

Uso de medicamentos por gestantes em seis cidades brasileiras

Drug use by pregnant women in six Brazilian cities

Sotero S Mengue^a, Eloir P Schenkel^b, Bruce B Duncan^a e Maria Inês Schmidt^a

^aFaculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

^bFaculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil

Descritores

Uso de medicamentos.# Gravidez.#
Cuidado pré-natal.#

Resumo

Objetivos

Descrever os medicamentos utilizados por gestantes que fizeram o pré-natal em serviços do SUS (Sistema Único de Saúde) em cidades brasileiras.

Métodos

Utilizando-se um questionário estruturado, foram entrevistadas 5.564 gestantes entre a 21^a e a 28^a semanas de gravidez, que se apresentaram para consulta em serviço de pré-natal do SUS em seis grandes cidades brasileiras. As perguntas foram agrupadas em “uso orientado” para dor, cólica, enjôo, tosse e outros e em “medicamento orientado” para vitamina, ferro e flúor. Foi adotada a classificação de risco do FDA (*Food and Drug Administration*), entre 1991 e 1995.

Resultados

Do total de 5.564, 4.614 (83,8%) das gestantes usaram pelo menos um medicamento durante a gestação, somando 9.556 medicamentos. Os medicamentos mais utilizados foram as vitaminas associadas a antianêmicos (33,5%), os medicamentos que atuam sobre o aparelho digestivo (31,3%), os analgésicos/antiinflamatórios (22,2%), os antianêmicos (19,8%) e os antimicrobianos (11,1%). Quanto à classificação de risco para a gestação, 3.243 (34,0%) foram incluídos na categoria A, 1.923 (22,6%) na categoria B, 3.798 (39,7%) na categoria C, 289 (3,0%) na categoria D e 55 (0,6%) na categoria X.

Conclusões

Foram observadas grandes variações quanto ao uso de medicamentos, principalmente antianêmicos e vitaminas associadas a antianêmicos, entre as várias cidades estudadas, mostrando a ausência de um padrão nacional quanto ao uso desses medicamentos na gestação. Para uma proporção de 12,9% dos medicamentos utilizados, não foi localizada qualquer informação na literatura sobre a segurança para o uso durante a gestação. Essa proporção, somada aos 26,9% dos medicamentos classificados no grupo “C”, mostra que 40% do uso de medicamentos na gestação são feitos sem bases definidas de segurança. Entretanto, medicamentos claramente contra-indicados durante a gestação corresponderam a apenas 3% dos 9.956 medicamentos utilizados.

Correspondência para/Correspondence to:
Sotero S. Mengue
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia
Faculdade de Medicina da UFRGS
Rua Ramiro Barcelos, 2600/418
90035-003 Porto Alegre, RS, Brasil
E-mail: sotero@ufrgs.br

Baseado em tese apresentada junto ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1997.
Recebido em 24/1/2001. Reapresentado em 3/8/2001. Aprovado em 8/8/2001.

Keywords

Drug utilization.# Pregnancy.#
Prenatal care.#

Abstract

Objective

To describe drugs used during pregnancy by women attending prenatal clinics of the national public health system (SUS) in Brazilian cities.

Methods

Using a structured questionnaire, 5,564 pregnant women between the week 21 to 28 who attended prenatal visits of the SUS in six Brazilian cities were interviewed. The interview questions were grouped in "guided use" to cover pain, cramps, nausea, cough, and others, and "guided medicine" to cover vitamins, iron, and fluoride. The Food and Drug Administration gestational risk classification (1991-1995) was applied.

Results

Of a total of 5,564 women, 4,614 (83.8%) used at least one drug during pregnancy, with a total of 9,556 drugs used. The drugs most frequently used were vitamins associated with anti-anemics (33.5%), gastrointestinal drugs (31.3%), analgesics and anti-inflammatory drugs (22.2%), anti-anemics (19.8%), and antibiotics (11.1%). Regarding gestational risk, 3,243 drugs used (34%) belonged to category A risk, 1,923 (22.6%) to category B, 3,798 (39.7%) to category C, 289 (3.0%) to category D, and 55 (0.6%) to category X.

Conclusions

A large variation in drug use across the cities was observed, especially for anti-anemics and vitamins associated with anti-anemics, revealing the lack of a national consensus regarding the use of these drugs during pregnancy. There was no literature data about safety during pregnancy for 12.9% of the drugs used. This percentage, plus the 26.9% of category C drugs, shows that 40% of the drugs used during pregnancy do not belong to the approved safety categories. However, only 3% of the 9,556 drugs used were clearly contraindicated during pregnancy.

INTRODUÇÃO

O acidente com a talidomida criou uma grande preocupação quanto à segurança dos medicamentos utilizados durante a gravidez. A partir desse fenômeno, foram exigidos estudos que garantissem a segurança dos medicamentos para uso durante a gestação. No entanto, as limitações dos testes em animais e dos ensaios clínicos foram bem caracterizadas por Peters,¹¹ ao afirmar que, à exceção dos andrógenos, de algumas drogas antimetabólicas, do valproato de sódio e dos derivados da vitamina A, todas as substâncias teratogênicas foram identificadas antes em humanos do que em animais. Considerando o grande número de medicamentos lançados no mercado nos últimos 40 anos, poucas substâncias têm sido consideradas teratogênicas. Entretanto, outros riscos para a gestante e para o feto têm tornado constante a preocupação com o uso de medicamentos, não apenas no período periconcepcional mas durante toda a gravidez.

Os estudos sobre o uso de medicamentos na gestação realizados em vários países mostram variações expressivas principalmente quanto a algumas intervenções consideradas de rotina durante a gestação, como o uso de sais de ferro.^{2,5} Dessa forma, estudos epidemiológicos se recobrem de especial interesse à medida que podem descrever uma parte dos cuidados e riscos

aos quais estão expostas as gestantes. Com essa preocupação, o presente trabalho objetiva descrever os medicamentos utilizados por gestantes que fizeram o pré-natal em serviços do SUS em cidades brasileiras.

MÉTODOS

A amostra foi composta por 5.564 mulheres com 20 anos ou mais de idade, que se encontravam entre a 21^a e a 28^a semanas de gravidez e que se apresentaram para consulta em serviço de pré-natal do SUS, entre 1991 e 1995. As cidades estudadas foram: Porto Alegre (1.110 gestantes), São Paulo (1.236), Rio de Janeiro (557), Salvador (985), Fortaleza (1.173) e Manaus (503) – participantes do Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional. Outras informações sobre a amostra estão publicadas por Reichelt.¹⁵

Nas entrevistas realizadas, foi utilizada uma pergunta *uso-orientada* para dor, cólica, enjôo, vômito, tosse, corrimento e infecção, seguida de uma opção aberta para outros usos e de uma pergunta *medicamento-orientada* para vitaminas, ferro e flúor.

As perguntas formuladas foram: "A sra. usou algum remédio nesta gravidez para... dor ou cólica, enjôo ou vômito, tosse, corrimento, infecção e outros motivos?" e "A sra. está tomando vitaminas, ferro ou flúor durante esta gravidez?"

A classificação de risco dos medicamentos para uso na gestação foi estabelecida segundo os critérios propostos pela agência norte-americana FDA (*Food and Drug Administration*).^{*} Alguns fármacos sem referência na literatura sobre a segurança de uso na gestação foram categorizados por analogia química ou farmacológica. Assim, os benzodiazepínicos foram incluídos na categoria D, os estrógenos incluídos na categoria X, e as vitaminas, elementos minerais e sais de ferro foram incluídos na categoria A.

A classificação de cada um dos medicamentos foi obtida pela consulta a Briggs³ e *Physicians Desk Reference*.¹² Para medicamentos não descritos nessas duas referências, foi realizada uma busca na literatura a fim de se obter uma classificação do risco para uso durante a gestação. Ao final, seguindo o procedimento de Briggs,³ os medicamentos para os quais não se obteve qualquer informação foram incluídos na categoria C.

As especialidades constituídas de associações de dois ou mais fármacos foram classificadas segundo o maior risco apresentado por seus componentes.

RESULTADOS

Uso de medicamentos por grupo terapêutico

Das 5.564 gestantes entrevistadas, 4.614 (82,9%) declararam haver utilizado pelo menos um medicamento durante a gravidez. Entre as 9.556 citações de uso, 8.928 (93,4%) corresponderam a medicamentos compostos por substâncias isoladas, monocomponentes ou em associação. Fitoterápicos propriamente ditos somaram 55 casos (0,6%). Produtos compostos por matéria-prima de origem ve-

getal associada a substâncias isoladas responderam por 91 casos (1,0%). Declarações de uso de chás foram classificadas como chás caseiros e somaram 116 casos (1,2%). Outros produtos somaram 366 casos (3,9%). Do total de medicamentos utilizados, 49,5% eram associações de dois ou mais fármacos, sendo que produtos fitoterápicos e chás de uma única planta foram considerados monocomponentes.

Dos medicamentos citados, 54% originaram-se em resposta à questão *uso-orientada*, 32% em resposta à questão *medicamento-orientada*, e 14%, às questões abertas para outros usos. Dos medicamentos contendo sais de ferro e vitaminas, 94% tiveram sua origem na questão *medicamento-orientada*, isto é, apenas 6% desses medicamentos foram citados na opção aberta da pergunta sobre uso de medicamento durante a gestação atual.

Os medicamentos utilizados por um maior número de gestantes foram as associações de vitaminas e antianêmicos, seguidos dos que atuam sobre o aparelho digestivo e dos analgésicos/antiinflamatórios (Tabela 1). Quando considerado em conjunto, o uso de antianêmicos e vitaminas foi feito por 57,2% das gestantes e corresponderam a 34,5% de todos os medicamentos utilizados. Medicamentos contendo ácido fólicon – monocomponente ou em associação – foram utilizados por 16% das gestantes.

Medicamentos com ação sobre o aparelho digestivo foram utilizados por 31,3% das gestantes e corresponderam a 23,0% dos utilizados. Os grupos mais comuns dentro dessa classe foram os antieméticos (965 casos, correspondendo a 44% dos medicamentos dessa classe), antiespasmódicos (950 casos, 43%) e antiácidos (192 casos, 8,8%).

Tabela 1 - Frequência de medicamentos utilizados e de gestantes que utilizaram pelo menos um medicamento em cada um dos grupos*.

Grupos	Gestantes		Medicamentos	
	N	%	N	%
Vitaminas e/ou antianêmicos	3.178	57,2	3.298	34,5
Vitaminas associadas a antianêmicos	1.867	33,6	1.920	20,1
Vitaminas e sais minerais	212	3,8	239	2,5
Antianêmicos	1.099	19,8	1.139	11,9
Medicamentos com ação sobre o aparelho digestivo	1.741	31,3	2.194	23,0
Analgésicos/antiinflamatórios	1.235	22,2	1.393	14,6
Antimicrobianos	620	11,1	663	6,9
Medicamentos com ação sobre pele e mucosas	439	7,9	446	4,7
Antiparasitários	353	6,3	361	3,8
Medicamentos com ação sobre o aparelho respiratório	299	5,4	337	3,5
Medicamentos com ação sobre o aparelho cardiovascular	141	2,5	174	1,8
Hormônios e análogos	83	1,5	96	1,0
Hipnóticos/Sedativos/Antipsicóticos	35	0,6	35	0,4
Outros	245	4,4	283	3,0
Não identificados	240	4,3	276	2,9
Total	5.564	83,8	9.556	100,0

*As colunas "gestantes" mostram a proporção de gestantes que fizeram uso daquele grupo de medicamentos, enquanto que a coluna "medicamentos" mostra a proporção daquela classe de medicamentos em relação a todos os medicamentos utilizados.

*Categoria de risco proposta pela "Food and Drug Administration".

Os analgésicos/antiinflamatórios foram utilizados por 22,2% das gestantes, correspondendo a 14,6% dos medicamentos utilizados. Dentre estes, foram mais frequentes as especialidades contendo como fármaco principal a dipirona (595 casos, correspondendo a 43% dos fármacos desse grupo), o ácido acetilsalicílico (462 casos, 33%) e o paracetamol (255 casos, 18,3%). A dipirona isolada ou em associação foi utilizada por 11,5% das gestantes e esteve presente em 7,1% de todos os medicamentos utilizados.

Os antimicrobianos foram utilizados por 11,1% das gestantes e corresponderam a 6,9% dos medicamentos utilizados. Os grupos mais comuns foram as penicilinas (263 casos, 40%), as tetraciclina (199 casos, 30%) e as sulfonamidas associadas à trimetoprima (76 casos, 11%).

Foram utilizados, em sua maioria, medicamentos que atuam sobre pele e mucosas para o tratamento de corrimento vaginal, sendo mais utilizados os antifúngicos nistatina e miconazol.

Os antiparasitários foram utilizados por 6,3% das gestantes e corresponderam a 3,8% dos medicamentos utilizados. Dentro dessa classe, foram mais comuns os antiprotozoários, predominando metronidazol.

Medicamentos com ação sobre o aparelho respiratório foram utilizados por 5,4% das gestantes, correspondendo a 3,5% dos utilizados. Os grupos mais comuns foram os broncodilatadores/antiasmáticos, expectorantes/fluidificantes/mucolíticos.

O uso de antianêmicos, vitaminas e associações de antianêmicos e vitaminas mostrou comportamento diferente em cada uma das cidades. Em São Paulo, a frequência de uso de vitaminas associadas a

antianêmicos foi a maior entre as cidades estudadas (75,2%), sendo maior do que o dobro observado em Salvador (33,9%) e 15 vezes superior à frequência observada em Porto Alegre (4,9%). Entretanto, o uso de antianêmicos foi maior em Fortaleza, que, por sua vez, foi a quinta cidade na frequência de uso de vitaminas associadas a antianêmicos (Figura).

Uso de medicamentos segundo a classificação de risco

Dos 9.556 produtos utilizados, 3.253 (34,0%) foram incluídos na categoria A, 2.161 (22,6%) na categoria B, 3.798 (39,7%) na categoria C, 289 (3,0%) na categoria D e 55 (0,6%) na categoria X (Tabela 2).

Os medicamentos para os quais não foi encontrada qualquer informação sobre a segurança na gestação foram incluídos na categoria C, conforme o procedimento adotado por Briggs.³ Esses casos somaram 1.232 medicamentos, equivalentes a 35,4% dos medicamentos incluídos na categoria C. O procedimento adotado para a classificação tomou como base as informações sobre as substâncias isoladas, gerando uma classificação para as associações.

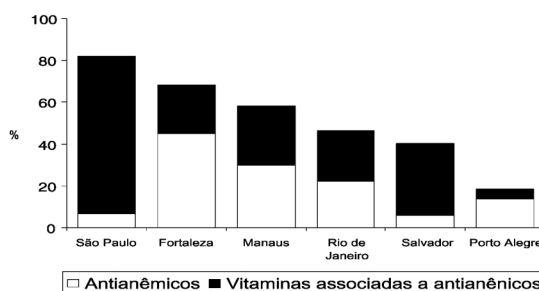


Figura - Distribuição de frequências de uso de antianêmicos e associação de antianêmicos e vitaminas nas cidades de realização do Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional.

Tabela 2 - Frequência de uso de medicamentos, segundo grupo e categorias de risco para a gestação.

Medicamentos	Categoria de risco*										Total	%
	A		B		C		D		X			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Vitaminas e antianêmicos	3.242	98,3	2	0,1	54	1,6	-	-	-	-	3.298	34,5
Medicamentos c/ ação sobre o aparelho digestivo	-	-	1.015	46,3	1.179	53,7	-	-	-	-	2.194	23,0
Analgésicos/antiinflamatórios	-	-	269	19,3	1.124	80,7	-	-	-	-	1.393	14,6
Antimicrobianos	-	-	347	52,3	113	17,0	199	30,0	4	0,6	663	6,9
Medicamentos c/ ação sobre pele e mucosas	-	-	271	60,8	175	39,2	-	-	-	-	446	4,7
Antiparasitários	-	-	134	37,1	227	62,9	-	-	-	-	361	3,8
Medicamentos c/ ação sobre o aparelho respiratório	-	-	37	11,0	278	82,5	22	6,5	-	-	337	3,5
Medicamentos c/ ação sobre o aparelho cardiovascular	-	-	81	46,6	80	46,0	13	7,5	-	-	174	1,8
Hormônios	11	11,5	2	2,1	30	31,3	13	13,5	40	41,7	96	1,0
Hipnóticos, sedativos e antipsicóticos	-	-	-	-	21	60,0	14	40,0	-	-	35	0,4
Outros	-	-	3	1,1	241	85,2	28	9,9	11	3,9	283	3,0
Não identificados	-	-	-	-	276	100	-	-	-	-	276	2,9
Total	3.253	34,0	2.161	22,6	3.798	39,7	289	3,0	55	0,6	9.556	100,0

*Categoria de risco proposta pela "Food and Drug Administration".

A - Estudos de controles em mulheres não demonstraram risco para o feto.

B - Pesquisas em reprodução animal não demonstraram risco fetal, mas não há estudos controlados em mulheres grávidas.

C - Estudos em animais revelaram efeitos adversos no feto, e não há pesquisas controladas em mulheres.

D - Há evidências de risco para o feto humano, mas os benefícios do uso na gestante podem justificar o uso.

X - Droga contra-indicada para mulheres que estão ou pretendem ficar grávidas.

Entretanto, na maioria dos casos, o risco das associações não foi testado. Caso fosse adotada a classificação C para as associações de medicamentos contendo substâncias com classificação isolada em A, B ou C, a proporção da categoria C passaria de 39,7% para 68,1%.

A categoria D foi composta por medicamentos contendo tetraciclina, sendo que 185 (93%) dos 199 medicamentos corresponderam a uma única especialidade farmacêutica contendo tetraciclina e anfotericina B, sob forma de creme vaginal. Na ausência de informações que mostrassem ser esses medicamentos, nessa forma farmacêutica, seguros para a gestação, a categoria de risco D foi mantida. Os medicamentos antimicrobianos incluídos na categoria de risco X (quatro casos) se referem a um creme vaginal contendo neomicina e clostebol. Os medicamentos que atuam sobre o aparelho respiratório, incluídos na categoria D (22 casos), referem-se a um xarope contendo iodeto de potássio (18 casos) e a medicamentos indicados para tosse e asma contendo benzodiazepínicos associados (quatro casos).

A atuação dos medicamentos sobre o aparelho cardiovascular, incluídos na categoria de risco D (13 casos), referem-se a diuréticos. Os 53 casos de medicamentos contendo hormônios alocados nas categorias de risco D ou X eram contraceptivos orais utilizados durante a gestação. Benzodiazepínicos foram utilizados em 32 casos, autacóides em dois, e antineoplásicos também em dois.

DISCUSSÃO

Deve ser levado em consideração que as entrevistas foram realizadas entre a 21ª e a 28ª semanas de gestação. Isto implicou a existência de um período de aproximadamente 16 semanas para o uso de medicamentos, o que poderia vir a alterar algumas características descritas no presente trabalho. Também, a grande maioria dos locais estudados eram serviços de pré-natal ligados a universidades, respondendo por 77% das gestantes estudadas. Assim, esses resultados têm limitações importantes e não necessariamente são representativos do uso de medicamentos pelas gestantes brasileiras atendidas nos serviços do SUS.

No presente estudo, foi observada uma frequência de uso de pelo menos um medicamento por 83,8% das gestantes. Quando desconsiderados antianêmicos e vitaminas, essa frequência foi de 61,7%. Os resultados na literatura apresentam variações que vão de 29,6%, na Índia,¹⁴ até 99,5%, na França.¹ O *Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy*⁴ (CGDUP) realizou um estudo em 22 países, utilizando uma

metodologia padronizada, e obteve resultados tão diversos quanto aqueles observados na literatura. O CGDUP considerou que as diferenças observadas seriam fruto das particularidades dos vários serviços de atenção à saúde, dos problemas de saúde pública enfrentados por cada nação e das culturas dos países envolvidos.

Nos estudos localizados, o uso de ferro e/ou vitaminas mostrou variações entre 59% e 100%.^{6,13} No estudo CGDUP, a comparação entre os resultados obtidos em 22 países mostrou que o uso de sais de ferro variou de 4% a 94%, e o uso de vitaminas, de 4% a 100%.⁴ Esses citados autores argumentam que tais diferenças seriam reflexo das características dos serviços de atenção à saúde, dos problemas de saúde pública e das diferenças culturais entre os locais estudados. O mesmo argumento desses autores poderia explicar as diferenças entre as cidades envolvidas no estudo. Entretanto, indo mais além, pode-se propor que o uso de medicamentos seria não apenas reflexo, mas faria parte dessas diferenças.

O uso de sais de ferro e vitaminas durante a gestação é uma intervenção de rotina. No entanto, vários autores admitem que as evidências que sustentam essa conduta são fracas, e os benefícios do tratamento não são claramente definidos.¹⁸ Alguns autores afirmam que a suplementação de ferro deveria ser restrita àquelas gestantes que, comprovadamente, apresentassem deficiência de ferro.⁷ Entretanto, Horn⁸ argumenta que os custos envolvidos no diagnóstico e no acompanhamento dessa avaliação seriam maiores que os custos da suplementação com sais de ferro. Apesar de o uso de ácido fólico durante a gestação ter seus benefícios estabelecidos, apenas 16% das gestantes utilizaram esse medicamento, na maioria dos casos por meio de preparações multivitamínicas para as quais a literatura não mostra evidências fortes de benefício.^{5,19}

No presente estudo, aproximadamente 1/4 das gestantes utilizou analgésicos, sendo a dipirona o mais freqüente (43%), seguido do ácido acetilsalicílico (33%) e do paracetamol (18%). Na literatura, o uso de analgésicos apresentou frequências que variaram de 18% até 76%.^{6,16} Prakash et al¹⁴ obtiveram frequências de 25% para o ácido acetilsalicílico e de 25% para o paracetamol; Rubin et al,¹⁶ de 6,6% para o ácido acetilsalicílico e de 40,3% para o paracetamol.

A literatura é clara ao afirmar que o paracetamol é o analgésico eleito para uso durante a gravidez e que há restrições específicas para a utilização de dipirona¹⁷ e ácido acetilsalicílico.³

Os antimicrobianos foram usados por 11,1% das gestantes, sendo que quase a metade destes foram medicamentos contendo tetraciclinas ou sulfonamidas associadas à trimetoprima. Embora a maioria dos antimicrobianos seja considerada de baixo risco para uso na gestação, alguns autores fazem restrições específicas para aminoglicosídeos,¹⁰ sulfonamidas, durante o final da gestação, e a trimetoprima. O uso de tetraciclinas é contra-indicado durante a gravidez, recebendo classificação de risco D.³

Além dos riscos aos quais está exposta uma fração das gestantes, existe uma elevada utilização de medicamentos para os quais não existem informações em relação à segurança de uso durante a gestação.

Os resultados do presente estudo mostram que, em cada dez medicamentos utilizados, incluindo

antianêmicos e vitaminas, um não tinha nenhuma informação na literatura sobre sua segurança de uso na gestação, e outros três estavam classificados como dependentes da relação risco-benefício. Assim, em torno de 40% dos medicamentos utilizados deveriam ter sua relação risco-benefício avaliada pelo clínico. Dependendo de qual critério fosse utilizado para essas classificações, essa decisão poderia envolver de 46% a 68% dos medicamentos utilizados, e praticamente na metade dessas situações não existe informação que permita tomar uma decisão com alguma base da literatura.

Por sua vez, os medicamentos para os quais existe informação de restrição ao uso durante a gravidez, ressaltando-se que as vitaminas fossem sempre utilizadas nas doses preconizadas, foram encontrados em apenas 3% dos 9.956 casos. Esses valores são próximos aos 4,4% observados na França por Berthier¹ e estão muito abaixo dos 59,3% relatados por Lacroix.⁹

REFERÊNCIAS

1. Berthier M, Bonneau D, Perault MC, Oriot D, Chabot F, Maillaudchaud MC et al. Medications exposure during pregnancy: a study in a university hospital. *Therapie* 1993;48:43-6.
2. 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;38:325-8.
3. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.
4. Collaborative Group On Drug Use In Pregnancy [CGDUP]. Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *Int J Gynecol Obstet* 1992;39:185-96.
5. Czeizel A. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *Br Med J* 1993;306:1645-8.
6. Harjuhleto T, Aro T, Saxén L. Long-term changes in medication during pregnancy. *Teratology* 1988;37:145-8.
7. Hemminki E, Meriläinen J. Long-term follow-up of mothers and their infants in a randomized trial on iron prophylaxis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:205-9.
8. Horn E. Iron and folate supplements during pregnancy: supplementing everyone treats those at risk in cost effective. *Br Med J* 1988;297:1325-7.
9. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000;356:1735-6.
10. Mutschler E, Derendorf H, Schäfer-Korting M, Elrod K, Estes K. *Drug actions: basic principles and therapeutic aspects*. Boca Raton: Medpharm; 1995.
11. Peters W. Risk assessment of drug use in pregnancy: prevention of birth defects. *Ann Ist Super Sanità* 1993;26:131-7.
12. Physicians' Desk Reference. 47th ed. Oradell: Medical Economics; 1993.
13. Piper JM, Baum C, Kennedy DL. Prescription drug before and during pregnancy in a Medicaid population. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:148-56.
14. Prakash O, Mathur G, Kushwaha K, Singh YD. Drugs exposure in pregnant and lactating mothers in periurban areas. *Indian Pediatr* 1990;27:1301-2.
15. Reichelt AJ, Splichler ER, Branchtein L, Nucci LB, Franco LJ, Schmidt MI. Fasting plasma glucose is a useful test for detection of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1246-9.
16. Rubin JD, Ferencz C, Loffredo C, Baltimore-Washington Infant Study Group. Use of prescription and non-prescription drugs in pregnancy. *J Clin Epidemiol* 1993;46:581-9.
17. Sharpe CR, Franco EL. Use of dipyron during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. *Epidemiology* 1996;7:533-5.
18. US Preventive Services Task Force. Routine iron supplementation during pregnancy. *JAMA* 1993;270:2846-8.
19. Werler MM, Hayes C, Louik C, Shapiro S, Mitchell. Multivitamin supplementation and risk of birth defects. *Am J Epidemiol* 1999;150:675-82.