

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

AVALIAÇÃO DA LEITURABILIDADE DAS BULAS DOS MEDICAMENTOS
MAIS COMERCIALIZADOS NO BRASIL E DA COMPATIBILIDADE DO USO
DE MEDICAMENTOS PARA DISPEPSIA E CONSTIPAÇÃO DURANTE A
AMAMENTAÇÃO

DANILLO ALENCAR ROSENO

PORTO ALEGRE, 2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

AVALIAÇÃO DA LEITURABILIDADE DAS BULAS DOS MEDICAMENTOS
MAIS COMERCIALIZADOS NO BRASIL E DA COMPATIBILIDADE DO USO
DE MEDICAMENTOS PARA DISPEPSIA E CONSTIPAÇÃO DURANTE A
AMAMENTAÇÃO

Tese apresentada por **Danillo Alencar Roseno** para a
obtenção do título de doutor em Assistência
Farmacêutica.

Orientador (a): Profa. Dra. Tatiane da Silva Dal Pizzol.

Porto Alegre, 2024

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, em nível de Doutorado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 04/10/2024, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Dyego Carlos Souza Anacleto de Araújo

Universidade Federal do Espírito Santo

Prof. Dr. Rafael Santos Santana

Universidade de Brasília

Profa. Dra. Fernanda D'Athayde Rodrigues

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

CIP - Catalogação na Publicação

Roseno, Danillo Alencar
AVALIAÇÃO DA LEITURABILIDADE DAS BULAS DOS
MEDICAMENTOS MAIS COMERCIALIZADOS NO BRASIL E DA
COMPATIBILIDADE DO USO DE MEDICAMENTOS PARA DISPEPSIA
E CONSTIPAÇÃO DURANTE A AMAMENTAÇÃO / Danillo Alencar
Roseno. -- 2024.

145 f.

Orientadora: Tatiane da Silva Dal Pizzol.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de
Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Porto
Alegre, BR-RS, 2024.

1. Bulas de medicamentos. 2. Compreensão. 3.
Amamentação. 4. Agentes gastrointestinais. 5.
Informação de saúde ao consumidor. I. Dal Pizzol,
Tatiane da Silva, orient. II. Título.

A Deus, por iluminar meus caminhos e me conceder a graça de concluir este trabalho. Aos meus pais, que sempre acreditaram em mim e me ensinaram o valor do estudo. À minha irmã, minha melhor amiga, e aos meus sobrinhos, que me inspiram a ser uma pessoa mais paciente e amorosa. A todos vocês, dedico cada palavra deste trabalho, como um gesto de gratidão por tudo o que são em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por Sua constante presença em minha vida e por não permitir que eu fraquejasse ou desistisse. Sua orientação e força foram fundamentais para que eu pudesse trilhar este caminho com coragem e determinação.

À minha família, meus pais Zilmar e Cida, minha irmã Danielle e meus sobrinhos João Heitor e João Henrique, meu alicerce, pelo apoio incondicional e amor que me cercaram durante todo este percurso. Vocês foram minha fonte de motivação e conforto nos momentos de desafio, e sua confiança em mim foi essencial para que eu pudesse seguir adiante.

Aos amigos, que torceram a cada conquista e dividiram as angústias ao longo desses longos e ao mesmo tempo rápidos quatro anos, meu sincero agradecimento. Sua companhia e apoio tornaram esta jornada mais leve e significativa.

Aos professores da banca examinadora da qualificação e defesa, pela valiosa contribuição. Suas sugestões e críticas foram fundamentais para o aprimoramento deste trabalho.

À minha orientadora, a profa. Dra. Tatiane da Silva Dal Pizzol, pela disponibilidade, paciência e total apoio durante este período. Sua orientação foi imprescindível para que eu pudesse alcançar este objetivo com sucesso.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica (PPGASFAR), pela oportunidade de cursar o doutorado. A estrutura e o suporte oferecidos foram essenciais para o desenvolvimento desta pesquisa.

E, finalmente, a todos que, direta ou indiretamente, participaram da construção deste sonho, meus sinceros agradecimentos. Cada gesto de apoio, cada palavra de incentivo e cada contribuição foram fundamentais para a realização deste trabalho.

A todos, minha eterna gratidão.

"A mente que se abre a uma nova ideia jamais
voltará ao seu tamanho original."

- **Albert Einstein**

RESUMO

Introdução: A segurança no uso de medicamentos é uma preocupação constante ao longo de toda a vida, intensificando-se em períodos fisiológicos particulares, como a gravidez e a lactação, quando a saúde de dois indivíduos está interligada. A amamentação, em especial, exige cuidados redobrados, uma vez que o medicamento usado pela mãe pode afetar diretamente o lactente. Informações insuficientes ou incompletas nas bulas podem dificultar a tomada de decisões, enquanto o uso de linguagem técnica pode comprometer a compreensão e aumentar o risco de não adesão ao tratamento. A análise da legibilidade e a verificação da concordância do conteúdo das bulas com as evidências científicas são essenciais para identificar lacunas e propor melhorias que assegurem a segurança e a eficácia do tratamento. **Objetivos:** Avaliar bulas de medicamentos comercializados no Brasil quanto ao conteúdo e legibilidade. **Métodos:** Esta tese foi dividida em duas partes para a avaliação das bulas. A primeira parte avaliou a legibilidade das bulas dos medicamentos mais consumidos no Brasil. As bulas foram coletadas no bulário da ANVISA, convertidas para um formato editável e processadas para a remoção de elementos visuais que poderiam interferir na análise. Foram aplicadas métricas como diversidade lexical, simplicidade textual, Índice de Brunet, Dall Chale adaptada, Índice de Flesch, Gunning Fog e estatística Honoré através da ferramenta computacional NILC-Matrix, além de índices como Flesch-Kincaid, Nebulosidade de Gunning, Legibilidade Automatizado e Coleman-Liau pela ferramenta ALT. A segunda parte se concentrou na concordância do conteúdo das bulas com as evidências científicas, selecionando medicamentos para dispepsia e constipação de acordo com a classificação da *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) e o registro ativo no Brasil. A presença de contraindicações nas bulas dos profissionais de saúde e dos pacientes foi comparada com informações de fontes como o Manual do Ministério da Saúde, LactMed, UptoDate, Micromedex, Sociedade Brasileira de Pediatria e Reprotox. **Resultados:** No primeiro artigo, foram analisadas as bulas de 53 medicamentos, abrangendo 19 princípios ativos em várias formulações. Entre os princípios ativos, 49,05% correspondia a analgésicos. A legibilidade das bulas, usando o NILC-Matrix, mostrou que a seção 7 ("Como devo usar este medicamento?")

foi a mais simples, enquanto a seção 2 ("Como este medicamento funciona?") apresentou maior complexidade lexical. Ao analisar analgésicos, padrões semelhantes foram observados. A seção 8 ("Quais os males que este medicamento pode me causar?"), avaliada pelo ALT, destacou-se pela maior dificuldade de leitura, tendência confirmada também nos analgésicos. No segundo estudo, observou-se que 20,0% e 24,3% das bulas de medicamentos para dispepsia e constipação, respectivamente, não traziam qualquer informação sobre o uso durante a amamentação. A concordância entre as bulas de medicamentos para dispepsia e as fontes consultadas foi baixa, com 27,2% das bulas contraindicando o uso na lactação, enquanto as fontes variaram de 0% a 8,3%. Para constipação, 26,3% das bulas apresentavam contraindicações, comparado a 0% a 4,8% nas fontes. **Conclusão:** O estudo revelou que cerca de duas em cada dez bulas para dispepsia e constipação não fornecem informações adequadas sobre o uso desses medicamentos em lactantes, evidenciando uma baixa concordância entre o conteúdo das bulas e as fontes de referência quanto à compatibilidade dos medicamentos com a amamentação. Em relação as análises de leiturabilidade, concluímos que as bulas dos medicamentos mais consumidos no Brasil apresentam um nível de leiturabilidade elevado, inacessível para grande parte da população. Isso sublinha a urgência de revisar as normas vigentes, propondo critérios mais rigorosos para garantir textos mais claros e acessíveis, favorecendo a compreensão e adesão ao tratamento por parte dos pacientes.

Palavras-chave: Bulas de medicamentos; Compreensão; Amamentação; Agentes gastrointestinais; Informação de saúde ao consumidor.

ABSTRACT

Introduction: Safety in the use of medications is a constant concern throughout life, intensifying in particular physiological periods, such as pregnancy and lactation, when the health of two individuals is interconnected. Breastfeeding, in particular, requires extra care, since the medication used by the mother can directly affect the infant. Insufficient or incomplete information in the package inserts can make decision-making difficult, while the use of technical language can compromise understanding and increase the risk of non-adherence to treatment. Analyzing the readability and verifying the agreement of the content of the package inserts with scientific evidence are essential to identify gaps and propose improvements that ensure the safety and efficacy of the treatment. **Objectives:** To evaluate the content and readability of package inserts of medications marketed in Brazil. **Methods:** This thesis was divided into two parts to evaluate the package inserts. The first part evaluated the readability of the package inserts of the most commonly used drugs in Brazil. The package inserts were collected from the ANVISA drug list, converted to an editable format, and processed to remove visual elements that could interfere with the analysis. Metrics such as lexical diversity, textual simplicity, Brunet Index, adapted Dall Chale, Flesch Index, Gunning Fog, and Honoré statistics were applied through the NILC-Metrix computational tool, in addition to indexes such as Flesch-Kincaid, Gunning Fog, Automated Readability, and Coleman-Liau through the ALT tool. The second part focused on the agreement of the package insert content with the scientific evidence, selecting drugs for dyspepsia and constipation according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and active registration in Brazil. The presence of contraindications in the package inserts for healthcare professionals and patients was compared with information from sources such as the Brazilian Ministry of Health Manual, LactMed, UptoDate, Micromedex, Brazilian Society of Pediatrics and Reprotox. **Results:** In the first article, the package inserts of 53 medications were analyzed, covering 19 active ingredients in various formulations. Among the active ingredients, 49.05% corresponded to analgesics. The readability of the package inserts, using NILC-Metrix, showed that section 7 ("How

should I use this medication?") was the simplest, while section 2 ("How does this medication work?") presented greater lexical complexity. When analyzing analgesics, similar patterns were observed. Section 8 ("What are the side effects this medication can cause me?"), evaluated by ALT, stood out for being the most difficult to read, a trend also confirmed in analgesics. In the second study, it was observed that 20.0% and 24.3% of the package inserts for medications for dyspepsia and constipation, respectively, did not provide any information on use during breastfeeding. The agreement between the package inserts for medications for dyspepsia and the sources consulted was low, with 27.2% of the package inserts contraindicating use during breastfeeding, while the sources varied from 0% to 8.3%. For constipation, 26.3% of the package inserts presented contraindications, compared to 0% to 4.8% in the sources. **Conclusion:** The study revealed that approximately two in ten package inserts for dyspepsia and constipation do not provide adequate information on the use of these medicines in lactating women, evidencing a low agreement between the content of the package inserts and the reference sources regarding the compatibility of the medicines with breastfeeding. Regarding the readability analyses, we concluded that the package inserts of the most consumed medicines in Brazil present a high level of readability, inaccessible to a large part of the population. This highlights the urgency of reviewing current regulations, proposing stricter criteria to ensure clearer and more accessible texts, favoring patients' understanding and adherence to treatment.

Keywords: Medicine Package Inserts; Comprehension; Breast-feeding; Gastrointestinal agents; Consumer health information.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAP	Academia Americana de Pediatria
ALT	Análise de Legibilidade Textual
ANMAT	Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARI	Índice de Leitabilidade Automatizado
ATC/DDD	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> / Dose Diária Definida
CBM	Compêndio de Bulas de Medicamentos
CID-10	Classificação Internacional de Doenças
CMI	<i>Consumer Medicine Information</i>
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ICMC/USP	Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação / Universidade de São Paulo
MG	<i>Medications Guide</i>
MS	Ministério da Saúde
NILC	Núcleo Interinstitucional de Linguística Computacional
n°	Número
OMS	Organização Mundial da Saúde
PPI	<i>Patient package inserts</i>
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SVS	Secretaria de Vigilância Sanitária
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i>
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Evolução cronológica dos aspectos legais publicados para as bulas de medicamentos no Brasil.....	25
Figura 2: Tríade autor-texto-leitor e sua relação com a leiturabilidade.....	37

ARTIGO 1

Figura 1: Perguntas e informações que compõe as seções das bulas dos medicamentos analisadas, de acordo com RDC 47/2009 da ANVISA.....	57
---	----

ARTIGO 2

Figure 1. Flowchart of procedures and steps for data collection in package inserts and bibliographic references with scientific evidence.....	118
Graph 1. Contraindication frequency for the use of medication for dyspepsia and constipation during breastfeeding in package inserts and bibliographic sources.....	124

LISTA DE QUADROS E TABELAS

ARTIGO 1

Quadro 1: Medicamentos mais comercializados no Brasil em 2022	50
Quadro 2: Descrição, formula e interpretação dos índices de leiturabilidade do NILC-Metrix.....	54
Quadro 3: Correspondência entre o Índice de Flesch e o grau de escolaridade.....	56
Quadro 4: Descrição, formula e interpretação dos índices de leiturabilidade do ALT.....	59
Tabela 1: Valores médios, máximos e mínimos de leiturabilidade das seções das bulas de medicamentos utilizando métricas do NILC-Metrix.....	62
Tabela 2: Valores médios, máximos e mínimos de leiturabilidade das seções das bulas de analgésicos utilizando métricas do NILC-Metrix.....	63
Tabela 3: Valores médios, máximos e mínimos de leiturabilidade das seções das bulas de medicamentos utilizando métricas do ALT.....	64
Tabela 4: Valores médios, máximos e mínimos de leiturabilidade das seções das bulas de analgésicos utilizando métricas do ALT.....	64

ARTIGO 2

Chart 1. Classification of the compatibility of medication use during breastfeeding in each of the bibliographic sources researched.....	120
Table 1. Drugs classification for dyspepsia and constipation present in all sources, as per the contraindication for use during breastfeeding in the package inserts of professionals, patients and bibliographic sources.....	125

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 OBJETIVOS.....	18
2.1 Objetivo geral.....	18
2.2 Objetivos específicos.....	18
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	19
3.1 Bulas de medicamentos.....	19
3.2 Bula para profissional de saúde.....	20
3.3 Bula para o paciente.....	21
3.4 Marco legal e evolução da legislação no Brasil sobre bulas de medicamentos.....	23
3.5 Bulas de medicamentos em outros países.....	28
3.6 Conteúdo em bulas para grupos especiais.....	32
3.6.1 Compatibilidade de medicamentos na amamentação.....	33
3.7 Leitabilidade em bulas de medicamentos e índices de leitabilidade...	36
3.8 Antecedentes de pesquisa.....	44
4 ARTIGO 1.....	47
5 ARTIGO 2.....	112
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	132
REFERÊNCIAS.....	134

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Avaliação da leiturabilidade das bulas dos medicamentos mais comercializados no Brasil e da compatibilidade do uso de medicamentos para dispepsia e constipação durante a amamentação”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 04 de outubro de 2024. O trabalho é organizado em quatro partes, conforme descrito a seguir:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos.
2. Artigo 1: O primeiro artigo da tese analisa a leiturabilidade das bulas dos medicamentos mais consumidos no Brasil. O estudo utiliza métricas de leiturabilidade aplicadas por meio do NILC-Metrix, além de índices processados pelo software ALT, para avaliar a acessibilidade dos textos das bulas dos pacientes.
3. Artigo 2: O segundo artigo da tese investiga as instruções em bulas de medicamentos para dispepsia e constipação durante a lactação, avaliando sua conformidade com evidências científicas. A pesquisa compara as contraindicações presentes nas bulas com fontes de referências especializadas.
4. Considerações Finais.

Documentos de apoio estão incluídos nos apêndices.

INTRODUÇÃO

Os documentos de informação sobre medicamentos devem ser redigidos para ajudar pacientes e profissionais de saúde a entender os medicamentos prescritos, incluindo riscos, eficácia e uso. Essas informações permitem que pacientes e profissionais de saúde obtenham resultados esperados na terapia. Denominadas de bulas, esses documentos devem fornecer informações sobre o uso seguro e correto de medicamentos prescritos, apresentando informações importantes sobre os efeitos terapêuticos, os riscos associados e as instruções sobre como usar o medicamento da maneira recomendada (YUAN; RAYNOR; ASLANI, 2019).

No entanto, as necessidades de informação para profissionais da saúde e pacientes são diferentes. Os pacientes geralmente buscam informações sobre efeitos colaterais, contraindicações e posologia, enquanto os profissionais da saúde procuram informações técnicas e aprofundadas sobre farmacologia, interações e diretrizes clínicas para fundamentar suas práticas de prescrição e aconselhamento ao paciente (FUJITA; SPINILLO, 2010; AL JERAISY et al, 2023). No Brasil, a RDC 47/2009 estabelece princípios para harmonização de bulas de medicamentos quanto à implantação de padrões comuns para garantir que as informações fornecidas sejam claras e úteis para os destinatários (BRASIL, 2009).

As informações para o paciente presentes nas bulas são elaboradas com base nos dados técnico-científicos fornecidos à ANVISA durante o desenvolvimento do medicamento. No entanto, estas informações podem ser alteradas com dados de segurança obtidos após a comercialização do produto, como aqueles provenientes da farmacovigilância ou sempre que a ANVISA julgar necessário. Essas novas informações podem levar a alterações nas seções de precauções, contraindicações e reações adversas da bula (BRASIL, 2009). Por outro lado, a presença de jargões nos textos das bulas torna a leitura complexa. Esta tarefa pode ser difícil para os pacientes (FUJITA; MACHADO; TEIXEIRA, 2014).

Verificar se as bulas de medicamentos são legíveis significa garantir que as informações sejam simples, claras e compreensíveis para os usuários. Nos países da União Europeia, o teste realizado com o usuário do medicamento é obrigatório para a

aprovação do prospecto. Testes com usuários e métricas de legibilidade são as principais metodologias para garantir que o conteúdo nas bulas seja inteligível e compreensível (PIRES; VIGÁRIO; CAVACO, 2015).

OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar bulas de medicamentos comercializados no Brasil quanto ao conteúdo e legibilidade.

Objetivos específicos

- Mensurar a legibilidade dos textos das bulas dos medicamentos mais comercializados no Brasil através das ferramentas de NILC-Matrix e ALT.
- Avaliar as informações de segurança sobre o uso de medicamentos para dispepsia e constipação em lactantes contidas nas bulas de medicamentos aprovadas pela ANVISA.
- Comparar as informações sobre compatibilidade dos medicamentos para dispepsia e constipação na amamentação entre bases bibliográficas e bulas aprovadas pela ANVISA.

REFERENCIAL TEÓRICO

1. BULAS DE MEDICAMENTOS

As bulas de medicamentos são textos relacionados ao produto adquirido que vêm junto com os medicamentos e sua principal finalidade é trazer orientações sobre os medicamentos, seu modo de uso e aplicação. Por se tratar de um texto altamente específico da área da saúde, apresenta conteúdos técnicos e dados inerentes a área médica. Além disso, é uma ferramenta informativa pública que se destina a um grande número de leitores com diferentes níveis de escolaridade (CINTRA, 2012).

Em geral, as informações presentes nas bulas dos medicamentos estão disponibilizadas por escrito, no entanto, é comum vermos outros tipos de recursos disponíveis que auxiliam o entendimento do texto nesses documentos, como ilustrações, gráficos (CINTRA, 2012), e também códigos de acesso que direcionam a vídeos auto instrucionais produzidos pelos laboratórios farmacêuticos e disponibilizados na internet.

Mediante o licenciamento dos medicamentos, a indústria farmacêutica elabora as bulas e a ANVISA avalia-as. Muitas vezes, é a única fonte de informação antes da utilização do medicamento e se faz necessário uma revisão e fiscalização pelo órgão regulador (DAL PIZZOL; MORAES, 2019). No que se refere a redação dos textos apresentados nas bulas, não é possível a identificação dos autores, pois esses documentos podem ser formulados por combinações de textos escritos por farmacêuticos da indústria farmacêutica, redator contratado pela indústria, adaptações de documentos científicos e ainda por meio da tradução das bulas de medicamentos importados (FANDRYCH; THURMAIR, 2011).

Por serem destinadas a um vasto público, com diferentes níveis de escolaridade e de letramento em saúde, as bulas dos medicamentos precisam ser redigidas de forma clara e compreensível para que todos possam entender o seu conteúdo, independentemente do nível de escolaridade. Elas devem fornecer informações sobre a composição do produto, seu uso/aplicação, indicações, contraindicações, armazenamento e orientações de uso. Por possuir essas características instrucionais, a comunicação entre o texto escrito e o autor acontece de forma assimétrica e monóloga, unidirecional, onde apenas o leitor de forma passiva recebe informações e nada contribui

com a comunicação (FANDRYCH; THURMAIR, 2011). As bulas devem ser atualizadas com a data da última alteração e incluir qualquer informação nova sobre eventos adversos ou restrições de uso (ANVISA, 2009a).

No Brasil, a bula é o principal e, muitas vezes, único documento legal sanitário que contém informações técnico-científicas e orientadoras sobre os medicamentos para o seu uso racional. Regulamentada pela RDC 47/2009, essa legislação tem o propósito de melhorar o formato e conteúdo das bulas dos medicamentos comercializados no país vislumbrando o acesso à informação segura para o uso adequado do medicamento (ANVISA, 2009a; PIZZOL; MORAES, 2019).

Em relação ao modelo das bulas, a bula padrão é aquela que acompanha o medicamento de referência, medicamento inovador registrado e comercializado no país, onde informações acerca da eficácia, qualidade e segurança são apresentadas mediante o licenciamento junto ao órgão sanitário do país. A bula padrão elaborada pelo detentor do registro do medicamento é considerada uma fonte primária de informações e é o protótipo para harmonização de bulas de medicamentos específicos, fitoterápicos, genéricos e similares (ANVISA, 2009a).

As bulas dos medicamentos genéricos e similares devem ser harmonizadas obrigatoriamente com o conteúdo das bulas dos medicamentos de referência. Podem diferir apenas em aspectos bem específicos dos produtos, como por exemplo composição, prazo de validade, advertências relativas a algum ingrediente e indicações protegidas por patente. As bulas dos medicamentos específicos e fitoterápicos também devem ser elaboradas seguindo o modelo das bulas padrão. Em caso de inexistência de bula padrão desses medicamentos publicada no bulário eletrônico, as detentoras do registro deverão elaborar suas respectivas bulas, conforme estabelece a legislação atual quanto a forma e conteúdo (ANVISA, 2009a; ANVISA, 2023).

2. BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

As bulas para o profissional da saúde são textos informativos que acompanham os medicamentos, possui um conteúdo técnico-científico detalhado e devem ser disponibilizadas junto aos medicamentos destinados ao uso hospitalar, ambulatorial ou

profissional (BRASIL, 2009). O regulamento técnico nº 47 publicado em 2009 pela ANVISA fornece orientações detalhadas sobre o que deve ser incluído em seções específicas como indicações, resultado de eficácia, características farmacológicas, contraindicações, advertências e precauções, interações medicamentosas, cuidados de armazenamento de medicamento, posologia e modo de usar, reações adversas e superdose (BRASIL, 2009).

Mesmo com o avanço nas normatizações para melhorar as informações sobre medicamentos para os profissionais de saúde em todo o mundo, pode-se observar lacunas importantes, particularmente ao que se refere a atualização continuada e a omissão e/ou falta de informações relevantes (SAVILL; BUSHE, 2012; SALGADO et al., 2013). Algumas bulas ainda se encontram em ampla circulação com deficiência de informações em itens específicos, como dosagens em subpopulações, a exemplo de pacientes com insuficiência hepática. Informações a respeito de ajustes de doses e contraindicações para estes pacientes normalmente são resultantes de desfechos de estudos conduzidos por indústrias farmacêuticas (DRELICH et al., 2022).

Questões semelhantes são observadas na seção referente ao uso de medicamentos durante a gestação e lactação. Verificou-se que, em casos específicos, as informações exigidas na legislação não são totalmente precisas e apresentam inúmeras deficiências (LAGOY et al. 2005; WALSON, 2020). Informações detalhadas tais como concentrações do medicamento que atravessam a placenta, secreção do medicamento no leite, existência de estudos pré-clínicos e clínicos e experiência clínica descrevendo o uso do medicamento durante a gravidez e lactação, os efeitos do medicamento na fertilidade humana, no feto e/ou recém-nascido, o uso de medicamentos em mulheres em idade fértil e recomendações específicas para uso durante a gravidez e amamentação poderiam melhor alertar a população quanto aos riscos de iatrogenias (DRELICH et al., 2022).

Apesar da forma estruturada deste documento, os profissionais de saúde defendem que as bulas de medicamentos devam ser elaboradas utilizando informações mais detalhadas e abrangentes, incluindo evidências disponíveis de estudos clínicos e não clínicos, estudos sobre a atividade farmacológica e estudos de vigilância pós-

comercialização, a fim de permitir uma recomendação mais precisa (DRELICH et al., 2022).

Neste sentido, percebe-se que a utilização desta fonte de informação é bastante relevante para os profissionais de saúde na orientação da sua prática clínica. Ademais, a escolha dos medicamentos demanda conhecimentos e desta forma o profissional de saúde deve possuir referências necessárias para auxiliar sua conduta profissional e prestar melhores orientações aos pacientes (LIMA et al., 2017; SAVILL; BUSHE, 2012; VREDENBURGH; ZACKOWITZ, 2009).

3. BULA PARA O PACIENTE

De acordo com a ANVISA, a bula para o paciente é o documento informativo que acompanha os medicamentos aprovados mediante a solicitação de registro e comercialização e é destinada ao usuário que obtém o medicamento em estabelecimentos que realizam atividade de dispensação. O texto da bula deve apresentar um conteúdo sumarizado, em linguagem apropriada e de fácil compreensão (BRASIL, 2009).

As bulas para o paciente devem conter os itens relativos às partes de identificação do medicamento, informações ao paciente e dizeres legais. O conteúdo apresentado no tópico de informações ao paciente deve ser estruturado no formato de perguntas e respostas, de forma clara e objetiva e sem repetições de informações, ser escrita em linguagem acessível, fácil e resumida, além de dispor de termos explicativos após expressões técnicas para facilitar a compreensão do texto pelo paciente (BRASIL, 2009; FUJITA; MACHADO; TEIXEIRA, 2014).

A bula é o principal instrumento escrito que permite ao paciente compreender como usar o medicamento adequadamente e como evitar os riscos pelo uso inadvertido. Para tentar solucionar as dificuldades de leitura e compreensão da bula para o paciente e incentivá-lo a ler a bula do medicamento que lhe foi prescrito, a ANVISA desenvolveu um guia com o objetivo de apresentar princípios e regras a serem observados na redação de bulas para torná-las mais claras, sucintas e acessíveis ao usuário, tais como utilizar frases curtas para orientações extensas e de difícil compreensão, empregar a voz ativa,

utilizar vocábulo comum e evitar o uso de linguagem técnica (ANVISA, 2009a, ANVISA, 2009b).

Sendo assim, entende-se que a bula para o paciente pode ser um instrumento válido e ainda um dos mais utilizados para orientação ao paciente quanto ao uso, manuseio e armazenamento de medicamentos, promovendo o empoderamento do paciente, valorizando a racionalidade, competência, desenvoltura e reflexividade dos usuários do medicamento (DIXON-WOODS, 2001).

4. MARCO LEGAL E EVOLUÇÃO DA LEGISLAÇÃO NO BRASIL SOBRE BULAS DE MEDICAMENTOS

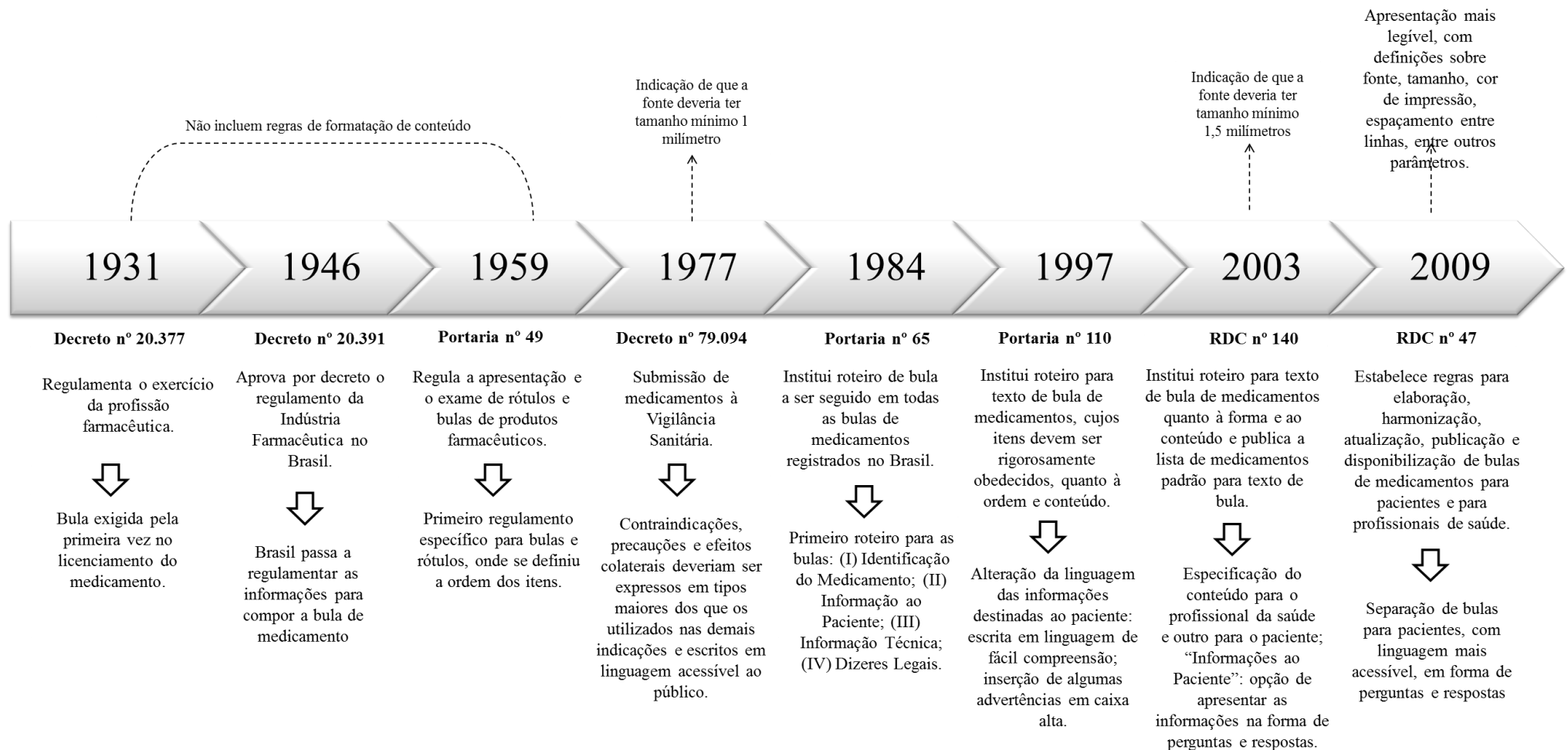
Os medicamentos são produtos farmacêuticos utilizados para fins profiláticos, curativos, paliativos ou como auxílio no diagnóstico de doenças. Este artefato é considerado um instrumento terapêutico de caráter científico e tem contribuído para o cuidado da saúde em todo o mundo. Todavia, utilizá-lo de forma inadequada pode trazer diversos prejuízos a saúde dos pacientes, por isso seu uso deve ser utilizado de forma correta e orientada. Eventos adversos relacionados a medicamentos podem ser minimizados pela leitura e compreensão adequada do conteúdo de uma bula (FUJITA; MACHADO; TEIXEIRA, 2014).

No Brasil, como também em países da Europa e Estados Unidos, existem regulamentos que determinam a elaboração e disponibilização de manuais com orientações padronizadas sobre medicamentos destinados ao público em geral. No Brasil, essas normas passaram por atualizações e foram incrementadas à medida que o órgão de vigilância em saúde era estruturado no país (DAL PIZZOL; MORAES, 2019).

As informações do conteúdo e formato das bulas foram avançando e acompanhando o processo de desenvolvimento e registro de medicamentos. Conforme aumentava a necessidade de demonstrar a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, maiores eram as demandas por informações e exigências de itens obrigatórios, e também a criação de novos itens (CALDEIRA et al., 2008; FUJITA et al., 2014). A figura 1 apresenta um resumo gráfico que sumariza a evolução na legislação brasileira quanto a bula de medicamentos, descrita a seguir.

Em 1931 foi instituída o Decreto nº 20.377, que regulamenta o exercício da profissão farmacêutica no Brasil. Esse decreto foi o primeiro a estabelecer o uso obrigatório de bulas, exigindo que todos os medicamentos que circulavam no país tivessem suas informações descritas em um único documento oficial que fornecia orientações sobre a posologia e uso correto do medicamento (DAL PIZZOL; MORAES, 2019).

Figura 1: Evolução cronológica dos aspectos legais publicados para as bulas de medicamentos no Brasil.



Fonte: PIZZOL; MORAES, 2019

Após a criação do Ministério da Saúde e Educação em 1946, foi publicado o Decreto nº 20.391, que disciplinava as informações obrigatórias para composição da bula de medicamentos. Esta lei estabeleceu a obrigatoriedade das seguintes informações: indicações terapêuticas, doses, modo de usar e outras informações relativas ao medicamento.

No ano de 1959 foi publicada de portaria nº 49 pelo Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e Farmácia que definia a ordem dos itens e ainda determinava que a bula não poderia conter informações diferentes daquelas apresentadas no ato da licença da especialidade farmacêutica (DAL PIZZOL; MORAES, 2019).

Cabe destacar que em nenhuma dessas normas citadas havia orientação sobre o formato das bulas referente a linguagem ou aspectos gráficos, como tamanho das letras, espaçamento, etc. Somente com a publicação do Decreto nº 79.094 de 1977, ocorreu alguma inovação nessa área. O Decreto estabelecia que as bulas deveriam ter dimensões necessárias à fácil leitura visual, observado o limite mínimo de 1 milímetro de tamanho de letra. Também definia que as bulas deveriam ser impressas, distribuídas e armazenadas corretamente para garantir a sua segurança no uso. Esta diretriz foi, portanto, a primeira a trazer informações acerca de formatação e conteúdo acessível para o público em geral (CALDEIRA; NEVES; PERINI, 2008).

Em 1984, a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária instituiu através da Portaria nº 65 um roteiro de bula a ser seguido em todas os prospectos de medicamentos registrados no Brasil. Esse roteiro, estruturado em quatro partes, dividiu as informações em identificação do produto, informação ao paciente, informação técnica e dizeres legais (CALDEIRA; NEVES; PERINI, 2008).

Em 1997, a Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) reeditou a norma por nova Portaria, a de número 110, mantendo a mesma estrutura e conteúdo originais, mas modificando a sequência de alguns itens das informações técnicas. Acrescentava e alterava, ainda, a linguagem de algumas exigências relacionadas a informações destinadas ao paciente. Duas dessas alterações merecem destaque: ser obrigatória e uniforme, escrita em linguagem de fácil compreensão para o consumidor em geral; inserir algumas advertências nas informações técnicas e aos pacientes em caixa alta (BRASIL, 1997).

A Resolução ANVISA/MS nº 140/03 (2003) trouxe a obrigatoriedade de duas apresentações de bulas. Elas deveriam ser formuladas em dois formatos: um para usuários e outro para profissionais de saúde. Ao organizar o texto em forma de perguntas e respostas, reforçava que a informação ao paciente fosse realizada em linguagem acessível, estabelecendo "diálogo" entre a bula e o leitor. A legislação anterior foi atualizada com criação da lista de medicamentos padrão para texto da bula; aumento do tamanho mínimo de letra de 1 milímetro para 1,5 milímetro; adoção da classificação de risco para gestantes; utilização da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) ao se referir a sinais, sintomas e doenças. Outras atualizações incluíram envio da bula eletronicamente pelo Sistema de Gerenciamento Eletrônico de Bulas e publicação dos textos no Bulário Eletrônico da ANVISA e no Compêndio de Bulas de Medicamentos CBM.

A RDC 47/09 (BRASIL, 2009), tornou obrigatória a separação física da bula do profissional da saúde da bula do paciente. Existe uma mudança no item "Informações ao Paciente", que deve ser apresentado como um roteiro com nove perguntas e respostas. Na Resolução nº 140 (2003) isso era uma opção para os fabricantes de medicamentos, mas na Resolução nº 47 (2009) se tornou obrigatório.

A RDC 47/09 determina que as bulas dos medicamentos sejam impressas em Times New Roman, com tamanho de 10 pontos, espaçamento entre letras e linhas de no mínimo 10% e 12 pontos, respectivamente. O texto deve ser alinhado à esquerda, hifenizado ou não, caixa alta e negrito para destacar as perguntas e itens de bula, e sublinhado e itálico apenas para nomes científicos. Elas precisam ser impressas na cor preta em papel branco que não permita a visualização da impressão na outra face, quando a bula estiver sobre uma superfície (BRASIL, 2009; FUJITA; MACHADO; TEIXEIRA, 2014).

Complementarmente, para atender às necessidades de pessoas com deficiência visual, a RDC 47/09 prevê a disponibilização de bulas em formatos especiais, como áudio, texto digital passível de conversão para áudio, além de impressões em Braille ou com fonte ampliada. A fonte Verdana, em tamanho mínimo de 24 pontos, deve ser utilizada para as bulas ampliadas, enquanto as bulas em Braille devem seguir as normas da Comissão Brasileira de Braille (CBB) e da Associação Brasileira de Normas Técnicas

(ABNT). Essa abordagem visa garantir que todas as pessoas, independentemente de limitações visuais, tenham acesso completo e eficaz às informações sobre medicamentos, reforçando o compromisso com a acessibilidade e a inclusão. As empresas responsáveis pelos medicamentos devem disponibilizar esses formatos especiais gratuitamente, mediante solicitação, permitindo que as pessoas com deficiência visual escolham a forma que melhor atende às suas necessidades (BRASIL, 2009).

A regulamentação das bulas de medicamentos tem sido alvo de maior atenção tanto do ponto de vista do conteúdo como da forma, atendendo às demandas de seus usuários. As mudanças foram lentas ao longo do tempo; porém, com o surgimento da ANVISA em 1999, esse órgão tem proporcionado maior acesso à informação, tornando o Brasil alinhado, em nível internacional, com a evolução jurídica sobre bulas de medicamentos (FUJITA; MACHADO; TEIXEIRA, 2014).

Com a promulgação da Lei nº 14.338/2022, o Brasil deu um importante passo rumo à modernização da informação sobre medicamentos. A legislação autoriza a inclusão de códigos bidimensionais (QR Codes) nas embalagens, direcionando os usuários para bulas digitais completas e atualizadas. Essa medida, alinhada com as propostas da ANVISA na consulta pública nº 989/2020, visa facilitar o acesso à informação, reduzir o impacto ambiental causado pela produção excessiva de bulas impressas e garantir a disponibilização de informações mais precisas e atualizadas aos consumidores (BRASIL, 2022).

A RDC 47/2009, anteriormente vigente, revogada pela RDC 831/2023 pela ANVISA introduziu mudanças significativas, especialmente no que tange aos medicamentos genéricos e similares. A principal alteração diz respeito a flexibilização das informações permitidas nas bulas desses medicamentos, com a possibilidade de exclusão de indicações protegidas por patente, desde que devidamente comunicada ao paciente. Além disso, estabeleceu prazos para a atualização das bulas em caso de alterações nas patentes e definiu novos critérios para as informações legais obrigatórias (ANVISA, 2023).

5. BULAS DE MEDICAMENTOS EM OUTROS PAÍSES

O modo como os pacientes entendem e usam as bulas de medicamentos depende da qualidade, usabilidade, letramento em saúde e conhecimento sobre a condição clínica. Embora os regulamentos e padrões para as bulas de medicamentos prescritos variem entre os diferentes países, as normas da União Europeia, dos Estados Unidos e da Austrália são frequentemente utilizadas como referência em estudos e discussões sobre o tema. Comparar essas legislações, diretrizes e políticas, possibilita maior compreensão sobre como os prospectos de medicamentos prescritos podem ser regulamentados e preparados de forma a otimizar seu conteúdo de qualidade e potenciais resultados terapêuticos (YUAN; RAYNOR; ASLANI, 2019).

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) determina os requisitos legais para o conteúdo dos documentos escritos sobre medicamentos nos países da Europa, os resumos de características dos produtos para profissionais da saúde e as bulas dos medicamentos destinados para os pacientes. De acordo com o documento *Quality Review of Documents for Human Product Information*, publicado em 1996, todos esses documentos devem incluir uma lista de itens obrigatórios e estruturado em seis seções. A comprovação da legibilidade das bulas europeias é realizada pelo teste do usuário, que consiste em um processo interativo para aferir a usabilidade e garantir que as bulas dos medicamentos sejam compreensíveis para seus leitores. O teste do usuário também indica quais áreas precisam ser melhoradas (YUAN; RAYNOR; ASLANI, 2019). Este teste é requisito obrigatório para registro e aprovação dos medicamentos em países europeus.

Existem diretrizes e documentos de referência complementares sobre a qualidade das informações do produto, que incluem o uso correto de abreviaturas, terminologia, estilo e tradução de termos padrão para diferentes línguas dos Estados membros. Quando as bulas forem aprovadas ou atualizadas, elas devem ser usadas para fornecer as informações relevantes sobre o medicamento para o Compêndio Eletrônico (<https://www.ema.europa.eu/en/news-events/publications/leaflets>), que é um banco de dados de informações sobre medicamentos que oferece as bulas atualizadas (YUAN; RAYNOR; ASLANI, 2019).

Um relatório em 2016 sugere que as diretrizes sobre bulas europeias devem ser flexibilizadas, com novas orientações para melhorar as informações. Eles recomendaram fortemente que os pacientes estejam mais envolvidos na avaliação do teste do usuário, com traduções precisas dos materiais testados para cada Estado-Membro para garantir que a linguagem leiga seja preservada (YUAN; RAYNOR; ASLANI, 2019).

Nos Estados Unidos da América (EUA), atualmente, há três tipos de documentos informativos. O FDA regulamenta e aprova dois deles: o *Medications Guide* (MG) e o *Patient package inserts* (PPI). O primeiro é um folheto que vêm junto com medicamentos prescritos e é destinado a certos medicamentos de alto risco, prescritos para uso humano em regime ambulatorial sem supervisão direta de um profissional de saúde, tais como psicoanalépticos e antitrombóticos. Essas informações impressas desenvolvidas pela indústria farmacêutica e aceitas pelo FDA abordam questões específicas de determinados medicamentos e classes de medicamentos e contêm informações aprovadas pelo FDA que podem ajudar a evitar eventos adversos graves (DAL PIZZOL; MORAES, 2019; EUA, 2023).

Os PPIs são documentos desenvolvidos pelo laboratório fabricante e aprovados pelo FDA. São obrigatórios para contraceptivos orais e produtos contendo estrogênio; para os demais medicamentos prescritos, a sua distribuição não é obrigatória (EUA, 2023). Nos EUA, os PPIs são avaliados pelo FDA na fase inicial de desenvolvimento de novos medicamentos e durante todo o ciclo de vida do medicamento.

Os documentos orientadores para os pacientes, por sua vez, são desenvolvidos por organizações (farmácias, associações de saúde e fornecedores privados) e não são avaliados ou aprovados pelo FDA (YUAN; RAYNOR; ASLANI, 2019).

Na Austrália, o *Consumer Medicine Information* (CMI) é um documento escrito sobre medicamentos para uso dos pacientes. As informações presentes no CMI inclui nome do medicamento, nomes dos ingredientes ativos e inativos, dosagem do medicamento, para que serve o medicamento e como funciona, contraindicações, advertências e precauções, como quando o medicamento não deve ser tomado, interações que o medicamento pode ter com alimentos ou outros medicamentos, como usar o medicamento corretamente, efeitos colaterais, o que fazer em caso de overdose,

como armazenar o medicamento corretamente, nome e endereço do fabricante e data da última atualização do CMI (YUAN; RAYNOR; ASLANI, 2019; AUSTRALIAN, 2020).

A legislação australiana requer que os fabricantes de medicamentos produzam o CMI para farmacêuticos. No entanto, não há exigência de disponibilidade do material para pacientes ou outros profissionais de saúde. A *Pharmaceutical Society of Australia* e a *Society of Hospital Pharmacists of Australia* forneceram diretrizes para ajudar os farmacêuticos a cumprir obrigações legais e profissionais para garantir que os pacientes recebam informações adequadas. A única orientação disponível (sem base legal) é fornecida pelas diretrizes e não são uma orientação formal da *Therapeutic Goods Administration* (TGA), departamento do governo australiano responsável pela regulamentação de medicamentos e dispositivos médicos, mas encorajam o uso dessas orientações (HAMROSI, ASLANI, RAYNOR, 2014; YUAN; RAYNOR; ASLANI, 2019).

O CMI é exigido pela TGA somente quando uma empresa farmacêutica solicita o registro de uma nova entidade química/nova entidade biológica ou indicação. Nesta fase, é analisado se as informações mais claras e simples estão de acordo com a evidência clínica em relação à segurança do medicamento. Como o CMI não é revisado pela TGA após a aprovação de um medicamento, isso pode levantar preocupações de que ele contenha informações desatualizadas ou incompletas sobre medicamentos, principalmente se surgirem durante a fase pós-comercialização (YUAN; RAYNOR; ASLANI, 2019).

Na Argentina, a regulamentação das bulas de medicamentos é controlada pela Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica (ANMAT). Eles são responsáveis por assegurar que os medicamentos vendidos e promovidos no país estejam em conformidade com as normas existentes (CARDOSO et al., 2012).

O prospecto/rótulo de medicamentos de livre comercialização deve conter informações claras e detalhadas sobre como o usuário/paciente pode acessar e usar o medicamento corretamente. Todas essas informações devem ser escritas em espanhol, usando fonte Arial, tamanho 8 ou superior, ou equivalente em termos de legibilidade. Em caso de esclarecimentos ou mensagens críticas, as populações com

diminuição da acuidade visual devem ser consideradas, além de incluir pictogramas, ícones, cores diferentes e todos os elementos de design que ajudem a compreender melhor a informação e encorajar o usuário a consultar o médico e/ou o farmacêutico diante de qualquer dúvida que possa surgir com o uso do medicamento (ARGENTINA, 2012).

Todos os medicamentos comercializados devem ser acompanhados de um rótulo-prospecto com a informação completa aprovada pela ANMAT e conter, pelo menos, as seguintes informações destinadas a garantir uma escolha adequada por parte do usuário: "o que contém", "ação", "para que serve", "como se usa", "não use este medicamento se você...", de acordo com o princípio ativo e perfil de segurança do medicamento. Além de informações sobre contraindicações, cuidados e advertências, o que fazer em casos de intoxicação, conservação, armazenamento e informações sobre o fabricante (ARGENTINA, 2012).

Argentina e Brasil possuem legislações claras para bulas de medicamentos. Eles requerem que o conteúdo, a ordem e o formato das seções sejam definidos, além de estabelecerem uma linguagem clara e direta para tornar as informações acessíveis para pacientes. No entanto, a Argentina necessita melhorar sua normativa regulatória inclusiva para pessoas com necessidades especiais, enquanto o Brasil já incorporou essa característica em sua regulamentação (RAMÍREZ-TELLES; ARGOTTI-RODRÍGUEZ, 2022).

6 CONTEÚDO EM BULAS PARA GRUPOS ESPECIAIS

As bulas de medicamentos devem ser redigidas com atenção especial às necessidades de subgrupos populacionais, tais como: crianças, idosos, lactentes, gestantes, diabéticos, alérgicos a um ou mais componentes do medicamento, cardiopatas, hepatopatas, renais crônicos, celíacos, imunodeprimidos, atletas e outros que necessitam de atenção especial ao utilizar determinado medicamento (ANVISA, 2009).

As gestantes, por exemplo, requerem atenção especial devido às alterações fisiológicas e ao risco de afetar o desenvolvimento fetal (SINCLAIR et al., 2016).

Lactantes devem considerar a passagem de medicamentos para o leite materno e seus possíveis impactos no bebê (SACHS et al., 2013). Idosos, por sua vez, podem apresentar maior sensibilidade aos medicamentos e interações medicamentosas devido à polifarmácia e alterações fisiológicas relacionadas à idade (FREITAS; PEREIRA, 2023). Na seção seguinte, serão abordados aspectos relacionados especificamente com medicamentos utilizados durante a amamentação.

6.1 COMPATIBILIDADE DE MEDICAMENTOS NA AMAMENTAÇÃO

A amamentação oferece muitos benefícios à saúde para a mãe e para o bebê, tais como a melhora do desenvolvimento cognitivo, menor probabilidade de obesidade no bebê, e menor risco de câncer de mama e ovário na mãe. Além disso, a amamentação pode fornecer imunoproteção contra doenças na criança e acelerar a recuperação da mãe após o parto. A amamentação exclusiva durante os primeiros 6 meses da vida é recomendada pela OMS. Por essa razão, deve-se fornecer orientação precisa e incentivar as mulheres a amamentar seus bebês, para que possam usufruir dos benefícios da lactação (ITO; LEE, 2003; BRITTON et al., 2007).

Mulheres que amamentam se preocupam frequentemente com os medicamentos que tomam. Historicamente, os testes clínicos de medicamentos excluem ou sub-representam mulheres grávidas e lactantes, o que leva a evidências insuficientes sobre a segurança deles durante a amamentação, bem como à variabilidade nos dados de segurança e ao conhecimento limitado dos profissionais de saúde. Estes fatores podem levar à má interpretação dos riscos associados ao uso de medicamentos durante a lactação (ILLAMOLA et al., 2018).

Por esse motivo, informações sobre compatibilidade de medicamentos com a amamentação geralmente dependem de relatos de casos em que eventos adversos foram registrados, assim como de resultados de testes em animais que podem não se correlacionar com a experiência humana. As indústrias farmacêuticas preferem aconselhar mulheres grávidas ou amamentando não usarem seus produtos para evitar riscos potenciais. Isso limita a quantidade de evidências sobre segurança e eficácia de medicamentos durante a lactação (AMIR; GRZESKOWIAK; KAM, 2020).

Embora muitos medicamentos sejam recomendados para mulheres grávidas e lactantes, existem poucas informações que possam ser confiáveis sobre os níveis de dosagem segura para a mãe e o bebê (WELD; BAILEY; WAITT, 2022). A segurança de tomar medicamentos durante a amamentação é melhor avaliada por fatores clínicos, como a quantidade da substância no leite materno, concentração plasmática infantil e os efeitos observados. No entanto, às vezes as recomendações dependem dos parâmetros farmacocinéticos do medicamento, como tamanho molecular, sua habilidade de se ligar às proteínas plasmáticas e sua biodisponibilidade. A interpretação desta evidência não é clara e deixa dúvidas quanto à segurança da utilização do medicamento (WANG et al., 2017).

Nestas situações, o processo de tomada de decisão para o uso de medicamentos durante a lactação deve ser baseado no conhecimento dos profissionais de saúde e na experiência em fornecer informações baseadas em pesquisas científicas sobre os benefícios e riscos. É possível que desestimular mulheres que tomam medicamentos a amamentar (e vice-versa, desestimular mulheres que amamentam a tomar medicamentos) seja resultado da falta de informações conclusivas e confiáveis sobre como os medicamentos afetam a criança através do leite materno (HUSSAINY; DERMELE, 2011). Outros recursos podem ser usados para complementar as informações limitadas/ausentes nas bulas dos medicamentos e assim direcionar o uso do medicamento corretamente, descritos a seguir.

Devido a limitação de informações nas bulas de medicamentos, recursos on-line e monografias impressas podem fornecer orientação aos profissionais de saúde e as lactantes, sobre a segurança e compatibilidade dos medicamentos durante a lactação, baseada em evidências, para apoiar o processo de tomada de decisão compartilhada sobre o início, manutenção e interrupção da amamentação (TIGKA et al., 2023).

Recursos disponíveis como LactMed, fornecem informações quanto a segurança dos medicamentos durante a lactação. Trata-se de uma ferramenta gratuita e que abrange um grande número de referências publicadas. Estas informações inclui os níveis do medicamento no leite materno e no sangue do bebê, o efeito do medicamento na amamentação e os possíveis efeitos adversos do medicamento em lactentes. Todos os dados são derivados da literatura científica, totalmente referenciados e atualizados

mensalmente. Não apresenta sistema de classificação, mas sim um resumo descritivo do uso do medicamento durante a amamentação (HOLMES; HARRIS; WARE, 2019; FOMINA; BYRNE; SPONG, 2023).

O livro *Medications and Mothers' Milk*, de Thomas Hale, também é uma referência utilizada na área e está disponível de forma on-line através de um aplicativo para *smartphone* e como um livro-texto. Esta fonte disponibiliza informações precisas e atualizadas sobre a segurança de medicamentos na amamentação, incluindo efeitos colaterais, fármacos para tratamento de doenças infecciosas, vários suplementos e outros medicamentos (HOLMES; HARRIS; WARE, 2019).

O manual "Amamentação e Uso de Medicamentos e Outras Substâncias" revisa o impacto de fármacos transferidos para o leite materno, baseando-se em publicações renomadas como as da Academia Americana de Pediatria (AAP), da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do livro "Medications and Mothers' Milk". Este manual classifica os medicamentos em três categorias, considerando a segurança e os riscos associados ao uso durante a lactação (BRASIL, 2014).

O Micromedex® é uma plataforma online que oferece monografias detalhadas sobre medicamentos, incluindo indicações aprovadas pelo FDA, usos off-label e informações de segurança. Um aspecto importante desse recurso é a classificação da segurança do uso de medicamentos durante a amamentação, baseada em evidências científicas disponíveis e no consenso de especialistas. Essa classificação é dividida em quatro categorias: risco para a criança não pode ser descartado, risco demonstrado, risco mínimo e possíveis efeitos sobre o leite. Essa categorização fornece orientação valiosa para profissionais de saúde ao avaliarem a segurança de prescrever determinados medicamentos para mulheres lactantes. Em todos os casos, a ferramenta oferece suporte crítico para a tomada de decisões clínicas, garantindo que o tratamento medicamentoso seja conduzido de forma segura para mães e lactentes (YAMAZAKI S.; TANIGAWARA, 2004).

A revisão bibliográfica elaborada pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), baseada na classificação do autor Hale, oferece um guia prático e atualizado sobre a compatibilidade de medicamentos com o aleitamento materno. Ao compilar e analisar as evidências científicas disponíveis, a SBP fornece um recurso confiável para a tomada

de decisões sobre o uso de medicamentos durante esse período, contribuindo para a segurança e o sucesso da amamentação. Ao dividir os medicamentos em categorias de acordo com o seu potencial de causar danos ao lactente, a classificação da SBP oferece um guia prático para a seleção de fármacos durante o aleitamento materno, permitindo a escolha de opções terapêuticas mais adequadas para cada caso (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

O UpToDate® se destaca como uma ferramenta voltada para os profissionais de saúde. Sua interface intuitiva e conteúdo abrangente, embasado em evidências científicas, facilitam a busca por informações precisas e atualizadas sobre diversas áreas da medicina. No contexto da amamentação, o UpToDate oferece um recurso valioso ao fornecer um resumo conciso e objetivo sobre o uso de medicamentos durante o aleitamento materno. Ao apresentar as evidências disponíveis e as recomendações mais recentes, o UpToDate auxilia os profissionais a tomar decisões clínicas mais seguras e personalizadas, considerando as características individuais de cada paciente e os riscos e benefícios associados a cada medicamento (WALLACE; BECKETT; SHEEHAN, 2014).

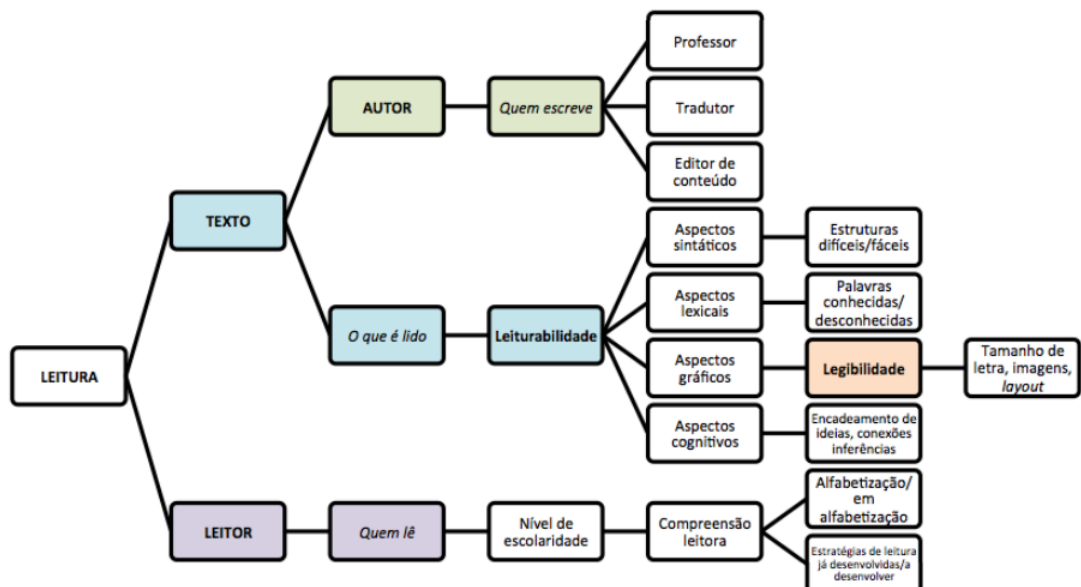
O Reprotox® é um banco de dados online especializado, desenvolvido pelo Centro de Toxicologia Reprodutiva, que serve como uma importante fonte de informação para médicos, pesquisadores e profissionais de saúde. Ele oferece dados sobre os efeitos de medicamentos, produtos químicos, agentes biológicos e físicos na reprodução, gravidez, lactação e desenvolvimento. Embora o Reprotox® não forneça um sistema de classificação formal, ele disponibiliza resumos detalhados das informações conhecidas, baseados em revisões de estudos publicados. Essas informações são frequentemente atualizadas à medida que novos estudos se tornam disponíveis, assegurando que os profissionais tenham acesso às informações mais recentes e relevantes para a prática clínica (FITZPATRICK, 2008).

7 LEITURABILIDADE EM BULAS DE MEDICAMENTOS E ÍNDICES DE LEITURABILIDADE

Leiturabilidade refere-se ao grau de facilidade ou dificuldade com que um texto escrito pode ser compreendido pelos leitores. Essa compreensão é influenciada pela estrutura lexical e sintática do texto, bem como pelo perfil do leitor, incluindo seu nível educacional, interesse e motivação pelo assunto abordado (FINATTO; PARAGUASSU, 2022).

No Brasil, o termo leiturabilidade é bastante utilizado, embora haja variações em seu uso, como a substituição por inteligibilidade por alguns autores. Leiturabilidade trata-se da facilidade com que um texto pode ser compreendido, considerando fatores cognitivos e psicológicos que influenciam a leitura em diferentes grupos de pessoas. Por outro lado, legibilidade diz respeito à disposição visual do texto, incluindo aspectos tipográficos que facilitam a leitura em diversos suportes. As teorias da leitura, por sua vez, relacionam a leiturabilidade aos multiletramentos e à dinâmica entre autor, texto e leitor na criação de sentido (FINATTO; PARAGUASSU, 2022). Para elucidar a inserção desses termos no processo de leitura de textos escritos, a figura 2 a seguir ilustra a relação entre leiturabilidade, autor, texto e leitor.

Figura 2: Tríade autor-texto-leitor e sua relação com a leiturabilidade.



Fonte: FINATTO; PARAGUASSU, 2022.

A leiturabilidade das bulas de medicamentos é influenciada por diversos fatores, entre eles o nível de escolaridade e o letramento em saúde. O letramento em saúde representa a capacidade de um indivíduo de obter, processar e utilizar informações de saúde para promover e manter a saúde, abrangendo desde o conhecimento sobre sistemas de saúde até a habilidade de tomar decisões informadas sobre o próprio cuidado (LIU et al., 2020). A falta de conhecimento sobre saúde no contexto de bulas de medicamentos pode trazer dificuldades na leitura e compreensão das instruções dos medicamentos.

Para a elaboração de um documento com informações sobre saúde, a linguagem simples é necessária para garantir a compreensão do texto pelo leitor. É importante uma abordagem direta e de maneira simples. Usar frases curtas, entre 15 e 20 palavras, ajuda a manter o texto claro, enquanto frases mais longas devem ter no máximo três informações para evitar confusão. Jargões podem ser úteis, mas devem ser explicados, pois não são conhecidos por todos. A voz ativa é preferível, pois é mais clara e concisa, devendo ser usada em 90% do texto. Informações complexas devem ser organizadas em tópicos, facilitando a compreensão. Palavras cotidianas são preferíveis a termos longos, estrangeiros ou latinos que possam confundir o leitor. Termos médicos complexos devem ser explicados para garantir que o leitor entenda o conteúdo (DE ABREU LIMA, 2007).

Essas recomendações ajudam a tornar a comunicação médica mais clara e acessível para todos os leitores, particularmente no contexto das bulas de medicamentos, onde informações claras e compreensíveis são essenciais para a segurança do paciente e a adesão ao tratamento (DE ABREU LIMA, 2007).

Nos últimos anos, a atenção à clareza e à simplicidade na transmissão de informações médicas tem ganhado destaque como uma estratégia fundamental para garantir que os pacientes compreendam corretamente as orientações recebidas (WONGTAWEEPKIJ et al., 2021). A linguagem médica, tradicionalmente repleta de termos técnicos e jargões, pode criar barreiras significativas para a compreensão, especialmente entre pacientes com níveis variados de alfabetização e conhecimento sobre saúde. Essa desconexão pode resultar em mal-entendidos, uso inadequado de

medicamentos e falta de adesão ao tratamento, comprometendo a eficácia do cuidado prestado (SHRANK; AVORN, 2007).

Adotar a linguagem simples em textos de informação em saúde não apenas democratiza o acesso à informação, mas também fortalece a relação entre o paciente e o profissional de saúde. Quando as informações são apresentadas de maneira clara e acessível, os pacientes são mais propensos a se sentir envolvidos e empoderados em seu próprio cuidado. Esse empoderamento facilita uma participação mais ativa e informada nas decisões relacionadas à saúde, promovendo uma abordagem colaborativa que valoriza a experiência e as necessidades do paciente (ASADI-LARI; TAMBURINI; GRAY, 2004; NAIK PANVELKAR; SAINI; ARMOUR, 2009; ROBBEN et al., 2012). Além disso, a clareza na comunicação pode ajudar a reduzir a ansiedade e a incerteza frequentemente associadas a condições médicas e tratamentos, proporcionando uma sensação de segurança e confiança no manejo da saúde (VINKER et al., 2007).

A análise da legibilidade de textos médicos, especialmente em bulas de medicamentos, permite garantir que a informação seja compreensível e acessível ao público. Este processo combina testes com usuários e a aplicação de métricas de legibilidade, proporcionando uma abordagem abrangente que visa melhorar a comunicação entre os profissionais de saúde e os pacientes (PIRES; VIGÁRIO; CAVACO, 2015). Métricas de legibilidade são ferramentas quantitativas utilizadas para avaliar a facilidade de leitura de um texto. Essas métricas consideram fatores como o comprimento das frases e a complexidade das palavras, ajudando a identificar áreas que podem necessitar de simplificação para facilitar a compreensão do leitor (DOWNEY; MILLAR; MOORE, 2022).

O NILC-Matrix, por exemplo, é uma ferramenta avançada desenvolvida para avaliar a complexidade e a legibilidade da linguagem escrita e falada no Português Brasileiro, criado no Centro Interinstitucional de Linguística Computacional (NILC) da Universidade de São Paulo (ICMC/USP). Inspirado no Coh-Matrix da Universidade de Memphis, que analisa textos em inglês, o NILC-Matrix adapta e expande essas capacidades para o português, oferecendo uma análise detalhada que considera coesão, coerência e complexidade textual (LEAL et al., 2024).

A ferramenta se destaca por conter cerca de 200 métricas, que examinam vários níveis linguísticos da linguagem escrita e falada. Essas métricas incluem aspectos como o gênero do texto, tipo, autoria, fonte, e complexidade tanto textual quanto frasal, além de medir a coesão e coerência do conteúdo. As métricas do NILC-Metrix permitem uma análise aprofundada de como características textuais se correlacionam com a compreensão da leitura, identificando quais textos são mais complexos e quais partes de um texto podem precisar de simplificação para atender melhor a um público específico (LEAL et al., 2024; SCARTON; ALUÍSIO, 2010).

Dentre as várias métricas disponíveis, destaca-se sete para realizar a análise dos textos das bulas, conforme descrito a seguir.

A métrica 'diversidade de palavras de conteúdo' é uma ferramenta útil para avaliar a riqueza semântica de um texto. Ao analisar a quantidade e a distribuição de palavras com significado no texto, essa métrica permite identificar a variedade de conceitos abordados e a complexidade linguística utilizada. No contexto da análise de bulas, essa métrica é fundamental para garantir que as informações sejam apresentadas de forma clara e objetiva, facilitando a compreensão do paciente. Uma maior diversidade lexical contribui para uma menor compreensão do texto, e pode indicar a necessidade de revisão linguística para simplificar o texto e torná-lo mais acessível (LEAL et al., 2024).

A 'proporção de palavras simples' é uma métrica que quantifica a presença de palavras básicas e de uso frequente em um texto. Ao analisar a porcentagem dessas palavras em relação ao total de palavras, podemos avaliar a simplicidade lexical e a clareza do texto. A interpretação dessa métrica envolve a comparação da proporção de palavras simples com um padrão de referência, considerando o tipo de texto e o público-alvo (LEAL et al., 2024).

O Índice de Brunet, também chamado de estatística de Brunet, avalia a diversidade do vocabulário em um texto, ajustando-se ao seu tamanho total. Ela examina o quão diversificado é o vocabulário em relação ao número total de palavras presentes no texto. O cálculo envolve elevar o número total de palavras únicas (types) a uma constante fixa (-0,165) e correlacioná-lo ao total de palavras (tokens). Os valores típicos dessa métrica situam-se entre 10 e 20, sendo que números menores indicam maior complexidade devido à menor variação no vocabulário (LEAL et al., 2024).

A Fórmula de Dale Chall adaptada avalia a facilidade de leitura com base em dois fatores principais: a proporção de palavras classificadas como não familiares e a média de palavras por frase. Relacionada aos níveis educacionais, valores superiores a 10 sugerem que o texto é mais adequado para leitores com nível de escolaridade superior (LEAL et al., 2024).

O ‘Índice de Flesch’ é uma métrica de leiturabilidade que avalia a complexidade de um texto com base em dois fatores: a média de palavras por frase e a média de sílabas por palavra. Quanto maior a pontuação do índice, mais fácil é a leitura. Essa métrica é amplamente utilizada em diversas áreas, como educação, comunicação científica e produção de conteúdo para web. Ao analisar o Índice de Flesch, é possível identificar os pontos que dificultam a compreensão do texto e realizar ajustes para torná-lo mais acessível a diferentes públicos. No entanto, é importante ressaltar que a leiturabilidade é um conceito diversificado e que a análise quantitativa, por si só, não é suficiente para garantir a compreensão completa do texto (LEAL et al., 2024).

O Índice de Gunning Fog, conhecido também como Gunning FoX, mensura a complexidade de um texto considerando a média de palavras por sentença e a porcentagem de palavras polissilábicas. O cálculo é realizado ao multiplicar esses fatores por 4, e o resultado é associado aos 12 níveis do sistema educacional norte-americano. Textos com valores acima de 12 são considerados de alta complexidade (LEAL et al., 2024).

A ‘Estatística de Honore’ é uma medida que vai além da simples contagem de palavras diferentes, oferecendo uma análise mais profunda da diversidade lexical de um texto. Ao considerar o número de hapax legomena (palavras que aparecem apenas uma vez no texto), essa métrica revela a riqueza vocabular e a originalidade do autor. A presença de hapax legomena indica um domínio da língua e uma capacidade de expressar ideias de forma mais precisa e elaborada. Essa estatística permite avaliar a qualidade textual, identificar padrões de linguagem e comparar diferentes textos. Quanto maior o valor da Estatística de Honore, maior a diversidade lexical do texto. Ao combinar a estatística de Honore com outras métricas, é possível obter uma visão mais completa e precisa da complexidade linguística de um texto (LEAL et al., 2024).

Além do NILC-Metrix, o ALT (Análise de Legibilidade Textual) é outra ferramenta que avalia a leitura adaptada para língua portuguesa. O ALT é uma ferramenta computacional, desenvolvida por pesquisadores brasileiros Marco Polo Moreno de Souza e Gleice Carvalho de Lima Moreno com a colaboração dos professores Nelson Hein e Adriana Kroenke Hein, que avalia a facilidade de leitura de textos em português. Utilizando algoritmos e índices de legibilidade adaptados para a nossa língua, o ALT calcula uma média ponderada de quatro indicadores, fornecendo um resultado final que corresponde ao nível de escolaridade necessário para compreender o texto (MORENO et al., 2023).

O Índice de Flesch-Kincaid avalia a facilidade de leitura de um texto a partir de duas variáveis principais: a extensão média das frases e o comprimento médio das palavras. Ao analisar essas características, o índice estima o nível de escolaridade necessário para compreender o texto de maneira mais adequada. A pontuação varia de 0 a 20, sendo que valores mais próximos de 20 indicam textos mais difíceis, enquanto valores mais baixos sugerem textos mais simples, exigindo um nível de escolaridade menos elevado. Essa ferramenta, proposta por Rudolf Flesch e J. Peter Kincaid, tem sido amplamente empregada em diversas áreas, como educação, redação técnica e análise de textos literários, com o objetivo de otimizar a comunicação e garantir a compreensão do público-alvo (JINDAL; MACDERMID, 2017).

O Índice de Gunning Fog é utilizada para avaliar a complexidade de um texto e estimar o nível de escolaridade necessário para compreendê-lo. Essa métrica se baseia em dois fatores principais: a extensão média das frases e a frequência de palavras consideradas complexas, ou seja, aquelas com três ou mais sílabas. Ao analisar esses elementos, o índice gera uma pontuação que indica o grau de dificuldade do texto. Uma pontuação ideal, segundo Gunning, fica entre 10 e 15, sugerindo um equilíbrio entre clareza e profundidade. Textos com pontuações abaixo desse intervalo podem parecer simplistas, enquanto aqueles com pontuações acima podem ser considerados demasiadamente complexos para o leitor médio (GUNNING, 1952).

O Índice de Legibilidade Automatizado (ARI) é uma ferramenta simples e eficiente para avaliar a complexidade de um texto. Ao considerar o número de caracteres, palavras e sentenças, o ARI calcula uma pontuação que indica o nível de

escolaridade necessário para compreender o texto. A grande vantagem do ARI é sua praticidade, pois não exige a análise individual de cada palavra ou frase, tornando-o ideal para a análise de grandes volumes de texto. Além disso, sua aplicação não se restringe a um único idioma, tornando-o uma ferramenta versátil para pesquisas em diversas áreas (CABRAL, 2020; MORENO et al, 2022).

Desenvolvido por Coleman e Liau em 1975, o Índice de Coleman-Liau é uma métrica de leiturabilidade que avalia a complexidade de um texto com base no número de caracteres por palavra. Essa métrica estima o nível de escolaridade necessário para a compreensão do texto, fornecendo uma pontuação que varia de acordo com a complexidade lexical. A principal vantagem do Índice de Coleman-Liau reside em sua simplicidade de cálculo, o que permite sua aplicação em diversos contextos. No entanto, é importante ressaltar que essa métrica não considera outros fatores que podem influenciar a compreensão, como a organização das ideias e o uso de linguagem figurada. Apesar dessas limitações, o Índice de Coleman-Liau continua sendo uma ferramenta útil para avaliar a leiturabilidade de textos e garantir que o conteúdo seja acessível a diferentes públicos (COLEMAN; LIAU, 1975; LYRA; AMARAL, 2012).

Ao calcular a média aritmética dessas métricas, o ALT fornece uma estimativa precisa do nível de dificuldade do texto. A escala de pontuação, que varia de 5 a 20 pontos, permite classificar os textos em três categorias: baixa leiturabilidade (resultado igual ou superior a 17 pontos), média (resultado a partir de 13 pontos e inferior a 17 pontos) e alta leiturabilidade (resultado abaixo de 13 pontos). Essa classificação facilita a identificação de textos que exigem um maior esforço do leitor, auxiliando na produção de conteúdo mais acessíveis (MORENO et al., 2023).

Estudos têm demonstrado que métricas de leiturabilidade são ferramentas úteis para avaliar a complexidade dos textos na área da saúde. Zarea Gavvani et al. (2018) investigaram a leiturabilidade de bulas de medicamentos no Irã utilizando o índice Flesch–Dayani (FDR), adaptado para o idioma persa. Os resultados apontaram um baixo nível de leiturabilidade, tornando os textos inadequados para leitores com pouca experiência. De forma semelhante, uma pesquisa conduzida no Catar por Mansour et al. (2017) analisou bulas de medicamentos antidiabéticos utilizando os índices de Flesch e Gunning Fog. Esse estudo revelou que os textos apresentavam um nível de

leitabilidade classificado como muito difícil, o que pode comprometer a compreensão por parte dos pacientes.

Nas bases de dados consultadas, como PubMed e Science Direct, não foram identificados estudos que abordem especificamente a leitabilidade das bulas de medicamentos no Brasil. A literatura existente concentra-se em análises internacionais ou em contextos específicos, evidenciando a escassez de pesquisas voltadas para o cenário brasileiro nessa área.

No entanto, a aplicação de métricas de leitabilidade por si só não é suficiente para garantir a eficácia comunicacional. Os testes de usuário complementam essas métricas ao fornecer dados qualitativos sobre como os leitores interagem com o texto (VOORADI et al., 2018). Esses testes envolvem a observação de usuários reais enquanto eles realizam tarefas específicas com o texto, como encontrar informações ou seguir instruções. Aspectos como a conclusão de tarefas, tempo na tarefa, taxas de erro e satisfação do usuário são analisados para avaliar a clareza e usabilidade do texto. Os testes de usuário são essenciais para identificar pontos de confusão que podem não ser detectados pelas métricas de leitabilidade, fornecendo uma visão completa da experiência do leitor (RAYNOR et al., 2018; JARERNSIRIPORNKUL et al., 2019).

Para auxiliar a compreensão dos documentos de orientação em saúde, é necessário que seja aprimorada a qualidade da comunicação escrita. Ferramentas que avaliam o nível de leitura dos textos em saúde podem ser usadas para prover suporte na escrita dos materiais educacionais direcionados aos pacientes e encontrar o nível de leitura adequado para este público (GRABEEL et al., 2018). Portanto, esses testes tornam-se uma alternativa para verificar o grau de leitabilidade das informações contidas nas bulas de medicamentos.

8 ANTECEDENTES DE PESQUISA

Pertencente a Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), a professora Dra. Tatiane da Silva Dal Pizzol através de uma iniciativa acadêmica, dentre tantas áreas de pesquisas finalizadas e em andamento, coordena um grupo de pesquisa que propõe desenvolver pesquisas relacionadas a estudos de utilização de medicamentos

envolvendo crianças e gestantes como também avaliação de bulas e rótulos de medicamentos. Desde 1997, a professora dedica-se a realizar pesquisas envolvendo análise de informações nas bulas de medicamentos com o intuito de conhecer as potencialidades e deficiências da utilização deste documento para o público a que eles se destinam.

Em 2000, foi publicado um artigo intitulado ‘Bulas de medicamentos e a informação adequada ao paciente’ (SILVA et al., 2000) este estudo teve como objetivo avaliar a adequação da seção "Informação ao paciente" das bulas dos medicamentos prescritos e avaliar a compreensão dos pacientes sobre os termos técnicos das bulas.

Quatro trabalhos de conclusão de curso investigaram diferentes aspectos das bulas de medicamentos, revelando lacunas e desafios na comunicação de informações importantes para os pacientes. Daniela Carla Taparello (2012) analisou bulas de antimicrobianos, questionando a clareza e precisão das informações sobre o uso desses medicamentos durante a gravidez e a amamentação. Giovanna de Carmen Puebla (2012) aprofundou a análise da compreensão das bulas pelos usuários, identificando uma lacuna na literatura sobre a efetividade dessas informações na prática. Marcell Vilaverde Diello (2014) investigou diferentes formas de apresentar as reações adversas em bulas, buscando melhorar a compreensão dos pacientes. Por fim, Ana Carolina Luciano Machado (2021) analisou as informações de fitoterápicos para gestantes, avaliando a qualidade e a adequação para auxiliar na tomada de decisões.

No ano de 2019 um trabalho foi desenvolvido trazendo informações importantes sobre o uso de antidepressivos durante a amamentação. A pesquisa de Pizzol e colaboradores (2019) evidenciou uma lacuna significativa entre as informações sobre o uso de antidepressivos durante a amamentação presentes nas bulas e as recomendações de fontes bibliográficas baseadas em evidências científicas. Os resultados do estudo apontam para a necessidade de uma revisão de conteúdo das bulas desses medicamentos, com o objetivo de garantir que as informações fornecidas aos profissionais de saúde e à população em geral sejam precisas, atualizadas e alinhadas com as melhores práticas clínicas (PIZZOL et al., 2019).

Em 2021 o grupo de pesquisa desenvolveu um trabalho que teve como ideia principal avaliar a concordância entre as informações presentes nas bulas de

anticoncepcionais e anti-infecciosos e as informações baseadas em evidências científicas sobre a presença de contraindicações para o uso desses medicamentos durante a amamentação. O objetivo foi verificar se as informações fornecidas nas bulas estavam alinhadas com as evidências científicas mais recentes, especialmente no que diz respeito às contraindicações para o uso desses medicamentos durante o período de amamentação (PIZZOL et al., 2021).

Desde a graduação, tenho sido impulsionado a buscar conhecimentos na área da assistência farmacêutica. Ao ingressar no doutorado, a oportunidade de aprofundar meus estudos sobre bulas de medicamentos surgiu como uma via promissora para contribuir com essa área. A relevância do tema, aliada à escassez de pesquisas sobre a qualidade e a efetividade das informações contidas nas bulas, me motivou a dedicar meus esforços a essa temática. Os resultados de minha pesquisa, em colaboração com minha orientadora e equipe, já demonstram a necessidade de aprimorar a comunicação nas bulas de medicamentos.

Em 2024, foi publicado um artigo como fruto desta tese por Roseno e colaboradores (2024), que revelou lacunas significativas nas informações sobre o uso de medicamentos para dispepsia e constipação durante a amamentação. Ao analisar as bulas desses medicamentos, constatamos que uma parcela considerável não fornecia orientações claras e precisas para as mães lactantes, além de divergências entre as informações das bulas e as evidências científicas disponíveis.

Ainda pertencente a esta tese de doutorado, o artigo intitulado ‘Leiturabilidade de bulas de medicamentos mais consumidos no Brasil’, tem como objetivo principal analisar a clareza e a simplicidade da linguagem utilizada nas bulas dos medicamentos mais utilizados pela população brasileira. Para tanto, foram empregados índices métricos de leiturabilidade que permitem avaliar a adequação do texto ao nível de escolaridade da população em geral.

Esses achados reforçam a importância de investir em pesquisas que visam melhorar a qualidade das bulas de medicamentos, garantindo que elas se tornem ferramentas eficazes para promover a saúde e o bem-estar da população.

ARTIGO 1

O texto completo deste capítulo, que no texto completo da tese defendida ocupa o intervalo de páginas compreendido entre as páginas 47 – 111, foi suprimido por tratar-se de manuscrito em preparação para publicação em periódico científico. Consta da análise da leiturabilidade das bulas dos medicamentos mais vendidos no Brasil pelas ferramentas NILC-Metrix e ALT.

ARTIGO 2

O artigo 2 desta tese é composto pelo artigo intitulado “*Instructions in package inserts intended for the use of medicines for dyspepsia and constipation during lactation*”, que foi publicado no periódico científico *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, em junho de 2024. Para acesso à versão publicada, consulte o DOI: [https://doi.org/10.5712/rbmfc19\(46\)3758](https://doi.org/10.5712/rbmfc19(46)3758)

Instructions in package inserts intended for the use of medicines for dyspepsia and constipation during lactation

Instruções em bulas destinadas ao uso de medicamentos para dispepsia e constipação durante a lactação

Instrucciones en prospectos destinados al uso de medicamentos para la dispepsia y el estreñimiento durante la lactancia

Danillo Alencar Roseno¹, Tatiana da Silva Sempé¹, Thanyse De Oliveira Schmalfluss², Camila Giugliani³, Tatiane da Silva Dal Pizzol⁴

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia – Porto Alegre (RS), Brazil.

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina – Porto Alegre (RS), Brazil.

³Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Social – Porto Alegre (RS), Brazil.

⁴Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Departamento de Produção e Controle de Medicamentos – Porto Alegre (RS), Brazil.

ABSTRACT

Introduction: The safety and effectiveness of medication use during lactation are concerns for mothers and healthcare professionals. This research analyzes the

instructions on the leaflets of medications commonly prescribed for dyspepsia and constipation, which aims to provide essential information to guide therapeutic decisions during this crucial period of motherhood. Objectives: To analyze the information in package inserts about contraindications of drugs for dyspepsia and constipation during breastfeeding, verifying whether these are consistent with scientific evidence. Methods: Drugs for dyspepsia and constipation were selected according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and active registry in Brazil. The presence of contraindications for the use of medications in the health professional's and patient's package inserts was compared with the information in the technical manual of the Ministry of Health, Medications and Mothers' Milk, LactMed, UptoDate, Micromedex, Documento Científico da Sociedade Brasileira de Pediatria and Reprotox. Results: No information about use during breastfeeding was found in 20.0 and 24.3% of leaflets for dyspepsia and constipation, respectively. The agreement between the leaflets of medications for dyspepsia and the sources consulted was low (27.2% of the leaflets contraindicated the medication during lactation, while in the sources the percentage of contraindication varied from 0 to 8.3%). In relation to medicines for constipation, 26.3% of the leaflets contraindicated them, while in the sources the percentage ranged from 0 to 4.8%. Conclusions: The study pointed out that at least two out of every ten package inserts for dyspepsia and constipation do not provide adequate information on the use of these drugs in infants, and also shows low concordance between the text of the package inserts and the reference sources regarding compatibility of the drug with breastfeeding.

Keywords: Breastfeeding; Mmedicine package inserts; Gastrointestinal Agents; Dyspepsia; Constipation.

Resumo

Introdução: A segurança e eficácia do uso de medicamentos durante a lactação são preocupações para mães e profissionais de saúde. Esta pesquisa analisa as orientações das bulas de medicamentos comumente prescritos para dispepsia e constipação, que visa fornecer informações essenciais para orientar as decisões terapêuticas durante esse período crucial da maternidade. Objetivos: Analisar as informações das bulas sobre

contraindicações de medicamentos para dispepsia e constipação durante a amamentação, verificando se estão de acordo com as evidências científicas. Métodos: Medicamentos para dispepsia e constipação foram selecionados de acordo com a classificação da Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) e o registro ativo no Brasil. A presença de contraindicações para o uso de medicamentos nas bulas do profissional de saúde e do paciente foi comparada com as informações contidas no manual técnico do Ministério da Saúde, Medicamentos e Leite Materno, LactMed, UptoDate, Micromedex, Documento Científico da Sociedade Brasileira de Pediatria e Reprotox. Resultados: Nenhuma informação sobre o uso durante a amamentação foi encontrada em 20,0 e 24,3% das bulas para dispepsia e constipação, respectivamente. A concordância entre as bulas dos medicamentos para dispepsia e as fontes consultadas foi baixa (27,2% das bulas contraindicavam o medicamento na lactação, enquanto nas fontes o percentual de contraindicação variou de 0 a 8,3%). Com relação a medicamentos para constipação, 26,3% das bulas os contraindicavam, enquanto nas fontes o percentual variou de 0 a 4,8%. Conclusões: O estudo mostrou que pelo menos duas em cada dez bulas para dispepsia e constipação não fornecem informações adequadas sobre o uso desses medicamentos em lactentes, e também que houve baixa concordância entre o texto das bulas e as fontes de referência quanto à compatibilidade do medicamento com a amamentação.

Palavras-chave: Amamentação; Bulas de medicamentos; Agentes gastrointestinais; Dispepsia; Constipação intestinal.

INTRODUCTION

Breastfeeding is considered one of the main strategies for child nutrition in the first years of life, promoting a reduction in infant mortality. The benefits of breastfeeding go beyond its nutritional qualities and reach immunological, cognitive and emotional aspects for the mother and baby.¹⁻³

During breastfeeding, medication is often used⁴. Research shows that the drugs used in the management of gastrointestinal disorders are among the most frequent in prescriptions and dispensation for nursing mothers.^{4,5} Objective information is

opportune to avoid unnecessary discontinuation of a treatment or early weaning, causing harm to the mother and the child.⁶

For ethical reasons, some specific groups have restricted participation in clinical trials, including pregnant and lactating women, which leads to a lack of information that demonstrates the safe and effective use of medicines to guide decision-making by health professionals and consumers.⁷

It is known that the package insert is an information material approved by the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA) and that it accompanies the medicines in order to help health professionals and consumers use these products safely.⁸ However, some authors draw attention to a conflict between information on medication package inserts and scientific evidence on the use of medication during breastfeeding.^{9,10}

Thus, the objective of this study was to analyze the information contained in the package inserts on contraindications and/or warnings of medicines for dyspepsia and constipation during breastfeeding, verifying whether these are consistent with scientific evidence.

METHODS

We carried out a descriptive study with a quantitative approach, integrated by qualitative data related to the information extracted from the consulted bibliographic references. The drugs selected for evaluation were those for the treatment of disorders related to gastrointestinal acid disorders and for constipation, which are widely used and easily accessible to patients, without the need to present and/or retain the prescriptions.

The initial list of drugs was obtained from the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC/DDD) database of the World Health Organization (WHO), which classifies them into groups and subgroups (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). The groups/subgroups selected were: H2 receptor antagonists (A02BA), proton pump inhibitors (A02BC), other drugs (A02BX), contact laxatives (A06AB), osmotic-acting laxatives (A06AD), and (A06AG) and other constipation medications (A06AX).

From the initial list composed of the medicines identified in the ATC/DDD, we included the medicines that had an active registration with ANVISA, the national body for the regulation and sanitary control of the production and consumption of medicines, which also establishes the model texts of the standard package inserts. For drugs with an active registration, the package inserts for health professionals and patients were extracted from the ANVISA electronic package (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>).¹¹ The identification of drugs with active registrations and extraction of information from the package inserts took place between May and June 2021.

For reference drugs, the list of drugs of interest for this research was obtained from the lists of reference drugs A (drugs that contain a single active pharmaceutical ingredient) and B (drugs that contain two or more active pharmaceutical ingredients in a single pharmaceutical form) (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/medicamentos-de-referencia/lista-de-medicamentos-dereferencia>). Medicines classified in other categories, such as herbal medicines and specific medicines, were extracted the ANVISA virtual page, in the medicines option, applying filters for medicines registered as herbal and specific, in the therapeutic classes analyzed and having a valid registration (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>).

Those drugs that were not registered in the month/year in which the survey took place and that were absent in at least one bibliographic source used to verify scientific evidence as described below were excluded.

Information about the compatibility of using the drug in breastfeeding was obtained from the ‘contraindications’ and ‘warning and precautions’ sections of the standard health professionals’ package inserts, and, in the patient inserts, from the sections that have the questions “When should I not use this medicine?” and “What should I know before using this medication?,” that are intended to warn about the risks and restrictions of use, as established by ANVISA Resolution RDC 47.¹² The package inserts were classified as ‘yes’ when the information clearly contraindicated use during breastfeeding (or indicated discontinuation of breastfeeding while using the drug), and ‘no’ in other situations.

Package inserts that pointed to the incompatibility of the drug with breastfeeding through phrases such as “one should decide to discontinue breastfeeding or to interrupt the treatment”, were classified as ‘yes’. In the other situations (compatible use, “avoid taking medication if you are breastfeeding” or risk/benefit assessment), they were classified as ‘no’. In the absence of any information that indicated or contraindicated the drugs used by nursing mothers, they were classified in the ‘no information’ category, pointing out that information on the use of these drugs in breastfeeding was omitted from the text of the package insert.

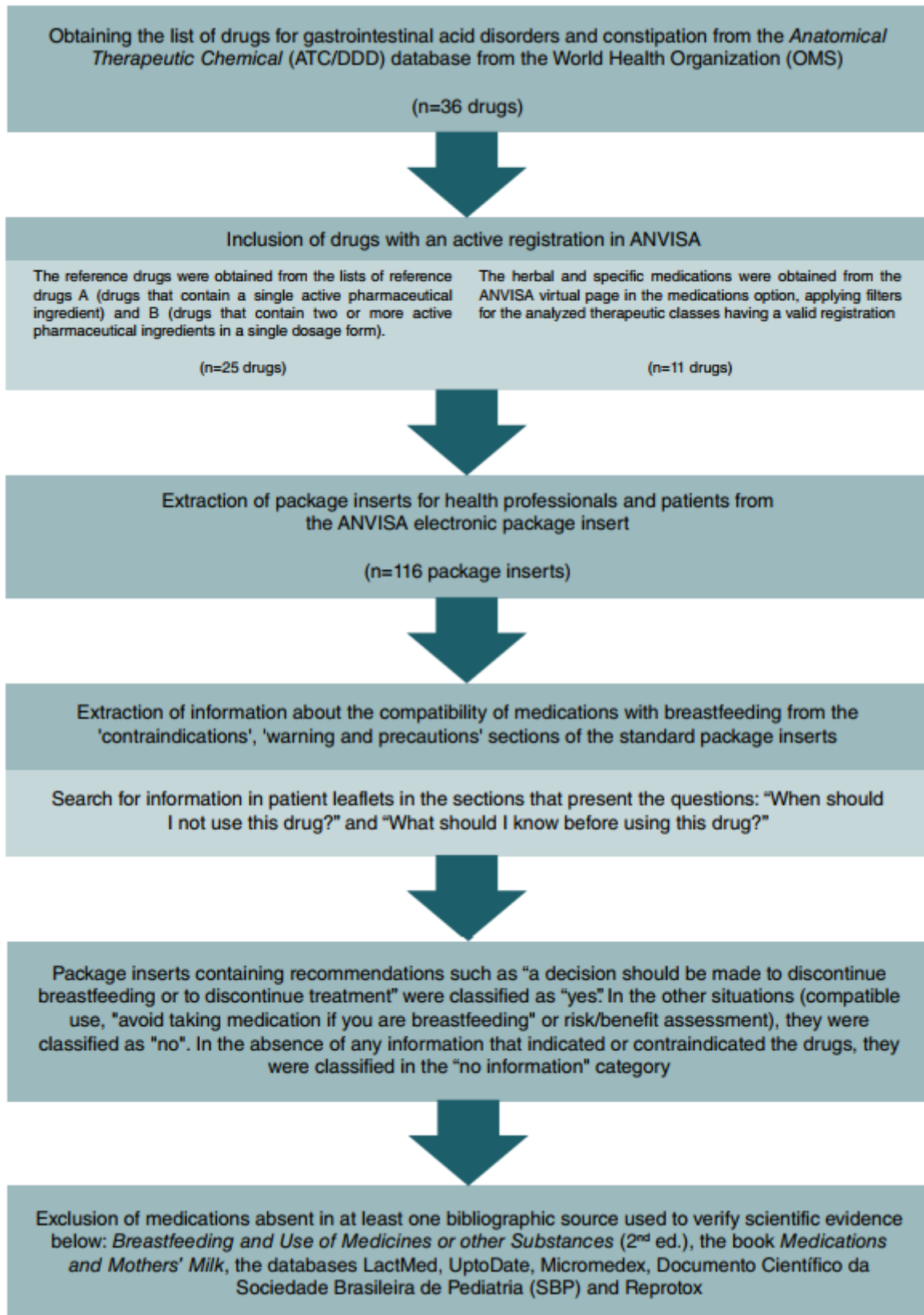
References consulted in the search for scientific evidence to assess compliance with medication package inserts were: Breastfeeding and Use of Medicines or other Substances (2nd edition); the book Medications and Mothers’ Milk; the Scientific Document of the Brazilian Society of Pediatrics (SBP); and the LactMed, UptoDate, Micromedex and Reprotox bases. Risk categorization differs between the sources used, as shown in the attached table. The data collection procedures followed the steps illustrated in Figure 1.

The Breastfeeding and the Use of Medication and Other Substances manual provides a review of drugs and other substances transferred to breast milk and their possible effects on the infant and/or lactation, with reference to the publications of the American Academy of Pediatrics (AAP), the WHO, and the book Medications and Mothers’ Milk (2008 edition). It has a three-tier rating system.

The above-mentioned book, by T. W. Hale, features monographs on a wide variety of drugs and natural substances, including relevant pharmacological characteristics, primary research, as well as the AAP classification. It uses a five-point numerical rating system for each drug, with regular updates every two years.

LactMed[®], the National Library of Medicine’s medication and breastfeeding database, is an online resource created by a panel of experts based on scientific literature, updated monthly. It includes information on drug levels in breast milk, effects on the infant, and effects on breastfeeding and breast milk. It does not present a classification system, but a descriptive summary of the drug use during breastfeeding.

Figure 1. Flowchart of procedures and steps for data collection in package inserts and bibliographic references with scientific evidence.



Source: prepared by the authors (2023).

Micromedex® is an online resource consisting of monographs containing indications approved by the Food and Drug Administration (FDA) agency, off-label uses and information on the drug's safety, among other information. It has its own classification on the safety of medication use during breastfeeding, divided into four categories according to available evidence and/or expert consensus. It has an AAP classification.

The scientific committee of the Brazilian Society of Pediatrics (SBP), based on the classification of Hale's book, provides a bibliographic review containing lists of drugs that are compatible and incompatible with breastfeeding.

UptoDate® is an online resource widely used by health professionals, in hospital and outpatient environments, which provides information that facilitates clinical decision-making, through revised scientific content and recommendations that support questions related to clinical practice. It is considered one of the most up-to-date sources, gathering the available evidence to support professionals' decision making, a process which also takes into account the uniqueness of each clinical situation. It does not present a classification system, but rather a descriptive summary of the use of the drug during breastfeeding and recommendations for conduct.

Reprotox® is an online database developed by the Center for Reproductive Toxicology, which is a source of complementary information for physicians, researchers and other healthcare professionals on the effects of drugs, chemicals, biologicals and physical agents on reproduction, pregnancy, lactation and development. The tool does not provide a classification system, but a summary of known information about drugs from a review of published studies, with frequent updates as new studies emerge.

Chart 1 below presents the classification of the compatibility of medication use during breastfeeding, according to the bibliographic sources researched. This classification is essential to guide health professionals and breastfeeding women about the risks and benefits of using certain medications during the breastfeeding period.

Data collection was carried out independently by two reviewers. Differences in evaluations of the information were discussed among the reviewers to establish a consensus. If disagreement persisted, the information was assessed by a third reviewer. To assess the consistency of the assessment between reviewers, the Kappa coefficient

was calculated to establish the level of agreement between reviewers. The interpretation followed the criteria proposed by Landis and Koch,¹³ following this scale: no agreement ($k < 0$), poor agreement ($0 \leq k \leq 0.19$), reasonable agreement (0.20 to 0.39), moderate agreement ($0.40 \leq k \leq 0.59$), substantial agreement ($0.60 \leq k \leq 0.79$) and excellent agreement ($0.80 \leq k \leq 1.00$). To standardize data collection, a manual was prepared to facilitate data extraction with standardized definitions and terminology.

Descriptive analysis and organization of the database were performed with the Microsoft Office Excel® software, and calculation of the Kappa coefficient was obtained using the Statistical Package for the Social Science (SPSS) software, version 18.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Chart 1. Classification of the compatibility of medication use during breastfeeding in each of the bibliographic sources researched.

Source of information	Risk classification
Technical Manual Breastfeeding and Use of Medicines and Other Substances, Brazil	1. Compatible with breastfeeding: drugs whose use is potentially safe during lactation, as there are no reports of significant pharmacological effects on the infant.
	2. Careful use during breastfeeding: medicines whose use during lactation depends on a risk/benefit assessment. When used, they require clinical and/or laboratory monitoring of the infant, and should be used for the shortest time and at the lowest possible dose. New drugs whose safety during breastfeeding has not yet been properly documented are in this category.
	3. Contraindicated use during breast-feeding: drugs that require discontinuation of breast-feeding, due to evidence or significant risk of important side effects on the infant.
	L1 Compatible: a drug that has been used by a large number of breastfeeding mothers without any observed

<p>Medications and Mothers' Milk, United States</p>	<p>increase in adverse effects on the child. Controlled studies in breastfeeding women show no risk or possibility of harm to the child; or the product is not bioavailable for a child.</p>
	<p>L2 Likely Compatible: a drug that has been studied in a limited number of breastfeeding women without an increase in adverse effects on the infant and/or the evidence of a demonstrated risk from the use of this medication in a breastfeeding woman is remote.</p>
	<p>L3 Likely Compatible: there are no controlled studies in breastfeeding women; however, the risk of adverse effects for the breastfed child is possible, or controlled studies show that adverse effects are not serious, only minimal. Medications should only be given if the potential benefit justifies the potential risk to the child. (New drugs that have absolutely no published data are automatically classified in this category, regardless of how safe they may be).</p>
	<p>L4 Possibly Hazardous: there is no evidence of risk to the baby or breast milk production, but benefits from the use in breastfeeding mothers may be acceptable despite the risk to the child (e.g. if the drug is needed in a life-threatening or serious illness for which safer drugs cannot be used or are ineffective).</p>
	<p>L5 Hazardous: the risk of using the drug in breastfeeding women clearly outweighs any possible benefit of breastfeeding. The drug is contraindicated in women who are breastfeeding a baby.</p>
<p>Brazilian Pediatrics Society Scientific Document, Brazil</p>	<p>1. Compatible: drugs with no reported adverse effects on the infant. Controlled studies in breastfeeding women have shown no risk to children and the possibility of</p>

	<p>harm to children being breastfed is remote. Also included in this category are drugs with negligible oral bioavailability.</p>
	<p>2. Probably compatible: drugs without controlled studies in nursing mothers. Nevertheless, undesirable effects for infants are possible, or controlled studies show only minimal, non-threatening adverse effects. Drugs should be given only if the benefit justifies the potential risk to the child. New drugs that have absolutely no published data are automatically classified in this category, regardless of how safe they may be.</p>
	<p>3. Possibly Hazardous: there is evidence of risk to the infant or milk production, but their use may be acceptable after assessing the risk-benefit ratio.</p>
	<p>4. Hazardous: studies in nursing mothers have shown that there is a significant and documented risk to infants or the drug has a high risk of causing significant harm to infants. The risk of using the drug clearly outweighs any possible benefit of breastfeeding. Breastfeeding is contraindicated while using the drug.</p>
<p>Micromedex®, United States</p>	<p>1. Risk to the infant cannot be ruled out: available evidence and/or expert consensus is inconclusive or inadequate to determine the risk to the infant when the drug is used during breastfeeding. Weigh the potential benefits of drug treatment against the potential risks before prescribing the drug while breastfeeding</p>
	<p>2. Risk to the infant has been demonstrated: evidence and/or expert consensus has demonstrated infant harm effects when the drug is used during breastfeeding. An alternative to this drug should be prescribed or patients</p>

	should be advised to discontinue the drug while breastfeeding.
	3. Risk to the infant is minimal: the level of evidence and/or expert consensus suggests that this drug poses minimal risk to the infant when used during breastfeeding.
	4. Effects on milk are possible: evidence suggests that this drug may alter milk production or composition. If an alternative to this drug is not prescribed, the infant should be monitored for adverse effects and/or adequate milk intake.

Categories in which the drug was considered contraindicated in breastfeeding were marked in gray; LactMed®, UpToDate® and Reprotox® do not have a rating system.

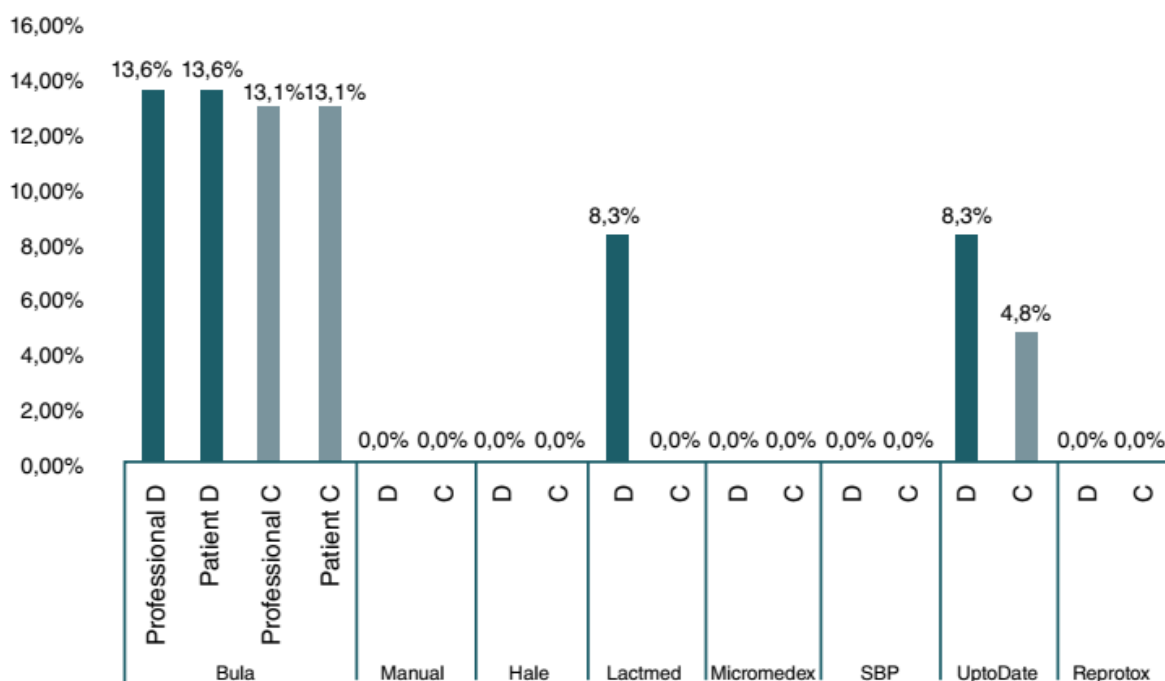
RESULTS

A total of 116 package inserts were analyzed, 79 of drugs for dyspepsia and 37 of drugs for constipation. Agreement between the two reviewers regarding the information in the package inserts analyzed was excellent ($k=0.802$; $p<0.001$). Of the drugs for dyspepsia, 27.2% ($n=28$) of the inserts contraindicated the drug and 20.0% ($n=16$) did not provide any information related to lactation. Of the medications for constipation, 26.3% ($n=10$) of the inserts contraindicated the medication and 24.3% ($n=9$) had no information about use during breastfeeding.

Graph 1 shows the frequency of contraindication of the use of medications in breastfeeding in the package inserts and in the bibliographic sources. It was found that 27.2% of the drug leaflets for dyspepsia contraindicated use during breastfeeding. In contrast, there was no contraindication in four of the other sources consulted. With regard to medicines for constipation, contraindications were identified in the package inserts in 26.3% of the drugs, while in the bibliographic sources the frequencies varied between 0 and 4.8%.

Table 1 shows the classifications of the drugs for dyspepsia and constipation, according to the package inserts and bibliographic sources. Agreement was observed between the package insert and the sources Lactmed and UptoDate regarding the compatibility of the use of cimetidine during breastfeeding. The Medications and Mothers' Milk sources, the scientific document from the SBP, Micromedex and Reprotox did not contraindicate the use of any of the analyzed drugs. In medicines for constipation, there was complete agreement for non-contraindication between package inserts and sources for most medicines. The drug that showed the highest contraindication agreement between the sources was tegaserod, contraindicated in only one of the seven sources of information.

Graph 1. Contraindication frequency for the use of medication for dyspepsia and constipation during breastfeeding in package inserts and bibliographic sources.



D: medicine for dyspepsia (blue); C: constipation medication (green).

Table 1. Drugs classification for dyspepsia and constipation present in all sources, as per the contraindication for use during breastfeeding in the package inserts of professionals, patients and bibliographic sources.

Classes	No contraindication in package inserts and all sources		Contraindication in package inserts and bibliographic sources								
	Medication (number of package inserts assessed)*	Medication (number of package inserts assessed)*	Professionals' package insert	Patients' package insert	Manual	Hale	Lactmed	SBP	Micromedex	UptoDate	Reprotox
Dyspepsia	Omeprazole (4),	Cimetidine (4)	✗	✗			✗			✗	
	Omeprazole+Clarithromycin+ Amoxicillin (2),	Famotidine (2)	✗	✗							
	Pantoprazole (4),	Rabeprazole (2)	✗	✗							
	Lansoprazole (4),	Esomeprazole (4)	✗	✗							
	Sucralfate (2),	Amoxicillin Trihydrate+ Clarithromycin+ Esomeprazole Magnesium Trihydrate (2)	✗	✗							
	Citric Acid+Sodium Bicarbonate+ Sodium Carbonate (12),	Dexlansoprazole (2)	✗	✗							
	Sodium Bicarbonate+ Calcium Carbonate+ sodium carbonate (2),	Aluminum hydroxide+ magnesium hydroxide+ simethicone (8)									
	Calcium carbonate 90%+ aluminum hydroxide+ magnesium hydroxide (2),		✗ ^a	✗ ^a							
	Calcium carbonate+ aluminum hydroxide+ magnesium hydroxide (4),										
	Dimethicone+aluminum hydroxide gel+magnesium hydroxide magnesium+ simethicone (2),										
	Calcium carbonate+aluminum hydroxide+magnesium hydroxide (6),	Dimethicone+ aluminum hydroxide+ magnesium hydroxide (2)		✗ ^b							
	Sodium bicarbonate+ basic bismuth carbonate+ calcium carbonate+ magnesium carbonate (4),										
	Magaldrate+simethicone (2),										
	Dimethicone+aluminum hydroxide+magnesium hydroxide+magnesium oxide (2)										
	Constipation	Bisacodyl (4),	Prucalopride (2)	✗	✗						
Glycerol (10),		Senna alexandrina mill (8)	✗	✗							
Sodium Phosphate (2),											
Lubiprostone (2),											
Sodium Picosulfate (4), Sorbitol (2), Magnesium Sulfate (2).		Tegaserod (2)	✗	✗						✗	

^a The professionals' and patients' package inserts of only one manufacturer contraindicated the drug in lactation.

^b Only the professionals' package insert brought information that contraindicates the drug during lactation.

*116 package inserts were assessed, corresponding to 32 drugs.

DISCUSSION

This study aimed to perform an assessment of package inserts and references in the literature, based on up-to-date scientific evidence specializing in medications in lactation. The package inserts help decision making during clinical practice. Moreover, it should be noted that in Brazil it is one of the few official information documents accessible to health professionals and patients. The National Therapeutic Form, another essential official instrument on medicines, has not been updated since 2010.

Furthermore, the MedSUS application was launched by the Ministry of Health in 2014 with the aim of providing information about medicines available in the Brazilian Unified Health System — SUS. It was developed to facilitate access to information about medicines by healthcare professionals and medicine users on mobile devices.¹⁴ However, despite recent updates, this tool contains inaccessible information, which compromises the efficiency of the application and impairs access to essential data for the correct management and use of medicines made available by SUS. The current version presents information on the list (e.g. basic, specialized, strategic component), pharmaceutical form, International Classification of Diseases (CID), documents required for acquisition and where to find them. Information for the correct use of medicines, present in the Brazilian Therapeutic Form monographs, is still unavailable.

It is known that gastrointestinal disorders are common situations in postpartum women, and the drugs for treating these symptoms are mostly over-the-counter, without the need to retain prescriptions.¹⁵ A Dutch study aimed at identifying the prevalence of medication use in breastfeeding women, safety and influence on the decision to start breastfeeding pointed out that medications for constipation and dyspepsia were included in the medications used by this group.⁵

In our research, we identified inconsistencies between the package inserts analyzed and the references consulted. For every ten medications assessed, considering both dyspepsia and constipation medications, approximately three had a package insert contraindicating their use during breastfeeding. This finding contrasts with the information found in the bibliographic sources. Agreement between the package inserts for dyspepsia drugs and the sources consulted was low: 27.2% of package inserts

contraindicated, while in the sources the percentage of contraindication ranged from 0 to 8.3%. Similarly, agreement between the package inserts for constipation medications was low: 26.3% of package inserts contraindicated them, against 0 to 4.8% in the consulted references.

Other studies showed incompleteness of the Brazilian package inserts regarding information on the compatibility of breastfeeding with the use of the drug. Pizzol et al.¹⁶ observed that, among antidepressant medication package inserts and bibliographic references, 62.5% contraindicated the drugs during breastfeeding, while in the consulted sources the percentage varied between 0 and 25%.

Another study by Pizzol et al.¹⁷ assessed the compatibility of the use of contraceptives and anti-infectives during breastfeeding. As an outcome, the authors concluded that the package inserts for anti-infectives showed greater disagreement with the bibliographic sources consulted in relation to package inserts for contraceptives.

Arguello et al.¹⁸ identified deficiencies in information in European package inserts regarding indication for use during breastfeeding and information that demonstrates the safety of use by lactating women. In this study, 61.4% of the package inserts analyzed did not contain information on drug excretion in human milk. The recommendation for use during breastfeeding was ambiguous in 16.5% of the package inserts, and use of medication was restricted in more than 90% of the package inserts during pregnancy and breastfeeding, despite the lack of information to support these restrictions. Furthermore, the authors highlighted a lack of updating of the package inserts after the drug is first authorized to be introduced on the market and a lack of post-use information review based on evidence.

A worrying finding in our research was the lack of any information in the package inserts of some drugs (20.0% of dyspepsia medications and 24.3% of constipation medications). This information gap impairs decision making by health professionals and patients with regard to interrupting treatment or weaning the infant.

Resolution RDC 47 establishes guidelines to prepare package inserts for medicines used in Brazil. It is noticed that the Brazilian package inserts present information gaps in specific sections, so that information such as drug excretion in milk, pre-clinical and clinical studies and clinical experience describing the use of the drug

during lactation are practically non-existent and not mandatory.¹² As a defensive measure, pharmaceutical companies choose not to go into further research and/or suppress such information to avoid possible litigation.¹⁹

Inaccurate information in the package inserts such as ‘not recommended’ or ‘use with caution’ and variations of the same meaning allow an open interpretation as to whether the drug is totally contraindicated and what the possible harms to the infant may be. Vague information was also observed in studies that analyzed the recommendations of European package inserts in other clinical areas, such as renal failure.²⁰

Deciding on the use of medication during breastfeeding or discontinuation of use requires the adoption of reliable and detailed information that provides, in addition to the conservative stance of pharmaceutical laboratories, pharmacological and toxicological data.¹⁹ Such information should not only be restricted to the drug’s excretion in milk, but also to the clinical consequences and harmful effects on the infant’s health and on the breastfeeding process. In this way, the need becomes evident to update the current Brazilian regulations regarding the content of drug package inserts to include information based on the results of post-marketing studies and/or the adoption of reliable sources, based on scientific evidence.

A limitation of this study is the exclusion of medicines that were absent in at least one bibliographic source consulted, due to the non-commercialization of these medicines in the countries in the databases. This gap makes it difficult to verify the consistency between the information available in the literature and in the leaflets, highlighting a fragility resulting from the absence or insufficiency of data on the topic.

CONCLUSION

This study found that the package inserts for medicines used in Brazil to treat dyspepsia and constipation do not present information consistent with the literature, or even provide information that allows these drugs’ safe use by nursing mothers. These data suggest a defensive position on the part of the pharmaceutical industries in disclosing concrete information, making it difficult to make a decision about the use of these medications during breastfeeding. In this way, we recommend that the regulation

that guides the preparation of package inserts in Brazil be reviewed. Likewise, sufficient information based on evidence in the specific sections is required as a necessary condition for registration and/or renewal with ANVISA.

REFERENCES

1. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde da criança: nutrição infantil, aleitamento materno e alimentação complementar. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
2. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016;387(10017):475-90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7)
3. Moimaz SAS, Rós DDT, Saliba TA, Saliba NA. Estudo quanti-qualitativo sobre amamentação exclusiva por gestantes de alto risco. *Ciênc Saúde Coletiva* 2020;25(9):3657-68. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020259.30002018>
4. Saha MR, Ryan K, Amir LH. Postpartum women's use of medicines and breastfeeding practices: a systematic review. *Int Breastfeed J* 2015;10:28. <https://doi.org/10.1186/s13006-015-0053-6>
5. de Waard M, Blomjous BS, Hol ML, Sie SD, Corpeleijn WE, van Goudoever JHB, et al. Medication use during pregnancy and lactation in a Dutch population. *J Hum Lact* 2019;35(1):154-64. <https://doi.org/10.1177/0890334418775630>
6. Silveira MPT, Possignollo J, Miranda VIA, Silveira MFD, Pizzol TDSD, Serrate S, et al. Breastfeeding and risk classification of medications used during hospitalization for delivery: 2015 Pelotas Birth Cohort. *Rev Bras Epidemiol* 2020;23:e200026. <https://doi.org/10.1590/1980-549720200026>

7. Hill M. Critical caveats in using product information/pregnancy categories for pregnant or breastfeeding patients. *Aust J Gen Pract* 2018;47(12):883-8. <https://doi.org/10.31128/AJGP-03-18-4530>
8. dal Pizzol TS, Moraes CG. Bulas e embalagens de medicamentos como instrumentos de educação em saúde. In: Spinillo CG, Trotta T. *Design da informação em saúde*. Curitiba: BRioi; 2019. p. 13-47. ISBN 978-85-906855-1-7
9. Anderson PO, Pochop SL, Manoguerra AS. Adverse drug reactions in breastfed infants: less than imagined. *Clin Pediatr (Phila)* 2003;42(4):325-40. <https://doi.org/10.1177/000992280304200405>
10. Lamounier JA. Atualização sobre o uso de medicamentos durante amamentação. *Salud(i)ciencia* 2005;13(4):10-13.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Bulário Eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária* [Internet]. [cited on January 15, 2021]. Available at: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução – RDC no 47, de 8 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. *Diário Oficial da União*, 9 set. 2009.
13. Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical Kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics* 1977;33(2):363-74. <https://doi.org/10.2307/2529786>
14. Brasil. Ministério da Saúde. *Aplicativo MedSUS é disponibilizado para população: Atualização fornece informações e facilita acesso a medicamentos disponíveis no SUS*. Brasília: Ministério da Saúde; 2024 [Internet]. [cited on Feb 15, 2024]. Available at:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/janeiro/aplicativo-medsus-e-disponibilizado-para-populacao>.

15. Friedrich C, Richter E, Trommeshauer D, De Kruif S, Van Lersel T, Mandel K, et al. Absence of excretion of the active moiety of bisacodyl and sodium picosulfate into human breast milk: an open-label, parallel-group, multiple-dose study in healthy lactating women. *DMPK* 2011;26(5):458-64. <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-11-RG-007>

16. Pizzol TDS, Moraes CG, Diello MV, Campos PM, Pletsch JT, Giugliani C. Uso de medicamentos antidepressivos na amamentação: avaliação da conformidade das bulas com fontes bibliográficas baseadas em evidências científicas. *Cad Saúde Pública* 2019;35(2):e00041018. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00041018>

17. Pizzol TDS, Pinto AN, Silveira MPT, Caetano MCDC, Giugliani C. Amamentação e utilização de medicamentos: qual a orientação presente nas bulas de anticoncepcionais e anti-infecciosos?. *Ciênc Saúde Coletiva* 2021;26(10):4783-94. <https://doi.org/10.1590/1413-812320212610.30702020>

18. Arguello B, Salgado TM, Fernandez-Llimos F. Assessing the information in the Summaries of Product Characteristics for the use of medicines in pregnancy and lactation. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79(3):537-44. <https://doi.org/10.1111/bcp.12515>

19. Davanzo R. Controversies in breastfeeding. *Front Pediatr* 2018;6:278. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00278>

20. Weersink RA, Timmermans L, Monster-Simons MH, Mol PG, Metselaar HJ, Borgsteede SD, et al. Evaluation of information in summaries of product characteristics (SmPCs) on the use of a medicine in patients with hepatic impairment. *Front Pharmacol* 2019;10:1031. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01031>

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta tese, analisamos as bulas de medicamentos mais comercializados no Brasil e bulas de medicamentos utilizados no tratamento da dispepsia e constipação, com o objetivo de avaliar a leiturabilidade dos textos para os pacientes e a qualidade das informações sobre segurança e compatibilidade na amamentação. A seleção de bulas de medicamentos para manejo de distúrbios gastrointestinais deveu-se a dados de pesquisas que demonstram que esse grupo de medicamentos está entre os mais frequentes nas prescrições e dispensação para as nutrizes.

Nossos resultados indicam que as bulas dos medicamentos analisados apresentam fragilidades significativas tanto na redação dos textos quanto no conteúdo. A complexidade textual frequentemente excede o nível de escolaridade da maioria dos brasileiros, dificultando a compreensão das informações por parte dos pacientes. A presença de terminologias técnicas e a necessidade de abranger todas as informações exigidas pela legislação contribuem para a dificuldade de compreensão por parte dos usuários, que muitas vezes possuem baixo nível de escolaridade, comprometendo a eficácia da terapia por dificultar sua autonomia na tomada de decisões. Esse problema torna-se ainda mais relevante quando considerado sob a ótica do analfabetismo funcional estimado pelo INAF que 29% da população brasileira se encontra nesse perfil, enfrentando barreiras significativas para interpretar textos. A aplicação de métricas de leiturabilidade, como as utilizadas neste estudo, representa um avanço na avaliação da complexidade textual das bulas no contexto brasileiro, podendo servir como parâmetro para futuras pesquisas e regulamentações.

A partir da análise da compatibilidade dos medicamentos durante a lactação, comparando as informações presentes nas bulas com informações originárias de fontes de referência especializadas, é possível propor que as bulas se concentram mais em destacar riscos e contraindicações do que em proporcionar um entendimento equilibrado do risco-benefício do uso dos medicamentos. Esta abordagem parece refletir uma tentativa das empresas farmacêuticas de se protegerem contra possíveis litígios, o que pode comprometer a clareza e a utilidade das informações para os usuários.

Este estudo focou na complexidade textual das bulas, avaliando a escolha de palavras e a estrutura das frases. No entanto, elementos visuais e estruturais, como formato, layout, tipo e tamanho da fonte, que também podem impactar a legibilidade, não foram analisados. Para estudos futuros, seria relevante investigar como esses aspectos influenciam a compreensão das bulas, ampliando o entendimento sobre os fatores que afetam a leitura e interpretação desses documentos.

Diante desse cenário, recomendamos que a ANVISA revise suas diretrizes sobre a elaboração de bulas de medicamentos, de modo que o leitor da bula possa obter uma visão equilibrada e clara dos benefícios e riscos dos medicamentos, facilitando uma tomada de decisão informada. Nesta tese, focamos somente as questões da compatibilidade dos medicamentos na amamentação, mas podemos pensar que a proposta também se aplica a medicamentos utilizados em outros grupos ou situações especiais.

Medidas que melhorem a redação e a legibilidade desses documentos favorecerão a acessibilidade e compreensão por um maior contingente populacional. A adoção de ferramentas que avaliem a complexidade textual, como as utilizadas em nossa pesquisa, poderia ser uma estratégia eficaz para garantir que os documentos elaborados pela indústria farmacêutica sejam mais adequados às necessidades dos pacientes. Além disso, é fundamental que as bulas sejam submetidas a testes com usuários a fim de identificar e corrigir quaisquer obstáculos à compreensão. Essa abordagem, combinada com a avaliação da complexidade textual, e utilizada em outros países, pode garantir que as informações apresentadas nas bulas sejam claras, concisas e relevantes para os pacientes.

REFERÊNCIAS

1. AL JERAISY, M. et al. Utility of patient information leaflet and perceived impact of its use on medication adherence. **BMC public health**, v. 23, n. 1, 2023.
2. AMES, N. Readability, suitability, and writing for clients with limited literacy skills. **Journal of social work (London, England)**, v. 19, n. 5, p. 614–628, 2019.
3. AMIR, L. H.; GRZESKOWIAK, L. E.; KAM, R. L. Ethical issues in use of medications during lactation. **Journal of human lactation: official journal of International Lactation Consultant Association**, v. 36, n. 1, p. 34–39, 2020.
4. ANDERSON, P. O.; POCHOP, S. L.; MANOQUERRA, A. S. Adverse drug reactions in breastfed infants: Less than imagined. **Clinical pediatrics**, v. 42, n. 4, p. 325–340, 2003.
4. ANVISA, Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº. 47, de 22 de dezembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 22 set. 2009a.
5. ANVISA. **Guia de Redação de bula**: Gerência-geral de Medicamentos – GGMed (org.) Setembro, 2009b.
6. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 831, de 6 de dezembro de 2023. Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, que estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 234, 11 dez. 2023.

7. ARGENTINA. **Constituição (2012)**. Disposición n° 753, de 06 de fevereiro de 2012. Establécense las Definiciones y Lineamientos Generales de la Información que deberán contener los prospectos/etiquetas/rótulos de especialidades medicinales de condición de venta libre. Buenos Aires, 13 fev. 2012.
8. ASADI-LARI, M.; TAMBURINI, M.; GRAY, D. Necessidades, satisfação e qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes: em direção a um modelo abrangente. **Resultados de saúde e qualidade de vida**, v. 2, n. 1, p. 32, 2004.
9. AUSTRALIAN. THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION. (org.). **Consumer Medicines Information (CMI)**. 2020. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/products/australian-register-therapeutic-goods-artg/consumer-medicines-information-cmi>. Acesso em: 30 abr. 2023.
10. BENNADI, D. Self-medication: A current challenge. **Journal of basic and clinical pharmacy**, v. 5, n. 1, p. 19, 2014.
11. BRASIL. Lei n° 14.338, de 11 de maio de 2022. Altera a Lei n° 11.903, de 14 de janeiro de 2009, para dispor sobre a bula digital de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 12 maio 2022.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Amamentação e uso de medicamentos e outras substâncias. 2ª ed. Brasília: MS; 2014.
13. BRITTON, C. et al. **Support for breastfeeding mothers**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 24 Jan. 2007. (Nota técnica).
14. CABRAL, L. M. **Movimento ocular e desafios cognitivos na compreensão de Relatórios Populares**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2020.

15. CALDEIRA, T. R.; NEVES, E. R. Z.; PERINI, E. Evolução histórica das bulas de medicamentos no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 4, p. 737–743, 2008.
16. CARDOSO, P. et al. Comprensibilidad de un prospecto de medicamentos de venta libre. **Revista Argentina de Salud Pública**, v. 3, n. 13, p. 30–35, 2012.
17. CINTRA, A. D. Bulas de medicamentos alemãs e brasileiras em contraste: alguns resultados da análise linguística. **Pandaemonium Germanicum**, v. 15, n. 20, p. 224–261, 2012.
18. CLAUSEN, J. A.; JUHL, M.; RYDAHL, E. Quality assessment of patient leaflets on misoprostol-induced labour: does written information adhere to international standards for patient involvement and informed consent? **BMJ open**, v. 6, n. 5, p. e011333, 2016.
19. COLEMAN, M.; LIAU, T. L. A computer readability formula designed for machine scoring. **The Journal of applied psychology**, v. 60, n. 2, p. 283–284, 1975.
20. DAL PIZZOL, T. S.; MORAES, C.G. Bulas e embalagens de medicamentos como instrumentos de educação em saúde. In: SPINILLO, C. G.; TROTTA, T. (org.). **Design da informação em saúde**. Curitiba: BRioi, 2019. p. 13-47.
21. DE ABREU LIMA, V. L. Uma bula que leve em conta o usuário: diretrizes de legibilidade e leiturabilidade. Em: **Legibilidade e leiturabilidade das bulas de medicamentos presentes no tratamento de pacientes cardíacos**. [s.l: s.n.]. Dissertação (Mestrado em Design), Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, p. 36–61, 2007.
22. DIELO, M.V. **Compreensão das reações adversas descritas em bulas padrão de medicamentos: uma comparação entre forma descritiva, porcentagem e**

proporções. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

23. DIXON-WOODS, M. Writing wrongs? An analysis of published discourses about the use of patient information leaflets. **Social science & medicine** (1982), v. 52, n. 9, p. 1417–1432, 2001.

24. DOWNEY, T.; MILLAR, B. C.; MOORE, J. E. Improving health literacy with mumps, measles and rubella (MMR) vaccination: comparison of the readability of MMR patient-facing literature and MMR scientific abstracts. **Therapeutic advances in vaccines and immunotherapy**, v. 10, p. 251513552211188, 2022.

25. DRELICH, E. et al. The quality and reliability of information in the summaries of Product Characteristics. **International journal of environmental research and public health**, v. 19, n. 4, p. 2185, 2022.

26. EUA. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. (org.). **Patient Labeling Resources.** Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-labeling-resources-human-prescription-drugs/patient-labeling-resources>. Acesso em: 29 abr. 2023.

27. FANDRYCH, C.; THURMAIR, M. Konzeption und Ansatz der vorliegenden Studie. FANDRYCH, C.; THURMAIR, M. **Textsorten im Deutschen: Linguistische Analysen aus sprachdidaktischer Sicht.** Strauffenburg Verlag: Tübingen, p. 13-34, 2011.

28. FINATTO, M. J. B.; PARAGUASSU, L. B. (org.). **Acessibilidade textual e terminológica.** Uberlândia: EDUFU, 2022. 288 p.

29. FITZPATRICK, R. B. REPROTOX: An information system on environmental hazards to human reproduction and development. **Medical reference services quarterly**, v. 27, n. 1, p. 73–80, 2008.

30. FOMINA, Y. Y.; BYRNE, J. J.; SPONG, C. Y. Evaluating strength of recommendations for commonly administered medications in lactating women. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians**, v. 36, n. 1, 2023.
31. FREDA, M. C. The readability of American Academy of Pediatrics patient education brochures. **Journal of pediatric health care: official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners**, v. 19, n. 3, p. 151–156, 2005.
32. FREITAS, V. A. A.; PEREIRA, S. L. Medication package inserts do not present adequate information on potential risks for older adults in Brazil. **Geriatrics Gerontology and Aging**, v. 17, 2023.
33. FUJITA, P. L.; MACHADO, C. J. S.; TEIXEIRA, M. DE O. A bula de medicamentos e a regulação de suas configurações em termos de forma e conteúdo no Brasil. **Saúde e Sociedade**, v. 23, n. 1, p. 277–292, 2014.
34. GUNNING, R. The technique of clear writing. **New York**, 1952.
35. HAMROSI, K. K.; ASLANI, P.; RAYNOR, D. K. Beyond needs and expectations: identifying the barriers and facilitators to written medicine information provision and use in Australia. **Health expectations: an international journal of public participation in health care and health policy**, v. 17, n. 2, p. 220–231, 2014.
36. HOLMES, A. P.; HARRIS, J. B.; WARE, S. Evaluation of lactation compatibility reference recommendations. **The annals of pharmacotherapy**, v. 53, n. 9, p. 899–904, 2019.

37. HUSSAINY, S. Y.; DERMELE, N. Knowledge, attitudes and practices of health professionals and women towards medication use in breastfeeding: A review. **International breastfeeding journal**, v. 6, n. 1, p. 11, 2011.
38. ILLAMOLA, S. M. et al. Inclusion of pregnant and breastfeeding women in research - efforts and initiatives. **British journal of clinical pharmacology**, v. 84, n. 2, p. 215–222, 2018.
39. ITO, S.; LEE, A. Drug excretion into breast milk—Overview. **Advanced drug delivery reviews**, v. 55, n. 5, p. 617–627, 2003.
40. JACOBSON, K. L. et al. An innovative health literacy approach designed to improve patient understanding of medication labeling. **Therapeutic innovation & regulatory science**, v. 55, n. 6, p. 1180–1192, 2021.
41. JARERNSIRIPORNKUL, N. et al. Development and evaluation of user-tested Thai patient information leaflets for non-steroidal anti-inflammatory drugs: Effect on patients' knowledge. **PloS one**, v. 14, n. 1, p. e0210395, 2019.
42. JINDAL, P.; MACDERMID, J. Assessing reading levels of health information: uses and limitations of flesch formula. **Education for health (Abingdon, England)**, v. 30, n. 1, p. 84, 2017.
43. LAGOY, C. T. et al. Report from the CDC: Medication use during pregnancy and lactation: An urgent call for public health action. **Journal of women's health (2002)**, v. 14, n. 2, p. 104–109, 2005.
44. LEAL, S. E. et al. NILC-Matrix: assessing the complexity of written and spoken language in Brazilian Portuguese. **Language resources and evaluation**, v. 58, n. 1, p. 73–110, 2024.

45. LEAL, S. E. et al. **NILC-Matrix: assessing the complexity of written and spoken language in Brazilian Portuguese.** 2021. Disponível em: <<http://arxiv.org/abs/2201.03445>>.
46. LEONARD GRABEEL, K. et al. Computerized versus hand-scored health literacy tools: a comparison of Simple Measure of Gobbledygook (SMOG) and Flesch-Kincaid in printed patient education materials. **Journal of the Medical Library Association: JMLA**, v. 106, n. 1, 2018.
47. LIU, C. et al. What is the meaning of health literacy? A systematic review and qualitative synthesis. **Family medicine and community health**, v. 8, n. 2, 2020.
48. LYRA, D. H.; AMARAL, C. L. F. Apreensibilidade e legibilidade de artigos científicos de um periódico nacional. **Tekhne Logos**. v. 3, n. 3, p. 91-101, 2012.
49. MACHADO, A. C. L. **Avaliação de bulas e folhetos informativos de fitoterápicos de venda livre com indicação para sintomas frequentes na gestação.** Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2021.
50. MCGRATH, L.; MILLAR, B. C.; MOORE, J. E. Using plain language to communicate with clinical trials participants: Comparison of readability calculators. **Contemporary clinical trials**, v. 123, n. 106995, p. 106995, 2022.
51. MORENO, G. C. DE L. et al. ALT: um software para análise de legibilidade de textos em Língua Portuguesa. *Policromias* — **Revista de Estudos do Discurso, Imagem e Som**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 1, p. 91-128, 2023.
52. MUNSOUR EE, AWAISU A, HASSALI MAA, DARWISH S, ABDOUN E. Readability and Comprehensibility of Patient Information Leaflets for Antidiabetic Medications in Qatar. **J Pharm Technol**, v.33, n. 4, p. 128-136, 2017. doi: 10.1177/8755122517706978.

53. NAIK PANVELKAR, P.; SAINI, B.; ARMOUR, C. Measurement of patient satisfaction with community pharmacy services: a review. **Pharmacy world & science**, v. 31, n. 5, p. 525–537, 2009.
54. PIRES, C.; VIGÁRIO, M.; CAVACO, A. Factors influencing subjects' comprehension of a set of medicine package inserts. **International journal of clinical pharmacy**, v. 38, n. 4, p. 888–898, 2016.
55. PIRES, C.; VIGÁRIO, M.; CAVACO, A. Readability of medicinal package leaflets: a systematic review. **Revista de saúde pública**, v. 49, n. 0, 2015.
56. PIRES, C.; VIGÁRIO, M.; CAVACO, A. Readability of medicinal package leaflets: a systematic review. **Revista de Saúde Pública**, v. 49, n. 00, p. 4, 2015.
57. PIZZOL, T. DA S. D. et al. Amamentação e utilização de medicamentos: qual a orientação presente nas bulas de anticoncepcionais e anti-infecciosos? **Ciência & saúde coletiva**, v. 26, n. 10, p. 4783–4794, 2021.
58. PIZZOL, T. DA S. D. et al. Medicine package inserts from the users' perspective: are they read and understood? **Revista brasileira de epidemiologia [Brazilian journal of epidemiology]**, v. 22, 2019.
59. PIZZOL, T. DA S. D. et al. Uso de medicamentos antidepressivos na amamentação: avaliação da conformidade das bulas com fontes bibliográficas baseadas em evidências científicas. **Cadernos de saúde pública**, v. 35, n. 2, 2019.
60. PUEBLA, G. C. **Avaliação da compreensão de bulas de medicamentos pelos usuários**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

61. RAMÍREZ-TELLES, M.; ARGOTTI-RODRÍGUEZ, U. Regulation of drug prescribing information in Latin America and the Caribbean. **Therapeutic innovation & regulatory science**, v. 56, n. 4, p. 536–551, 2022.
62. RAYNOR, D. K. et al. Clinical trial results summary for laypersons: A user testing study. **Therapeutic innovation & regulatory science**, v. 52, n. 5, p. 606–628, 2018.
63. ROBBEN, S et al. Preferences for receiving information among frail older adults and their informal caregivers: a qualitative study. **Family practice**, v. 29, n. 6, p. 742-747, 2012.
64. ROSENO, D. A. et al. Instructions in package inserts intended for the use of medicines for dyspepsia and constipation during lactation. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 19, n. 46, p. 3758, 2024.
65. ROSHI, D. et al. Understanding of medication information in primary health care: A cross-sectional study in a south eastern European population. **Frontiers in public health**, v. 8, p. 388, 2020.
66. SACHS, H. C. et al. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. **Pediatrics**, v. 132, n. 3, p. e796-e809, 2013.
67. SALGADO, T. M. et al. Clinical relevance of information in the Summaries of Product Characteristics for dose adjustment in renal impairment. **European journal of clinical pharmacology**, v. 69, n. 11, p. 1973–1979, 2013.
68. SAVILL, N.; BUSHE, C. J. A systematic review of the safety information contained within the Summaries of Product Characteristics of medications licensed in the United Kingdom for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. how does the safety prescribing advice compare with national guidance? **Child and adolescent psychiatry and mental health**, v. 6, n. 1, p. 2, 2012.

69. SCARTON, C. E.; ALUÍSIO, S. M. Análise da Inteligibilidade de textos via ferramentas de Processamento de Língua Natural: adaptando as métricas do Coh-Metrix para o Português. **Linguamática**, v. 2, n. 1, p. 45-61, 2010.

70. SHOWANDE, S. J.; BABALOLA, V. O. Readability of medication package inserts accompanying prescription drugs and conformity of the package inserts information with regulatory requirements. **Indian journal of pharmacy practice**, v. 15, n. 3, p. 218–226, 2022.

71. SHRANK, W. H.; AVORN, J. Educating patients about their medications: The potential and limitations of written drug information. **Health affairs (Project Hope)**, v. 26, n. 3, p. 731–740, 2007.

72. SILVA, T. DA et al. Bulas de medicamentos e a informação adequada ao paciente. **Revista de saúde pública**, v. 34, n. 2, p. 184–189, 2000.

73. SINCLAIR, S. M. et al. Medication safety during pregnancy: improving evidence-based practice. **Journal of midwifery & women's health**, v. 61, n. 1, p. 52-67, 2016.

74. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, Departamento Científico de Aleitamento Materno. Uso de medicamentos e outras substâncias pela mulher durante a amamentação. Documento Científico, Departamento Científico de Aleitamento Materno, nº 4, agosto de 2017.

75. STOSSEL, L. M. et al. Readability of patient education materials available at the point of care. **Journal of general internal medicine**, v. 27, n. 9, p. 1165–1170, 2012.

76. TAPARELLO, D. C. **Análise das bulas de medicamentos antimicrobianos em relação às informações sobre o uso na gestação e lactação**. Trabalho de Conclusão de Curso. (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

77. TIGKA, M. et al. Medication intake as a factor for non-initiation and cessation of breastfeeding: A prospective cohort study in Greece during the COVID-19 pandemic. **Children (Basel, Switzerland)**, v. 10, n. 3, 2023.
78. TRIVEDI, H.; TRIVEDI, A.; HANNAN, M. F. Readability and comprehensibility of over-the-counter medication labels. **Renal failure**, v. 36, n. 3, p. 473–477, 2014.
79. VINKER, S et al. The effect of drug information leaflets on patient behavior. **IMAJ-RAMAT GAN-**, v. 9, n. 5, p. 383, 2007.
80. VOORADI, S. et al. Preparation, validation and user-testing of patient information leaflets on diabetes and hypertension. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 80, n. 01, 2018.
81. WALLACE, K. L.; BECKETT, R. D.; SHEEHAN, A. H. Pharmacist perception and use of UpToDate®. **Journal of the Medical Library Association: JMLA**, v. 102, n. 4, p. 296–300, 2014.
82. WALSON, P. D. Drug exposure and effects in pregnancy and lactation. **Therapeutic drug monitoring**, v. 42, n. 2, p. 169–171, 2020.
83. WANG, J. et al. Evaluation of the safety of drugs and biological products used during lactation: Workshop summary. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 101, n. 6, p. 736–744, 2017.
84. WELD, E. D.; BAILEY, T. C.; WAITT, C. Ethical issues in therapeutic use and research in pregnant and breastfeeding women. **British journal of clinical pharmacology**, v. 88, n. 1, p. 7–21, 2022.

85. WONGTAWEEPKIJ, K. et al. Patients' experiences and perspectives of receiving written medicine information about medicines: A qualitative study. **Patient preference and adherence**, v. 15, p. 569–580, 2021.
86. YAMAZAKI S.; TANIGAWARA Y. MICROMEDEX Healthcare Series. **Igaku toshokan**, v. 51, n. 3, p. 239–242, 2004.
87. YUAN, H.-C. T.; RAYNOR, D. K.; ASLANI, P. Comparison of international regulations for written medicine information (WMI) on prescription medicines. **Therapeutic innovation & regulatory science**, v. 53, n. 2, p. 215–226, 2019.
88. ZAREA GAUGANI V, MIRZADEH-QASABEH S, HANAEE J, HAMISHEHKAR H. Calculating reading ease score of patient package inserts in Iran. **Drug Healthc Patient Saf**, v. 10, p. 9-19, 2018. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S150428>