



## **UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS, ANALGÉSICOS E ANTIPIRÉTICOS NA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO NARRATIVA**

*Andréia Moreira de Andrade<sup>1\*</sup>, Alanderson Alves Ramalho<sup>1</sup>, Fernanda Andrade Martins<sup>1</sup>,  
Simone Perufo Opitz<sup>1</sup>, Rosalina Jorge Koifman<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Universidade Federal do Acre, Rio Branco-AC, Brasil

<sup>2</sup>Escola Nacional de Saúde Pública. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

\*Corresponding author. E-mail address: [amasmsbg@hotmail.com](mailto:amasmsbg@hotmail.com)

### **RESUMO**

Existe uma ampla variedade de medicamentos destinados ao tratamento da dor e febre, porém quando se trata do período gestacional é necessário rever conceitos e evidências para uma adequada prescrição. Este trabalho teve por objetivo revisar os principais estudos sobre a utilização de anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos na gestação. Embora existam estudos experimentais para todos os medicamentos disponíveis no mercado, os efeitos adversos e as características epidemiológicas decorrentes deste uso durante a gestação ainda são imprescindíveis para a escolha do mais adequado e seguro. Sendo assim, estudos como este buscam agregar conhecimento científico e evidências atuais sobre a temática.

**Palavras-chave:** Anti-inflamatórios. Analgésico. Antipiréticos. Gestação.

### **USE OF ANTI-INFLAMMATORY, ANALGESIC AND ANTIPYRETIC IN PREGNANCY: A NARRATIVE REVIEW**

### **ABSTRACT**

There is a wide variety of drugs for the treatment of pain and fever, but when it comes to pregnancy is necessary to review concepts and evidence for a proper prescription. This study aimed to review the main studies on the use of anti-inflammatory, analgesic and antipyretic in pregnancy. Although there is experimental studies for all drugs on the market, the adverse effects and the epidemiological characteristics resulting from this use during pregnancy are still essential to choose the most suitable and safe. Thus, studies like this, seek to add scientific knowledge and current evidence on the subject.

**Keywords:** Anti-inflammatory. Analgesic. Antipyretics. Pregnancy.



## 1. INTRODUÇÃO

O período reprodutivo das mulheres em idade fértil é um indicador que demarca um longo espaço de tempo em que a mulher pode estar exposta à gestação e conseqüentemente um período que demanda cuidados quanto à exposição a agentes teratogênicos tais como o uso de medicamentos.

A principal forma de obtenção de informações sobre os medicamentos comercializados e utilizados por gestantes é a farmacovigilância, que consiste nos relatos espontâneos de eventos adversos para os laboratórios ou agências reguladoras, no Brasil a ANVISA e nos Estados Unidos a *Food and Drug Administration* (FDA), através do programa MedWatch (MOSCOU; KOHLER; MAGAHAN, 2016; RIBEIRO; LEITE; DA SILVA PONTES, 2013).

Devido aos aspectos éticos e legais os estudos científicos dos efeitos dos fármacos, por métodos convencionais, prospectivos e duplo-cegos, não são permitidos em mulheres em período gestacional, sendo assim, não existem dados científicos sobre o verdadeiro risco associado a esta exposição no período em questão (DOS SANTOS; ALENCAR; ALENCAR, 2013).

Sendo assim, informações obtidas por estudos observacionais ainda são consideradas como padrão para classificação e definição de teratogenicidade, desde que o estudo tenha um excelente delineamento e confiabilidade. Outro ponto que corrobora com a aceitação dos estudos observacionais é o fato de que os dados obtidos a partir de estudos com animais não podem ser, integralmente, extrapolados para a gravidez humana (HOLMES, 2011b; RODRIGUES; TERRENGUI, 2006).

Apesar de haver constatação científica dos mecanismos teratogênicos, da farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos na gestante, ainda não se conhece com exatidão o potencial de risco dos medicamentos em geral, exceto aqueles já classificados como alto risco desde os ensaios clínicos com animais. Esta então é chave para a grande discussão acerca da utilização de medicamentos por gestantes, uma vez que, existem evidências do potencial de risco e o ideal seria que não houvesse a exposição, mas sabe-se que isso raramente ocorre, ou seja, as gestantes estão expostas a diferentes categorias de medicamentos que vão desde as vitaminas, agentes anti-infecciosos, analgésicos, antiasmáticos, produtos dermatológicos e até mesmo antidepressivos e ansiolíticos em alguns casos (ROCHA et al., 2013).

É evidente que todos os medicamentos possuem autorização e que os benefícios decorrentes do uso superam os riscos, porém muitos são utilizados de modo *off label* durante a gestação, sendo assim, revisar a literatura torna-se uma importante fonte de conhecimento científico atual e agregada sobre a temática. Desta forma, o objetivo deste artigo é revisar a frequência de utilização de anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos durante a gestação.

## 2. MÉTODOS

Este estudo de revisão narrativa traz uma síntese qualitativa dos trabalhos selecionados, sendo que para a seleção dos artigos, não se empregou descritores e fontes específicas pré-determinadas. Foram utilizados artigos em inglês e português que



estimaram a prevalência de utilização de anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos durante a gestação.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

São considerados analgésicos um coletivo de medicamentos com diferentes mecanismos e sítios de ação, que são dotados da capacidade de diminuir ou interromper as vias de transmissão nervosa, suprimindo a dor. Estes medicamentos são denominados não-opioídeos quando derivados do ácido salicílico e opióides quando derivados da morfina.

Quanto à ação anti-inflamatória estes medicamentos são denominados anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE's), pois não fazem parte do grupo de corticosteróides (MARQUES, 2015; SILVA, 2010).

Os analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos podem ser divididos em diversas classes de acordo com o grupo químico a que pertencem:

- a) Derivados do ácido salicílico: salicilato de sódio, salicilato de fenila, salicilato de metila, ácido acetilsalicílico, salicilamida, diflunisal, flufenisal.
- b) Derivados pirazolônicos: aminopirina, antipirina, dipirona, fenilbutazona, apazona, oxifembutazona, sulfimpirazona.
- c) Derivados do para-aminofenol e anilina: fenacetina e acetaminofeno (paracetamol).
- d) Derivados do ácido N-fenilantranílico: ácido mefenâmico, ácido flufenâmico, ácido meclofenâmico, ácido tolfenâmico e ácido etofenâmico.
- e) Derivados do ácido indolacético: indometacina, sulindaco.
- f) Derivados do ácido pirrolacético: tolmetino, zomepiraco, etodolaco.
- g) Derivado do ácido fenilacético: diclofenaco de sódio.
- h) Derivados do ácido propiônico: ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, indoprofeno, suprofeno, cetoprofeno, piroprofeno, oxaprozino, ácido tiaprofênico.
- i) Derivados do oxicam: piroxicam, tenoxicam, sudoxicam e isoxicam.
- j) Derivado da fenoximetanossulfanilida: nimesulida.
- k) Derivados da butanona: nabumetona, proquazona
- l) Derivados do ácido carbâmico: flupirtina (RAFFA et al., 2014; SHIMADA; OTTERNESS; STITT, 1994; SILVA, 2010).

O principal mecanismo de ação destes medicamentos consiste na inibição das ciclooxigenases (COX-1 e COX-2), enzimas envolvidas na síntese de prostaglandinas, desta forma não ocorrem sensibilização de receptores periféricos de dor produzindo antialgesia. Estudos recentes sugerem que o acetaminofeno possui mecanismo de ação diferente, inibindo a COX-2 e COX-3 (variante de COX-1) e ativando outras vias e receptores envolvidos na produção de dor, enquanto que a Dipirona (metamizol) inibe fracamente COX-1 e COX-2 em tecidos periféricos, atuando provavelmente em ciclooxigenases cerebrais (SILVA, 2010).

A COX-1 está presente na maior parte dos tecidos humanos e trabalha na catálise da formação de prostaglandinas com funções homeostáticas, como proteção de mucosa gástrica, autorregulação de fluxo sanguíneo renal, ativação de agregação plaquetária e regulação de homeostase vascular. Sendo assim, os analgésicos que atuam por esta via,

geralmente são responsáveis por eventos adversos gastrintestinais e renais. A COX-2 está presente apenas no sistema nervoso central, ossos e certas áreas dos rins. Atua por meio de citocinas e outros mediadores químicos induzindo estados inflamatórios e catalisando a formação de prostaglandinas. Sendo assim, os medicamentos que promovem a sua inibição possuem propriedades analgésicas, antitérmicas e anti-inflamatórias (HINZ et al., 2007; JASIECKA; MAŚLANKA; JAROSZEWSKI, 2014; SHIMADA; OTTERNESS; STITT, 1994; SILVA, 2010).

Em relação à atividade antipirética, todos esses fármacos têm igual eficácia clínica, uma vez que suprimem a resposta febril através da inibição de síntese de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), na área pré-óptica hipotalâmica e a qual fora estimulada por pirógenos endógenos. Sendo assim, a PGE<sub>2</sub> aumenta a adenosina monofosfato cíclico (AMPc), elevando o ponto de equilíbrio do centro termorregulador hipotalâmico estimulando a produção de calor, por meio de tremores, e sua conservação, por vasoconstrição. Estes medicamentos no geral promovem retorno do ponto de equilíbrio ao normal (DANIELI; LEAL, 2003; QUEIROZ et al., 2013; SENER et al., 2015).

Todos estes medicamentos apresentam eficácia semelhante no tratamento tanto de dores agudas ou crônicas de intensidade leve a moderada. Sua escolha deve ser mediada pela segurança, conveniência de uso e facilidade de acesso. O critério de segurança é indispensável para uso desses agentes, uma vez que nenhum fármaco é inócuo e sempre o uso deve ser pautado pela superação do benefício sobre o risco iminente. A análise da segurança destes medicamentos tem maior importância quando se destina ao tratamento de um agravo em gestantes (LI; LIU; ODOULI, 2003; VAN GELDER; ROELEVELD; NORDENG, 2011).

Quadro 1 – Prevalência da utilização de anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos.

<b>Autor/Data</b>	<b>Local</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Resultados</b>
<b>(LIU et al., 2016)</b>	Dinamarca	Estudo de coorte com 63.652 mulheres e crianças.	A prevalência do uso de paracetamol durante a gestação foi 56,3%.
<b>(ERSBØLL et al., 2015)</b>	Dinamarca	Estudo seccional com 10.209 gestantes	A utilização de Paracetamol foi de 35,2% antes e de 6,5% no início da gravidez.
<b>(LIEW et al., 2015)</b>	Dinamarca	Estudo de coorte com 64.322 mulheres.	56% das gestantes referiram o uso de paracetamol durante a gestação.
<b>(THOMPSON et al., 2014)</b>	Nova Zelândia	Estudo de coorte com 871 gestantes	A prevalência da exposição ao paracetamol durante a gestação foi de 49,8%
<b>(DANIEL et al., 2014)</b>	Israel	Estudo de coorte histórica envolvendo 65.547 mulheres.	A exposição a anti-inflamatórios não esteroidais foi de 6,9% das gestantes, sendo: 4,2% a ibuprofeno, 1,4% para diclofenaco, 1,0% de naproxeno, 0,41% para o etodolac e 0,2% de indometacina
<b>(NAKHAI-POUR et al.,</b>	Quebec, Canadá	Estudo caso-controle 4.705	A prevalência do uso de anti-inflamatórios não esteroidais foi de 7,5% entres os casos e



<b>2011)</b>		mulheres com diagnóstico de aborto espontâneo.	2,6% entre os controles. Os mais utilizados tanto em casos quanto em controles foram: Naproxeno, Ibuprofeno, Rofecoxibe e Diclofenaco.
<b>(VAN GELDER; ROELEVELD; NORDENG, 2011)</b>	Noruega	Estudo de coorte com 69.929 mulheres.	4,32% das mulheres referiram o uso de anti-inflamatórios não esteroidais no início da gestação.
<b>(NEZVALOVÁ-HENRIKSEN; SPIGSET; NORDENG, 2013)</b>	Noruega	Estudo de coorte com 90.417 mulheres.	7,2% das gestantes reportaram o uso de um dos quatro anti-inflamatórios analisados (Ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, piroxicam)
<b>(NEZVALOVÁ-HENRIKSEN; SPIGSET; NORDENG, 2011)</b>	Noruega	Estudo de coorte com 67.892 mulheres.	O uso de codeína foi relatado por 3,9% das gestantes analisadas.
<b>(FELDKAMP et al., 2010)</b>	EUA	Estudo caso-controle com 11.610 casos para 4.500 controles	A prevalência do uso de paracetamol foi de 46,9% entre os casos e de 45,8% entre os controles
<b>(DA SILVA DAL PIZZOL et al., 2009)</b>	Brasil	Estudo transversal em uma coorte multicêntrica com 5.564 gestantes	A prevalência do uso de dipirona foi de 11,5%.
<b>(REBORDOSA et al., 2008)</b>	Dinamarca	Estudo de coorte com 88.142 gestantes	A prevalência da exposição ao paracetamol foi de 49,63% entre os casos e de 50,32% entre não casos.
<b>(PERSKY et al., 2008)</b>	Chicago, Illinois', EUA	Estudo de coorte com 345 mulheres.	70% das mulheres declararam uso de paracetamol ao menos uma vez durante a gestação sendo: 40,1% no primeiro trimestre; 38,1% no meio da gestação e 49,0% ao final da gestação.
<b>(OFORI et al., 2006)</b>	Quebec, Canadá	Estudo caso-controle com 36.387 mulheres.	A prevalência do uso de anti-inflamatórios não esteroidais foi de 2,9% no primeiro trimestre gestacional
<b>(LI; LIU; ODOULI, 2003)</b>	San Francisco, EUA	Estudo de coorte com 1.055 mulheres.	5% das mulheres relataram uso de anti-inflamatórios não esteroidais pré-natal em torno da concepção ou durante a gravidez.
<b>(SHAHEEN et al., 2002)</b>	Avon, Reino Unido	Estudo de coorte com 13.988 mulheres.	A prevalência do uso de paracetamol na gestação foi de 1 a 1,5%.



Os agravos são comuns tais como lombalgia, cefaleia, dores nas pernas e febre em decorrência de algum processo infeccioso o que impulsiona aumento na prevalência de uso destes medicamentos (CLEVES et al., 2004; FELDKAMP et al., 2010; MHB; MELO JR; SIMÕES, 2011). Os efeitos adversos renais, hepáticos e gastrointestinais em decorrência do uso de AINES, principalmente no estado gestacional, está completamente elucidado, mas os efeitos adversos no ciclo reprodutivo ainda necessitam de estudos mais aprofundados (LI; LIU; ODOULI, 2003).

Diversos estudos analisaram o uso de AINES durante o período gestacional e algumas evidências foram descritas, mas deve-se sempre ter o cuidado de analisar as limitações de cada tipo de estudo. Na Noruega, em 2013 um estudo analisou os efeitos individuais de ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno e piroxicam sobre as características de nascimentos em uma coorte de mais de 90 mil mulheres, em que a prevalência do uso destes medicamentos foi de 7,2% e que não foram encontrados nenhum efeito sobre a taxa de sobrevivência infantil, malformação congênita ou defeitos estruturais do coração, mas que de forma individual o ibuprofeno e o diclofenaco ambos utilizados no segundo trimestre estiveram associados ao baixo peso ao nascer e ainda ibuprofeno apresentou-se significativamente associados à asma em crianças de 18 meses de idade e diclofenaco à hemorragia vaginal materna, quando utilizados no terceiro trimestre gestacional (NEZVALOVÁ-HENRIKSEN; SPIGSET; NORDENG, 2013).

Em San Francisco nos Estados Unidos foi descrita uma associação positiva entre o uso de AINES e evidências de aborto espontâneo, destaca-se que a associação foi mais forte quando a utilização se deu no período inicial, pré-concepção ou se o uso de AINE durou mais de uma semana, e o uso de aspirina pré-natal foi igualmente associado com um aumento do risco de aborto enquanto que o uso pré-natal de paracetamol não aparece associado a este evento, independentemente do período e duração de uso. Em Quebec no Canadá, as evidências desta associação foram ainda mais fortes tendo em vista a magnitude da força de associação para cada tipo de AINES em que o uso de aspirina aparece com OR 2,43, diclofenaco OR 3,09, naproxeno OR 2,64, celecoxib OR 2,21, ibuprofeno OR 2,19 e rofecoxib OR 1,83, todos com significância estatística. Ainda sobre a relação destes medicamentos com casos de aborto espontâneo, um estudo realizado em Beersheba em Israel, não encontrou nenhum efeito dose resposta ou aumento do risco de aborto espontâneo pós-exposição (DANIEL et al., 2014; LI; LIU; ODOULI, 2003; NAKHAI-POUR et al., 2011).

Alguns estudos que relacionam a utilização deste grupo de medicamentos, em especial o acetaminofeno, com o aparecimento de anomalias congênitas não encontraram nenhuma associação significativa, porém em decorrência da baixa prevalência de anomalias na população, limitações em alguns estudos e o uso combinado de alguns medicamentos do grupo, estes resultados que apresentam inconsistências merecem melhores investigações (FELDKAMP et al., 2010; NEZVALOVÁ-HENRIKSEN; SPIGSET; NORDENG, 2013; OFORI et al., 2006; REBORDOSA et al., 2008; SCIALLI et al., 2010; THIELE et al., 2013; VAN GELDER; ROELEVELD; NORDENG, 2011).

Alguns eventos adversos merecem atenção tais como evidências de aumento na chance de leucemia aguda em decorrência da exposição materna a dipirona (EMERENCIANO; KOIFMAN; POMBO-DE-OLIVEIRA, 2007) aumento do risco de desenvolver problemas



respiratórios tais como asma, sibilância e chiado no peito em menores de um ano em decorrência da utilização de paracetamol após a vigésima semana gestacional, bem como incremento no risco de autismo infantil e transtornos de hiperatividade e aparecimento de gastrosquise, uma malformação congênita (LIEW et al., 2014, 2015; LIU et al., 2016; PERSKY et al., 2008; SCIALLI et al., 2010; SHAHEEN et al., 2002).

#### 4. CONCLUSÃO

O estudo aponta para uma expressiva utilização de anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos durante a gestação, bem como relata importantes eventos associados a este uso. É sempre importante salientar a necessidade uma avaliação criteriosa das limitações e do rigor científico e metodológico de cada estudo, porem é evidente a necessidade de se ampliar e incentivar pesquisas expressivas sobre a temática.

#### REFERÊNCIAS

- CLEVES, M.A.; SAVELL JR, V.H.; RAJ, S.; ZHAO, W.; CORREA, A.; WERLER, M.M.; HOBBS, C.A.; NATIONAL BIRTH DEFECTS PREVENTION STUDY. Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects. **Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology**, v. 70, n. 3, p. 107–113, mar. 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/bdra.20005>
- DANIEL, S.; KOREN, G.; LUNENFELD, E.; BILENKO, N.; RATZON, R.; LEVY, A. Fetal exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and spontaneous abortions. **Canadian Medical Association Journal**, v. 186, n. 5, p. E177–E182, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.130605>
- DANIELI, P.; LEAL, M. B. Avaliação da segurança da dipirona: uma revisão. **Rev Bras Farm**, v. 84, n. 1, p. 17–20, 2003. Disponível em: [http://www.rbfarma.org.br/files/RBF\\_V84\\_N1\\_2003\\_PAG\\_17\\_20.pdf](http://www.rbfarma.org.br/files/RBF_V84_N1_2003_PAG_17_20.pdf)
- DA SILVA DAL PIZZOL, T.; SCHÜLER-FACCINI, L.; MENGUE, S.S.; FISCHER, M.I. Dipyrone use during pregnancy and adverse perinatal events. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 279, n. 3, p. 293–297, mar. 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-008-0707-3>
- DOS SANTOS, P. O.; ALENCAR, T. DE O. S.; ALENCAR, B. R. Medicamentos e gravidez: uma análise dos estudos de utilização de medicamentos realizados no Brasil. **Gestão e Saúde**, v. 4, n. 3, p. pag–1102, 2013. Disponível em: <http://gestaoesaude.unb.br/index.php/gestaoesaude/article/view/511>



EMERENCIANO, M.; KOIFMAN, S.; POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S. Acute leukemia in early childhood. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, n. 6, p. 749–760, 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2007000600002>

ERSBØLL, A. S.; HEDEGAARD, M.; DAMM, P.; JOHANSEN, M.; TABOR, A.; HEGAARD, H. K. Changes in the pattern of paracetamol use in the periconception period in a Danish cohort. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 94, n. 8, p. 898–903, ago. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.12667>

FELDKAMP, M. L.; MEYER, R. E.; KRIKOV, S.; BOTTO, L. D. Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. **Obstetrics & Gynecology**, v. 115, n. 1, p. 109–115, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181c52616>

HINZ, B.; CHEREMINA, O.; BACHMAKOV, J.; RENNER, B.; ZOLK, O.; FROMM, M. F.; BRUNE, K. Dipyrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. **The FASEB Journal**, v. 21, n. 10, p. 2343–2351, 14 mar. 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.06-8061com>

HOLMES, L. B. Human teratogens: Update 2010. **Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology**, v. 91, n. 1, p. 1–7, jan. 2011b. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/bdra.20748>

JASIECKA, A.; MAŚLANKA, T.; JAROSZEWSKI, J. J. Pharmacological characteristics of metamizole. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 17, n. 1, 1 jan. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2478/pjvs-2014-0030>

LI, D.-K.; LIU, L.; ODOULI, R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. **Bmj**, v. 327, n. 7411, p. 368, 2003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7411.368>

LIEW, Z.; RITZ, B.; REBORDOSA, C.; LEE, P.C.; OLSEN, J. Acetaminophen Use During Pregnancy, Behavioral Problems, and Hyperkinetic Disorders. **JAMA Pediatrics**, v. 168, n. 4, p. 313, 1 abr. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4914>

LIEW, Z.; RITZ, B.; VIRK, J.; OLSEN, J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. **Autism Research**, p. n/a–n/a, dez. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/aur.1591>

LIU, X.; LIEW, Z.; OLSEN, J.; PEDERSEN, L.H.; BECH, B.H.; AGERBO, E.; YUAN, W.; LI, J. Association of prenatal exposure to acetaminophen and coffee with childhood asthma: Prenatal Acetaminophen Exposure and Asthma. **Pharmacoepidemiology and**





**Drug Safety**, v. 25, n. 2, p. 188–195, fev. 2016. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1002/pds.3940>

MARQUES, E. C. M. **Anatomia e Fisiologia Humana**. 2. ed. São Paulo: Martinari, 2015. 387 p.

MHB, Z. M.; MELO JR, E. F.; SIMÕES, R. **Gestação e Analgesia**. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2011.

MOSCOU, K.; KOHLER, J. C.; MAGAHAN, A. Governance and pharmacovigilance in Brazil: a scoping review. **Journal of Pharmaceutical Policy and Practice**, v. 9, n. 1, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s40545-016-0053-y>

NAKHAI-POUR, H.R.; BROU, P.; SHEEHY, O.; BÉRARD, A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. **Canadian Medical Association Journal**, v. 183, n. 15, p. 1713–1720, 18 out. 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.110454>

NEZVALOVÁ-HENRIKSEN, K.; SPIGSET, O.; NORDENG, H. Effects of codeine on pregnancy outcome: results from a large population-based cohort study. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 67, n. 12, p. 1253–1261, dez. 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-011-1069-5>

NEZVALOVÁ-HENRIKSEN, K.; SPIGSET, O.; NORDENG, H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 120, n. 8, p. 948–959, jul. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12192>

OFORI, B.; ORAICHI, D.; BLAIS, L.; REY, E.; BÉRARD, A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. **Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology**, v. 77, n. 4, p. 268–279, ago. 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/bdrb.20085>

PERSKY, V.; PIORKOWSKI, J.; HERNANDEZ, E.; CHAVEZ, N.; WAGNER-CASSANOVA, C.; VERGARA, C.; PELZEL, D.; ENRIQUEZ, R.; GUTIERREZ, S.; BUSSO, A. Prenatal exposure to acetaminophen and respiratory symptoms in the first year of life. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 101, n. 3, p. 271–278, 2008. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60492-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60492-9)

QUEIROZ, T. P.; SANTOS, P. L.; ESTEVES, J. C.; STELLIN, G. M.; SHIMUZI, A. S.; BETONI JUNIOR, W.; VIEIRA, E. H. Dipirona versus paracetamol no controle da dor pós-operatória. **Revista de Odontologia da UNESP**, p. 78–82, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-25772013000200002>



RAFFA, R. B.; PERGOLIZZI JR, J. V.; TAYLOR JR, R.; DECKER, J. F.; PHARM, J. T. P. Acetaminophen (Paracetamol) Oral Absorption and Clinical Influences. **Pain Practice**, v. 14, n. 7, p. 668–677, set. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/papr.12130>

REBORDOSA, C.; KOGEVINAS, M.; HORVÁTH-PUHÓ, E.; NØRGÅRD, B.; MORALES, M.; CZEIZEL, A. E.; VILSTRUP, H.; SØRENSEN, H. T.; OLSEN, J. Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 198, n. 2, p. 178.e1–178.e7, fev. 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/papr.12130>

RIBEIRO, N. K. R.; LEITE, L. L. B.; DA SILVA PONTES, Z. B. V. Estudo farmacoepidemiológico: o uso de medicamentos por gestantes. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 10, n. 1, p. 11, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5216/ref.v10i1.19040>

ROCHA, R. S.; BEZERRA, S. C.; LIMA, J. W. O.; COSTA, F. S. Consumo de medicamentos, álcool e fumo na gestação e avaliação dos riscos teratogênicos. **Rev. Gaúcha Enferm**, v. 34, n. 2, p. 37–45, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1983-14472013000200005>

RODRIGUES, A. V. P.; TERRENGUI, L. C. S. Uso de medicamentos durante a gravidez. **Rev Enferm UNISA**, v. 7, p. 9–14, 2006. Disponível em: [www.unisa.br/graduacao/biologicas/enfer/revista/arquivos/2006-02.pdf](http://www.unisa.br/graduacao/biologicas/enfer/revista/arquivos/2006-02.pdf)

MESUT SENERA, M.; KOCUMA, A.; CALISKANA, E.; YILMAZB, I.; CAYLAKLIB, F.; ARIBOGANA, A. Administração de paracetamol versus dipirona em analgesia controlada pelo paciente por via intravenosa para alívio da dor no pós-operatório de crianças após tonsilectomia. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 65, n. 6, p. 476–482, nov. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2013.09.009>

SHAHEEN, S.O.; NEWSON, R. B.; SHERRIFF, A.; HENDERSON, A. J.; HERON, J. E.; BURNEY, P. G.; GOLDING, J.; ALSPAC STUDY TEAM. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. **Thorax**, v. 57, n. 11, p. 958–963, nov. 2002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.11.958>

SHIMADA, S. G.; OTTERNESS, I. G.; STITT, J. T. A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyrone. **Agents and actions**, v. 41, n. 3-4, p. 188–192, 1994.

SILVA, P. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SCIALLI, A. R.; ANG, R.; BREITMEYER, J.; ROYAL, M. A. A review of the literature on the effects of acetaminophen on pregnancy outcome. **Reproductive Toxicology**, v. 30, n. 4, p. 495–507, dez. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.07.007>



THIELE, K.; KESSLER, T.; ARCK, P.; ERHARDT, A.; TIEGS, G. Acetaminophen and pregnancy: short- and long-term consequences for mother and child. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 97, n. 1, p. 128–139, mar. 2013.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2012.10.014>

THOMPSON, J. M.; WALDIE, K. E.; WALL, C. R.; MURPHY, R.; MITCHELL, E. A.; ABC STUDY GROUP. Associations between Acetaminophen Use during Pregnancy and ADHD Symptoms Measured at Ages 7 and 11 Years. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, p. e108210, 24 set. 2014. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0108210>

VAN GELDER, M. M. H. J.; ROELEVELD, N.; NORDENG, H. Exposure to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs during Pregnancy and the Risk of Selected Birth Defects: A Prospective Cohort Study. **PLoS ONE**, v. 6, n. 7, p. e22174, 18 jul. 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0022174>

**Received:** 27 September 2016

**Accepted:** 22 June 2018

**Published:** 30 June 2018