and influence on the occurrence of diseases, such as asthma, in later stages of life³³. Furthermore, multiple exposures to lower doses of antibacterials via breast milk can support the development of antibacterial resistance mechanisms^{32,33}.

There was no evidence for effect modification by mode of delivery. However, since point estimates were larger among those born by cesarean section in all specifications of the propensity score and the width of confidence intervals, it is possible that lack of statistical evidence for effect modification was due to low power. A study with children exposed to antibacterials 7-27 days before birth showed higher effect modification in children born by cesarean section, related to vaginal delivery¹³, although one study found a modest effect modification in those vaginally born¹². Cesarean delivery may restrict the newborn's contact with the maternal microbiota, which would be acquired from the vaginal canal⁷, being at higher risk principally in children exposed to antibacterials during pregnancy.

Our study has some limitations. First, the prevalence of antibacterial use during pregnancy may be underestimated due to self-report data collection in prenatal care. The time elapsed between the use of antibacterials and the prenatal period may result in a differential error in pregnant women who used and did not use antibacterials, which may lead to recall bias. However, antibacterials are commonly used in symptomatic conditions during pregnancy, contributing to recall reliability in the interview. Second, there exists the possibility of reverse causality from the overlap of recall periods between effect modifiers and the outcome since exclusive breastfeeding, postnatal antibacterial use and LRTI could result from an asthmatic condition between 3 and 48 months of age. Also, diagnosing of asthma before five years of age is challenging due to symptoms such as wheezing and coughing common in children without asthma, principally up to two years

of age¹. Concerning postnatal antibacterial use, the prescriptions and medicine packages presented during interviews and the use of antibacterials in symptomatic children supported the recall reliability.

Other limitations were that information on variables such as infections during pregnancy, smoking during pregnancy, exclusive breastfeeding, respiratory infections in the child, and postnatal antibacterial use, were collected from maternal self-reports, which may not have been accurately remembered, being an inherent characteristic of these type of data. There is a chance of information error due to the 15-day recall period on the postnatal use of antibacterials in all follow-up periods. We were not able to identify the postnatal use of antibacterials besides the 15-day recall period. However, we measured this information four times until the 48-month follow-up, which could attenuate the error in recurrent use of early life antibacterials. Furthermore, it is likely that children are repeatedly exposed to antibacterials in early life in a low-income setting³⁷.

There is a possibility of residual confounding since we did not have the information on the genetic factors, which is a well-known risk factor for the development of asthma in childhood. Asthma has a complex heritable component¹ and could result in a higher antibacterial use during pregnancy, throughout the development of maternal atopic diseases. Although we have information on maternal asthma, smoking, and infections during pregnancy, these variables could not fully reflect the maternal health status, since we did not consider psychosocial factors, like maternal distress during pregnancy, and other maternal atopic diseases, which could result in a higher-risk pregnancy. On the other hand, we used low birth weight and preterm birth as proxies of a higher-risk pregnancy, to deal with this lack of information. Finally, even though there was some evidence for effect modification, in many cases, formal hypothesis tests of interaction failed to achieve conventional levels of statistical significance. However, since those tests often have low

power, it may be acceptable to use slightly less stringent significance thresholds. Moreover, the results for postnatal use of antibacterials and LRTI were consistent. Nevertheless, more conclusive claims about effect modification will likely require studies with larger sample sizes to achieve enough statistical power to test interaction.

Our study had several strengths. We used detailed data from a large population-based birth cohort, with methodological robustness, set in an upper-middle-income country. Our results showed important subsets to approach a causal relationship, mainly in children not exposed to postnatally antibacterials. The causal relationship between antibacterial use during pregnancy and asthma development in children was investigated using a DAG to guide the choice of covariates and the IPTW to adjust for confounding factors. Therefore, we were able to define and select the confounding factors and effect modifiers *a priori* and ensure no adjustment to mediators or factors only associated to antibacterial use during pregnancy or only to childhood asthma. Although the score has a subjective interpretation²³, we found consistent results in all four different propensity score specifications, with stronger evidence for effect modification.

Conclusion

In our study, carried out with data from the 2015 Pelotas Birth Cohort, there was no conclusive statistical evidence for an effect of antibacterial use during pregnancy and the development of asthma in children up to four years of age in the overall sample. However, there was evidence for stronger effects in some subgroups of the population, with children who did not use postnatal antibacterials presenting the strongest statistical evidence for effect modification, with a higher risk of asthma development up to four years of age. There was also some evidence for effect modification by LRTI and exclusive breastfeeding at 3 months. Given the methodological strengths of our study, these results contribute to the literature on the causal relationship between antibacterials use during

pregnancy and childhood asthma, which may substantiate the development of health strategies related to the actual increase in the prevalence of antibacterial use in middle- and high-income countries⁵ to reduce the incidence of asthma.

References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Disponível em: www.ginasthma.org
2. Geng M, Tang Y, Liu K, Huang K, Yan S, Ding P, Zhang J, Wang B, Li S, Wu X, Cao Y, Tao F. Prenatal low-dose antibiotic exposure and children allergic diseases at 4 years of age: A prospective birth cohort study. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021 Sep 1;225:112736.
3. Pitrez PM, Bianchi PG, Rizzo JA, Machado AS, Garcia GF, Pizzichini MMM. An expert review on breaking barriers in severe asthma in Brazil: Time to act. *Chronic Resp Dis.* 2021;18:1-11.
4. Pitchon RR, Alvim CG, Andrade CR de, Lasmar LM de LBF, Cruz AA, Reis AP dos. Asthma mortality in children and adolescents of Brazil over a 20-year period. *J Pediatr.* 2020;96(4):432–8.
5. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Mar 26;115(15):E3463–70.
6. World Health Organization. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. Geneva: Switzerland; 2018 Jul. 113p.
7. Kuperman AA, Koren O. Antibiotic use during pregnancy: How bad is it? *BMC Med.* 2016 Jun 17;14(1):1-6.
8. Barker DJP, Osmond C: Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986, 1:1077–1081.
9. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JS. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nature Medicine.* 2016 Jul 7;22(7):713-22.
10. Hansen R, Gerasimidis K, Turner S. Asthma causation and the gastrointestinal microbiome and metabolome: Might there be a signal, or is it just noise? *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(2):401- 403.
11. Baron R, Taye M, Vaart IB, Ujcic-Voortman J, Szajewska H, Seidell JC, Verhoeff A. The relationship of prenatal antibiotic exposure and infant antibiotic administration with childhood allergies: a systematic review. 2020. *BMC Pediatrics*;20:312.
12. Uldbjerg CS, Miller JE, Burgner D, Pedersen LH, Bech BH. Antibiotic exposure during pregnancy and childhood asthma: a national birth cohort study investigating timing of exposure and mode of delivery. *Arch Dis Child.* 2021;106(9): 888-894.
13. Cunha SS da, Santorelli G, Pearce N, Wright J, Oddie S, Petherick E, Pembrey L. Evidence for causal associations between prenatal and postnatal antibiotic exposure and asthma in children, England. *Cli Exp Allergy.* 2021;51(11):1438-1448.
14. Higgins D, Karmaus W, Jiang Y, Banerjee P, Sulaiman IM, Arshad H. Infant wheezing and prenatal antibiotic exposure and mode of delivery: a prospective birth cohort study. *Journal of Asthma.* 2020 Jun;58(6):770-781.
15. Loewen K, Monchka B, Mahmud SM, Jong G, Azad MB. Prenatal antibiotic exposure and childhood asthma: a population based study. *Eur Respir J* 2018 Apr;52(1):1702070.
16. Dom S, Droste JHJ, Sariachvili MA, Hagendorens MM, Oosteven E, Bridts CH, Stevens WJ, Wieringa MH, Weyler JJ. Pre- and post-natal exposure do antibiotics and

the development of eczema, recurrent wheezing and atopic sensitization in children up to the age of 4 years. *Clin & Experi Allergy*, 2010 Sep;40(9):1378-87.

17. Lapin B, Piorzkowski J, Ownby D, Freels S, Chavez N, Hernandez E, Wagner-Cassanova C, Pelzel D, Vergara C, Persky V. The relationship between prenatal antibiotic use and asthma in at-risk children. *Ann Allergy Asthma Immunol* Mar;114(3):203-207.

18. Hernán MA, Robins JM (2020). *Causal Inference: What If*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC. Disponível em: <https://www.hsph.harvard.edu/miguel-hernan/causal-inference-book/>

19. IBGE. Dados sobre Pelotas [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/rs/pelotas.html>

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. *Int J Epidemiol*. 2018 Aug 1;47(4):1048-1048h.

21. World Health Organization. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo, Norway; 2019 Dec. 247p.

22. Shrier I, Platt RW. Reducing bias through directed acyclic graphs. *BMC Med Res Methodology*. 2008; 8:70.

23. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med* 2015;34:3661–79.

24. Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health*. 2013;10 (Suppl 1):S2.

25. Manual de gestação de alto risco [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

26. Ortqvist AK, Lundholm C, Kieler H, et al. Antibiotics in fetal and early life and subsequent childhood asthma: Nationwide population based study with sibling analysis. *BMJ*. 2014;349:g6979.

27. Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, Bonnelykke K, Bisgaard H. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *J Pediatr*. 2013;162(4):832–838.e3

28. Ramasethu J, Kawakita T. Antibiotic stewardship in perinatal and neonatal care. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017 Oct 1;22(5):278–83.

29. Schober P, Bossers SM, Schwarte LA. Statistical Significance Versus Clinical Importance of Observed Effect Sizes: What Do P Values and Confidence Intervals Really Represent? *Anesth Analg*. 2018 Mar;126(3):1068-1072.

30. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, Murch S, Sankar MJ, Walker N, Rollins NC. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *The Lancet*. 2016 Jan 30;387(10017):475-490.

31. Miliku K, Azad MB. Breastfeeding and developmental origins of asthma: current evidence, possible mechanisms and future research priorities. *Nutrients*. 2018 Jul 30; 10(8):995.

32. Azad MB, Konya T, Persaud RR, Guttman DS, Chari RS, Field CJ, Sears MR, Mandhane PJ, Turvey SE, Subbarao P, Becker AB, Scott JA, Kozyrskyj AL. Impact of

maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *Int J Obstet Gynaecol.* 2015 Sep 28; 123(6):983-993.

33. van Wattum JJ, Leferink T, Wilffert B, ter Horst PGJ. Antibiotics and lactation: An overview of relative infant doses and a systematic assessment of clinical studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;124:5-17.

34. Jankauskaite L, Oostenbrink R. Childhood lower respiratory tract infections: more evidence to do less. *Lancet.* 2021 Oct 16; 398: 1383–1384.

35. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989 Nov 18;299(6710):1259-60.

36. Duong QA, Pittet LF, Curtis N, Zimmermann P. Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: A systematic review and meta-analysis, *Journal of Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.01.005>

37. Rogawski ET, Platts-Mills JA, Seidman JC, John S, Mahfuz M, Manjeswori U, Shrestha SK, Soofi SB, Yori PP, Mduma E, Svensen E, Ahmed T, Lima AAM, Bhutta ZA, Kosek MN, Lang DR, Gottlieb M, Zaidi AKM, Kang G, Bessong PO, Houpt ER, Guerrant RL. Use of antibiotics in children younger than two years in eight countries: a prospective cohort study. *Bull World Health Organ.* 2017 Jan 1; 95:49–61.

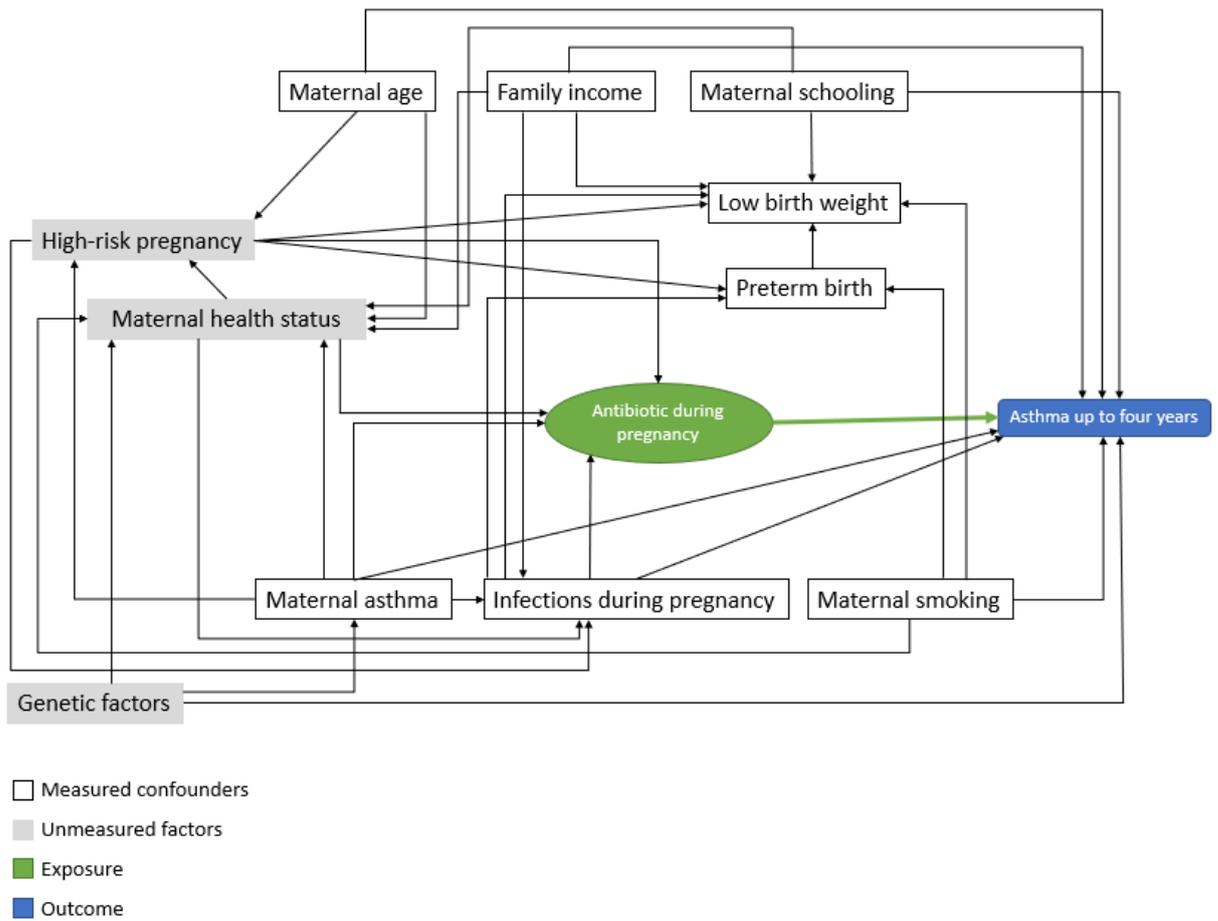


Figure 1. Directed Acyclic Graph showing the relationship between measured and unmeasured variables related to antibiotic use during pregnancy and asthma up to four years of age.

Table 1. Descriptive and comparative analysis between the whole cohort and analytical sample. Pelotas Birth Cohort study, 2015.

Variables	Whole cohort (N=4275)			Analytical sample (N=3942)			p-value ^a
	N	%	95% CI	N	%	95% CI	
Family income (minimum wages)							
<=1	538	12.6	11.6-13.6	480	12.2	11.1-13.2	0.84
1.1-3.0	2014	47.1	45.6-48.6	1870	47.5	45.9-49.0	0.83
3.1-6.0	1127	26.4	25.0-27.7	1054	26.7	25.3-28.1	0.84
6.1-10.0	324	7.6	6.8-8.4	296	7.5	6.7-8.3	0.97
<10.0	270	6.3	5.6-7.0	240	6.1	5.4-6.8	0.91
Maternal schooling (year of study)							
0 to 4	391	9.2	8.3-10.0	330	8.4	7.5-9.3	0.71
5 to 8	1095	25.6	24.3-26.9	1020	25.6	24.5-27.2	0.89
9 to 11	1458	34.1	32.7-35.5	1380	35.0	33.5-36.5	0.61
>=12	1330	31.1	29.7-32.5	1211	30.7	29.3-32.2	0.83
Maternal age (years)							
<20	623	14.6	13.5-15.6	572	14.5	13.4-15.6	0.97
20-34	3018	70.6	69.2-71.9	2792	70.8	69.4-72.2	0.84
>=35	633	14.8	13.7-15.9	577	14.6	13.5-15.7	0.93
Maternal asthma							
Yes	898	21.0	19.8-22.2	833	21.1	19.9-22.4	0.95
Infections during pregnancy							
Yes	2145	50.2	48.7-51.7	2008	50.9	49.3-52.4	0.62
Smoking during pregnancy							
Yes	705	16.5	15.4-17.6	627	15.9	14.8-17.1	0.77
Low birth weight							
Yes	428	10.0	9.2-10.9	374	9.5	8.6-10.4	0.79
Preterm birth							
Yes	663	15.5	14.14-16.6	573	14.5	13.4-15.6	0.63
Mode of delivery							
Normal	1489	34.8	33.4-36.2	1377	34.9	33.4-36.4	0.11
Cesarean	2785	65.2	63.7-66.5	2564	65.1	63.5-66.5	0.93
Exclusive breastfeeding up to 3 months							
Yes	1834	44.7	43.2-46.2	1744	45.1	43.5-46.6	0.83
Lower respiratory tract infections up to 48 months							
Yes	1328	31.0	29.6-32.4	1290	32.7	31.2-34.2	0.36
Postnatal antibiotic exposure up to 48 months							
Yes	1104	25.8	24.5-27.1	1063	26.9	25.6-28.3	0.54
Asthma diagnoses in children up to 48 months							
Yes	422	10.5	9.6-11.5	418	10.6	9.7-11.6	0.98

^aChi-squared test for differences between sample proportions.
95% CI: 95% Confidence intervals

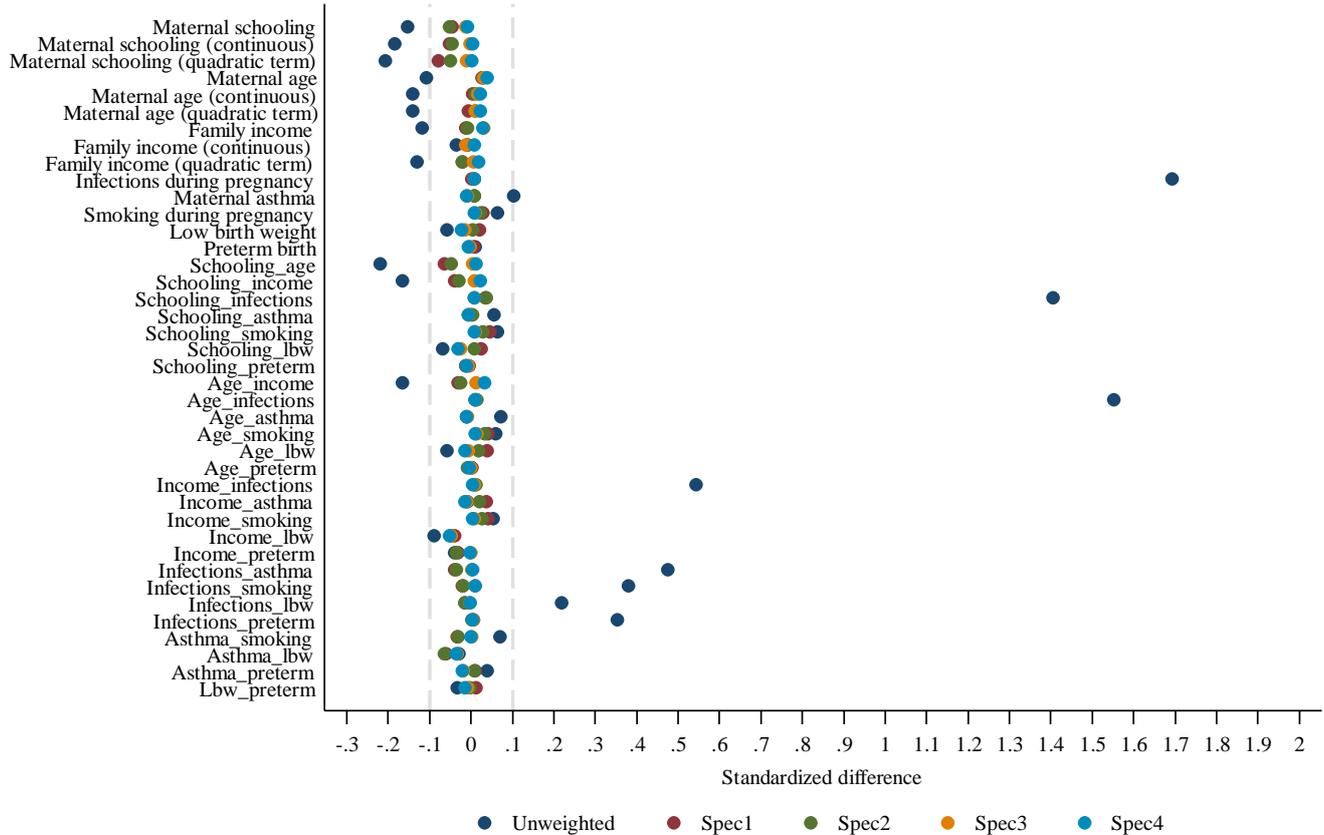


Figure 2. Standardized mean differences between exposed and unexposed to antibiotics during pregnancy, according to measured confounding factors and interaction terms for the unweighted sample, first (Spec1), second (Spec2), third (Spec3) and fourth (Spec4) propensity score specifications.

* Spec1: only first order terms; Spec2: first order terms and quadratic terms of continuous variables (family income, maternal schooling, and maternal age); Spec3: first order terms and all pair-wise interaction terms; Spec4: all terms in the second and third specifications.

* The underline indicates an interaction term between two variables.

* Schooling (maternal schooling); Age (maternal age); Income (family income); Infections (infections during pregnancy); Asthma (maternal asthma); Smoking (maternal smoking during pregnancy); Lbw (low birth weight); Preterm (preterm birth). Pelotas Birth Cohort study, 2015.

Table 2. Logistic Regression between antibiotic use during pregnancy and asthma diagnosis up to four years of age, according to propensity score specifications. Pelotas Birth Cohort study, 2015.

Specification ^a	Adjusted			Double adjustment		
	N=3933			N=3933		
	OR	95% IC	<i>p</i> -value	OR	95% IC	<i>p</i> -value
1	1.18	0.89-1.56	0.20	1.18	0.90-1.55	0.20
2	1.22	0.92-1.62	0.15	1.22	0.93-1.62	0.14
3	1.21	0.91-1.62	0.18	1.22	0.92-1.63	0.16
4	1.23	0.92-1.64	0.16	1.24	0.93-1.65	0.14

^a Propensity score specifications: 1) only main effect variables (family income, maternal schooling, maternal age, infections during pregnancy, maternal asthma, maternal smoking during pregnancy, low birth weight and preterm birth); 2) main effect variables with quadratic terms of continuous variables (family income, maternal schooling and maternal age); 3) interaction terms between all pair of covariates and main effect variables; 4) all terms included in second and third specifications. OR: Odds ratio; 95% CI: 95% Confidence intervals.

Table 3. Effect of antibiotic use during pregnancy on asthma development up to four years of age, according to effect modifiers. Pelotas Birth Cohort study, 2015.

Specification	Mode of delivery							Interaction <i>p</i> -value ^a	Exclusive breastfeeding up to three months						Interaction <i>p</i> -value ^a
	Cesarean			Normal			Yes			No					
	OR	95% CI	<i>p</i> -value	OR	95% CI	<i>p</i> -value	OR		95% CI	<i>p</i> -value	OR	95% CI	<i>p</i> -value		
1	1.35	0.97-1.91	0.08	0.94	0.60-1.50	0.82	0.22	1.44	0.94-2.21	0.09	1.01	0.70-1.44	0.95	0.21	
2	1.36	0.97-1.92	0.07	1.03	0.63-1.60	0.88	0.36	1.56	1.00-2.43	0.05	0.99	0.70-1.42	0.99	0.12	
3	1.34	0.93-1.92	0.10	1.04	0.66-1.65	0.85	0.39	1.67	1.04-2.68	0.03	0.97	0.68-1.38	0.89	0.05	
4	1.34	0.93-1.92	0.11	1.06	0.67-1.68	0.11	0.43	1.65	1.01-2.68	0.04	0.92	0.65-1.30	0.64	0.05	

Specification	Child postnatal antibiotic use							Interaction <i>p</i> -value ^a	Child lower respiratory tract infections						Interaction <i>p</i> -value ^a
	Yes			No			Yes			No					
	OR	95% CI	<i>p</i> -value	OR	95% CI	<i>p</i> -value	OR		95% CI	<i>p</i> -value	OR	95% CI	<i>p</i> -value		
1	0.82	0.52-1.29	0.41	1.42	1.00-2.01	0.04	0.05	1.04	0.73-1.48	0.80	1.73	1.03-2.90	0.03	0.11	
2	0.83	0.53-1.31	0.43	1.50	1.05-2.14	0.02	0.04	1.08	0.75-1.54	0.66	1.76	1.05-2.96	0.03	0.12	
3	0.85	0.54-1.31	0.46	1.50	1.03-2.18	0.03	0.05	1.08	0.75-1.54	0.67	1.78	1.04-3.05	0.03	0.12	
4	0.86	0.55-1.33	0.5	1.52	1.03-2.24	0.03	0.05	1.04	0.72-1.49	0.81	1.63	0.93-2.84	0.08	0.18	

Propensity score specifications: 1) only main effect variables (family income, maternal schooling, maternal age, infections during pregnancy, maternal asthma, maternal smoking during pregnancy, low birth weight and preterm birth); 2) main effect variables with quadratic terms of continuous variables (family income, maternal schooling and maternal age); 3) interaction terms between all pair of covariates and main effect variables; 4) all terms included in second and third specifications.

OR: Odds ratio; 95% CI: 95% Confidence intervals.

^aInteraction test *p*-value (cut-point < 0.05)

Supplementary Material

Supplementary Table 1. Standardized differences of all covariates and interaction terms, according to propensity score specifications.

Variable	Specification				unweight*
	1	2	3	4	
Maternal schooling - politomic	-0.045	-0.053	-0.013	-0.009	-0.153
Maternal schooling – continuous	-0.052	-0.045	-0.003	0.004	-0.184
Maternal schooling – quadratic	-0.078	-0.049	-0.011	0.001	-0.208
Maternal age - politomic	0.026	0.028	0.031	0.039	-0.107
Maternal age – continuous	0.004	0.009	0.017	0.023	-0.140
Maternal age - quadratic	-0.007	0.009	0.011	0.023	-0.141
Family income - quintiles	-0.013	-0.008	0.031	0.029	-0.119
Family income - continuous	-0.009	-0.008	-0.012	0.007	-0.036
Family income - quadratic	-0.021	-0.022	0.006	0.018	-0.131
Infections during pregnancy - dichotomic	0.001	0.007	0.008	0.007	1,692
Maternal asthma - dichotomic	0.007	0.008	-0.009	-0.010	0.102
Smoking during pregnancy - dichotomic	0.028	0.022	0.011	0.007	0.064
Low birth weight - dichotomic	0.021	0.003	-0.015	-0.023	-0.058
Preterm birth - dichotomic	0.006	-0.004	-0.002	-0.006	0.009
(Maternal schooling) x (Maternal age)	-0.065	-0.048	0.003	0.012	-0.219
(Maternal schooling) x (Family income)	-0.039	-0.029	0.007	0.022	-0.165
(Maternal schooling) x (Infections during pregnancy)	0.034	0.037	0.007	0.008	1,405
(Maternal schooling) x (Maternal asthma)	0.000	0.004	-0.007	-0.007	0.055
(Maternal schooling) x (Smoking during pregnancy)	0.045	0.029	0.010	0.007	0.064
(Maternal schooling) x (Low birth weight)	0.025	0.008	-0.026	-0.032	-0.069
(Maternal schooling) x (Preterm birth)	-0.004	-0.013	-0.007	-0.010	-0.012
(Maternal age) x (Family income)	-0.031	-0.025	0.013	0.032	-0.165
(Maternal age) x (Infections during pregnancy)	0.010	0.014	0.011	0.011	1,552
(Maternal age) x (Maternal asthma)	-0.010	-0.010	-0.008	-0.010	0.073
(Maternal age) x (Smoking during pregnancy)	0.041	0.032	0.015	0.011	0.060
(Maternal age) x (Low birth weight)	0.038	0.019	-0.006	-0.014	-0.059
(Maternal age) x (Preterm birth)	0.001	-0.008	-0.000	-0.004	0.001
(Family income) x (Infections during pregnancy)	0.010	0.012	0.008	0.004	0.543
(Family income) x (Maternal asthma)	0.036	0.021	-0.011	-0.014	-0.008
(Family income) x (Smoking during pregnancy)	0.040	0.027	0.007	0.004	0.053
(Family income) x (Low birth weight)	-0.039	-0.048	-0.048	-0.052	-0.089
(Family income) x (Preterm birth)	-0.032	-0.036	-0.001	-0.002	-0.039
(Infections during pregnancy) x (Maternal asthma)	-0.039	-0.036	0.002	0.003	0.476
(Infections during pregnancy) x (Smoking during pregnancy)	-0.020	-0.018	0.010	0.009	0.380
(Infections during pregnancy) x (Low birth weight)	-0.015	-0.015	-0.002	-0.003	0.218
(Infections during pregnancy) x (Preterm birth)	0.005	0.002	0.005	0.003	0.354
(Maternal asthma) x (Smoking during pregnancy)	-0.033	-0.031	0.001	0.000	0.070
(Maternal asthma) x (Low birth weight)	-0.060	-0.065	-0.034	-0.036	-0.029
(Maternal asthma) x (Preterm birth)	0.011	0.007	-0.019	-0.020	0.038
(Low birth weight) x (Preterm birth)	0.012	-0.002	-0.008	-0.015	-0.034

*Unweighted sample

Supplementary Table 2. Distribution of inverse probability of treatment weights for each propensity score specification.

Parameter	Model specification			
	1	2	3	4
Mean	2.09	2.09	2.07	2.07
Median	1.30	1.28	1.27	1.27
SD	2.08	2.10	2.11	2.14
IQR	0.26	0.29	0.32	0.31
Minimum	1.07	1.04	1.00	1.00
P90%	4.07	4.28	4.27	4.35
P95%	8.15	7.94	6.97	6.83
P99%	9.97	10.42	10.84	10.79
Maximum	13.80	20.24	21.90	26.18

SD: Standard d

5. Considerações finais

Os resultados desta tese contribuíram para ampliar o conhecimento sobre o uso de antibacterianos na gestação de forma global, no contexto de uma política de controle em um país de média-alta renda, e a investigação como possível fator de risco. As diferenças nas prevalências encontradas na literatura sugerem uma influência da origem dos dados utilizados, bem como a necessidade de fomentar novas evidências sobre o tema, principalmente em países de baixa e média renda. Ressalta-se que, ao comparar estudos de utilização de medicamentos, como antibacterianos, em diferentes países, a organização do sistema de saúde não pode ser desconsiderada, assim como a disponibilidade e acessibilidade dos dados sobre antibacterianos.

Não obstante, os resultados do segundo artigo permitiram conhecer o perfil das mulheres que fizeram uso de antibacterianos durante a gestação em duas coortes distintas com grande robustez metodológica. Evidenciou-se a possível desigualdade no acesso aos antibacterianos nas gestantes de menor nível socioeconômico, entre as mulheres que relataram infecção na gestação. O menor uso de antibacterianos pelas gestantes de 2015 ocorreu entre aquelas que fizeram menos consultas pré-natais, o que sugere um prejuízo às gestantes mais pobres e que têm menor acesso a consultas, ou uma evidência favorável à política de regulamentação. As reduções encontradas no uso

desses medicamentos, entre 2004 e 2015, podem ser indicativos do efeito da RDC nº 20/ 2011.

Por fim, investigou-se o possível risco do uso de antibacterianos na gestação no desenvolvimento de asma nas crianças, no contexto de uma coorte de nascimentos em um país de média-alta renda, onde a frequência da exposição é maior quando comparado aos países de alta renda. A utilização de DAG e escore de propensão, com disponibilidade de quatro especificações diferentes, permitiu uma abordagem da relação de causalidade, além do caráter exploratório dos modificadores de efeito. Esse resultado reforça o corpo de evidências, até o momento inconsistentes, sobre o uso de antibacterianos na gestação como fator de risco para desfechos em saúde.

6. Nota à imprensa

Estudo aponta redução no uso de antibacterianos por gestantes após regulamentação

Impacto da política de controle dos antibacterianos tem resultados variáveis entre estratos socioeconômicos e de acordo com a quantidade de consultas pré-natais

Um estudo realizado pela Universidade Federal de Pelotas revelou que o uso de antibacterianos por gestantes teve uma redução significativa após a implementação da lei que proíbe a comercialização desses medicamentos sem receita médica. Os resultados mostram que houve uma diminuição de 2,7 pontos percentuais no número de mulheres que fizeram uso de antibacterianos durante a gestação, entre as coortes de nascimentos de Pelotas dos anos de 2004 e 2015. Além disso, a proporção de medicamentos antibacterianos em relação ao total de medicamentos utilizados pelas gestantes caiu de 20,6% para 12,6% no mesmo período.

“A prevalência reduzida no uso de antibacterianos reflete provavelmente o progresso alcançado com a política de regulamentação desses medicamentos”, afirma Fernando Guimarães, autor do estudo desenvolvido em trabalho de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, sob orientação da farmacêutica e docente do programa Andréa Dâmaso.

No entanto, o estudo também revela que a diminuição no uso de antibacterianos afetou especialmente as gestantes mais pobres e aquelas que realizaram menos consultas pré-natais. Entre as gestantes que relataram ter tido alguma infecção durante a gestação, a queda no uso de antibacterianos foi maior no grupo de menor renda, chegando a quase dez pontos percentuais de diferença entre as coortes de 2004 e 2015.

De acordo com os dados, as infecções do trato urinário foram as mais comuns durante a gestação, afetando 37% das gestantes em 2004 e 45% em 2015. A falta de tratamento adequado para essas infecções pode levar a complicações gestacionais graves, como pielonefrite aguda, parto prematuro, aborto e septicemia. Portanto, é preocupante observar que, em 2015, apesar do aumento no número de infecções relatadas pelas gestantes, houve uma diminuição no uso de antibacterianos em comparação com 2004.

Os pesquisadores ressaltam que a regulamentação trouxe benefícios ao reduzir o uso indiscriminado de antibacterianos, mas também gerou dificuldades de acesso a esses medicamentos, especialmente para as gestantes em situação de vulnerabilidade social e com menor acesso à assistência médica. "Apesar dos avanços, é importante destacar que a regulamentação pode ter dificultado o acesso a antibacterianos entre as gestantes mais pobres, que geralmente realizam menos consultas pré-natais. Nosso estudo aponta tanto para um indicativo de sucesso da política de regulamentação quanto para evidências de prejuízo às mulheres em situação de vulnerabilidade", explica Guimarães.

O estudo também investigou a possível associação entre o uso de antibacterianos pela mãe durante a gravidez e o desenvolvimento de asma na infância. No entanto, os resultados não apresentaram evidências conclusivas nessa relação. Embora não tenha sido possível estabelecer uma conexão definitiva entre o uso de antibacterianos na gravidez e a asma infantil, os pesquisadores identificaram indícios de maior risco de desenvolvimento de asma até os quatro anos de idade em um subgrupo de crianças que não receberam antibacterianos no período pós-natal, mas cujas mães fizeram uso desses medicamentos durante a gestação. Essa relação sugere a existência da "hipótese da higiene", segundo a qual crianças não expostas a antibacterianos podem ter uma suscetibilidade aumentada ao desenvolvimento de asma e outras doenças alérgicas.

O estudo ressalta a importância de produzir dados sobre o uso de antibacterianos por gestantes em países de baixa e média renda, uma vez que a maior parte das informações disponíveis atualmente provém de países de alta renda. Além disso, ainda persistem dificuldades no acesso e disponibilidade de dados sobre o uso desses medicamentos na população em geral.

O trabalho desenvolvido pela Universidade Federal de Pelotas fornece insights valiosos sobre o uso de antibacterianos por gestantes e seus possíveis impactos na saúde materna e infantil. Garantir o acesso adequado a antibacterianos para mulheres que deles necessitam é fundamental para prevenir e tratar infecções durante a gestação, evitando complicações graves.

“É necessário um equilíbrio entre a regulamentação para evitar o uso indevido e a garantia de acesso apropriado a esses medicamentos, especialmente para as gestantes em situação de vulnerabilidade”, conclui o pesquisador.