



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - UFBA
INSTITUTO MULTIDISCIPLINAR EM SAÚDE
CAMPUS ANÍSIO TEIXEIRA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA



CAROLINE TIANEZE DE CASTRO

**USO DE PARACETAMOL DURANTE A GESTAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE
DESFECHOS PERINATAIS**

VITÓRIA DA CONQUISTA – BA

2021

CAROLINE TIANEZE DE CASTRO

**USO DE PARACETAMOL DURANTE A GESTAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE
DEFECOS PERINATAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Instituto Multidisciplinar em Saúde, Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Área de Concentração: Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Djanilson Barbosa dos Santos

VITÓRIA DA CONQUISTA – BA

2021

Biblioteca Universitária Campus Anísio Teixeira – UFBA

C355

Castro, Caroline Tianeze de
Uso de paracetamol durante a gestação e desenvolvimento de desfechos perinatais. / Caroline Tianeze de Castro. -- 2021
106 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Djanilson Barbosa dos Santos.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Programa de Pós-Graduação Em Saúde Coletiva, 2021.

1. Farmacoepidemiologia. 2. Acetaminofen. 3. Paracetamol. 4. Resultado da Gravidez. I. Universidade Federal da Bahia. II Santos, Djanilson Barbosa dos.. III. Título.

CDU: 615

Elaborado por Marcos Aurélio Ribeiro da Silva CRB5/1858

CAROLINE TIANEZE DE CASTRO

**USO DE PARACETAMOL DURANTE A GESTAÇÃO E
DESENVOLVIMENTO DE DESFECHOS PERINATAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Instituto Multidisciplinar em Saúde, Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Área de Concentração: Epidemiologia.

Aprovada em 26/02/2021

BANCA EXAMINADORA

Djanilson Barbosa dos Santos

Prof. Dr. Djanilson Barbosa dos Santos (Orientador)

Universidade Federal da Bahia

Márcio Galvão Guimarães de Oliveira

Prof. Dr. Márcio Galvão Guimarães de Oliveira (Examinador)

Universidade Federal da Bahia

Tatiane da Silva Dal-Pizzol

Prof.^a Dr.^a Tatiane da Silva Dal-Pizzol (Examinadora)

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Eliane e Osvaldino, que me ensinaram a nunca desistir dos meus sonhos e me apoiaram incondicionalmente nessa jornada.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por tudo o que fizeram e fazem por mim. Ao meu pai sou grata por todo incentivo, apoio, amor, paciência e dedicação. Agradeço à minha mãe, guerreira, forte e amiga, minha inspiração como mulher, que sempre me acompanha e não mede esforços para que eu alcance meus objetivos.

À minha irmã Beatriz, pelo carinho, companheirismo, torcida, amizade e momentos de descontração, que tornaram os meus dias mais leves.

Aos meus amigos, sempre presentes, dispostos a me ajudar e torcendo por minhas conquistas, em especial Camila Silveira, Lucas Coelho, Patrícia Maior e Romana Gama.

Ao meu orientador professor Dr. Djanilson Barbosa dos Santos que aceitou o desafio de me orientar, com muita paciência, confiança e compreensão. Agradeço por todos os ensinamentos e disponibilidade para a concretização desta pesquisa. Foi uma honra ser sua orientanda.

Aos professores Dra. Tatiane da Silva Dal-Pizzol e Dr. Marcio Galvão Oliveira que aceitaram o convite para participar nas bancas de qualificação e de defesa e por aceitarem revisar este trabalho.

Ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva e às pessoas com quem convivi nesses espaços ao longo desses anos.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva por todo conhecimento compartilhado. Aprendi muito com vocês.

A todos aqueles que diretamente ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Por fim, agradeço a FAPESB pelo auxílio financeiro concedido para a realização da presente pesquisa.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Mecanismo de síntese das prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano A2.....	31
ARTIGO 1	
Figura 1. Fluxograma dos resultados da pesquisa.....	64
Figura 2. Associação entre uso de paracetamol durante a gestação e PP.....	65
Figura 3. Associação entre uso de paracetamol durante a gestação e PP por tipo de estudo.....	66
Figura 4. Associação entre uso de paracetamol durante a gestação e BPN.....	67
Figura 5. Associação entre uso de paracetamol durante a gestação e FIG.....	68
Figura 6. Associação entre uso de paracetamol durante a gestação e PP, BPN e FIG (Estudos com alta qualidade metodológica).....	69
Figura 7. Associação entre uso de paracetamol durante o terceiro trimestre gestacional e PP, BPN e FIG.....	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Prevalência de medicamentos prescritos para gestantes por país.....	27
ARTIGO 1	
Tabela 1. Características dos estudos incluídos.....	60
Tabela 2. Avaliação de qualidade metodológica dos estudos incluídos segundo a NOS.....	62
Tabela 3. Avaliação de qualidade metodológica dos estudos incluídos segundo o MINORS...	63
Apêndice S1. Estratégia de busca por base bibliográfica.....	71
ARTIGO 2	
Tabela 1. Características da população de estudo segundo exposição ao paracetamol. Coorte NISAMI, Brasil, 2012-2014 (N = 760)*.....	88
Tabela 2. Desfechos perinatais na população de estudo segundo exposição ao paracetamol. Coorte NISAMI, Brasil, 2012-2014 (N = 760)*.....	90
Tabela 3. Análises brutas e ajustadas da associação entre uso de paracetamol durante a gestação e parto prematuro, baixo peso ao nascer e pequeno para a idade gestacional. Coorte NISAMI, Brasil, 2012-2014.....	91

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido Araquidônico
AAS	Ácido Acetilsalicílico
AINE	Anti-inflamatório Não Esteroide
AINES	Anti-inflamatórios Não Esteroides
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPN	Baixo Peso ao Nascer
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAFE	Comunidade Acadêmica Federada
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
COX	Enzima Ciclo-oxigenase
COX-1	Isoforma 1 da Enzima Ciclo-oxigenase
COX-2	Isoforma 2 da Enzima Ciclo-oxigenase
COX-3	Isoforma 3 da Enzima Ciclo-oxigenase
COXIBES	Inibidores seletivos da COX-2
EUM	Estudos de Utilização de Medicamentos
FAPESB	Fundação Amparo de Pesquisa do Estado da Bahia
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
MINORS	<i>Methodological Index For Non-Randomized Studies</i>
MOOSE	<i>Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology</i>
NISAMI	Núcleo de Investigação em Saúde Materno Infantil
PP	Parto Prematuro
PGD2	Prostaglandina D2
PGE2	Prostaglandina E2
PGF2	Prostaglandina F2
PGG2	Prostaglandina G2
PGH2	Prostaglandina H2
PGI2	Prostaciclina
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PRM	Problemas Relacionados com o Medicamento
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
RAM	Reações Adversas a Medicamentos

SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TXA2	Tromboxano A2
UBS	Unidade Básica de Saúde
UFBA	Universidade Federal da Bahia

RESUMO

Introdução: O paracetamol é um dos anti-inflamatórios não esteroides (AINES) mais consumidos por gestantes em todo o mundo. Este medicamento é a primeira escolha para manejo de febre e dores durante a gravidez por ser considerado de uso seguro durante todo o período gestacional na prática clínica. No entanto, o paracetamol pode trazer riscos tanto para a gestante quanto para o conceito, tendo em vista que este fármaco atravessa a barreira placentária após a administração de doses terapêuticas e conseqüentemente, pode prejudicar a função hepática fetal, resultando em prejuízos no crescimento e desenvolvimento do feto.

Objetivo: Investigar a associação entre uso de paracetamol durante a gestação e o desenvolvimento de parto prematuro (PP), baixo peso ao nascer (BPN) e pequeno para a idade gestacional (PIG). **Metodologia:** Para responder o objetivo foram realizados dois métodos que serão apresentados em formato de artigo. O primeiro artigo é uma revisão sistemática com metanálise, desenvolvida de acordo com o *Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE), cujo protocolo foi submetido ao *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) e registrado sob o número CRD42020159638. Foram incluídos apenas estudos observacionais que avaliaram a associação entre o uso de paracetamol durante a gestação e PP, BPN e PIG. As buscas foram conduzidas nas bases bibliográficas PubMed, Embase, Ovid, Scopus, Web of Science e BVS, em 05 de abril de 2020, sem restrições de tempo e idioma. A qualidade das evidências foi avaliada pela *Newcastle-Ottawa Scale* e pelo *Methodological Index for Non-Randomized Studies* (MINORS). O risco relativo e seus intervalos de confiança de 95% para cada desfecho foi estimado usando o modelo de efeitos fixos ou aleatórios. O segundo artigo utilizou dados da Coorte NISAMI, uma coorte prospectiva a partir de gestantes atendidas nas Unidades Básicas de Saúde do Sistema Único de Saúde de Santo Antônio de Jesus, na Bahia, entre junho de 2012 a fevereiro de 2014. Foi empregada regressão logística para estimar a relação entre o uso de paracetamol durante a gestação e os desfechos perinatais. As análises foram ajustadas para fatores de confusão socioeconômicos, maternos, gestacionais e do recém-nascido. **Resultados:** O primeiro artigo identificou que o uso de paracetamol durante a gravidez está associado à diminuição do risco de BPN e PIG. O segundo artigo encontrou evidências sobre a associação entre a exposição ao paracetamol na gestação e diminuição de BPN. **Conclusão:** Faz-se necessária a condução de estudos que controlem para a maioria dos fatores de confusão descritos na literatura e que avaliem as associações considerando a dose, o tempo, a frequência de exposição e a indicação de uso do paracetamol.

Palavras-chave: Farmacoepidemiologia; desfechos perinatais; gravidez; paracetamol; estudos de coorte; metanálise.

ACETAMINOPHEN USE DURING PREGNANCY AND ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES

ABSTRACT

Introduction: Acetaminophen is one of the most consumed non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) by pregnant women worldwide. This medication is the first choice for treating fever and pain during pregnancy as it is considered to be safe to use throughout pregnancy in clinical practice. However, acetaminophen can cause risks for the pregnant woman and the conceptus, considering that this drug crosses the placental barrier after the administration of therapeutic doses and, consequently, can affect fetal liver function, resulting in impaired growth and development of the fetus. **Objective:** To investigate the association between acetaminophen use during pregnancy and preterm birth (PTB), low birth weight (LBW), and small for gestational age (SGA). **Methodology:** To answer the objective, two methods were used, which will be presented in article format. The first article is a systematic review and meta-analysis, developed following the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE), whose protocol was submitted to the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), and registered under the number CRD42020159638. Only observational studies that evaluated the association between acetaminophen use during pregnancy and PTB, LBW, and SGA were included. The searches were carried out in the bases PubMed, Embase, Ovid, Scopus, Web of Science, and BVS, on April 05, 2020, without time and language restrictions. The quality of the evidence was assessed by the Newcastle-Ottawa Scale and the Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS). Relative risk and 95% confidence intervals for each outcome were estimated using the fixed or random-effects model. The second article used data from the NISAMI Cohort, a prospective cohort of pregnant women attended by Basic Health Units of the Unified Health System in Santo Antônio de Jesus, in Bahia, from June 2012 to February 2014. Logistic regression was used to estimate the association between acetaminophen use during pregnancy and pregnancy outcomes. The analyzes were adjusted for socioeconomic, maternal, gestational, and newborn confounding factors. **Results:** The first article identified that acetaminophen use during pregnancy is associated with a reduced risk of LBW and SGA. The second article found evidence about the association between exposure to acetaminophen during pregnancy and decreased LBW. **Conclusion:** It is necessary to conduct studies that control for the principal confounding factors

described in the literature and that evaluate the associations considering the exposure dose, time, and frequency and the indication for acetaminophen use.

Keywords: Pharmacoepidemiology; pregnancy outcomes; pregnancy; acetaminophen; cohort studies; meta-analysis.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	OBJETIVOS	19
2.1	Objetivo Geral	19
2.2	Objetivos específicos	19
3	REVISÃO DA LITERATURA	20
3.1	Farmacoepidemiologia	20
3.1.1	<i>EUM</i>	20
3.1.2	<i>Farmacoeconomia</i>	21
3.1.3	<i>Farmacovigilância</i>	21
3.2	Uso de medicamentos na gestação	24
3.2.1	<i>Prevalência de medicamentos prescritos durante a gestação</i>	26
3.2.2	<i>Prevalência de automedicação durante a gestação</i>	27
3.2.3	<i>Uso de medicamentos de acordo com categorias de risco</i>	28
3.2.4	<i>Uso de medicamentos durante a gestação e desfechos perinatais</i>	28
3.3	Anti-inflamatórios não esteroides.....	29
3.3.1	<i>Prevalência de uso de AINES durante a gestação</i>	32
3.3.2	<i>Uso de AINES durante a gestação e desfechos perinatais</i>	33
3.4	Paracetamol	35
3.4.1	<i>Prevalência de uso de paracetamol durante a gestação</i>	36
3.4.2	<i>Uso de paracetamol durante a gestação e desfechos perinatais</i>	37
4	RESULTADOS	41
4.1	Artigo 1	41
4.2	Artigo 2	73
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	92
	REFERÊNCIAS	93
	ANEXOS	101

ANEXO A – Comprovação de submissão do artigo 1 ao periódico <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i>	102
ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa.....	103
ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	106

1 INTRODUÇÃO

O conhecimento sobre o uso seguro de medicamentos durante a gestação ainda é limitado devido a questões éticas que impedem a inclusão de mulheres grávidas em estudos clínicos (ADAM; POLIFKA; FRIEDMAN, 2011; DAW et al., 2011). Sendo assim, as informações acerca da segurança de uso de medicamentos durante o período gestacional e seus efeitos na mulher e no concepto apenas são adquiridas após a comercialização dos medicamentos (VORSTENBOSCH et al., 2019).

No entanto, o uso de medicamentos durante a gestação é uma prática comum que tem se intensificado nos últimos anos (LUPATTELLI et al., 2014; MORGAN et al., 2010; STANLEY et al., 2019; VORSTENBOSCH et al., 2019), tanto em âmbito nacional quanto internacional (AXELSDOTTIR et al., 2014; LUNARDI-MAIA et al., 2014; SMOLINA et al., 2015). No Brasil, em Rio Branco, foi observado que 97,4% das mulheres fizeram uso de pelo menos um medicamento durante a gestação (ANDRADE et al., 2014), resultado similar ao encontrado em estudo conduzido nos Estados Unidos, em que essa proporção foi de 97,1% (HAAS et al., 2018).

A literatura evidencia associação entre a utilização de fármacos tais como antidepressivos, antipsicóticos, inibidores da recaptção de serotonina, lítio e retinóides de uso tópico e o desenvolvimento de desfechos perinatais, a saber: prematuridade, baixo peso ao nascer, abortos espontâneos e malformações congênitas (EKE; SACCONI; BERGHELLA, 2016; HUANG et al., 2014; KAPLAN et al., 2015; LORENZO; EINARSON, 2014; MUNK-OLSEN et al., 2018; TERRANA et al., 2015).

A classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINES) é uma das mais utilizadas pelas gestantes, com prevalência de consumo de 44,4% entre as gestantes brasileiras (FONSECA; FONSECA; BERGSTEN-MENDES, 2002). Dentre os AINES, o paracetamol é um dos mais consumidos no mundo, seja por prescrição ou automedicação. Sua proporção de uso entre as gestantes atinge 21,3% no Brasil e 65,1% na França (BENEVENT et al., 2019; COSTA; COELHO; SANTOS, 2017). Estudos observacionais descrevem que apesar da diminuição do consumo desse medicamento entre mulheres grávidas nas últimas décadas, sua prevalência de uso permanece alta (BANDOLI; PALMSTEN; CHAMBERS, 2020; WERLER et al., 2005).

O paracetamol detém atividades analgésica e antipirética, sendo considerado seguro na prática clínica durante todo o período gestacional (BRUNE; RENNER; TIEGS, 2015; GOU et al., 2019; SCIALLI et al., 2010). Ele atravessa a placenta após a administração de doses

terapêuticas e sua concentração fetal atinge níveis muito próximos aos maternos, podendo afetar tanto a gestante quanto o feto (NITSCHKE et al., 2017; THIELE et al., 2013).

As evidências científicas quanto a segurança do seu uso durante o desenvolvimento fetal e as informações quanto as consequências desse alto padrão de consumo no desenvolvimento de desfechos perinatais ainda são escassas, o que justifica a realização desse estudo.

Cabe ressaltar que até o momento não existem estudos primários sobre a associação do uso de paracetamol durante a gravidez e o desenvolvimento de desfechos perinatais no Brasil, assim como revisão sistemática com metanálise envolvendo a temática.

Nessa perspectiva, o presente estudo visa responder à seguinte questão: Existe associação entre o uso de paracetamol durante a gestação e parto prematuro, baixo peso ao nascer e recém-nascidos pequenos para a idade gestacional?

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar a associação entre uso de paracetamol durante a gestação e o desenvolvimento de desfechos perinatais (parto prematuro, baixo peso ao nascer e pequeno para a idade gestacional).

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar de forma sistemática estudos observacionais que associaram uso de paracetamol durante a gestação com desfechos perinatais (parto prematuro, baixo peso ao nascer e pequeno para a idade gestacional);
- Estimar o risco de desenvolvimento de desfechos perinatais (parto prematuro, baixo peso ao nascer e pequeno para a idade gestacional) entre gestantes que utilizaram paracetamol atendidas por unidades básicas do Sistema Único de Saúde (SUS), no Município de Santo Antônio de Jesus, Bahia.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Farmacoepidemiologia

A farmacoepidemiologia é uma ciência que surgiu no século XX em resposta à intensificação do uso de medicamentos pela população, ao lançamento de novos medicamentos no mercado e à ausência de mecanismos regulatórios da indústria farmacêutica que culminaram em uma quantidade expressiva de problemas relacionados a medicamentos (CASTRO, 2000). Seu campo de estudo envolve a farmacologia clínica, que estuda os efeitos dos fármacos em seres humanos, e a epidemiologia, que estuda a distribuição e os determinantes de doenças na população (BALDONI; GUIDONI; PEREIRA, 2011).

Sendo assim, a farmacoepidemiologia é uma disciplina que estuda o uso, a efetividade e os riscos dos medicamentos nas populações na prática clínica (MONTASTRUC et al., 2018; SOMMET; PARIENTE, 2019). Concentra-se no uso de medicamentos após a sua aprovação para comercialização (MONTASTRUC et al., 2018; SOMMET; PARIENTE, 2019; WERTHEIMER; ANDREWS, 1995), investigando o uso do medicamento em condições reais de vida e, portanto, longe das limitações experimentais dos ensaios clínicos (MONTASTRUC et al., 2018).

Atualmente esta ciência se divide em três grandes subáreas: Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM), Farmacoconomia e Farmacovigilância (BALDONI; GUIDONI; PEREIRA, 2011).

3.1.1 EUM

O acompanhamento pós-comercialização do medicamento é realizado por meio dos EUM (COELHO; SANTOS, 2011). Estes são estudos relacionados à comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, enfatizando as consequências médicas, sociais e econômicas resultantes (BRASIL, 1998).

Coelho e Santos (2011) afirmam que quando um medicamento é comercializado, há pouco conhecimento sobre a natureza e a variedade dos seus possíveis efeitos em humanos, principalmente os indesejáveis, culminando na necessidade de conhecer como o medicamento está sendo utilizado e seus efeitos em condições de vida reais.

Os EUM constituem uma estratégia de racionalização do uso de fármacos, fornecendo grande quantidade e variedade de informações acerca dos medicamentos, como: padrões de

consumo, qualidade dos medicamentos mais utilizados e prevalência da prescrição médica (CASTRO, 2000).

3.1.2 Farmacoeconomia

A farmacoeconomia envolve a descrição, a análise e a comparação dos custos e das consequências de terapias medicamentosas para os pacientes, os sistemas de saúde e a sociedade, com o intuito de conciliar as necessidades terapêuticas com as possibilidades de custeio, sem prejudicar a qualidade do tratamento (GUIMARÃES et al., 2007).

Auxilia na seleção de opções mais eficientes e na distribuição de recursos de saúde de maneira mais justa e equilibrada. A farmacoeconomia contribui para o uso racional de medicamentos ao relacionar os custos a questões como segurança, efetividade e qualidade de diferentes terapias médicas, e ao buscar uma melhor relação entre custos e resultados (AREDA; BONIZIO; FREITAS, 2011).

3.1.3 Farmacovigilância

A farmacovigilância investiga as consequências médicas da utilização de medicamentos pela população (COELHO; SANTOS, 2011). Compreende a detecção, avaliação, entendimento e prevenção de efeitos adversos ou problemas relacionados a medicamentos, produtos fitoterápicos, medicamentos tradicionais e complementares hemoterápicos, produtos biológicos, produtos para a saúde e vacinas. Um de seus objetivos principais é contribuir para a avaliação dos benefícios, danos, efetividade e riscos dos medicamentos, incentivando sua utilização de forma segura, racional e mais efetiva (OMS, 2005).

A farmacovigilância consiste em uma avaliação sistemática do relato e registro de problemas relacionados com o medicamento (PRM), sua análise e estabelecimento de causalidade (COELHO; SANTOS, 2011; MARIN et al., 2003). O levantamento epidemiológico acerca dos medicamentos utilizados por uma população específica pode ser importante no auxílio à prevenção do surgimento de PRM, reduzindo os riscos e potencializando os benefícios pretendidos (COELHO; SANTOS, 2011).

Os dados referentes às ações de farmacovigilância podem ser obtidos por meio de sistemas de informações baseado em notificações de profissionais de saúde ou notificações espontâneas, relatos de casos, registros criados pela indústria, registros de anomalias congênitas, bancos de dados de assistência médica e estudos epidemiológicos (BENEVENT;

MONTASTRUC; DAMASE-MICHEL, 2017; BIRD et al., 2018; ILLAMOLA et al., 2018; KOREN; PASTUSZAK; ITO, 1998; MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018).

3.1.3.1 Estudos epidemiológicos

Devido a questões operacionais ou éticas, os ensaios clínicos randomizados não permitem responder as perguntas formuladas em várias pesquisas. Nesses casos, os estudos observacionais são a única fonte de evidência disponível (COUTINHO; RODRIGUES, 2011).

Dentre os estudos epidemiológicos clássicos que são empregados nas ações de farmacovigilância, principalmente naquelas ações relativas a gestantes (OPAS, 2011), destacam-se os estudos analíticos do tipo caso-controle e coorte (MARIN et al., 2003). Estes estudos são chamados primários e são empregados para verificar hipóteses (HOCHMAN et al., 2005).

Os estudos caso-controle verificam a história de uso de medicamentos em pessoas com um desfecho suspeito de estar relacionado com a exposição desses medicamentos e a compara com a história de uso de medicamentos em indivíduos de um grupo controle, através da razão de chance (OR) do uso do medicamento associada ao desfecho. As associações identificadas entre um medicamento e uma doença são investigadas a fim de determinar uma relação causal (COELHO; SANTOS, 2011).

Esse desenho de estudo tem sido amplamente empregado em farmacoepidemiologia para investigar reações adversas a medicamentos (RAM), especialmente eventos com baixa incidência, assim como na avaliação dos benefícios de medicamentos (COELHO; SANTOS, 2011).

Os estudos de coorte, de seguimento prospectivo ou retrospectivo, permitem a observação de uma população específica em que todos os membros compartilham uma exposição a determinado medicamento (COELHO; SANTOS, 2011; MARIN et al., 2003). Esses indivíduos são acompanhados ao longo do tempo e comparados a um grupo controle não exposto, com intuito de definir a incidência dos desfechos (COELHO; SANTOS, 2011; MARIN et al., 2003; ZANINI; CARVALHO, 2001).

Em farmacoepidemiologia, esses estudos podem ser utilizados para avaliar o efeito de medicamentos a longo prazo; efeitos com frequências muito baixas em uma população; a efetividade de medicamentos na prática cotidiana; a eficácia de uso *off-label* de um medicamento; e os modificadores da eficácia do medicamento, como medicações simultâneas, estilo de vida ou gravidade da doença (COELHO; SANTOS, 2011).

3.1.3.1.1 Revisões sistemáticas com metanálise

As revisões sistemáticas são estudos secundários, ou seja, procuram estabelecer conclusões a partir de estudos primários, com registros comuns aos mesmos (HOCHMAN et al., 2005). Envolvem um plano detalhado e abrangente, com uma estratégia de pesquisa previamente definida e um processo de seleção minuciosa e criteriosa de artigos provenientes da literatura científica. Esse tipo de estudo objetiva responder a uma pergunta claramente formulada, identificando, avaliando e sintetizando todos os estudos primários relevantes sobre um tópico específico (BASILE, 2014; UMAN, 2011).

Destaca-se que estudos observacionais podem estar sujeitos a fatores de confusão e vieses de seleção que podem distorcer seus resultados, impactando nas revisões sistemáticas através da produção de dados precisos, porém espúrios (COUTINHO; RODRIGUES, 2011). A fim de minimizar esses fatores, são adotados instrumentos e métodos que avaliam o risco de vieses nos estudos, como a aplicação de checklists de qualidade metodológica dos estudos primários e a construção de *funnel plot* (ALMEIDA; GOULART, 2017).

O *funnel plot* é uma representação gráfica utilizada para avaliar o viés de publicação (LEE; HOTOPF, 2012). O viés de publicação corresponde à ausência de informações causada pela não publicação de estudos ou pelo relato seletivo de resultados em estudos publicados com base em seus resultados. Estudos que relatam um resultado estatisticamente significativo são mais propensos a serem publicados, e publicados mais cedo, do que estudos que não mostram um resultado estatisticamente significativo (FAGERLAND, 2015). Este gráfico apenas deve ser usado quando houver pelo menos 10 estudos incluídos na metanálise, uma vez que uma quantidade menor de estudos está relacionada a um baixo poder em distinguir o acaso da assimetria real (PAGE et al., 2020).

As revisões sistemáticas podem incluir um componente de metanálise, ou seja, o uso de técnicas estatísticas para sintetizar os dados de vários estudos em uma única estimativa quantitativa ou tamanho de efeito sumário que aumenta a acurácia dos resultados e melhora a precisão das estimativas de efeito (BASILE, 2014; UMAN, 2011). A metanálise aumenta o poder estatístico total por meio da combinação dos resultados dos estudos, permitindo o estabelecimento de relações de causa e efeito (OPAS, 2011). Sendo assim, a inclusão de revisões sistemáticas com metanálise no rol de técnicas da farmacovigilância permite a potencialização de suas ações (MOTA, 2017).

3.2 Uso de medicamentos na gestação

Antes de 1940 havia pouca informação disponível sobre o uso de drogas em gestantes (ILLAMOLA et al., 2018). Com a descoberta de defeitos congênitos devido à exposição fetal a certos medicamentos entre os anos 1940 e 1970, como o dietilestilbestrol e a talidomida, foram incitadas discussões na comunidade científica quanto a segurança do uso de medicamentos durante a gestação além de um aprimoramento dos estudos clínicos (BENEVENT; MONTASTRUC; DAMASE-MICHEL, 2017; CARMO; NITRINI, 2004; ILLAMOLA et al., 2018; MELO et al., 2009).

No entanto, os medicamentos disponíveis no mercado ainda não têm sido avaliados de forma adequada para assegurar seu uso em gestantes, levando a uma escassez de informações sobre a sua segurança e potenciais efeitos nocivos para o conceito (ADAM; POLIFKA; FRIEDMAN, 2011; DAW et al., 2011). Isto ocorre em parte pelo fato de gestantes não serem incluídas em ensaios clínicos sobre medicamentos devido a questões éticas (DAW et al., 2011; GRZESKOWIAK; GILBERT; MORRISON, 2012) e porque apesar dos estudos pré-clínicos de toxicidade realizados com animais preverem os possíveis riscos ou a segurança de utilização de um medicamento, estes podem não refletir os efeitos em seres humanos (CHAMBERS, 2015; IRVINE et al., 2010). Sendo assim, dados de eficácia e dosagem de estudos de adultos são extrapolados para essa população (RILEY et al., 2017).

Ademais, as informações sobre a segurança do uso de medicamentos nessa população, assim como seus efeitos na gestante e no feto, apenas são adquiridas após a comercialização, quando o medicamento é utilizado por mulheres grávidas na prática diária (VORSTENBOSCH et al., 2019). Adam, Polifka e Friedman (2011) revelaram em seu estudo que dos 172 medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) entre os anos de 2000 e 2010, 73,0% não possuíam dados sobre a segurança do uso por gestantes e 98,0% possuíam dados insuficientes para avaliar os riscos teratogênicos.

Dessa maneira, o uso de medicamentos por gestantes deve ser realizado com precaução (GRZESKOWIAK; GILBERT; MORRISON, 2012). Para tal, a ANVISA adota o antigo sistema de classificação de risco da FDA com o intuito de identificar os potenciais riscos ao feto durante o uso de medicamentos na gestação. Segundo essa classificação, os medicamentos são enquadrados em cinco categorias de risco: categoria A, medicamentos sem riscos para o feto; categoria B, medicamentos para os quais os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos em humanos; categoria C, medicamentos para os quais os estudos em animais revelaram efeitos adversos ao feto, mas não existem estudos adequados em humanos;

categoria D, medicamentos para os quais a experiência de uso durante a gravidez mostrou associação com o aparecimento de malformações, cuja relação risco-benefício deve ser avaliada; categoria X, medicamentos associados com anormalidades fetais em estudos com animais e em humanos e/ou cuja relação risco-benefício contraindica seu uso na gravidez (BRASIL, 2010).

Apesar das informações acerca da segurança do uso de medicamentos durante a gestação serem escassas, a utilização de medicamentos durante a gravidez é uma prática comum (LUPATTELLI et al., 2014; MORGAN et al., 2010; STANLEY et al., 2019; VORSTENBOSCH et al., 2019), seja para tratar condições agudas ou crônicas (SINCLAIR et al., 2016).

Estudos internacionais e nacionais têm apontado alto consumo de medicamentos durante o período gestacional (AXELSDOTTIR et al., 2014; FONSECA; FONSECA; BERGSTEN-MENDES, 2002; HAAS et al., 2018; LUTZ et al., 2020). Em coorte prospectiva realizada nos Estados Unidos, entre outubro de 2010 e setembro de 2013, com 10.038 mulheres nulíparas recrutadas durante o primeiro trimestre gestacional, acompanhadas por toda a gestação até um mês após o parto, foi observado que 97,0% das mulheres fizeram uso de pelo menos um medicamento durante a gestação. Excluindo vitaminas, suplementos e vacinas, essa prevalência foi de 73,4% (HAAS et al., 2018).

Axelsdottir et al. (2014) evidenciaram em estudo transversal derivado de uma coorte prospectiva islandesa, realizada entre fevereiro de 2009 e março de 2010, uma prevalência de consumo de medicamentos de 92,0% em 1.111 mulheres entre 11 e 16 semanas de gestação atendidas pelos centros de atenção primária do país. Após a exclusão de vitaminas e minerais, essa prevalência reduziu para 49,0%.

No Brasil, em uma coorte populacional com 4.270 mulheres grávidas residentes da zona urbana acompanhadas durante o pré-natal nas redes pública e privada de saúde, entre maio de 2014 e dezembro de 2015, da cidade de Pelotas, no Rio Grande do Sul, 92,5% das gestantes reportaram o uso de algum medicamento durante a gravidez, excluindo ferro, ácido fólico, vitaminas e minerais (LUTZ et al., 2020).

Estudo transversal realizado em duas maternidades do município de Rio Branco, no estado do Acre, entre fevereiro e julho de 2010, com 804 primigestas revelou prevalência de 97,4% de uso de pelo menos um medicamento durante a gravidez (ANDRADE et al., 2014). Apenas 5,1% das mulheres entrevistadas reportaram não ter consumido antianêmicos, suplementos e vitaminas durante a gravidez.

Além das altas taxas de consumo de medicamentos por gestantes, nos últimos anos tem sido relatado um aumento expressivo no consumo de medicamentos por mulheres grávidas como demonstrado na pesquisa de Smolina et al. (2015). Os autores observaram um aumento de 6,0% entre 2002 e 2011 na utilização de pelo menos um medicamento durante a gestação entre as 225.973 gestantes, em estudo retrospectivo conduzido no Canadá. Ao excluir vitaminas e minerais, esse aumento foi de 4,0%.

Entre os medicamentos mais utilizados durante a gravidez estão sulfato ferroso e ácido fólico (ANDRADE et al., 2014; COSTA; COELHO; SANTOS, 2017; IRVINE et al., 2010; LUNARDI-MAIA et al., 2014), vitaminas (ANDRADE et al., 2014; BÉRARD; SHEEHY, 2014; LUNARDI-MAIA et al., 2014; ROCHA et al., 2013), analgésicos (ANDRADE et al., 2014; IRVINE et al., 2010; LUPATTELLI et al., 2014; ROCHA et al., 2013), antiácidos (COSTA; COELHO; SANTOS, 2017; IRVINE et al., 2010; LUPATTELLI et al., 2014; ROCHA et al., 2013), antibióticos (ANDRADE et al., 2014; BÉRARD; SHEEHY, 2014; IRVINE et al., 2010; LUPATTELLI et al., 2014; ROCHA et al., 2013; SMOLINA et al., 2015), antidepressivos (BÉRARD; SHEEHY, 2014), antieméticos (BÉRARD; SHEEHY, 2014; COSTA; COELHO; SANTOS, 2017; IRVINE et al., 2010; LUNARDI-MAIA et al., 2014; SMOLINA et al., 2015), anti-histamínicos (COSTA; COELHO; SANTOS, 2017; LUPATTELLI et al., 2014; ROCHA et al., 2013), anti-inflamatórios não esteroides (BÉRARD; SHEEHY, 2014; COSTA; COELHO; SANTOS, 2017; LUNARDI-MAIA et al., 2014; ROCHA et al., 2013) e corticoides (BÉRARD; SHEEHY, 2014; IRVINE et al., 2010; ROCHA et al., 2013; SMOLINA et al., 2015).

Ressalta-se que o uso de medicamentos por gestantes pode ser realizado através de prescrições obtidas de profissionais de saúde ou por automedicação (MORGAN et al., 2010).

3.2.1 Prevalência de medicamentos prescritos durante a gestação

A literatura aponta ampla prescrição de medicamentos para gestantes, com prevalências diferentes entre os diversos países, como demonstrado na Tabela 1 (ANDRADE et al., 2014; BEDEWI; SISAY; EDESSA, 2018; BJØRN et al., 2011; DAW et al., 2011; DILLON et al., 2015; ENGELAND et al., 2018; GAGNE et al., 2008; HURAUULT-DELARUE et al., 2011; LEONG et al., 2019; MCLAY et al., 2017; PALMSTEN et al., 2015).

Tabela 1 – Prevalência de medicamentos prescritos para gestantes por país.

País	Tipo de Estudo	N	Prevalência de medicamentos prescritos (%)	Referência
Brasil	Transversal	887	97,2	Andrade et al. (2014)
Canadá	Coorte	174.848	64,9	Leong et al. (2019)
Dinamarca	Coorte	85.710	56,0	Bjørn et al. (2011)
Escócia	Transversal	889	45,3*	McLay et al. (2017)
Estados Unidos	Coorte	1.106.757	82,5*	Palmsten et al. (2015)
Etiópia	Transversal	369	85,1	Bedewi, Sisay e Edessa (2018)
França	Coorte	12.841	94,3‡	Hurault-Delarue et al. (2011)
Irlanda	Coorte	1.104	46,8†	Dillon et al. (2015)
Itália	Transversal	33.343	70,0	Gagne et al. (2008)
Noruega	Coorte	414.567	60,0	Engeland et al. (2018)

* excluindo ácido fólico, vitaminas e minerais

† excluindo ácido fólico

‡ entre 2007 e 2008

Daw et al. (2011) realizaram um estudo de revisão sistemática sobre exposições em nível individual a medicamentos prescritos durante a gravidez em países desenvolvidos, abrangendo estudos publicados em inglês de 1989 a 2010. Os autores evidenciaram taxas de prescrição de medicamentos, excluindo vitaminas e minerais, de 44,2% a 93,0% entre os países. Os países do norte da Europa apresentaram menores taxas de prescrição (44,2% a 57,0%), enquanto Holanda (69,2%), Alemanha (85,2%) e França (93,0%) apresentaram as maiores taxas.

3.2.2 Prevalência de automedicação durante a gestação

A automedicação consiste no tratamento de problemas de saúde comuns com medicamentos vendidos sem receita médica, os quais são considerados seguros e eficazes (ABDUELKAREM; MUSTAFA, 2017), e com frequência são utilizados durante o período da gravidez (ABDUELKAREM; MUSTAFA, 2017; CHAMBERS, 2015). Esses medicamentos, a depender da fase de desenvolvimento embrionário ou fetal, podem expor a gestante e o feto a diferentes efeitos toxicológicos (ABDUELKAREM; MUSTAFA, 2017; STANLEY et al., 2019).

A prevalência de automedicação entre esse grupo populacional varia de acordo com o país estudado. Na Itália, em estudo transversal conduzido com 503 mulheres grávidas que frequentaram clínicas de ginecologia e obstetrícia em três hospitais de Nápoles, no período de

maio de 2016 a março de 2017, foi verificado que a automedicação foi praticada por 43,9% das mulheres que fizeram uso de medicamentos durante o período gestacional (NAVARO et al., 2018).

Estudo transversal realizado entre abril e maio de 2015, com 323 gestantes da cidade de Goba, na Etiópia, apontou prevalência de automedicação de 15,5% (ZEWDIE et al., 2018).

Em estudo de coorte populacional da cidade de Pelotas, no Rio Grande do Sul, com dados de 4.270 gestantes acompanhadas durante o pré-natal nas redes pública e privada de saúde e residentes da zona urbana, de maio de 2014 a dezembro de 2015, 27,7% das mulheres reportaram automedicação (LUTZ et al., 2020).

Na região nordeste, a prática de automedicação foi referida por 13,0% das gestantes que realizaram o pré-natal nas unidades básicas de saúde (UBS) do SUS em estudo transversal aninhado a uma coorte prospectiva realizada no município de Santo Antônio de Jesus, Bahia, entre junho de 2012 e fevereiro de 2014 (COSTA; COELHO; SANTOS, 2017).

3.2.3 Uso de medicamentos de acordo com categorias de risco

Dillon et al. (2015), em coorte retrospectiva com mulheres grávidas assistidas por clínicas de atenção primária na Irlanda, entre janeiro de 2007 e outubro de 2013, evidenciaram que com exceção de ácido fólico, vitaminas e minerais, 1,5% das prescrições de medicamentos correspondiam à categoria de risco A, 32,6% à categoria B, 21,6% à categoria C, 5,9% à categoria D e 4,9% à categoria X.

O percentual de uso de medicamentos incluídos nessas categorias no Brasil varia conforme os estudos. Há variação de 37,5% a 73,0% entre medicamentos da categoria A, incluindo ácido fólico, sulfato ferroso e vitaminas; de 22,3% a 35,9% na categoria B; de 7,6% a 33,6% na categoria C; de 0,0% a 3,7% na categoria D; e de 0,0% a 0,2% na categoria X (ANDRADE et al., 2014; BRUM et al., 2011; COSTA et al., 2020; GUERRA et al., 2008; LUNARDI-MAIA et al., 2014).

3.2.4 Uso de medicamentos durante a gestação e desfechos perinatais

Diversas revisões sistemáticas com metanálises têm relacionado o uso de fármacos durante a gravidez ao desenvolvimento de desfechos perinatais, como antidepressivos e parto prematuro (HUANG et al., 2014); antidepressivos e baixo peso ao nascer (HUANG et al., 2014); antiepilépticos e malformações congênitas (VERONIKI et al., 2017); antipsicóticos e

parto prematuro (TERRANA et al., 2015); antipsicóticos e malformações congênitas (TERRANA et al., 2015); inibidores da recaptção de serotonina e parto prematuro (EKE; SACCONI; BERGHELLA, 2016); lítio e malformações congênitas (MUNK-OLSEN et al., 2018); triptanos e abortos espontâneos (MARCHENKO et al., 2015).

Huang et al. (2014), em uma revisão sistemática com metanálise com 28 estudos observacionais que avaliaram o uso de antidepressivos na gravidez e desfechos perinatais, revelaram associação entre o uso dessa classe de medicamentos e parto prematuro (RR 1,69; IC 95% 1,52-1,88) e baixo peso ao nascer (RR 1,44; IC 95% 1,21-1,70).

Uma revisão sistemática com metanálise em rede de 93 estudos apontou maior risco de malformações congênitas entre filhos de gestantes que usaram etossuximida (OR 3,04; IC 95% 1,23-7,07), valproato (OR 2,93; IC 95% 2,36-3,69), topiramato (OR 1,90; IC 95% 1,17-2,97), fenobarbital (OR 1,83; IC 95% 1,35-2,47), fenitoína (OR 1,67; IC 95% 1,30-2,17) e carbamazepina (OR 1,37; IC 95% 1,10-1,71) (VERONIKI et al., 2017).

Uma revisão sistemática com metanálise de 12 estudos de coorte avaliou a associação entre uso de antipsicóticos de segunda geração e desfechos perinatais. O uso destes medicamentos durante o primeiro trimestre da gravidez foi associado a um aumento significativo do risco de malformações congênitas (OR 2,03; IC 95% 1,41–2,93) e parto prematuro (OR 1,85; IC 95% 1,20–2,86) (TERRANA et al., 2015).

Eke, Saccone e Berghella (2016) analisaram 8 coortes que avaliaram o efeito da exposição a inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) durante a gravidez no parto prematuro. Os autores encontraram maior risco do desfecho entre mulheres tratadas com ISRS durante a gestação (OR 1,24; IC 95% 1,09-1,41).

Munk-Olsen et al. (2018) observaram um risco aumentado de malformações congênitas em filhos de mulheres expostas ao lítio durante o primeiro trimestre gestacional (OR 1,71; IC 95% 1,07-2,72), em uma revisão sistemática com metanálise de 6 estudos de coorte populacionais.

Seis estudos observacionais que abordaram a associação entre uso de triptanos durante o período gestacional e desfechos perinatais foram avaliados em uma revisão sistemática com metanálise conduzida por Marchenko et al. (2015). A pesquisa revelou um aumento significativo de abortos espontâneos entre as mulheres que usaram triptano (OR 3,54; IC 95% 2,24-5,59).

3.3 Anti-inflamatórios não esteroides

Os AINES podem ser classificados de acordo com suas propriedades químicas ou pela seletividade do fármaco à enzima ciclo-oxigenase (COX) (BACCHI et al., 2012). Considerando a estrutura química, podem ser classificados em: I) derivados do ácido salicílico, como o ácido acetilsalicílico; II) derivados do para-aminofenol, como o paracetamol; III) derivados do ácido indolacético, como indometacina, sulindaco e etodolaco; IV) derivados do ácido heteroarilacético, como diclofenaco, ceterolaco e tolmetina; V) derivados do ácido arilpropiónico, como ibuprofeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, fenoprofeno, oxaprozina, aceclofenaco e fenclofenaco; VI) derivados do ácido antranílico, como ácido mefenâmico e ácido meclofenâmico, VII) derivados do ácido enólico, como piroxicam, tenoxicam e meloxicam; VIII) alcanonas, como a nabumetona; IX) pirazolidinedionas, como a fenilbutazona; X) diarilheterociclos, como celecoxibe, valdecoxibe, parecoxibe e eterocoxibe (ANTMAN et al., 2007).

Apesar da diversidade estrutural, todos os AINES agem na enzima COX (BACCHI et al., 2012). Atualmente são conhecidas três isoformas da enzima COX: COX-1, encontrada na maioria dos tecidos normais constitutivamente, incluindo o trato gastrointestinal, os rins e as plaquetas; COX-2, localizada principalmente nos rins, cérebro, ossos e órgãos reprodutivos, sendo induzida por processos inflamatórios; e COX-3, encontrada em maiores concentrações no cérebro e no coração (CHEN et al., 2008).

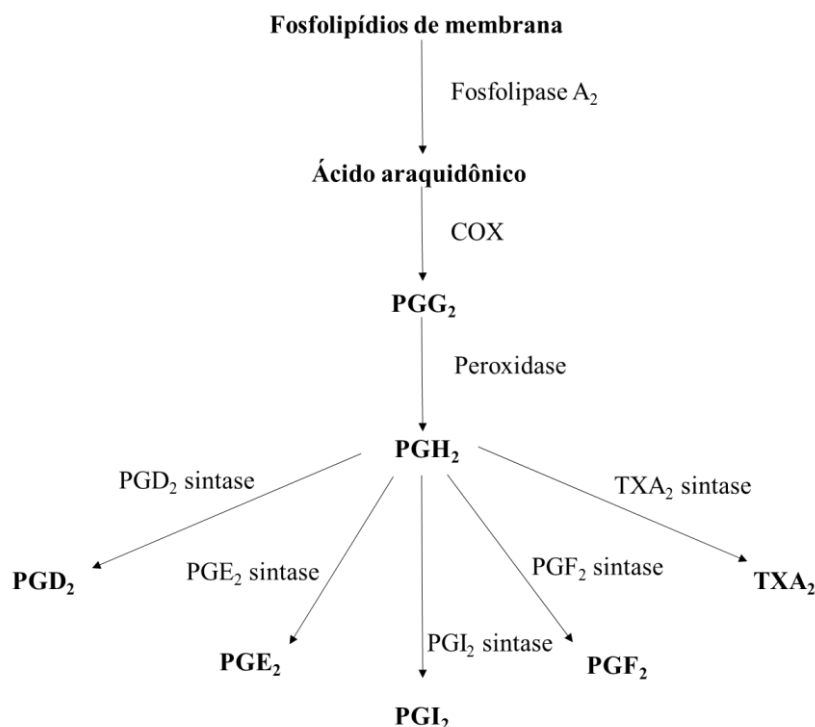
O mecanismo de síntese das prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano A₂ a partir da quebra dos fosfolipídios de membrana encontra-se descrito na Figura 1. A inibição da enzima COX resulta em redução da conversão do ácido araquidônico (AA) em prostaglandinas, consequentemente interferindo na produção de prostaciclina e tromboxano A₂ (ANTMAN et al., 2007; BATLOUNI, 2010; CARVALHO; CARVALHO; RIOS-SANTOS, 2004).

O ácido acetilsalicílico (AAS) inibe a síntese de prostaglandinas através da acetilação irreversível do sítio da COX, sem afetar a atividade da enzima peroxidase, enquanto outros AINES, como o ibuprofeno e a indometacina, inibem de forma reversível a COX através da competição com o ácido araquidônico pelo sítio ativo da peroxidase (ANTONUCCI et al., 2012). O paracetamol inibe seletivamente a via da COX e, ao contrário dos outros AINES, atua reduzindo a forma ativa dessa enzima, tornando-a cataliticamente deficiente (GHANEM et al., 2016).

Considerando as atividades anti-inflamatórias, antipiréticas e analgésicas dessa classe de medicamentos (RÍOS-QUINTANA; ESTRADA-HERNÁNDEZ, 2018), devido à influência das prostaglandinas no sistema imune (ANTMAN et al., 2007), são recomendados no tratamento de dores, febre, artrite reumatoide, osteoartrites e dores musculoesqueléticas

(BACCHI et al., 2012; BATLOUNI, 2010; RÍOS-QUINTANA; ESTRADA-HERNÁNDEZ, 2018). Ademais, alguns medicamentos como o AAS e a indometacina também são empregados durante a gestação devido a suas atividades antitrombóticas e tocolíticas (BURDAN; STAROSŁAWSKA; SZUMIŁO, 2012; GROOM, 2007).

Figura 1 – Mecanismo de síntese das prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano A₂.



Fonte: Elaborado pela autora, 2020.

A maioria dos AINES disponíveis são inibidores não seletivos da enzima COX, atuando em diferentes graus nas isoformas COX-1 e COX-2, e são denominados tradicionais, clássicos ou convencionais (BATLOUNI, 2010; ØSTENSEN et al., 1998). Sua inibição não se restringe à produção de prostaglandinas inflamatórias, como também renais, gástricas e plaquetárias, portanto, seu uso crônico pode resultar em úlceras gástricas, insuficiência renal, exacerbação da hipertensão e edemas (BACCHI et al., 2012; ØSTENSEN et al., 1998).

Os AINES inibidores seletivos da COX-2, denominados COXIBs, foram desenvolvidos a fim de minimizar os efeitos gastrointestinais dos AINES tradicionais (OSCANOA-ESPINOZA; LIZARASO-SOTO, 2015), sendo tão eficazes no tratamento da inflamação quanto os AINES não seletivos (BATLOUNI, 2010). A literatura evidencia que essas novas drogas não eliminam os efeitos gastrointestinais, apenas reduzem-nos, além de apresentarem

risco de eventos cardiovasculares como efeito colateral (ANTMAN et al., 2007; MARNETT, 2009).

Os AINES atravessam facilmente a barreira placentária devido ao seu baixo peso molecular e são amplamente distribuídos no feto e no líquido amniótico em consequência da sua lipossolubilidade (ANTONUCCI et al., 2012; BLACK et al., 2019; BLOOR; PAECH, 2013; FLORESCU; KOREN, 2005). Dessa maneira, esses medicamentos podem produzir efeitos tóxicos no concepto e seu perfil de segurança na gravidez é determinado pelo tempo, dose e duração da exposição (ANTONUCCI et al., 2012; BLACK et al., 2019).

3.3.1 Prevalência de uso de AINES durante a gestação

Uma coorte prospectiva conduzida na Noruega entre os anos de 1999 e 2006, com 90.417 gestantes, evidenciou que 7,2% destas fizeram uso de AINES como ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno ou piroxicam, isolados ou combinados, durante a gravidez (NEZVALOVÁ-HENRIKSEN; SPIGSET; NORDENG, 2013).

Em estudo transversal, realizado entre os meses de janeiro e março de 2010, com 224 mulheres atendidas em maternidades na Etiópia, a prevalência de utilização de AINES em algum momento da gestação foi de 90,6% (KASSAW; WABE, 2012).

No Brasil, a prevalência de uso desses medicamentos durante a gestação entre as puérperas atendidas em uma maternidade de um hospital-escola do município de Campinas, São Paulo, entre maio e junho de 2016, foi de 44,4% (FONSECA; FONSECA; BERGSTEN-MENDES, 2002). A alta proporção de consumo observada na literatura pode ser atribuída à prática de automedicação como também à prescrição exacerbada de medicamentos para essa população (FONSECA; FONSECA; BERGSTEN-MENDES, 2002; KRISTENSEN et al., 2016).

A maioria desses fármacos é classificada como categoria de risco B, como o paracetamol e o ibuprofeno (DATHE et al., 2019; LEVY, 2005). AINES como a dipirona, os inibidores da COX 2 e baixas doses de AAS estão classificados na categoria de risco C (BLOOR; PAECH, 2013; JASIECKA; MAŚLANKA; JAROSZEWSKI, 2014; LEVY, 2005). Em contrapartida, todos os AINES são classificados como categoria de risco D durante o 3º trimestre gestacional devido ao risco de fetotoxicidade (DATHE et al., 2019; LEVY, 2005).

Segundo dados da literatura, o consumo de AINES diminui com o curso da gravidez. Nezvalová-Henriksen, Spigset e Nordeng (2013) conduziram um estudo com dados de uma coorte norueguesa realizada entre os anos de 1999 e 2006, com 90.417 gestantes, sobre o uso

de quatro AINES: ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno e piroxicam. Os autores evidenciaram diminuição no uso dos quatro fármacos ao longo da gestação de forma geral, sendo que as frequências de uso desses AINES no 1º, 2º e 3º trimestres correspondiam a 3,9% (n = 3.529), 2,6% (n = 2.363) e 1,3% (n = 1.140), respectivamente.

Este padrão também foi observado no estudo de Stephansson et al. (2011), uma coorte populacional suíça com 102.995 mulheres que deram à luz no ano de 2007. A proporção de uso de AINES pelas mulheres durante a gestação foi de 1,28% (n = 1.315) no 1º trimestre, 0,34% (n = 350) no 2º trimestre e 0,16% (n = 163) no 3º trimestre.

3.3.2 *Uso de AINES durante a gestação e desfechos perinatais*

Estudos demonstram associação entre o uso de AINES durante a gravidez e ocorrência de abortos espontâneos (DANIEL et al., 2014; LI et al., 2018; NIELSEN et al., 2001). Li et al. (2018), em coorte prospectiva com 1097 gestantes acompanhadas por um sistema integrado de atenção à saúde da Califórnia, entre os anos de 2005 e 2012, observaram que o uso dessa classe de medicamentos, com exceção do paracetamol, em torno da concepção foi associado a um risco aumentado de aborto espontâneo com uma relação dose-resposta.

Coorte histórica israelense, com 66.547 gestantes com idades entre 15 e 45 anos, realizada entre janeiro de 2003 e dezembro de 2009, evidenciou aumento do risco de aborto espontâneo após exposição a indometacina durante a gravidez (HR 2.82; IC 95% 1.70-4.69) (DANIEL et al., 2014).

Estudo caso-controle dinamarquês, com 4.268 mulheres que sofreram abortos espontâneos entre os anos de 1991 e 1998, encontrou associação entre consumo de AINES e abortos espontâneos. A chance de aborto espontâneo entre as mulheres que consumiram AINES no período de uma semana antes do incidente (OR 6,99; IC 95% 2,75-17,74) foi maior do que quando comparada às mulheres que utilizaram esses medicamentos entre 7 e 9 semanas anteriores (OR 2,69; IC 95% 1,81-4,00) (NIELSEN et al., 2001).

O uso de AINES durante os dois primeiros trimestres gestacionais também impactam no peso ao nascer, como evidenciado nos estudos de Nezvalová-Henriksen et al. (2016) e Nezvalová-Henriksen, Spigset e Nordeng (2013). Ambos são estudos noruegueses de base populacional que utilizaram dados do *The Norwegian Mother and Child Cohort Study* (MoBa), um estudo de coorte prospectivo conduzido pelo Instituto de Saúde Pública da Noruega, e do *The Medical Birth Registry of Norway* (MBRN).

Nezvalová-Henriksen et al. (2016) analisaram os dados de 27.904 gestantes que deram à luz entre 1999 e 2008. Os autores observaram diminuição de 79 gramas (IC 95% -133 a -25 gramas) no peso ao nascer nos filhos de mulheres que usaram ibuprofeno no primeiro trimestre gestacional.

Nezvalová-Henriksen, Spigset e Nordeng (2013) ao analisarem dados de 90.417 gestantes no período de 1999 e 2006, encontraram associação entre baixo peso ao nascer e uso de ibuprofeno (OR 1,7; IC 95% 1,3-2,3) e diclofenaco (OR 3,1; IC 95% 1,1-9,0) durante o segundo trimestre gestacional.

A literatura ainda aponta maior frequência de ocorrência de malformações congênitas após o uso desses medicamentos, tais como malformações musculoesqueléticas, gastrosquise, hipospádia, fendas orofaciais, defeitos do tubo neural, defeitos cardíacos, anoftalmia ou microftalmia, estenose da válvula pulmonar, defeitos nas bandas amnióticas ou defeitos da parede corporal dos membros e deficiências transversais dos membros (DANIEL et al., 2012; HERNANDEZ et al., 2012; INTERRANTE et al., 2017).

Estudos sugerem que esses fármacos podem provocar malformações congênitas ao serem utilizados tanto no início quanto no final da gestação (BLACK et al., 2019; ERICSON; KÄLLÉN, 2001; OFORI et al., 2006). No início da gravidez, seu uso está associado a defeitos cardíacos e fendas orofaciais (ERICSON; KÄLLÉN, 2001; OFORI et al., 2006). Estudo caso-controle de fatores de risco para defeitos do nascimento realizado em dez estados dos Estados Unidos, entre outubro de 1997 e dezembro de 2004, encontrou associação entre o consumo de AINES como AAS, ibuprofeno e naproxeno durante o primeiro trimestre gestacional e malformações congênitas. O uso de AAS de forma isolada esteve associado a anencefalia/craniorraquisquise (OR 2,2; IC 95% 1,1-4,3) e defeitos nas bandas amnióticas (OR 2,5; IC 95% 1,1-5,7). O uso de ibuprofeno isoladamente esteve associado a espinha bífida (OR 1,6; IC 95% 1,2-2,1), fenda labial e palatina (OR 1,4; IC 95% 1,1-1,7) e defeitos nas bandas amnióticas (OR 2,2; IC 95% 1,4-3,5). Quanto ao naproxeno, seu uso isolado esteve associado a encefalocele (OR 3,5; IC 95% 1,2-10,0), fenda labial e palatina (OR 1,8; IC 95% 1,2-2,7) e estenose valvar pulmonar isolada (OR 2,4; IC 95% 1,3-4,5) (HERNANDEZ et al., 2012).

Devido às atividades tocolíticas alguns medicamentos dessa classe são utilizados na prevenção do trabalho de parto prematuro, sendo assim, gestantes que não têm indicação devem evitar o uso de inibidores da COX (BURDAN; STAROSŁAWSKA; SZUMIŁO, 2012; GROOM, 2007; HULTZSCH; SCHAEFER, 2016). Revisão sistemática com metanálise que analisou os efeitos do consumo de AAS durante a gestação evidenciou menor risco de parto

premature entre as gestantes que consumiram AAS quando comparadas às que foram tratadas com placebo (RR 0,92; IC 95% 0,86-0,98) (KOZER et al., 2003).

Além disso, após a 28ª semana de gestação o uso de AINES é contraindicado devido à associação com o fechamento prematuro do canal arterial (HULTZSCH; SCHAEFER, 2016), disfunção renal fetal (ANTONUCCI et al., 2012), oligohidrâmnios fetais e anormalidades hemostáticas, que podem provocar sangramento prolongado durante o trabalho de parto e sangramento intracerebral (BLACK et al., 2019; BURDAN; STAROSŁAWSKA; SZUMIŁO, 2012).

3.4 Paracetamol

O paracetamol atravessa com facilidade a barreira hematoencefálica e se distribui homogeneamente por todo o sistema nervoso central (SNC) após doses baixas, terapêuticas ou tóxicas (GHANEM et al., 2016).

A literatura é controversa quanto a farmacodinâmica e os efeitos adversos causados por esse medicamento. Alguns estudos afirmam que esse fármaco atua na COX-3 e não apresenta atividade anti-inflamatória por não inibir a enzima COX nos tecidos periféricos, como o estômago, devido aos altos índices de peróxidos (BURDAN; STAROSŁAWSKA; SZUMIŁO, 2012; COUTO et al., 2015; JÓŹWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014). Portanto, os efeitos adversos produzidos pelos AINES clássicos, como ulceração gástrica e alterações na hemostasia, não seriam observados com o uso terapêutico de paracetamol (GHANEM et al., 2016).

Outros estudos apontam que o paracetamol, assim como outros AINES, ao inibir a COX, inibe a produção de prostaglandina em todos os tecidos humanos, sendo assim, produziria os mesmos efeitos adversos de outros AINES (BRUNE; RENNER; TIEGS, 2015; HAMMERMAN; BIN-NUN; KAPLAN, 2012; HINZ; CHEREMINA; BRUNE, 2008; REBORDOSA et al., 2010).

Durante décadas esse fármaco foi o único analgésico e antipirético recomendado para uso durante a gravidez e período de amamentação e, atualmente, é o AINE mais utilizado durante o período gestacional, devido a suposta segurança do seu uso (BRUNE; RENNER; TIEGS, 2015; GOU et al., 2019; SCIALLI et al., 2010), a qual é baseada na prática clínica e não em dados científicos (BRUNE; RENNER; TIEGS, 2015).

3.4.1 Prevalência de uso de paracetamol durante a gestação

Bandoli, Palmsten e Chambers (2020), em coorte prospectiva norte-americana, realizada com 2.441 gestantes residentes nos Estados Unidos e Canadá, entre os anos de 2004 e 2018, encontraram prevalência de uso de paracetamol de 62,0%.

Uma pesquisa norueguesa que analisou dados provenientes do MoBa (*The Norwegian Mother and Child Cohort Study*), com 95.242 gestantes que deram à luz entre 1999 e 2009, revelou que 46,1% destas utilizaram o medicamento em algum momento da gestação (YSTROM et al., 2017).

No Brasil, em estudo descritivo com 100 gestantes que realizaram pré-natal em três UBS do município de Santa Rosa, no Rio Grande do Sul, entre os meses de julho e agosto de 2005, o paracetamol foi o analgésico mais utilizado pelas mulheres, correspondendo a uma prevalência de 17,3% (BRUM et al., 2011).

Na Bahia, em um estudo transversal aninhado a uma coorte prospectiva realizado em Santo Antônio de Jesus, no período de junho de 2012 e fevereiro de 2014, com 1.091 gestantes que realizaram o pré-natal nas UBS do município, a prevalência de uso do paracetamol foi de 21,3%, sendo considerado o analgésico mais utilizado por essa população (COSTA; COELHO; SANTOS, 2017).

O alto uso de paracetamol durante a gravidez é devido tanto às altas taxas de prescrição por profissionais de saúde (BENEVENT et al., 2019), quanto à prática de automedicação (BOHIO; BROHI; BOHIO, 2016; VOLQVARTZ et al., 2020). Ao analisar a prescrição de medicamentos para gestantes que deram à luz entre 1 de julho de 2010 e 30 de junho de 2011, coorte francesa com dados do Sistema Nacional de Saúde da França, Benevent et al. (2019) apontaram que o paracetamol foi o medicamento mais prescrito para as grávidas, com prevalência de prescrição de 65,1%.

A automedicação com paracetamol foi referida por 42,0% das gestantes que participaram de um estudo transversal dinamarquês com 225 mulheres no 1º trimestre gestacional, realizado entre junho e dezembro de 2016. Segundo os autores, este foi o medicamento mais frequentemente consumido pelas gestantes (VOLQVARTZ et al., 2020).

No Paquistão, estudo transversal, conduzido entre abril e outubro de 2014 com 351 mulheres grávidas, evidenciou que o paracetamol foi o medicamento mais utilizado pelas mulheres e que a prevalência de automedicação por esse fármaco foi de 43,6% (BOHIO; BROHI; BOHIO, 2016).

Em estudo de coorte dinamarquês realizado com 8.650 gestantes, entre setembro de 2012 e maio de 2014, a frequência de uso de paracetamol entre as mulheres no primeiro trimestre gestacional foi de 6,5% (n = 563). Destas, 13,5% (n = 76) relataram uso frequente do medicamento (ERSBØLL et al., 2015).

Werler et al. (2005) realizaram uma análise das tendências seculares do uso de medicamentos de 20.251 participantes do *The Slone Epidemiology Center Birth Defect Study* (BDS), um estudo caso-controle norte-americano sobre defeitos de nascimento, que foram entrevistadas entre 1976 e 2004. Os autores observaram um aumento de mais de 20,0% no padrão de consumo do paracetamol de 1976 a 2004.

Bandoli, Palmsten e Chambers (2020) relataram em seu estudo que, durante o período de 2004 a 2018, houve um declínio no uso do paracetamol durante a gestação de 2,5% para cada período de 2 anos (p -trend = 0,001). No biênio de 2017-2018, 58,0% das mulheres relataram o uso do medicamento.

Ao contrário do observado com outros AINES, a literatura demonstra que o consumo do paracetamol se mantém alto em todos os trimestres gestacionais (REBORDOSA et al., 2008; WERLER et al., 2005). Rebordosa et al. (2008), em coorte dinamarquesa com dados de 88.142 gestantes recrutadas entre 1996 e 2003, a prevalência de exposição ao paracetamol durante o primeiro, segundo e terceiro trimestres foi de aproximadamente 30,0%, 22,4% e 28,4%, respectivamente. No estudo de Werler et al. (2005), 54,2% das gestantes usaram paracetamol no primeiro trimestre, 50,5% no segundo e 48,0% no terceiro.

Outros estudos evidenciam o aumento do consumo de paracetamol ao longo da gestação (GLOVER et al., 2003; MIGLIORE et al., 2015). Migliore et al. (2015), em uma coorte italiana, analisaram os dados de 3.538 gestantes, entre 2005 a 2013. Ao comparar as prevalências de consumo do paracetamol durante o primeiro e o terceiro trimestres gestacionais, observaram que os valores aumentaram de 30,6% para 36,7%.

Em uma coorte realizada nos Estados Unidos, entre agosto de 1999 e novembro de 2001, com 578 gestantes moradoras da zona rural, a prevalência de uso de paracetamol durante o primeiro trimestre foi 56,8%, durante o segundo trimestre, 67,4% e durante o terceiro trimestre, 70,5% (GLOVER et al., 2003).

3.4.2 Uso de paracetamol durante a gestação e desfechos perinatais

A segurança do paracetamol durante o desenvolvimento fetal não é conhecida (GOU et al., 2019). Ele atravessa a placenta após a administração de doses terapêuticas e sua

concentração fetal atinge níveis muito próximos aos maternos (NITSCHKE et al., 2017), consequentemente pode afetar tanto a mãe quanto o feto (THIELE et al., 2013). De acordo com Thiele et al. (2013), considerando a toxicidade hepática característica desse medicamento, doses terapêuticas e tóxicas podem afetar não apenas os hepatócitos maternos, mas também os hepatócitos fetais, prejudicando a função hepática do feto. Considerando que o fígado do feto é o órgão responsável pela hematopoese, lesões nesse órgão podem resultar na redução de células-tronco no sangue para órgãos-chave, resultando em prejuízos no crescimento e desenvolvimento (BURDAN et al., 2001).

Arneja et al. (2020), em uma coorte canadense que analisou dados de 1.200 gestantes, no período de janeiro de 2013 a junho de 2017, reportaram que aquelas mulheres que consumiram paracetamol até a 16ª semana gestacional apresentaram maior risco de ter bebês pequenos para a idade gestacional (PIG) (RR 1,54; IC 95% 1,02- 2,34). Os autores afirmam que ainda não existe um mecanismo biológico explícito para explicar a relação entre o uso de paracetamol durante a gravidez e aumento de PIG. No entanto, como o paracetamol pode atravessar a barreira placentária durante a gravidez e a barreira cerebral fetal, possivelmente pode haver uma alteração no crescimento e desenvolvimento fetais. Em contrapartida, Rebordosa et al. (2009) elucidaram diminuição do risco de PIG em gestantes que utilizaram o medicamento durante o primeiro trimestre (HR 0,94; IC 95% 0,89-0,99).

Existem duas teorias sobre o mecanismo pelo qual o paracetamol interfere na prematuridade. A primeira teoria seria que o paracetamol diminui o risco de parto prematuro através da inibição da produção de prostaglandina, interferindo também na produção de prostaciclina por células endoteliais, reduzindo-a. Dessa maneira, afetaria o trabalho de parto através da redução das contrações uterinas e do prolongamento da gestação (CZEIZEL; DUDÁS; PUHÓ, 2005; O'BRIEN et al., 1993). A segunda, afirma que a redução na síntese de prostaciclina e consequente desequilíbrio de tromboxano (TXA₂) podem estar associados com um aumento do risco de pré-eclâmpsia (HAMMERMAN; BIN-NUN; KAPLAN, 2012; O'BRIEN et al., 1993; REBORDOSA et al., 2010), levando a um risco aumentado de nascimento prematuro induzido (BRUNE; RENNER; TIEGS, 2015).

Sendo assim, ainda há controvérsias quanto a associação entre uso de paracetamol no período gestacional e parto prematuro. Rebordosa et al. (2009), em uma coorte de base populacional conduzida na Dinamarca, entre 1996 e 2003, com 98.140 gestantes, encontraram associação entre o uso de paracetamol e parto prematuro. Os autores observaram que o uso do fármaco durante o terceiro trimestre gestacional aumenta o risco de parto prematuro (HR 1,14;

IC 95% 1,03-1,26), particularmente o risco de parto prematuro tardio (entre as 35^a e 37^a semanas gestacionais) (HR 1,21; IC 95% 1,08-1,36).

Estudo caso-controle húngaro, com dados de 38.151 mães de crianças nascidas vivas entre os anos de 1980 e 1996, revelou que o uso de paracetamol durante a gravidez aumentou a idade gestacional média em 0,4 semanas ($p = 0,0161$). Ao avaliar apenas tratamento com paracetamol prescrito, a idade gestacional média também foi maior no grupo exposto (39,9 semanas) do que no não exposto (39,4 semanas) ($p = 0,03$). Os autores observaram que a exposição ao medicamento durante a gestação diminuiu em 60,0% a chance de parto prematuro (OR 0,4; IC 95% 0,2-0,8) (CZEIZEL; DUDÁS; PUHÓ, 2005).

Não existem estudos que tenham encontrado associação estatisticamente significativa entre o uso de paracetamol durante a gravidez e baixo peso ao nascer. No estudo de Arneja et al. (2020), o uso do paracetamol até a 16^a semana de gravidez apresentou efeito protetor no baixo peso ao nascer, tanto para filhos de gestantes que utilizaram o medicamento menos de uma vez na semana (RR 0,95; IC 95% 0,48-1,89) quanto para filhos daquelas que utilizaram o medicamento mais de uma vez na semana (RR 0,71; IC 95% 0,24-2,07). Para as gestantes que utilizaram o medicamento menos de uma vez na semana a partir da 24^a semana, houve um aumento do risco de baixo peso ao nascer (RR 1,29; IC 95% 0,70-2,37), enquanto para as mulheres que usaram o medicamento mais de uma vez na semana, durante o mesmo período gestacional, houve uma diminuição do risco do desfecho (RR 0,39; IC 95% 0,11-1,31).

Rebordosa et al. (2009) encontraram maior risco de baixo peso ao nascer entre os filhos de gestantes que usaram paracetamol (HR 1,14; IC 95% 0,94-1,31). Ao analisarem o risco desse desfecho entre mulheres que fizeram uso do fármaco de acordo com o trimestre gestacional, observaram um aumento progressivo do risco. O risco foi 4,0% maior entre as gestantes que utilizaram o medicamento durante o primeiro trimestre (IC 95% 0,87-1,25), 15,0% maior durante o segundo trimestre (IC 95% 0,95-1,40) e 19,0% maior durante o terceiro trimestre (IC 95% 0,98-1,43). O estudo de Czeizel, Dudás e Puhó (2005) apontou maior peso médio ao nascer nos recém-nascidos de mães expostas ao paracetamol durante a gravidez, porém, os autores afirmam que a diferença de 136 g pode ser explicada pela maior idade gestacional ($p = 0,41$).

Os estudos trazem como limitações a falta de informações sobre a indicação do paracetamol, como febre, inflamação ou doenças crônicas, podendo introduzir um confundimento nas análises.

Arneja et al. (2020) ao estudarem a associação do uso pré-natal de paracetamol e desfechos perinatais em uma coorte gestacional e de nascimento, argumentam que sua amostra pode apresentar generalização limitada, já que as participantes do seu estudo são mais velhas e

apresentam maior nível educacional do que a maioria das gestantes canadenses. Ademais, como a prevalência de desfechos perinatais foi relativamente baixa, é possível que os resultados encontrados sejam devido ao acaso.

4 RESULTADOS

4.1 Artigo 1

Uso de paracetamol durante a gestação e desfechos perinatais: uma revisão sistemática com metanálise

Caroline Tianeze de Castro¹, Romana Santos Gama², Marcos Pereira³, Djanilson Barbosa dos Santos^{1,4}

¹Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Instituto Multidisciplinar em Saúde, Universidade Federal da Bahia, Vitória da Conquista, Bahia, Brasil

²Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

³Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

⁴Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil

Resumo

Objetivo: Um grande número de mulheres é exposto ao paracetamol durante a gestação em todo o mundo. A segurança desse medicamento durante a gravidez em relação ao parto prematuro, peso ao nascer e desenvolvimento fetal não está bem descrita na literatura. O objetivo desta revisão sistemática é investigar a associação entre o uso de paracetamol durante a gestação e o risco de desfechos perinatais.

Fontes de dados: As bases bibliográficas PubMed, Embase, Ovid, Scopus, Web of Science e BVS foram pesquisadas no dia 05 de abril de 2020.

Critérios de elegibilidade do estudo: Os estudos observacionais foram considerados elegíveis se relatassem os efeitos do uso de paracetamol durante a gravidez nos desfechos perinatais.

Métodos de avaliação e síntese do estudo: Os desfechos de interesse foram parto prematuro, baixo peso ao nascer e pequeno para a idade gestacional. A qualidade das evidências foi avaliada pela Newcastle-Ottawa Scale e pelo Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS). O risco relativo com intervalos de confiança de 95% para cada desfecho

Este artigo foi submetido ao periódico *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. A comprovação de submissão está disponível no Anexo A.

foi estimado usando o modelo de efeitos fixos ou aleatórios.

Resultados: Foram recuperados 1.111 estudos, dos quais 6 foram incluídos para a revisão final, quatro estudos de coorte e dois estudos de caso-controle, representando um total de 273.720 gestantes. Não foram encontradas diferenças significativas em relação ao risco de parto prematuro (RR 0,97; 95% CI 0,59-1,58). Foi encontrado efeito protetor para baixo peso ao nascer (RR 0,65; IC 95% 0,59-0,72) e pequeno para idade gestacional (RR 0,69; IC 95% 0,50-0,97). A exposição ao paracetamol no terceiro trimestre gestacional não foi associada a uma redução significativa em qualquer um dos desfechos perinatais.

Conclusões: A exposição ao paracetamol durante a gestação parece ter efeito protetor no baixo peso ao nascer e pequeno para a idade gestacional. Uma das principais limitações desse estudo é a falta de informações sobre a dose de exposição e a frequência de uso do paracetamol. Estudos futuros devem controlar para fatores de confusão importantes para verificar os achados desta revisão sistemática com metanálise.

Palavras-chave: baixo peso ao nascer, gravidez, metanálise, paracetamol, parto prematuro, pequeno para a idade gestacional, revisão sistemática

INTRODUÇÃO

O paracetamol, um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), possui atividades analgésicas e antipiréticas, sendo o fármaco mais utilizado para o tratamento de dor e febre leve a moderada em gestantes¹. Durante décadas foi o único analgésico recomendado para uso durante a gravidez e amamentação, devido à suposta segurança de seu uso²⁻⁴, contudo a segurança de seu uso durante a gestação em relação ao parto prematuro, peso ao nascer e desenvolvimento fetal não está bem descrita na literatura.

Parto prematuro (PP) é um dos mais importantes desfechos perinatais em termos de sobrevivência e qualidade de vida, sendo a principal causa de mortalidade perinatal e neonatal, contribuindo significativamente para as morbidades infantis. Bebês prematuros são particularmente vulneráveis a complicações devido à problemas de respiração, dificuldade de alimentação, regulação deficiente da temperatura corporal e alto risco de infecção⁵. As crianças nascidas prematuramente podem enfrentar uma vida inteira de deficiências, incluindo dificuldades de aprendizagem e problemas visuais e auditivos⁶.

O baixo peso ao nascer (BPN) é um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Está associado a uma série de consequências a curto e longo prazos. BPN é um importante preditor de mortalidade e morbidade pré-natal e também aumenta o risco de doenças crônicas ao longo da vida, como diabetes e doenças cardiovasculares⁷.

Pequeno para a idade gestacional (PIG) refere-se a recém-nascidos com baixo peso ao nascer para a idade gestacional, de acordo com a curva de referência para o crescimento fetal normal ou ao peso ao nascer para a idade gestacional⁸. Bebês PIG podem nascer a termo ou pré-termo⁹. PIG está associado ao aumento da mortalidade e morbidade perinatal¹⁰ e alguns estudos associam PIG ao aumento da adiposidade, levando à resistência à insulina¹¹, síndrome metabólica¹¹ e doenças cardiovasculares na vida adulta¹².

O paracetamol é um dos medicamentos mais consumidos no mundo, seja por prescrição ou automedicação, atingindo uma proporção de uso entre gestantes de 65,1%¹³. Apesar da diminuição do consumo de paracetamol entre gestantes nos últimos anos, sua prevalência de uso permanece elevada¹⁴ e alguns estudos demonstram o aumento do uso do paracetamol ao longo dos trimestres gestacionais^{15,16}, o que não é observado com outros AINES^{17,18}.

Considerando o elevado número de mulheres expostas ao paracetamol durante a gestação e o potencial desse medicamento em afetar a saúde da gestante e do feto, tendo em vista que este atravessa a placenta após a administração de doses terapêuticas e sua concentração fetal atinge níveis muito próximos aos maternos^{19,20}, é necessário investigar os riscos potenciais decorrentes do seu uso durante a gravidez.

De acordo com a literatura científica, existem duas hipóteses pelas quais o paracetamol pode interferir no parto prematuro. A primeira hipótese afirma que o paracetamol reduz a produção de prostaciclina pelas células endoteliais por meio da inibição da produção de prostaglandina. Sendo assim, este medicamento reduz as contrações uterinas e prolonga a gravidez^{21,22}. A segunda afirma que a redução da síntese de prostaciclina causa um desequilíbrio no tromboxano (TXA2) que pode aumentar o risco de pré-eclâmpsia^{23,24} e, conseqüentemente, aumentar o risco de parto prematuro induzido².

Estudos sugerem que doses terapêuticas e tóxicas de paracetamol podem afetar não apenas os hepatócitos maternos como também os fetais, devido à hepatotoxicidade desse medicamento, que pode comprometer a função hepática fetal. Como o fígado do feto é responsável pela hematopoiese, lesões neste órgão podem causar redução de células-tronco em órgãos-chave, prejudicando o crescimento e desenvolvimento do feto^{20,25}.

Por questões éticas os ensaios clínicos randomizados não permitem responder a questões relativas à segurança de medicamentos na gravidez devido à possibilidade de eventos nocivos. Nesse caso, os estudos observacionais são a única fonte de evidência disponível²⁶. Portanto, é importante realizar uma revisão sistemática com metanálise de todos os estudos observacionais disponíveis com gestantes expostas ao paracetamol para discutir a quantidade, qualidade e resultados dos estudos existentes.

Os objetivos desta revisão sistemática com metanálise são investigar a associação entre o uso de paracetamol durante a gravidez e o risco de desfechos perinatais.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática com metanálise foi desenvolvida de acordo com o Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE)²⁷. O protocolo para esta revisão sistemática foi registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) antes do início das buscas na literatura (CRD42020159638).

Critérios de elegibilidade e desfechos

Um estudo foi considerado elegível para esta metanálise se atendesse aos seguintes critérios: (1) estudo observacional (coorte, caso-controle ou estudo transversal); (2) exposição ao paracetamol em qualquer momento da gravidez; (3) grupo não exposto ao paracetamol; (4) pelo menos um desfecho perinatal (parto prematuro; baixo peso ao nascer ou pequeno para a idade gestacional). Não foram aplicados limites de idioma ou data. Artigos de revisão, relatos de casos, séries de casos e estudos em animais foram excluídos.

Parto prematuro (PP) (parto anterior a 37 semanas gestacionais)²⁸, baixo peso ao nascer (BPN) (peso ao nascer <2500 g)⁷ e pequeno para a idade gestacional (PIG) (peso ao nascer menor que o percentil 10 para a idade gestacional)²⁹ foram considerados os desfechos de interesse para a metanálise.

Estratégia de pesquisa

As pesquisas foram realizadas usando as bases bibliográficas PubMed, Embase, Ovid, Scopus, Web of Science e BVS para identificar estudos observacionais que avaliaram o uso de paracetamol durante a gestação e desfechos perinatais até 05 de abril de 2020. Os artigos publicados nessas bases foram identificados pelos descritores “*pregnancy*”, “*acetaminophen*”, “*preterm birth*”, “*low birth weight*” e “*small for gestational age*”. Também foram pesquisadas fontes da literatura cinzenta (Google Acadêmico, Catálogo de Teses e Dissertações da CAPES e *Open Access Theses and Dissertations*) e as listas de referência de todos os artigos selecionados foram revisadas para identificar quaisquer estudos que não foram indexados nas bases de dados, mas que poderiam ser pertinentes para inclusão nesta revisão. Os detalhes do processo de pesquisa são apresentados no Apêndice S1.

Seleção de estudos e extração de dados

Os títulos e resumos dos artigos foram examinados independentemente por 2 revisores (CTC e RSG) para identificar artigos potencialmente relevantes usando o Rayyan³⁰, um software gratuito que auxilia a agilizar a triagem inicial de resumos e títulos. Os estudos que atenderam aos critérios de inclusão na fase inicial tiveram sua elegibilidade confirmada por meio da leitura do artigo na íntegra. Os artigos que atenderam a todos os critérios de inclusão foram incluídos na síntese qualitativa e quantitativa. As discordâncias quanto à inclusão dos estudos foram resolvidas por um terceiro revisor (DBS).

Os detalhes dos estudos incluídos foram extraídos de forma independente pelos revisores (CTC e RSG) com o uso de um formulário de extração de dados. Os dados extraídos incluem informações relacionadas à publicação e desenho do estudo, amostra, idade dos participantes, período de conclusão do estudo, local do estudo, ano do estudo, trimestre de exposição, desfecho de estudo, controle de confundimento e medidas estatísticas. Os autores dos estudos foram contatados por e-mail quando os artigos selecionados não forneciam todas as informações necessárias para o cálculo das medidas de associação.

Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos

Dois revisores (CTC e RSG) avaliaram de forma independente o risco de viés dos estudos incluídos na metanálise usando dois instrumentos: *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) e *Methodological Index For Non-Randomized Studies* (MINORS).

A NOS avalia a qualidade de estudos não randomizados em metanálises³¹. Esta escala possui 3 domínios e sua pontuação é baseada em um sistema de estrelas, variando de zero a nove estrelas: seleção (quatro estrelas), comparabilidade (duas estrelas) e desfechos de interesse (três estrelas). Estudos com pontuação de 0 a 3 estrelas foram considerados de baixa qualidade, de 4 a 6 estrelas, de qualidade moderada e de 7 ou mais estrelas, de alta qualidade³².

O MINORS é um índice validado para avaliar a qualidade de estudos observacionais³³. Esta ferramenta contém 12 questões, das quais as quatro finais são específicas para estudos comparativos. A pontuação ideal global para estudos não comparativos é de 16 pontos, enquanto para estudos comparativos é de 24 pontos. A avaliação da qualidade dos estudos incluídos foi considerada da seguinte forma: qualidade muito baixa, 0 a 6 pontos; baixa qualidade, 7 a 12 pontos; qualidade moderada, 13 a 18 pontos; e alta qualidade, 19 a 24 pontos³⁴.

Análise estatística

Os dados dos estudos elegíveis foram extraídos e organizados em tabelas 2 x 2. Os riscos relativos (RR) e seus respectivos IC 95% foram calculados seguindo o modelo de efeito fixo

ou o modelo de efeitos aleatórios, dependendo da heterogeneidade entre os estudos. A heterogeneidade e consistência foram avaliadas usando o teste Q de Cochran e a estatística I^2 ³⁵. Quando a heterogeneidade foi confirmada ($p < 0,05$; $I^2 > 50\%$), o modelo de efeitos aleatórios foi aplicado e quando viável, uma análise de subgrupo foi conduzida para criar grupos mais homogêneos. Um número mínimo de dez estudos foi considerado para a elaboração do *funnel plot* e avaliação de risco de viés de publicação³⁶.

A estatística kappa foi calculada para verificar a confiabilidade entre avaliadores³⁷ na avaliação do risco de viés. As análises foram realizadas com o software R versão 4.0.0 e o pacote “meta” versão 4.13-0³⁸.

Análise de sensibilidade

Duas análises de sensibilidade foram realizadas. A primeira análise de sensibilidade foi realizada restringindo a análise a estudos de alta qualidade metodológica. A segunda análise considerou os estudos que avaliaram a exposição ao paracetamol apenas no terceiro trimestre, uma vez que os AINES não são recomendados no terceiro trimestre da gravidez devido ao risco de fetotoxicidade^{39,40}. Portanto, a exposição no terceiro trimestre a esse medicamento pode ocasionar uma diferença no risco de desfechos perinatais em comparação com a exposição no primeiro e segundo trimestres.

RESULTADOS

Estudos selecionados

A busca inicial retornou um total de 1.111 artigos, dos quais 456 eram duplicatas. Após a triagem de títulos e resumos, 11 estudos foram analisados quanto aos critérios de inclusão e 5 foram excluídos. Posteriormente, as referências dos estudos incluídos foram pesquisadas manualmente para detectar artigos relevantes, mas nenhum artigo adicional foi identificado. Os artigos foram excluídos pelos seguintes motivos: não apresentar o desenho de estudo previamente definido^{20,41,42} e não analisar o paracetamol separadamente^{43,44} (Figura 1).

Características dos estudos

Seis artigos foram elegíveis para inclusão no presente estudo, consistindo em 4 estudos de coorte⁴⁵⁻⁴⁸ e 2 estudos caso-controle^{21,49}. Os artigos foram publicados entre 1999 e 2020, sendo 2 do Canadá, 2 da Dinamarca, 1 da Hungria e 1 do Quênia (Tabela 1).

Um total de 273.720 mulheres foram incluídas nos estudos, das quais 39.443 foram expostas ao paracetamol durante a gravidez. Três estudos avaliaram a exposição ao medicamento durante todos os trimestres da gravidez^{45,47,48}, 1 estudo avaliou a exposição durante o primeiro trimestre⁴⁹, 1 estudo avaliou a exposição apenas durante o terceiro trimestre⁴⁶ e 1 estudo não relatou o tempo de exposição²¹.

O uso de paracetamol durante a gravidez foi avaliado de forma diferente nos estudos: 2 estudos avaliaram essa exposição por meio de prescrição^{46,48}, 3 por meio de automedicação^{45,47,49} e 1 estudo considerou a exposição ao medicamento como prescrição e automedicação²¹. Os estudos usaram razão de risco (RR)⁴⁵, hazard ratio (HR)⁴⁷ e razão de chances (OR)^{21,46,48,49} como medidas de associação.

Risco de viés dos estudos incluídos

Segundo a NOS, quatro estudos foram considerados de alta qualidade⁴⁵⁻⁴⁸, dos quais dois estudos obtiveram pontuação de “oito estrelas”^{46,48} e dois estudos de “sete estrelas”^{45,47}. Dois estudos foram considerados de qualidade moderada e pontuaram “cinco estrelas”^{21,49} (Tabela 2).

De acordo com o MINORS, quatro estudos foram classificados como de alta qualidade⁴⁵⁻⁴⁸, um como de qualidade moderada⁴⁹ e um como de baixa qualidade²¹. O estudo de Thulstrup et al⁴⁸ atingiu 22 pontos, os estudos de Arneja et al⁴⁵ e de Rebordosa et al⁴⁷, 21 pontos, a pesquisa de Bérard et al⁴⁶, 20 pontos, a de Kaburi⁴⁹, 17 pontos e a de Czeizel, Dudás e Puhó²¹, 12 pontos (Tabela 3).

Uma concordância perfeita na avaliação de qualidade dos artigos foi alcançada entre os revisores em ambas as ferramentas ($\kappa = 1,0$).

Metanálise

Parto prematuro

A associação entre o uso de paracetamol durante a gestação e PP foi avaliada por 6 estudos^{21,45-49}, dos quais 4 eram estudos de coorte e 2 de caso-controle. A metanálise não revelou redução significativa no risco de parto prematuro entre as mulheres que usaram paracetamol durante a gravidez (RR 0,97; IC 95% 0,59-1,58; $p < 0,01$; $I^2 = 96,0\%$) (Figura 2).

Considerando que dois tipos de estudos diferentes foram incluídos na metanálise, foi realizada uma análise por tipo de estudo. A análise revela uma diminuição do risco de PP entre os estudos de coorte (RR 0,94; IC 95% 0,54-1,65), bem como entre os de caso-controle (RR

0,98; IC 95% 0,10-9,32). Uma heterogeneidade residual significativa estava presente nesta análise ($p < 0,01$; $I^2 = 97,0\%$) (Figura 3).

Baixo peso ao nascer

Quatro estudos avaliaram a associação entre o uso de paracetamol durante a gravidez e baixo peso ao nascer^{21,45,47,48}, sendo 3 coortes e 1 caso-controle. A metanálise mostrou risco 35,0% menor de BPN entre as gestantes usuárias de paracetamol (RR 0,65; IC 95% 0,59-0,72; $p = 0,75$; $I^2 = 0,0\%$) (Figura 4).

Pequeno para a idade gestacional

Dois coortes estimaram a associação entre a exposição ao paracetamol na gravidez e pequena para a idade gestacional^{45,47}. Na metanálise, foi observada diminuição de 31,0% no risco de PIG entre as gestantes que usaram paracetamol (RR 0,69; IC 95% 0,50-0,97; $p = 0,05$; $I^2 = 74,0\%$) (Figura 5).

Análise de sensibilidade

Estudos com alta qualidade metodológica

Na análise restrita a estudos com alta qualidade metodológica, a associação com PP não foi estatisticamente significativa (RR 0,94; IC 95% 0,54-1,65; $p < 0,01$; $I^2 = 97,0\%$). Os riscos de BPN (RR 0,65; IC 95% 0,59-0,72; $p = 0,56$; $I^2 = 0,0\%$) e PIG (RR 0,69; IC 95% 0,50-0,97; $p = 0,05$; $I^2 = 74,0\%$) foram significativamente menores entre as usuárias de paracetamol (Figura 6).

Exposição ao paracetamol durante o terceiro trimestre gestacional

Na análise restrita à exposição ao paracetamol durante o terceiro trimestre gestacional, esta não foi significativamente associada com PP (RR 0,72; IC 95% 0,20-2,59; $p < 0,01$; $I^2 = 99,0\%$), BPN (RR 0,46; IC 95% 0,13-1,67; $p < 0,01$; $I^2 = 95,0\%$) ou PIG (RR 0,38; IC 95% 0,08-1,87; $p < 0,01$; $I^2 = 99,0\%$) (Figura 7).

DISCUSSÃO

Descobertas principais

Esta revisão sistemática com metanálise fornece uma estimativa quantitativa do risco de desenvolvimento de desfechos perinatais após a exposição ao paracetamol durante o período gestacional. Destacamos dois resultados importantes, primeiro, observou-se que a exposição ao paracetamol durante a gestação está associada a uma redução significativa no risco de BPN e FIG, mas não de PP. Esses resultados foram observados tanto na análise primária quanto na análise de sensibilidade restrita a estudos de alta qualidade metodológica. Em segundo lugar, descobrimos que a exposição ao paracetamol durante o terceiro trimestre gestacional não está associada a riscos significativamente reduzidos de PP, BPN e FIG. Todavia, é importante destacar a baixa quantidade de estudos incluídos nas análises dos três desfechos perinatais.

Pontos fortes e limitações

Esta revisão sistemática com metanálise apresenta pontos fortes e limitações. Esta é uma avaliação abrangente das evidências, incorporando todos os estudos publicados disponíveis sobre o uso de paracetamol durante a gestação e desenvolvimento de desfechos perinatais. Os pontos fortes também incluem o uso de duas ferramentas diferentes de avaliação de risco de viés (NOS e MINORS), o uso de análise através do modelo de efeitos aleatórios para lidar com a heterogeneidade dos estudos e a realização de análise de sensibilidade considerando apenas estudos de alta qualidade metodológica e para avaliar os riscos dos desfechos na exposição durante o terceiro trimestre da gravidez.

Uma limitação importante é a possibilidade de erros do tipo I e achados devido ao acaso em consequência do baixo número de estudos incluídos. Apesar de metanálises com poucos estudos apresentarem resultados válidos, estas possuem limitações que podem impactar nas suas descobertas⁵⁰. Outra limitação é a possibilidade de viés de memória em relação ao uso do paracetamol nos estudos de caso-controle e de viés de seleção em alguns dos estudos incluídos. Há também a possibilidade de viés de indicação nos estudos analisados, tendo em vista que estes não forneceram informações sobre a indicação de uso do paracetamol durante a gestação.

Destaca-se que alguns dos estudos originais presumiram na análise dos dados que a exposição ao paracetamol foi constante durante toda a gravidez, mesmo quando essa exposição foi medida uma única vez^{21,46,49}.

Outra limitação são as diferentes formas de obter as informações sobre o uso do paracetamol, subestimando ou superestimando a exposição. Os artigos que compuseram esta pesquisa obtiveram as informações através de aplicação de questionários^{21,45,47,49}, dados de sistemas nacionais de prescrição de medicamentos^{46,48} e prontuários médicos^{21,49}. O uso de questionários para obtenção de informações sobre a exposição, por depender da lembrança

e do autorrelato das participantes, favorece a introdução de viés de memória nos estudos. Outrossim, a utilização de dados que consideram o uso do medicamento apenas através de prescrição pode subestimar a exposição, uma vez que o paracetamol é amplamente consumido durante a gravidez através de automedicação^{51,52}.

Todos os estudos incluídos basearam as informações sobre os desfechos perinatais de registros hospitalares ou dos serviços de saúde, o que contribui na diminuição de viés de memória. No entanto, a maioria dos estudos não explicitou o critério adotado para a definição da idade gestacional, com exceção de um estudo realizado entre 1998 e 2009 que validou essa medida através de ultrassonografias⁴⁶.

Interpretação

Os estudos incluídos apresentaram grande variação na ocorrência dos desfechos perinatais. As taxas de PP para a população total variaram de 3,4% (2,7% expostas; 6,5% não expostas)⁴⁷ a 19,1% (46,0% expostas; 18,5% não expostas)⁴⁹, de BPN variaram de 2,1% (1,7% expostas; 2,7% não expostas)⁴⁷ a 5,8% (5,4% expostas; 6,1% não expostas)⁴⁵ e de PIG variaram de 9,2% (7,2% expostas; 11,8% não expostas)⁴⁷ a 13,3% (12,2% expostas; 14,1% não expostas)⁴⁵.

Houve uma variação expressiva na proporção de uso de paracetamol entre as gestantes de cada estudo. A prevalência de uso do medicamento durante a gravidez variou de 0,5%²¹ a 61,0%⁴⁵, aproximadamente.

As metanálises apresentaram alta heterogeneidade entre os estudos, que persistiu após as análises de subgrupo e sensibilidade. Isso pode ser justificado por vários fatores, como diferenças no desenho dos estudos; introdução de viés de seleção em alguns estudos; diferenças nas doses, frequência de uso e tempo de exposição ao paracetamol; e diferenças em algumas características populacionais, como idade e escolaridade.

A maioria dos estudos ajustou suas análises para idade materna⁴⁵⁻⁴⁹ e ordem de nascimento^{21,47}. Embora os artigos incluídos nesta revisão tenham ajustado para diversos fatores de confusão, estes não foram capazes de controlar suas análises para a maioria dos confundidores descritos na literatura científica. Apenas um estudo ajustou suas análises para raça/cor da pele⁴⁵, um para nível socioeconômico⁴⁷, um para IMC pré-gestacional⁴⁷, um para pré-eclâmpsia⁴⁹, um para consumo de álcool⁴⁹ e nenhum para exposição a drogas de abuso.

No estudo de Arneja et al⁴⁵, aproximadamente 74,0% das gestantes eram brancas. Essa alta proporção de etnicidade branca no estudo pode ter contribuído na diminuição dos riscos

dos desfechos perinatais entre as mulheres expostas ao paracetamol, uma vez que raça/cor da pele negra é um fator positivamente associado a desfechos perinatais como PP⁵³ e BPN⁵⁴.

A maioria das gestantes incluídas no estudo de Rebordosa et al⁴⁷ possuíam alto nível socioeconômico (66,7%), o que possivelmente impactou na diminuição do risco de desfechos perinatais. Apesar das diferenças na classificação de nível socioeconômico na literatura e das limitações dos estudos, menor nível socioeconômico é descrito como um fator associado ao desenvolvimento de desfechos perinatais^{55,56}.

Cerca de 68,0% das participantes do estudo de Rebordosa et al⁴⁷ apresentaram eutrofia, o que pode ter levado a uma diminuição do risco de desfechos perinatais entre as gestantes da pesquisa. Segundo uma revisão sistemática com metanálise com 60 estudos observacionais, o IMC pré-gestacional influencia no desenvolvimento de desfechos perinatais. Esta pesquisa apontou que bebês nascidos de mulheres abaixo do peso têm maior chance de PP (OR 1,30; IC 95% 1,13-1,49) e de PIG (OR 1,67; IC 95% 1,49-1,87). Além disso, também concluíram que mães abaixo do peso e obesas têm maiores chances de BPN⁵⁷.

Rebordosa et al⁴⁷ sugerem que o uso de paracetamol durante a gestação causa pré-eclâmpsia através da redução da síntese de prostaciclina, contribuindo com o desenvolvimento de hipertensão. Estudos caso-controle realizados no Irã⁵⁸ e na Tanzânia⁵⁹ demonstraram que o risco de PP é 2,6 a 5,8 vezes maior entre mulheres com pré-eclâmpsia, respectivamente. Ademais, uma coorte prospectiva com 63.833 mulheres participantes da *Danish National Birth Cohort* que deram à luz a um único filho nascido vivo, encontrou associação entre uso de paracetamol na gestação e pré-eclâmpsia²⁴. Os autores observaram que mulheres que usaram paracetamol durante o terceiro trimestre da gravidez tiveram um risco aumentado de pré-eclâmpsia (RR 1,40, IC 95% 1,24-1,58).

Kaburi et al⁴⁹ observaram maior consumo de álcool por mulheres que tiveram PP (10,3% versus 5,1%; $p = 0,043$). Sendo assim, supõe-se que essa diferença pode levar a um aumento no risco de PP entre as gestantes expostas ao paracetamol, considerando que a literatura evidencia um aumento na ocorrência de desfechos perinatais entre mulheres que consomem álcool durante a gestação⁶⁰⁻⁶².

Estudos de revisão sistemática com metanálise demonstram aumento significativo no risco de PP, BPN e PIG entre gestantes usuárias de drogas de abuso⁶³⁻⁶⁵. Dessa forma, a falta de controle para esse fator de confusão pode impactar nas associações observadas nos estudos.

Ademais, não foi possível avaliar o efeito do uso do paracetamol quanto a dose, tempo de exposição e frequência de uso, uma vez que nenhum dos estudos incluídos forneceu

informações sobre a dose e o tempo de exposição ao paracetamol e apenas um estudo forneceu informações sobre a frequência de uso⁴⁵.

Em nossa análise primária, encontramos um risco inalterado de PP e um risco reduzido de BPN e FIG em mulheres expostas ao paracetamol durante a gestação. A plausibilidade biológica desses resultados não está completamente descrita na literatura. Estudos demonstram que o paracetamol atravessa a placenta após a administração de doses terapêuticas^{19,66} e sua concentração fetal atinge níveis muito próximos à materna¹⁹. Esse medicamento pode reduzir a produção de prostaciclina durante a gestação, resultando em uma atividade tocolítica²². Dessa forma, o paracetamol pode impactar no peso ao nascer de recém-nascidos de mães expostas a ele, reduzindo o risco de BPN e FIG.

Ademais, o paracetamol pode afetar os hepatócitos maternos e fetais e prejudicar a função hepática fetal devido à sua hepatotoxicidade. Uma vez que o fígado do feto é responsável pela hematopoiese, lesões nesse órgão podem reduzir as células-tronco do sangue e afetar o crescimento e o desenvolvimento do feto²⁵.

A primeira análise de sensibilidade considerou apenas estudos de alta qualidade e os resultados dessa análise foram semelhantes aos da nossa análise primária. Na segunda análise de sensibilidade, ao analisar dados de estudos que incluíram a exposição ao paracetamol apenas durante o terceiro trimestre gestacional, devido ao risco de fetotoxicidade dos AINES nesse período da gestação^{39,40}, não foi observado risco significativamente reduzido de PP, BPN ou FIG. Sendo assim, não é possível concluir que há menor risco de qualquer um dos desfechos em gestantes expostas ao paracetamol durante o terceiro trimestre da gestação.

Embora a pesquisa sobre a segurança e potenciais riscos do uso de paracetamol durante o período gestacional em relação ao desenvolvimento de desfechos perinatais seja marcada por resultados conflitantes, este medicamento é amplamente utilizado durante a gravidez, sendo o analgésico de primeira escolha para uso durante a gestação⁶⁷.

A maioria dos estudos incluídos nesta metanálise não relatou um risco aumentado de nenhum dos desfechos perinatais^{21,45,47,48}. No entanto, a falta de evidências de um aumento significativo no risco de desfechos perinatais não significa necessariamente que o paracetamol é um medicamento de uso seguro ou isento de riscos durante a gravidez.

CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES

Considerando as limitações deste estudo, os achados da metanálise sugerem que o uso de paracetamol durante a gravidez parece ter um efeito protetor em alguns desfechos perinatais, como BPN e FIG. No entanto, as informações disponíveis na literatura são limitadas e mais

estudos considerando a dose, o tempo, a frequência de exposição e a indicação de uso do paracetamol são necessários para esclarecer a influência do uso de paracetamol durante a gestação nos desfechos perinatais. Estudos futuros também devem controlar para os principais fatores de confusão que podem impactar nos desfechos, como raça/cor da pele, nível socioeconômico, IMC pré-gestacional, pré-eclâmpsia, consumo de álcool e uso de drogas de abuso.

REFERÊNCIAS

1. Allegaert K, van den Anker JN. Perinatal and neonatal use of paracetamol for pain relief. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(5):308-313. doi:10.1016/j.siny.2017.07.006
2. Brune K, Renner B, Tiegs G. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain (United Kingdom).* 2015;19(7):953-965. doi:10.1002/ejp.621
3. Gou X, Wang Y, Tang Y, et al. Association of maternal prenatal acetaminophen use with the risk of attention deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Aust New Zeal J Psychiatry.* 2019;53(3):195-206. doi:10.1177/0004867418823276
4. Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA. A review of the literature on the effects of acetaminophen on pregnancy outcome. *Reprod Toxicol.* 2010;30(4):495-507. doi:10.1016/J.REPROTOX.2010.07.007
5. World Health Organization. Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes.; 2019. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/preterm-birth-guideline/en/
6. Howson CP, Kinney M V., Lawn J. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth.*; 2012.
7. World Health Organization. *Global Nutrition Targets 2025: Low birth weight policy brief.* WHO. Published online 2014:1-8. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/149020>
8. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* Published online 2020. doi:10.1111/apa.15270
9. Piñon M. Theoretical Background and Structure of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition. In: *Bayley-III Clinical Use and Interpretation.* Elsevier Inc.; 2010:1-28. doi:10.1016/B978-0-12-374177-6.10001-7

10. Mistry HD, Kurlak LO. Selenium in Fertility and Reproduction. In: Handbook of Fertility: Nutrition, Diet, Lifestyle and Reproductive Health. Elsevier Inc.; 2015:261-272. doi:10.1016/B978-0-12-800872-0.00024-X
11. Beardsall K, Mallya M, Thankamony A. Abnormal growth: Small for gestational age. In: Encyclopedia of Endocrine Diseases. Elsevier; 2018:55-65. doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.65357-6
12. Andraweera PH, Dekker GA, Arstall M, Bianco-Miotto T, Roberts CT. Complications of Pregnancy and Future Cardiovascular Risk. In: Encyclopedia of Cardiovascular Research and Medicine. Elsevier; 2018:643-650. doi:10.1016/b978-0-12-809657-4.99726-6
13. Benevent J, Hurault-Delarue C, Araujo M, Montastruc JL, Lacroix I, Damase-Michel C. POMME: The New Cohort to Evaluate Long-Term Effects After Prenatal Medicine Exposure. *Drug Saf.* 2019;42(1):45-54. doi:10.1007/s40264-018-0712-9
14. Bandoli G, Palmsten K, Chambers C. Acetaminophen use in pregnancy: Examining prevalence, timing, and indication of use in a prospective birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2020;34(3):237-246. doi:10.1111/ppe.12595
15. Glover DD, Amonkar M, Rybeck BF, Tracy TS. Prescription, over-the-counter, and herbal medicine use in a rural, obstetric population. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(4):1039-1045. doi:10.1067/mob.2003.223
16. Migliore E, Zugna D, Galassi C, et al. Prenatal Paracetamol Exposure and Wheezing in Childhood: Causation or Confounding? *PLoS One.* 2015;10(8):e0135775. doi:10.1371/journal.pone.0135775
17. Nezvalová-Henriksena K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. - Abstract - Europe PMC. 2013;120(8):948-959. <https://europepmc.org/article/med/23489333>
18. Stephansson O, Granath F, Svensson T, Haglund B, Ekbom A, Kieler H. Drug use during pregnancy in Sweden - Assessed by the prescribed drug register and the medical birth register. *Clin Epidemiol.* 2011;3(1):43-50. doi:10.2147/CLEP.S16305
19. Nitsche JF, Patil AS, Langman LJ, et al. Transplacental Passage of Acetaminophen in Term Pregnancy. *Am J Perinatol.* 2017;34(6):541-543. doi:10.1055/s-0036-1593845
20. Thiele K, Kessler T, Erhardt A, Tiegs G. Acetaminophen and pregnancy: short- and long-term consequences for mother and child. *J Reprod Immunol.* 2013;97(1):128-139. doi:10.1016/J.JRI.2012.10.014

21. Czeizel AE, Dudás I, Puhó E. Short-term paracetamol therapy during pregnancy and a lower rate of preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2005;19(2):106-111. doi:10.1111/j.1365-3016.2005.00631.x
22. O'Brien WF, Krammer J, O'Leary TD, Mastrogiannis DS. The effect of acetaminophen on prostacyclin production in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(4):1164-1169. doi:10.1016/0002-9378(93)90362-m
23. Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Managing the Patent Ductus Arteriosus in the Premature Neonate: A New Look at What We Thought We Knew. *Semin Perinatol.* 2012;36(2):130-138. doi:10.1053/j.semperi.2011.09.023
24. Rebordosa C, Zelop CM, Kogevinas M, Sørensen HT, Olsen J. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of preeclampsia, hypertensive and vascular disorders: A birth cohort study. *J Matern Neonatal Med.* 2010;23(5):371-378. doi:10.3109/14767050903334877
25. Burdan F, Siezieniewska Z, Kiś G, Blicharski T. Embryofetotoxicity of acetaminophen (paracetamol) in experimental in vivo model. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med.* 2001;56:89-94.
26. Messerlian C, Basso O. Cohort studies in the context of obstetric and gynecologic research: a methodologic overview. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(4):371-379. doi:10.1111/aogs.13272
27. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. *JAMA.* 2000;283(15):2008-2012. doi:10.1001/jama.283.15.2008
28. Quinn J-A, Munoz FM, Gonik B, et al. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine.* 2016;34(49):6047-6056. doi:10.1016/j.vaccine.2016.03.045
29. Schlaudecker EP, Munoz FM, Bardají A, et al. Small for gestational age: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunisation safety data. *Vaccine.* 2017;35(48):6518-6528. doi:10.1016/j.vaccine.2017.01.040
30. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1). doi:10.1186/s13643-016-0384-4
31. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
32. Neal BS, Lack SD, Lankhorst NE, Raye A, Morrissey D, Van Middelkoop M. Risk

- factors for patellofemoral pain: A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2019;53(5):270-281. doi:10.1136/bjsports-2017-098890
33. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg.* 2003;73(9):712-716. doi:10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x
 34. Pithon MM, Baião FCS, Sant Anna LID de A, Paranhos LR, Cople Maia L. Assessment of the effectiveness of invisible aligners compared with conventional appliance in aesthetic and functional orthodontic treatment: A systematic review. *J Investig Clin Dent.* 2019;10(4):e12455. doi:10.1111/jicd.12455
 35. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J.* 2003;327(7414):557-560. doi:10.1136/bmj.327.7414.557
 36. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 6.1. Cochrane; 2020. <http://www.training.cochrane.org/handbook>
 37. McHugh ML. Interrater reliability: The kappa statistic. *Biochem Medica.* 2012;22(3):276-282. doi:10.11613/bm.2012.031
 38. Balduzzi S, Rucker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: A practical tutorial. *Evid Based Ment Health.* 2019;22(4):153-160. doi:10.1136/ebmental-2019-300117
 39. Dathe K, Hultsch S, Pritchard LW, Schaefer C. Risk estimation of fetal adverse effects after short-term second trimester exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* Published online July 4, 2019. doi:10.1007/s00228-019-02712-2
 40. Levy RA. O uso de drogas anti-reumáticas na gravidez. *Rev Bras Reumatol.* 2005;45(3):124-133. doi:10.1590/S0482-50042005000300007
 41. Burdan F, Starosławska E, Szumiło J. Prenatal tolerability of acetaminophen and other over-the-counter non-selective cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep.* 2012;64(3):521-527.
 42. Flint C, Larsen H, Nielsen GL, Olsen J, Sørensen HT. Pregnancy outcome after suicide attempt by drug use: A Danish population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(6):516-522. doi:10.1034/j.1600-0412.2002.810607.x
 43. Mosha D, Mazuguni F, Mrema S, Abdulla S, Genton B. Medication exposure during pregnancy: a pilot pharmacovigilance system using health and demographic surveillance platform. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14(1):322. doi:10.1186/1471-2393-14-322
 44. Sri Vidya BP, Shashikumar NS, Manohar R. Study of analgesics usage in third trimester

- of pregnancy and its ill effects on pregnancy course and outcome. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2017;6(9):2282-2288. doi:10.18203/2319-2003.ijbcp20173760
45. Arneja J, Hung RJ, Seeto RA, et al. Association between maternal acetaminophen use and adverse birth outcomes in a pregnancy and birth cohort. *Pediatr Res*. 2020;87(7):1263-1269. doi:10.1038/s41390-019-0726-8
 46. Bérard A, Sheehy O, Girard S, Zhao JP, Bernatsky S. Risk of preterm birth following late pregnancy exposure to NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Pain*. 2018;159(5):948-955. doi:10.1097/j.pain.0000000000001163
 47. Rebordosa C, Kogevinas M, Bech BH, Sorensen HT, Olsen J. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes. *Int J Epidemiol*. 2009;38(3):706-714. doi:10.1093/ije/dyp151
 48. Thulstrup AM, Sørensen HT, Nielsen GL, et al. Fetal growth and adverse birth outcomes in women receiving prescriptions for acetaminophen during pregnancy. EuroMap Study Group. *Am J Perinatol*. 1999;16(7):321-326. doi:10.1055/s-2007-993879
 49. Kaburi AN. Medication-related risk factors for preterm birth in Kitui county, Kenya. Published online June 8, 2014. <http://erepository.uonbi.ac.ke/handle/11295/95332>
 50. Herbison P, Hay-Smith J, Gillespie WJ. Meta-analyses of small numbers of trials often agree with longer-term results. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(2):145-153. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.02.017
 51. Bohio R, Brohi ZP, Bohio F. Utilization of over the counter medication among pregnant women; a cross-sectional study conducted at Isra University Hospital, Hyderabad. *J Pak Med Assoc*. 2016;66(1):68-71.
 52. Volqvartz T, Vestergaard AL, Aagaard SK, et al. Use of stimulants, over-the-counter and prescription drugs among Danish pregnant women. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. Published online 2020:bcpt.13396. doi:10.1111/bcpt.13396
 53. Oliveira KA, Araújo EM, Oliveira KA, Casotti CA, Silva CAL, Santos DB. Association between race/skin color and premature birth: a systematic review with meta-analysis. *Rev Saude Publica*. 2018;52:26. doi:10.11606/S1518-8787.2018052000406
 54. Falcão IR, Ribeiro-Silva RDC, De Almeida MF, et al. Factors associated with low birth weight at term: A population-based linkage study of the 100 million Brazilian cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):536. doi:10.1186/s12884-020-03226-x
 55. Torres-Arreola LP, Constantino-Casas P, Flores-Hernández S, Villa-Barragán JP, Rendón-Macías E. Socioeconomic factors and low birth weight in Mexico. *BMC Public Health*. 2005;5(1):20. doi:10.1186/1471-2458-5-20

56. Hayashi I, Takakura K, Yamaguchi K, et al. Association between socioeconomic status and small-for-gestational-age in Japan: A single center retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(1):110-118. doi:10.1111/jog.14069
57. Liu P, Xu L, Wang Y, et al. Association between perinatal outcomes and maternal pre-pregnancy body mass index. *Obes Rev.* 2016;17(11):1091-1102. doi:10.1111/obr.12455
58. Alijahan R, Hazrati S, Mirzarahimi M, Pourfarzi F, Hadi PA. Prevalence and risk factors associated with preterm birth in Ardabil, Iran. *Iran J Reprod Med.* 2014;12(1):47-56.
59. Temu TB, Masenga G, Obure J, Mosha D, Mahande MJ. Maternal and obstetric risk factors associated with preterm delivery at a referral hospital in northern-eastern Tanzania. *Asian Pacific J Reprod.* 2016;5(5):365-370. doi:10.1016/j.apjr.2016.07.009
60. Ikehara S, Kimura T, Kakigano A, et al. Association between maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of preterm delivery: the Japan Environment and Children's Study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2019;126(12):1448-1454. doi:10.1111/1471-0528.15899
61. Sbrana MI, Grandi CI, Brazan MI, et al. Alcohol consumption during pregnancy and perinatal results: a cohort study Consumo de álcool durante a gravidez e resultados perinatais: um estudo de coorte. *Sao Paulo Med J.* 2016;134(2):146-152. doi:10.1590/1516-3180.2015.02040211
62. Nykjaer C, Alwan NA, Greenwood DC, et al. Maternal alcohol intake prior to and during pregnancy and risk of adverse birth outcomes: evidence from a British cohort. *Community Health (Bristol).* 2014;68:542-549. doi:10.1136/jech-2013-202934
63. dos Santos JF, de Melo Bastos Cavalcante C, Barbosa FT, et al. Maternal, fetal and neonatal consequences associated with the use of crack cocaine during the gestational period: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(3):487-503. doi:10.1007/s00404-018-4833-2
64. Ladhani NNN, Shah PS, Murphy KE. Prenatal amphetamine exposure and birth outcomes: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(3):219.e1-219.e7. doi:10.1016/j.ajog.2011.04.016
65. Gunn JKL, Rosales CB, Center KE, et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6(4):e009986. doi:10.1136/bmjopen-2015
66. Conings S, Tseke F, Van den Broeck A, et al. Transplacental transport of paracetamol and its phase II metabolites using the ex vivo placenta perfusion model. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019;370:14-23. doi:10.1016/j.taap.2019.03.004

67. Castillo Barrio B, Bravo Laguna MC, de la Calle Fernández M, Pellicer Martínez A. Consumption of paracetamol during pregnancy. *An Pediatr.* 2020;93(3):196-197. doi:10.1016/j.anpedi.2019.12.016

Tabela 1. Características dos estudos incluídos.

Autor	País	Tipo de estudo	N	Uso de paracetamol	Trimestre de exposição	Controle de confundimento	Desfecho
Arneja ⁴⁵	Canadá	Coorte prospectiva	Expostos: 726 Não expostos: 474	Automedicação	Todos os trimestres	Idade materna; IMC na linha de base; Etnia materna; Nível educacional; Febre durante a gravidez; Comorbidades; Uso de outros medicamentos para dor; Tabagismo	PP; BPN; PIG
Bérard ⁴⁶	Canadá	Coorte prospectiva	Expostos: 2.322 Não expostos: 154.204	Prescrição	3º trimestre	Idade materna; Recebimento de assistência social; Área de residência (urbana ou rural); Status conjugal; Nível educacional; Doenças reumáticas autoimunes; Outros medicamentos prescritos para tratamento de doenças autoimunes; Comorbidades crônicas; Sexo do bebê	PP
Czeizel ²¹	Hungria	Caso-controle	Expostos: 173 Não expostos: 37.978	Prescrição e Automedicação	Não relatado	Idade materna; Ordem de nascimento; Status empregatício; Anemia; Uso de outros medicamentos	PP; BPN

Kaburi ⁴⁹	Quênia	Caso-controle	Expostos: 14 Não expostos: 546	Automedicação	1º trimestre	Moradia; Área de residência (urbana ou rural); Pré-eclâmpsia; Histórico de parto prematuro; Tabagismo; Consumo de álcool; Uso de outros medicamentos; Uso de ervas; Ordem de nascimento Idade materna; Nível socioeconômico; IMC pré-gestacional; Cigarros por dia; Ingestão de café; Ordem de nascimento; Sexo do bebê	PP
Rebordosa ⁴⁷	Dinamarca	Coorte prospectiva	Expostos: 35.992 Não expostos: 27.841	Automedicação	Todos os trimestres	Idade materna; Nível socioeconômico; IMC pré-gestacional; Cigarros por dia; Ingestão de café; Ordem de nascimento; Sexo do bebê	PP; BPN; PIG
Thulstrup ⁴⁸	Dinamarca	Coorte prospectiva	Expostos: 123 Não expostos: 13.327	Prescrição	Todos os trimestres	Idade materna; Tabagismo; Ordem de nascimento	PP; BPN

Tabela 2. Avaliação de qualidade metodológica dos estudos incluídos segundo a NOS.

Estudo	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Total
Arneja ⁴⁵	***	**	**	7
Bérard ⁴⁶	****	*	***	8
Czeizel ²¹	***	*	*	5
Kaburi ⁴⁹	**	*	**	5
Rebordosa ⁴⁷	****	*	**	7
Thulstrup ⁴⁸	****	*	***	8

Tabela 3. Avaliação de qualidade metodológica dos estudos incluídos segundo o MINORS.

Estudo	Arneja ⁴⁵	Bérard ⁴⁶	Czeizel ²¹	Kaburi ⁴⁹	Rebordosa ⁴⁷	Thulstrup ⁴⁸
Objetivo claramente definido	2	2	0	2	2	2
Inclusão consecutiva de pacientes	2	2	0	1	2	2
Coleta prospectiva dos dados	2	2	0	2	2	2
Desfechos apropriados para o objetivo do estudo	2	2	0	2	2	2
Avaliação imparcial do desfecho do estudo	2	2	1	2	2	2
Período de acompanhamento apropriado para o objetivo do estudo	2	2	2	1	2	2
Perda de seguimento menor que 5%	1	0	1	0	1	2
Cálculo prospectivo do tamanho do estudo	0	0	0	2	2	0
Grupo controle adequado	2	2	2	2	2	2
Grupos contemporâneos	2	2	2	2	2	2
Equivalência dos grupos na linha de base	2	2	2	0	2	2
Análises estatísticas adequadas	2	2	2	1	2	2
Total	21	20	12	17	21	22

Os itens são pontuados da seguinte forma: não relatado (0); relatado, mas inadequado (1); relatado e adequado (2).

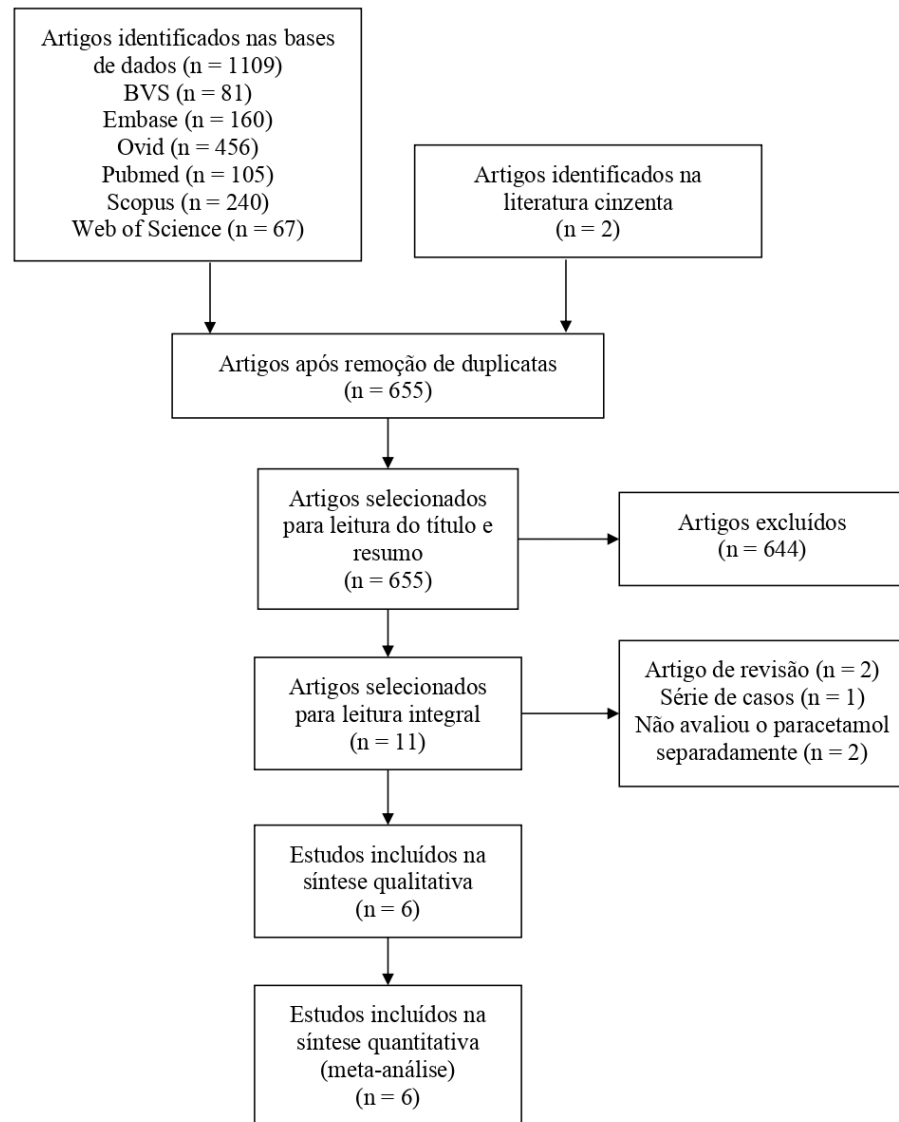
Figura 1. Fluxograma dos resultados da pesquisa.

Figura 2. Associação entre uso de paracetamol durante a gestação e PP.

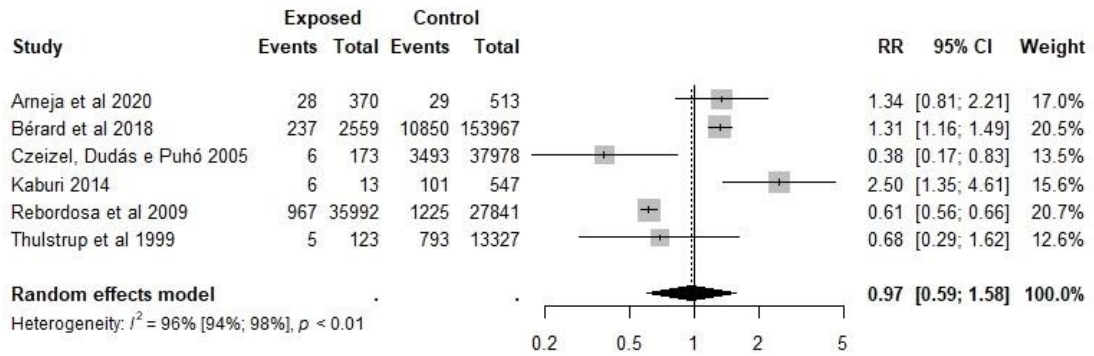


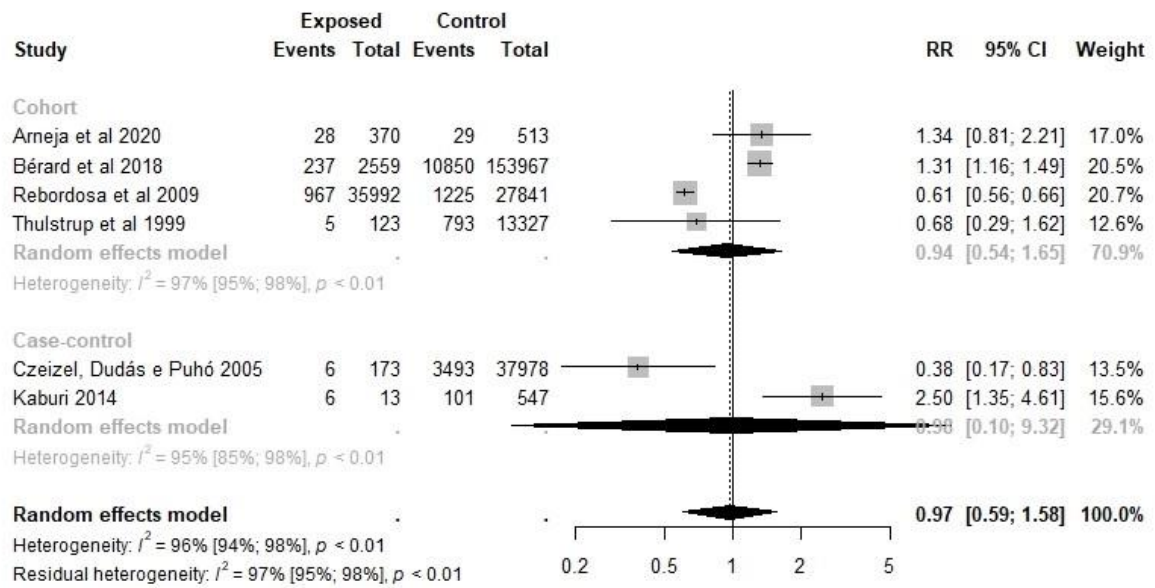
Figura 3. Associação entre uso de paracetamol durante a gestação e PP por tipo de estudo.

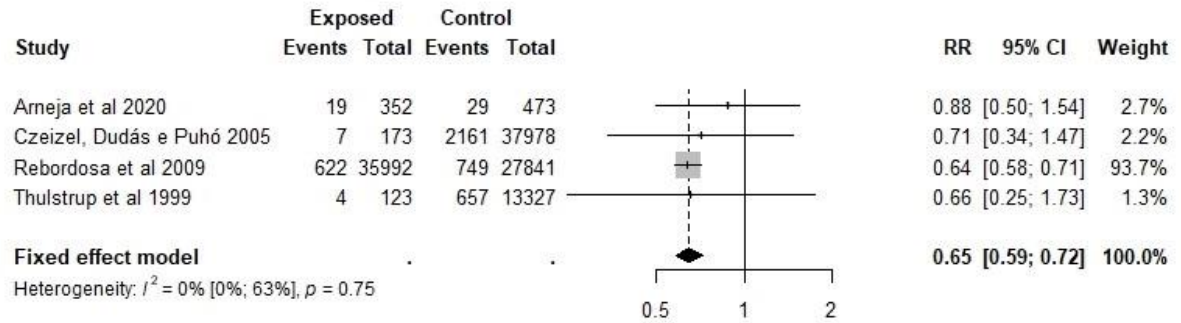
Figura 4. Associação entre uso de paracetamol durante a gestação e BPN.

Figura 5. Associação entre uso de paracetamol durante a gestação e FIG.

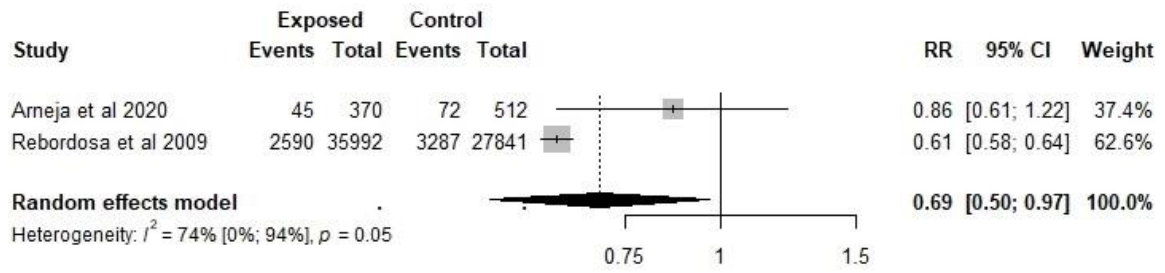
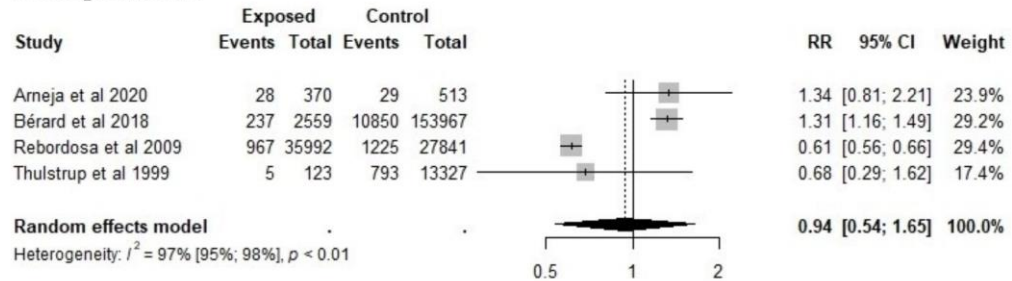
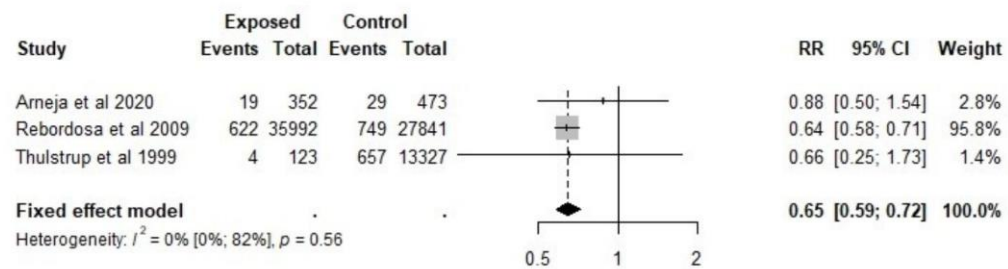


Figura 6. Associação entre uso de paracetamol durante a gestação e PP, BPN e PIG (Estudos com alta qualidade metodológica).

Parto prematuro



Baixo peso ao nascer



Pequeno para a idade gestacional

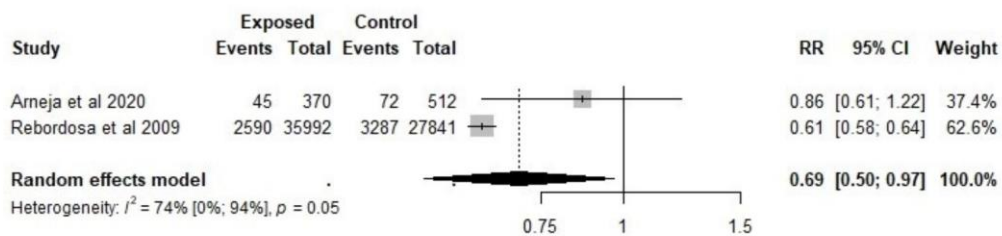
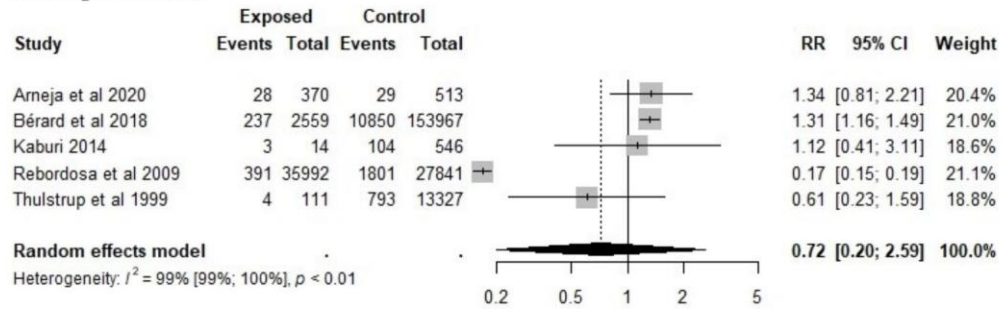
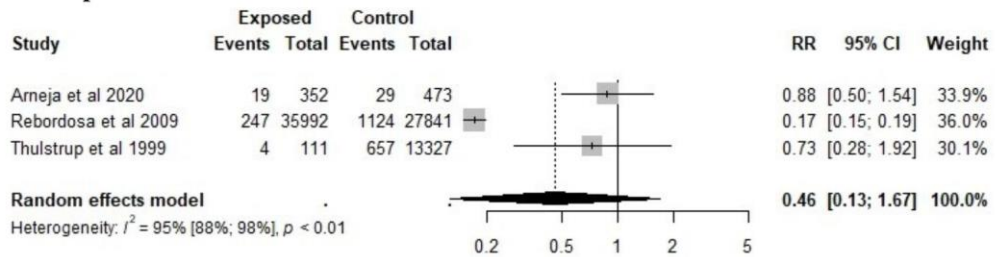


Figura 7. Associação entre uso de paracetamol durante o terceiro trimestre gestacional e PP, BPN e FIG.

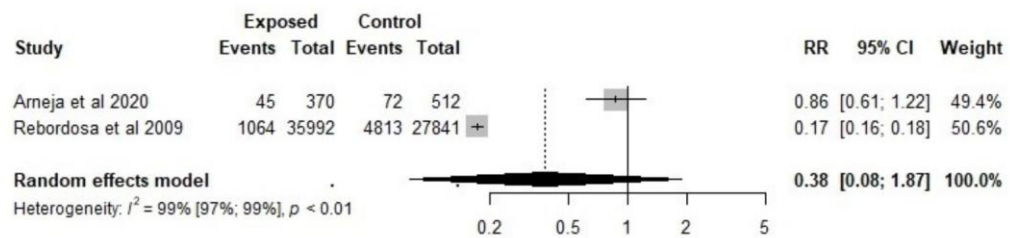
Parto prematuro



Baixo peso ao nascer



Pequeno para a idade gestacional



Apêndice S1. Estratégia de busca por base bibliográfica.

Base	Desfecho	Termos de busca
BVS	Baixo peso ao nascer	((pregnanc* OR gestation) AND (acetaminophen OR “apap” OR “acamol” OR “acephen” OR “acetaco” OR acetamidophenol OR acetaminophen OR “anacin 3” OR “anacin-3” OR “anacin3” OR “datril” OR hydroxyacetanilide OR “n-(4-hydroxyphenyl)acetanilide” OR “n-acetyl-p-aminophenol” OR “panadol” OR paracetamol OR tylenol OR “p-acetamidophenol” OR “p-hydroxyacetanilide”) AND (low birth weight infant* OR low birth weight* OR low-birth-weight infant*))
	Parto prematuro	((pregnanc* OR gestation) AND (acetaminophen OR “apap” OR “acamol” OR “acephen” OR “acetaco” OR acetamidophenol OR acetaminophen OR “anacin 3” OR “anacin-3” OR “anacin3” OR “datril” OR hydroxyacetanilide OR “n-(4-hydroxyphenyl)acetanilide” OR “n-acetyl-p-aminophenol” OR “panadol” OR paracetamol OR tylenol OR “p-acetamidophenol” OR “p-hydroxyacetanilide”) AND (premature birth* OR preterm birth*))
	Pequeno para a idade gestacional	((pregnanc* OR gestation) AND (acetaminophen OR “apap” OR “acamol” OR “acephen” OR “acetaco” OR acetamidophenol OR acetaminophen OR “anacin 3” OR “anacin-3” OR “anacin3” OR “datril” OR hydroxyacetanilide OR “n-(4-hydroxyphenyl)acetanilide” OR “n-acetyl-p-aminophenol” OR “panadol” OR paracetamol OR tylenol OR “p-acetamidophenol” OR “p-hydroxyacetanilide”) AND (gestational age* OR fetal age* OR chronologic fetal maturity))
Embase	Baixo peso ao nascer	‘pregnancy’/exp AND ‘paracetamol’/exp AND ‘low birth weight’/exp
	Parto prematuro	‘pregnancy’/exp AND ‘paracetamol’/exp AND ‘premature labor’/exp
	Pequeno para a idade gestacional	‘pregnancy’/exp AND ‘paracetamol’/exp AND ‘small for date infant’/exp
Ovid	Baixo peso ao nascer	pregnancy AND acetaminophen AND low birth weight
	Parto prematuro	pregnancy AND acetaminophen AND premature birth
	Pequeno para a idade gestacional	pregnancy AND acetaminophen AND small for gestational age
Pubmed	Baixo peso ao nascer	((pregnancy OR gestation) AND (paracetamol OR acetaminophen OR apap OR acamol OR acephen OR acetaco OR acetamidophenol OR datril OR hydroxyacetanilide OR panadol OR Tylenol) AND (low birth weight OR low birth weight infant OR low birthweight OR low-birth-weight infant))

	Parto prematuro	((pregnancy OR gestation) AND (paracetamol OR acetaminophen OR apap OR acamol OR acephen OR acetaco OR acetamidophenol OR datril OR hydroxyacetanilide OR panadol OR Tylenol) AND (premature birth OR preterm birth OR premature obstetric labor OR premature labor))
	Pequeno para a idade gestacional	((pregnancy OR gestation) AND (paracetamol OR acetaminophen OR apap OR acamol OR acephen OR acetaco OR acetamidophenol OR datril OR hydroxyacetanilide OR panadol OR Tylenol) AND (small for gestational age OR small for gestational age infant OR infant sga OR sga))
Scopus	Baixo peso ao nascer	(pregnancy OR gestation) AND (paracetamol OR acetaminophen OR "apap" OR "acephen" OR acetamidophenol OR "panadol" OR tylenol) AND ("low birth weight" OR "low birth weight infant" OR "low birthweight" OR "low-birth-weight infant")
	Parto prematuro	(pregnancy OR gestation) AND (paracetamol OR acetaminophen OR "apap" OR "acephen" OR acetamidophenol OR "panadol" OR tylenol) AND ("premature birth" OR "preterm birth" OR "premature obstetric labor" OR "premature labor")
	Pequeno para a idade gestacional	(pregnancy OR gestation) AND (paracetamol OR acetaminophen OR "apap" OR "acephen" OR acetamidophenol OR "panadol" OR tylenol) AND ("small for gestational age" OR "small for gestational age infant" OR "infant sga" OR "sga")
Web of Science	Baixo peso ao nascer	((((pregnancy OR gestation) AND ((((((paracetamol OR acetaminophen) OR apap) OR acetato) OR acetamidophenol) OR hydroxyacetanilide) OR Tylenol)) AND (((low birth weight OR low birth weight infant) OR low birthweight) OR low-birth-weight infant))
	Parto prematuro	((((pregnancy OR gestation) AND ((((((paracetamol OR acetaminophen) OR apap) OR acetato) OR acetamidophenol) OR hydroxyacetanilide) OR Tylenol)) AND (((premature birth OR preterm birth) OR premature obstetric labor) OR premature labor))
	Pequeno para a idade gestacional	((((pregnancy OR gestation) AND ((((((paracetamol OR acetaminophen) OR apap) OR acetato) OR acetamidophenol) OR hydroxyacetanilide) OR Tylenol)) AND (((small for gestational age OR small for gestational age infant) OR infant sga) OR sga))

4.2 Artigo 2

Uso de paracetamol durante a gestação e desfechos perinatais na coorte NISAMI

Caroline Tianeze de Castro¹

Djanilson Barbosa dos Santos^{1,2}

¹Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Instituto Multidisciplinar em Saúde, Universidade Federal da Bahia, Vitória da Conquista, Bahia, Brasil

²Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil

Resumo

O objetivo deste estudo foi investigar as associações entre uso de paracetamol durante a gestação e desfechos perinatais como parto prematuro, baixo peso ao nascer e pequeno para a idade gestacional. Os dados foram coletados de 760 gestantes da Coorte NISAMI entre junho de 2012 e fevereiro de 2014. Regressão logística foi empregada para estimar a relação entre o uso de paracetamol durante a gestação e parto prematuro, baixo peso ao nascer e pequeno para a idade gestacional. As análises foram ajustadas para fatores de confusão socioeconômicos, maternos, gestacionais e do recém-nascido. Um total de 106 (13,9%) mulheres foram expostas ao paracetamol durante a gravidez. Menor risco de baixo peso ao nascer foi observado em bebês nascidos de mulheres expostas ao medicamento (OR 0,20; IC 95% 0,01-0,99). O uso de paracetamol durante a gravidez não foi estatisticamente associado a parto prematuro e pequeno para a idade gestacional. Os resultados deste estudo não indicam maiores riscos de desfechos perinatais em gestantes expostas ao paracetamol. No entanto, não se deve presumir que o uso de paracetamol durante a gestação é isento de riscos e este medicamento deve ser usado de maneira racional.

Palavras-chave: Baixo Peso ao Nascer; Gravidez; Paracetamol; Parto Prematuro; Pequeno para a Idade Gestacional

Este artigo está em fase de redação e será submetido para publicação na revista Cadernos de Saúde Pública.

INTRODUÇÃO

Devido a questões éticas, as gestantes não são incluídas em ensaios clínicos¹, sendo assim, a maioria dos medicamentos disponíveis no mercado ainda não foi avaliada adequadamente para garantir seu uso por gestantes, levando a uma escassez de informações sobre sua segurança e os efeitos potencialmente prejudiciais para o feto^{2,3}. No entanto, o uso de medicamentos durante a gravidez é uma prática comum para tratar condições agudas ou crônicas^{4,5}.

O paracetamol é o medicamento de primeira escolha para febre e dores na gravidez e na amamentação^{6,7}. Esse medicamento é amplamente consumido por gestantes por prescrição ou automedicação⁸⁻¹⁰. A prevalência de uso de paracetamol durante a gravidez varia de 42,0% a 65,1%⁸⁻¹²; no Brasil essa prevalência varia de 13,1% a 72,2%¹³⁻¹⁷. Alguns estudos mostram que seu consumo é elevado durante todo o período gestacional^{12,13}, o que não é observado com outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)^{18,19}.

A maioria dos estudos sobre a exposição pré-natal ao paracetamol que têm como foco malformações congênitas¹⁹⁻²², natimorto^{23,24} e abortos espontâneos^{24,25}, não encontraram um risco aumentado destes desfechos. As evidências científicas sobre a segurança do uso de paracetamol durante o desenvolvimento fetal e as informações sobre as consequências do seu alto consumo no desenvolvimento de desfechos perinatais como parto prematuro, baixo peso ao nascer e pequeno para a idade gestacional ainda são escassas, visto que há poucos estudos sobre o tema, e controversas^{22,24,26,27}.

Como o uso do paracetamol durante a gestação pode representar um risco para a mãe e para o feto, pois atravessa a barreira placentária²⁸, e considerando o elevado número de gestantes que consomem este medicamento em todo o mundo, qualquer efeito sobre os desfechos perinatais pode impactar de forma significativa a saúde pública.

Este estudo teve como objetivo investigar as associações entre o uso de paracetamol durante a gestação e parto prematuro, baixo peso ao nascer e pequeno para a idade gestacional.

METODOLOGIA

Desenho do estudo

Trata-se de uma coorte prospectiva de gestantes que realizaram pré-natal nas unidades básicas de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) do município de Santo Antônio de Jesus, no período de junho de 2012 a fevereiro de 2014. Este estudo utilizou dados do projeto “Fatores maternos de risco para o baixo peso ao nascer, prematuridade e retardo do crescimento

intrauterino, no Recôncavo da Bahia”, realizado pelo grupo de pesquisa Núcleo de Investigação em Saúde Materno Infantil (NISAMI) do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Brasil.

Fonte de dados

O município de Santo Antônio de Jesus está localizado no estado da Bahia e contava com 90.985 habitantes em 2010, dos quais cerca de 79.299 residiam na zona urbana²⁶. Os serviços de saúde pública são prestados em 21 unidades de saúde da família, 1 unidade básica de saúde e 2 hospitais – Hospital Regional de Santo Antônio de Jesus (HRSAJ) e Hospital Maternidade Luiz Argolo (HMLA). Entre 1994 e 2017, a média de nascidos vivos foi de 1.413 nascidos por ano, com taxa de mortalidade infantil e neonatal de 11,3/1.000 e 9,2/1.000 habitantes, respectivamente, em 2010³⁰.

A pesquisa foi realizada em todas as unidades básicas de saúde da família da zona urbana do município. As unidades de saúde da zona rural foram excluídas devido à distância e à dificuldade de acesso. Sendo assim, esta pesquisa abrangeu todas as gestantes, em qualquer idade gestacional, residentes na zona urbana, cadastradas no Sistema de Acompanhamento do Programa de Humanização no Pré-Natal e Nascimento (SISPRENATAL), durante a primeira consulta pré-natal.

Os dados foram coletados por entrevistadores treinados durante entrevistas realizadas durante as consultas de pré-natal. As gestantes foram entrevistadas por meio de questionário padronizado, composto por 116 questões, agrupadas em 07 eixos: características sociodemográficas, informações nutricionais, informações ginecológico-obstétricas, informações sobre saúde bucal, exames bioquímicos, informações medicamentosas (antes e depois de saber que estava grávida) e antropometria.

As medidas antropométricas do Recém-Nascido (RN) (peso, comprimento e circunferências) foram coletadas após o nascimento no HMLA pela equipe de enfermagem da própria maternidade previamente treinada para este fim.

Exposição ao paracetamol

No presente estudo, a utilização de paracetamol durante a gestação foi considerada como variável de exposição e estimada a partir de três perguntas: “A senhora usou algum medicamento durante a gravidez?” (sim; não), “Que medicamento?” (nome; forma farmacêutica; posologia) e “A senhora usou este medicamento nos últimos 15 dias?” (sim não). Ao final, a variável foi codificada como “Uso de paracetamol nos últimos 15 dias” (sim; não).

As gestantes que não fizeram uso do medicamento durante a gestação foram consideradas não expostas.

Desfechos

Parto prematuro (PP), baixo peso ao nascer (BPN) e pequeno para a idade gestacional (PIG) foram as variáveis desfecho avaliadas neste estudo. Qualquer nascimento que ocorra antes de 37 semanas completas de gestação é considerado parto prematuro³¹. Baixo peso ao nascer é definido como peso ao nascer inferior a 2500 g (5,5 lb)³². Recém-nascidos pequenos para a idade gestacional são aqueles com peso abaixo do percentil 10 para a idade gestacional³³.

No HMLA, a criança foi pesada totalmente despida. O peso foi aferido por meio de balança pediátrica digital, marca Welmy®, com capacidade de 15 Kg e intervalo de 10g. Para a aferição do comprimento, foi utilizado um estadiômetro compacto da marca Wiso®, a criança foi deitada, com a cabeça apoiada cuidadosamente na parte fixa do antropômetro e a peça móvel foi deslocada até os pés para leitura da medida.

O peso e comprimento foram aferidos em duplicata, sendo aceitável variação máxima de 10 g para o peso e de 0,1 cm para o comprimento, ocorrendo valores acima destes, foi realizada uma terceira medida. A medida final foi o resultado da média entre dos valores das medições mais próximas³⁴.

Covariáveis

As covariáveis que podem potencialmente influenciar os resultados de interesse foram selecionadas após uma revisão da literatura. Esses potenciais fatores de confusão incluíram: idade materna (≤ 24 ; 25 a 29; 30 a 35; ≥ 36 anos de idade), raça/cor da pele (negra; não negra – amarela, branca e indígena), escolaridade materna (≤ 8 ; 9 a 11; ≥ 11 anos de estudo), situação conjugal (com companheiro; sem companheiro), situação empregatícia (com emprego; sem emprego), renda familiar – poder aquisitivo em frações do salário mínimo (SM) vigente em 2013 (≤ 1 SM; > 1 SM), tabagismo durante a gestação (sim; não), consumo de álcool durante a gestação (sim; não), doenças crônicas – asma, diabetes, doença renal crônica, hipertensão arterial sistêmica – (sim; não), doenças agudas – citomegalovírus, HTLV, infecção do trato urinário, rubéola, sífilis e toxoplasmose – (sim; não), histórico de parto prematuro (sim; não), histórico de filhos com baixo peso ao nascer (sim; não), peso pré-gestacional (quilogramas), ordem de nascimento (nulíparas; múltíparas), sexo da criança (feminino; masculino).

Análise estatística

A análise descritiva foi realizada através de medidas de tendência central e dispersão para variáveis quantitativas e distribuição de frequência para variáveis qualitativas. A normalidade dos dados foi verificada através do teste de Shapiro-Wilk. A análise bivariada foi estratificada por uso de paracetamol durante a gestação (sim; não). O teste de Mann-Whitney-Wilcoxon foi empregado para avaliar diferenças entre os grupos, para variáveis contínuas, enquanto para variáveis categóricas foram empregados o teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher.

Para estimar a associação entre o uso de paracetamol na gestação e os desfechos foi utilizada regressão logística para obtenção da Odds Ratio (OR) e seus respectivos IC 95%. Inicialmente obteve-se a estimativa sem ajustes (OR bruta) e, posteriormente, os modelos ajustados foram obtidos incluindo os fatores de confusão idade, raça/cor da pele, escolaridade, situação conjugal, situação empregatícia, renda, peso pré-gestacional, ordem de nascimento e sexo da criança. As acurácias dos modelos foram avaliadas por sua discriminação e calibração, através da estatística C³⁵ e do teste de Hosmer-Lemeshow³⁶, respectivamente. A estatística C varia de 0,50 a 1,00, sendo que valores de 0,50 são considerados sem poder discriminatório e de 1,00, 100% discriminatórios³⁷. Para o teste de Hosmer-Lemeshow, valores de p maiores que 0,05 ($p > 0,05$) indicam calibração do modelo³⁶.

Aspectos éticos

O projeto Fatores maternos de risco para o baixo peso ao nascer, prematuridade e retardo do crescimento intrauterino, no Recôncavo da Bahia foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da Faculdade Adventista de Fisioterapia da Bahia (FAFIS), sob o protocolo nº 4369.0.000.070-10. As gestantes foram informadas sobre o sigilo dos dados e orientadas sobre os objetivos da pesquisa e sua metodologia. As entrevistas foram realizadas apenas com as gestantes que concordaram em participar da pesquisa e após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o qual continha informações explícitas sobre os objetivos e a natureza do estudo.

RESULTADOS

Participaram deste estudo 760 gestantes. A idade das gestantes variou entre 14 e 44 anos, com mediana de 25 anos (intervalo interquartil 9,0). Aproximadamente 83,0% das mulheres eram negras, 46,6% tinham até oito anos de estudo, 83,9% tinham companheiro e 22,9% reportaram renda familiar de até um salário mínimo. A maioria das mulheres não fumou (95,9%) e não consumiu álcool (82,0%) (Tabela 1).

Neste estudo, 106 (13,9%) mulheres foram expostas ao paracetamol em algum momento da gestação, das quais 89 (11,7%) foram expostas durante o primeiro trimestre gestacional, 49 (6,4%) durante o segundo e 7 (0,9%) durante o terceiro. As mulheres expostas ao paracetamol durante a gravidez foram significativamente mais propensas a ter entre nove e onze anos de estudo em comparação com as mulheres não expostas (57,5% versus 45,1%; $p = 0,048$). Outras covariáveis exploradas nesta pesquisa não diferiram significativamente entre mulheres expostas e não expostas ao paracetamol durante a gestação (Tabela 1).

Parto prematuro ocorreu em 10,4% ($n = 11$) das mulheres expostas ao paracetamol versus 10,7% ($n = 70$) das mulheres não expostas a este medicamento. Baixo peso ao nascer foi observado em 0,9% ($n = 1$) dos filhos de mulheres expostas e em 5,0% ($n = 33$) dos filhos de mulheres não expostas ao paracetamol. A prevalência de pequeno para a idade gestacional foi de 4,8% ($n = 5$) e 7,3% ($n = 47$) entre mulheres expostas e não expostas ao fármaco, respectivamente (Tabela 2).

Não houve associação estatisticamente significativa entre o uso de paracetamol durante a gravidez e parto prematuro após ajuste para os potenciais fatores de confusão (OR 1,02; IC 95% 0,47-2,01). Os bebês nascidos de mulheres que usaram paracetamol durante a gravidez tiveram menor risco de baixo peso ao nascer nas análises bruta (OR 0,18; IC 95% 0,01-0,84) e ajustada (OR 0,21; IC 95% 0,01-0,99). Uso de paracetamol na gestação também não apresentou associação significativa com pequeno para a idade gestacional após ajuste pelas variáveis selecionadas (OR 0,72; IC 95% 0,21-1,92) (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que aproximadamente 14,0% das mulheres relataram o uso de paracetamol em algum momento durante a gravidez. Essa prevalência é semelhante à encontrada em pesquisa brasileira realizada no estado do Rio Grande do Norte¹³, que detectou uso desse medicamento em 13,1% das gestantes. Estudos realizados na Espanha⁷, América do Norte¹² e Noruega¹¹ registraram maiores prevalências de consumo de paracetamol durante o período gestacional, correspondentes a 67,4%, 62,0% e 46,1%, respectivamente. Uma possível explicação para a menor proporção de uso de paracetamol por gestantes encontrada neste e em outros estudos brasileiros pode estar relacionada ao amplo consumo de dipirona por gestantes no Brasil^{38,39}. A dipirona, um analgésico e antipirético, não é comercializada na América do Norte, Austrália e em diversos países da Europa⁴⁰.

Em relação a exposição por trimestre gestacional, ao contrário do observado na literatura disponível^{18,19,41,42}, o consumo de paracetamol pela população estudada foi baixo em todos os

trimestres gestacionais. Ademais, uma diminuição no consumo do medicamento ao longo da gestação foi constatada. Resultados semelhantes foram relatados em um estudo dinamarquês¹⁹, em que a prevalência de exposição ao paracetamol durante o primeiro, segundo e terceiro trimestres foi de aproximadamente 30,0%, 22,4% e 28,4%, respectivamente, e em um estudo norte-americano¹⁸, no qual 54,2% das gestantes usaram paracetamol no primeiro trimestre, 50,5% no segundo e 48,0% no terceiro. A diminuição do uso de paracetamol ao longo da gravidez na população estudada pode ter ocorrido pela substituição desse medicamento por outros AINES ou em detrimento de uma maior preocupação em utilizar medicamentos com o curso da gestação, especialmente no terceiro trimestre gestacional.

Na presente coorte, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos expostos e não expostos ao paracetamol em relação ao desfecho parto prematuro. Os achados dos estudos sobre o tema são inconsistentes. Semelhante aos resultados apresentados na presente pesquisa, uma coorte prospectiva canadense, com dados de 1.200 gestantes entre janeiro de 2013 e junho de 2017, não encontrou diferenças entre parto prematuro entre mulheres que utilizaram paracetamol durante a gestação quando comparadas aquelas que não utilizaram o fármaco²⁶. Algumas explicações foram levantadas como a falta de informações sobre a indicação do uso do paracetamol, que pode contribuir para confusão por indicação; generalização limitada, tendo em vista que as gestantes estudadas têm maior idade e escolaridade do que a média canadense; e baixa prevalência dos desfechos perinatais, levando a um baixo poder do estudo e a possibilidade de descobertas ao acaso.

Um estudo de coorte prospectivo de 1999, que analisou dados de 13.450 mulheres da seção de desfechos da gravidez do Banco de Dados de Prescrição Farmacoepidemiológica de North Jutland, na Dinamarca, entre 1991 e 1996, também não apontou diferença estatisticamente significativa de parto prematuro entre bebês de mulheres grávidas expostas à droga (OR 0,59; IC 95% 0,22-1,61)²². Os autores apontaram que o baixo poder estatístico, a incapacidade de controlar para fatores de confusão como febre e doenças agudas e crônicas, assim como a falta de informações acerca da quantidade de paracetamol ingerido pelas gestantes sem receita são fatores que podem ter contribuído para ausência de significância estatística.

Todavia, um estudo de coorte prospectivo dinamarquês, que usou dados da *Danish National Birth Cohort* (DNBC) entre 1996 e 2003, com 98.140 mulheres grávidas, observou um risco aumentado de parto prematuro entre bebês de mães expostas ao paracetamol durante o terceiro trimestre gestacional (HR 1,14; IC 95% 1,03-1,26). Esta associação pode ser decorrente do potencial do paracetamol em causar pré-eclâmpsia devido a sua ação na redução

da síntese de prostaciclina e subsequente efeito na hipertensão²⁴. Uma coorte prospectiva com 68.833 mulheres que deram à luz um filho único entre 1996 e 2003 na Dinamarca revelou um risco aumentado de pré-eclâmpsia entre mulheres grávidas expostas ao paracetamol durante o terceiro trimestre (RR 1,40; IC 95% 1,24-1,58)⁴³.

Em contraste, um estudo caso-controle húngaro, com dados de 38.151 mães de crianças nascidas vivas entre 1980 e 1996, apontou que a exposição ao paracetamol durante a gravidez diminui a chance de parto prematuro em 60,0% (OR 0,4; IC 95% 0,2-0,8)²⁷. Os autores discutem que esse achado pode estar relacionado a redução da produção de prostaciclina provocada pelo paracetamol, resultando em idade gestacional mais longa em recém-nascidos de mães com tratamento com paracetamol durante a gravidez. No entanto, a interpretação desses resultados deve levar em consideração as limitações do estudo, incluindo o viés de memória e a incapacidade de controlar para potenciais fatores de confundimento descritos na literatura.

No presente estudo, as mulheres expostas ao paracetamol durante a gravidez tiveram menor risco de ter filhos com baixo peso ao nascer. Este foi o primeiro estudo da literatura a encontrar associação estatisticamente significativa entre o uso de paracetamol na gravidez e baixo peso ao nascer. Os achados da literatura sobre os efeitos do paracetamol no peso ao nascer são controversos. Uma coorte prospectiva canadense que analisou dados de 1.200 mulheres grávidas, de janeiro de 2013 a junho de 2017, observou um risco reduzido, mas não estatisticamente significativo, de baixo peso ao nascer entre bebês nascidos de mães que usaram paracetamol na gravidez²⁶.

Diferentemente, dois estudos observaram um aumento do risco, mas não estatisticamente significativo no baixo peso ao nascer entre filhos de gestantes expostas ao paracetamol. O primeiro, uma coorte prospectiva dinamarquesa, encontrou uma razão de chances de baixo peso ao nascer de 1,05 entre as mulheres expostas ao fármaco (IC 95% 0,25-4,31)²². O segundo relatou um risco de baixo peso ao nascer em bebês de mulheres expostas ao medicamento de 1,14 (IC 95% 0,94-1,31)²⁴. A ausência de significância estatística neste último estudo pode ser devida à impossibilidade de diferenciar entre uso diário regular e uso esporádico; e à falta de controle para fatores de confusão como febre, dor de cabeça, inflamação e pré-eclâmpsia.

Embora ainda não haja um mecanismo biológico explícito para explicar a relação entre o uso de paracetamol durante a gravidez e uma redução no baixo peso ao nascer, supõe-se que, uma vez que o paracetamol atua reduzindo a produção de prostaciclina, isso pode levar a uma atividade tocolítica⁴⁴ e, conseqüentemente, impactar no peso ao nascer de filhos de mulheres

expostas à droga. Por outro lado, a toxicidade hepática característica desse medicamento, tanto em doses terapêuticas quanto tóxicas, pode afetar não apenas os hepatócitos maternos, mas também os fetais, e prejudicar a função hepática fetal. Considerando que o fígado do feto é o principal órgão da hematopoiese, as lesões neste órgão podem resultar na redução das células-tronco no sangue, afetando seu crescimento⁴⁵.

Este estudo também não revelou associação entre as gestantes expostas ao medicamento em relação a pequeno para a idade gestacional. Igualmente, dois estudos de coorte prospectivos, conduzidos no Canadá²⁶ e na Dinamarca²⁴, não revelaram diferença para pequeno para a idade gestacional entre bebês de mulheres que consumiram paracetamol durante a gestação quando comparadas aquelas que não consumiram o fármaco.

Tendo em vista que o estudo de coorte do grupo NISAMI foi planejado para atender a outros objetivos de pesquisa, a presente análise apresenta limitações. Uma vez que a variável paracetamol inclui o consumo por prescrição e automedicação, o uso do medicamento no estudo pode estar subestimado devido ao viés de memória e sub-relato, tendo em vista que as gestantes podem não relatar corretamente a automedicação por buscarem responder o que é socialmente aceitável. Além disso, não foram obtidas informações sobre as doses e frequência de uso de paracetamol por gestantes para elucidar a influência desses fatores nos desfechos. Há também a possibilidade de viés de indicação no estudo, tendo em vista que não se tem informações acerca da indicação de uso do paracetamol pelas gestantes.

As prevalências dos desfechos perinatais na população de estudo foram relativamente baixas (parto prematuro: 10,7%; baixo peso ao nascer: 4,5%; pequeno para a idade gestacional: 6,8%). Esse fator pode levar a um baixo poder de estudo e, conseqüentemente, há chance de descobertas ao acaso.

Ressalta-se que embora as análises tenham sido ajustadas para diversos fatores de confusão, não foi possível controlá-las para pré-eclâmpsia, visto que esta informação não estava disponível. A literatura revela que o uso de paracetamol durante a gravidez aumenta o risco de pré-eclâmpsia⁴³, e esta, por sua vez, é um fator de risco para o desenvolvimento de desfechos perinatais^{46,47}. Ademais, as análises não puderam ser ajustadas para alguns fatores que aumentam o risco dos desfechos perinatais, como tabagismo^{48,49} e uso de drogas de abuso⁵⁰⁻⁵² durante a gravidez, devido ao baixo número de gestantes com esses hábitos que desenvolveram os desfechos perinatais estudados; e para algumas variáveis como doenças crônicas, doenças agudas, histórico de parto prematuro e histórico de baixo peso ao nascer, que apresentaram um número expressivo de dados faltantes. Sendo assim, não é possível excluir confundimento residual.

Finalmente, não foi possível realizar análises por trimestre de exposição, pois nenhuma das mulheres que usou paracetamol no terceiro trimestre gestacional teve parto prematuro ou bebês pequenos para a idade gestacional.

No entanto, atualmente há poucos estudos sobre o tema na literatura científica e este foi o primeiro a analisar a associação entre o uso de paracetamol durante a gestação e o desenvolvimento de desfechos perinatais no Brasil. Por ser considerado um medicamento seguro pela sociedade^{53,54} e ser a primeira escolha para tratar febre e dor durante a gravidez, o paracetamol é o medicamento mais consumido por gestantes em todo o mundo⁵⁵. Além disso, ainda são escassas as evidências científicas sobre a segurança do seu uso durante o desenvolvimento fetal e as informações sobre as consequências desse alto padrão de consumo no desenvolvimento de desfechos perinatais.

CONCLUSÕES

Nesta coorte prospectiva de gestantes em que o uso de paracetamol foi avaliado através da aplicação de questionário, a exposição ao medicamento não foi associada a menor risco de parto prematuro ou pequeno para a idade gestacional. No entanto, uma diminuição no risco de baixo peso ao nascer foi observada. Esses achados justificam uma investigação mais aprofundada para confirmar os resultados encontrados, dada a incerteza da plausibilidade biológica e as limitações do presente estudo.

Embora os resultados não sugiram maior risco de desfechos perinatais, não se deve presumir que o uso de paracetamol durante a gestação é isento de riscos e seu uso deve ser feito de forma racional, considerando as necessidades clínicas da paciente, em doses adequadas e em um período de tempo apropriado.

Referências

1. Grzeskowiak LE, Gilbert AL, Morrison JL. Exposed or not exposed? Exploring exposure classification in studies using administrative data to investigate outcomes following medication use during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):459–467.
2. Adam MP, Polifka JE, Friedman JMM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2011;157(3):175–182. PMID: 21766440
3. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011

- Jul;20(9):895–902.
4. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Mårdby AC, Moretti ME, Drozd M, Panchaud A, Hämeen-Anttila K, Rieutord A, Gjergja Juraski R, Odalovic M, Kennedy D, Rudolf G, Juch H, Passier A, Björnsdóttir I, Nordeng H. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004365. PMID: 24534260
 5. Sinclair SM, Miller RK, Chambers C, Cooper EM. Medication Safety During Pregnancy: Improving Evidence-Based Practice. *J Midwifery Womens Health*. 2016;61(1):52–67.
 6. Allegaert K, van den Anker JN. Perinatal and neonatal use of paracetamol for pain relief. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2017;22(5):308–313. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28720398>
 7. Castillo Barrio B, Bravo Laguna MC, de la Calle Fernández M, Pellicer Martínez A. Consumption of paracetamol during pregnancy. *An Pediatr*. 2020;93(3):196–197. PMID: 32684490
 8. Benevent J, Hurault-Delarue C, Araujo M, Montastruc JL, Lacroix I, Damase-Michel C. POMME: The New Cohort to Evaluate Long-Term Effects After Prenatal Medicine Exposure. *Drug Saf*. 2019;42(1):45–54.
 9. Bohio R, Brohi ZP, Bohio F. Utilization of over the counter medication among pregnant women; a cross-sectional study conducted at Isra University Hospital, Hyderabad. *J Pak Med Assoc*. 2016 Jan;66(1):68–71. PMID: 26712185
 10. Volqvartz T, Vestergaard AL, Aagaard SK, Andreasen MF, Lesnikova I, Uldbjerg N, Larsen A, Bor P. Use of stimulants, over-the-counter and prescription drugs among Danish pregnant women. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;bcpt.13396.
 11. Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, Knudsen GP, Magnus P, Susser E, Smith GD, Stoltenberg C, Surén P, Håberg SE, Hornig M, Lipkin WI, Nordeng H, Reichborn-Kjennerud T. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20163840.
 12. Bandoli G, Palmsten K, Chambers C. Acetaminophen use in pregnancy: Examining prevalence, timing, and indication of use in a prospective birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2020;34(3):237–246. PMID: 31696962
 13. Guerra GCB, Silva AQB da, França LB, Assunção PMC, Cabral RX, Ferreira AA de A. Utilização de medicamentos durante a gravidez na cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. *Rev Bras Ginecol e Obs. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia*; 2008;30(1):12–18.

14. Brum LF da S, Pereira P, Felicetti LL, da Silveira RD. Utilização de medicamentos por gestantes usuárias do sistema único de saúde no município de Santa Rosa (RS, Brasil). *Cienc e Saude Coletiva*. 2011;16(5):2435–2442.
15. Costa DB, Coelho HLL, Santos DB. Utilização de medicamentos antes e durante a gestação: prevalência e fatores associados. *Cad Saude Publica*. 2017;33(2).
16. Tovo-Rodrigues L, Schneider BC, Martins-Silva T, Del-Ponte B, Loret De Mola C, Schuler-Faccini L, Vianna FSL, Munhoz TN, Entiauspe L, Silveira MF, Santos IS, Matijasevich A, Barros AJD, Rohde LA, Bertoldi AD. Is intrauterine exposure to acetaminophen associated with emotional and hyperactivity problems during childhood? Findings from the 2004 Pelotas birth cohort. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):1–11. PMID: 30458756
17. Lutz BH, Miranda VIA, Silveira MPT, Dal Pizzol T da S, Mengue SS, da Silveira MF, Domingues MR, Bertoldi AD. Medication Use among Pregnant Women from the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(3):989.
18. Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Sep;193(3):771–777. PMID: 16150273
19. Rebordosa C, Kogevinas M, Horváth-Puhó E, Nørgård B, Morales M, Czeizel AE, Vilstrup H, Sørensen HT, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(2):178.e1-178.e7.
20. Feldkamp ML, Meyer RE, Krikov S, Botto LD. Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects: Findings from the national birth defects prevention study. *Obstet Gynecol*. 2010 Jan;115(1):109–115.
21. Mašková J, Šípek A, Kollár P. A population-based case control study of congenital abnormalities and medication use during pregnancy using the Czech National Register of congenital abnormalities. *Cent Eur J Med*. 2011;6(4):435–441.
22. Thulstrup AM, Sørensen HT, Nielsen GL, Andersen L, Barrett D, Vilstrup H, Olsen J. Fetal growth and adverse birth outcomes in women receiving prescriptions for acetaminophen during pregnancy. EuroMap Study Group. *Am J Perinatol*. 1999;16(7):321–326.
23. Pastore LM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ. Risk of stillbirth from medications, illnesses and medical procedures. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 1999 Oct [cited 2020 Feb 25];13(4):421–430. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10563361>
24. Rebordosa C, Kogevinas M, Bech BH, Sorensen HT, Olsen J. Use of acetaminophen

- during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes. *Int J Epidemiol.* 2009;38(3):706–714.
25. Li D-K. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ.* *BMJ*; 2003 Aug 14;327(7411):368–0.
 26. Arneja J, Hung RJ, Seeto RA, Knight JA, Hewko SL, Bocking A, Lye SJ, Brooks JD. Association between maternal acetaminophen use and adverse birth outcomes in a pregnancy and birth cohort. *Pediatr Res [Internet].* 2020;87(7):1263–1269. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31852009>
 27. Czeizel AE, Dudás I, Puhó E. Short-term paracetamol therapy during pregnancy and a lower rate of preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2005;19(2):106–111.
 28. Nitsche JF, Patil AS, Langman LJ, Penn HJ, Derleth D, Watson WJ, Brost BC. Transplacental Passage of Acetaminophen in Term Pregnancy. *Am J Perinatol.* 2017;34(6):541–543. PMID: 27806383
 29. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico - 2010: Características da população e dos domicílios [Internet]. 2011. Available from: <http://cidades.ibge.gov.br/painel/painel.php?lang=&codmun=292870&search=bahia%7Csantoantonio-de-jesus%7Cinfograficos:-dados-gerais-do-municipio>
 30. DATASUS. Departamento de Informática do SUS. Informações de Saúde, Estatísticas Vitais: banco de dados [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 5]. Available from: http://datasus.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=152
 31. Quinn J-A, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, Kissou A, Wittke F, Das M, Nunes T, Pye S, Watson W, Ramos A-MA, Cordero JF, Huang W-T, Kochhar S, Buttery J, Brighton Collaboration Preterm Birth Working Group TBCPBW. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine.* 2016;34(49):6047–6056. PMID: 27743648
 32. World Health Organization. Global Nutrition Targets 2025: Low birth weight policy brief. WHO [Internet]. 2014;1–8. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/149020>
 33. Schlaudecker EP, Munoz FM, Bardají A, Boghossian NS, Khalil A, Mousa H, Nesin M, Nisar MI, Pool V, Spiegel HML, Tapia MD, Kochhar S, Black S, Brighton Collaboration Small for Gestational Age Working Group FTBCS for GAW. Small for gestational age: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunisation safety data. *Vaccine.* 2017;35(48):6518–6528. PMID: 29150057

34. Fagundes AA, Barros DC, Duar HA, Sardinha LMV, Pereira MM, Leão MM. Vigilância alimentar e nutricional - Sisvan: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde. Brasília; 2004.
35. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143(1):29–36. PMID: 7063747
36. Hosmer DW, Hosmer T, Le Cessie S, Lemeshow S. A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. *Stat Med*. 1997;16(9):965–980. PMID: 9160492
37. Kramer AA, Zimmerman JE. Assessing the calibration of mortality benchmarks in critical care: The Hosmer-Lemeshow test revisited. *Crit Care Med*. 2007;35(9):2052–2056. PMID: 17568333
38. Dal Pizzol TS, Schüler-Faccini L, Mengue SS, Fischer MI. Dipyron use during pregnancy and adverse perinatal events. *Arch Gynecol Obstet*. 2009 Mar 21;279(3):293–297. PMID: 18568358
39. Dathe K, Padberg S, Hultsch S, Meixner K, Tissen-Diabaté T, Meister R, Beck E, Schaefer C. Metamizole use during first trimester-A prospective observational cohort study on pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(10):1197–1204.
40. Gómez-Duarte OG. Is it time to restrict the clinical use of dipyron? *Colomb J Anesthesiol*. 2019;47(2):81–83.
41. Glover DD, Amonkar M, Rybeck BF, Tracy TS. Prescription, over-the-counter, and herbal medicine use in a rural, obstetric population. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(4):1039–1045.
42. Migliore E, Zugna D, Galassi C, Merletti F, Gagliardi L, Rasero L, Trevisan M, Rusconi F, Richiardi L. Prenatal Paracetamol Exposure and Wheezing in Childhood: Causation or Confounding? *PLoS One*. 2015;10(8):e0135775.
43. Rebordosa C, Zelop CM, Kogevinas M, Sørensen HT, Olsen J. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of preeclampsia, hypertensive and vascular disorders: A birth cohort study. *J Matern Neonatal Med*. 2010;23(5):371–378.
44. O'Brien WF, Krammer J, O'Leary TD, Mastrogiannis DS. The effect of acetaminophen on prostacyclin production in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(4):1164–9. PMID: 8475962
45. Burdan F, Siezieniewska Z, Kiś G, Blicharski T. Embryofetotoxicity of acetaminophen (paracetamol) in experimental in vivo model. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*. 2001;56:89–94. PMID: 11977371
46. Temu TB, Masenga G, Obure J, Mosha D, Mahande MJ. Maternal and obstetric risk

- factors associated with preterm delivery at a referral hospital in northern-eastern Tanzania. *Asian Pacific J Reprod.* 2016;5(5):365–370.
47. Alijahan R, Hazrati S, Mirzarahimi M, Pourfarzi F, Hadi PA. Prevalence and risk factors associated with preterm birth in Ardabil, Iran. *Iran J Reprod Med.* 2014;12(1):47–56. PMID: 24799861
 48. Jeena PM, Asharam K, Mitku AA, Naidoo P, Naidoo RN. Maternal demographic and antenatal factors, low birth weight and preterm birth: findings from the mother and child in the environment (MACE) birth cohort, Durban, South Africa. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1). PMID: 33076865
 49. Ko TJ, Tsai LY, Chu LC, Yeh SJ, Leung C, Chen CY, Chou HC, Tsao PN, Chen PC, Hsieh WS. Parental smoking during pregnancy and its association with low birth weight, small for gestational age, and preterm birth offspring: A birth cohort study. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(1):20–27. PMID: 23850094
 50. Chang YK, Tseng YT, Chen KT. The epidemiologic characteristics and associated risk factors of preterm birth from 2004 to 2013 in Taiwan. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1). PMID: 32252663
 51. Gunn JKL, Rosales CB, Center KE, Nuñez A, Gibson SJ, Christ C, Ehiri JE, Ehiri J. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6(4):e009986.
 52. Ladhani NNN, Shah PS, Murphy KE, Knowledge Synthesis Group on Determinants of Preterm/LBW Births. Prenatal amphetamine exposure and birth outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(3):219.e1-219.e7. PMID: 21658669
 53. Brune K, Renner B, Tiegs G. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *European Journal of Pain (United Kingdom).* 2015. p. 953–965.
 54. Gou X, Wang Y, Tang Y, Qu Y, Tang J, Shi J, Xiao D, Mu D. Association of maternal prenatal acetaminophen use with the risk of attention deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Aust New Zeal J Psychiatry.* 2019 Mar 17;53(3):195–206.
 55. Bremer L, Goletzke J, Wiessner C, Pagenkemper M, Gehbauer C, Becher H, Tolosa E, Hecher K, Arck PC, Diemert A, Tiegs G. Paracetamol Medication During Pregnancy: Insights on Intake Frequencies, Dosages and Effects on Hematopoietic Stem Cell Populations in Cord Blood From a Longitudinal Prospective Pregnancy Cohort. *EBioMedicine.* 2017;26:146–151. PMID: 29129700

Tabela 1. Características da população de estudo segundo exposição ao paracetamol. Coorte NISAMI, Brasil, 2012-2014 (N = 760)*.

	n = 760		Expostas (n = 106)		Não expostas (n = 654)		p
	n	%	n	%	n	%	
Idade materna (anos)							
≤ 24	345	45,4	38	35,8	307	47,0	0,089 ^a
25 a 29	203	26,8	34	32,1	169	25,9	
30 a 35	161	21,2	23	21,7	138	21,1	
≥ 36	50	6,6	11	10,4	39	6,0	
Mediana	25,0		27,0		25,0		0,112 ^c
IIQ	9,0		9,0		9,0		
Raça/Cor da pele							
Não preta	127	16,7	12	11,3	115	17,6	0,109 ^a
Preta	633	83,3	94	88,7	539	82,4	
Escolaridade (anos)							
≤ 8	353	46,6	38	35,9	315	48,3	0,048 ^a
9 a 11	355	46,8	61	57,5	294	45,1	
11 ≥	50	6,6	7	6,6	43	6,6	
Situação conjugal							
Sem companheiro	122	16,1	12	11,3	110	16,9	0,151 ^a
Com companheiro	637	83,9	94	88,7	543	83,1	
Situação empregatícia							
Sem emprego	383	50,9	50	47,2	333	51,5	0,412 ^a
Com emprego	370	49,1	56	52,8	314	48,5	
Renda familiar							
≤ 1 SM	166	22,9	16	16,3	150	23,9	0,096 ^a
> 1 SM	559	77,1	82	83,7	477	76,1	
Tabagismo durante a gravidez							
Não	720	95,9	101	97,1	619	95,7	0,789 ^b
Sim	31	4,1	3	2,9	28	4,3	
Consumo de álcool durante a gravidez							
Não	310	82,0	46	85,2	264	81,5	0,512 ^a
Sim	68	18,0	8	14,8	60	18,5	
Doenças crônicas							
Não	665	88,9	94	89,5	571	88,8	0,827 ^a
Sim	83	11,1	11	10,5	72	11,2	
Doenças agudas							
Não	84	27,9	10	24,4	74	28,5	0,589 ^a
Sim	217	72,1	31	75,6	186	71,5	
Histórico de parto prematuro							
Não	259	86,6	42	89,4	217	86,1	0,548 ^a
Sim	40	13,4	5	10,6	35	13,9	

Histórico de baixo peso ao nascer							
Não	237	84,0	41	93,2	196	82,3	0,071 ^a
Sim	45	16,0	3	6,8	42	17,7	
Peso pré-gestacional (kg)							
Mediana	59,0		62,0		59,0		0,137 ^c
IIQ	15,0		15,0		16,0		
Ordem de nascimento							
Nulípara	386	51,0	47	44,3	339	52,1	0,140 ^a
Multípara	371	49,0	59	55,7	312	47,9	
Sexo do bebê							
Masculino	392	51,9	56	53,3	337	51,7	0,820 ^a
Feminino	364	48,1	49	46,7	315	48,3	
Idade gestacional (semanas)							
Mediana	39,0		39,0		39,0		0,288 ^c
IIQ	2,0		2,0		2,0		
Peso ao nascer (g)							
Mediana	3330,0		3405,0		3312,5		0,065 ^c
IIQ	612,5		515,0		605,0		

*Existem perdas em algumas variáveis. Doenças agudas é a variável com maior perda.

^avalor de p calculado pelo teste qui-quadrado

^bvalor de p calculado pelo teste exato de Fisher

^cvalor de p calculado pelo teste de Mann-Whitney-Wilcoxon

Tabela 2. Desfechos perinatais na população de estudo segundo exposição ao paracetamol.
Coorte NISAMI, Brasil, 2012-2014 (N = 760)*.

	n = 760		Expostas (n = 106)		Não expostas (n = 654)		p
	n	%	n	%	n	%	
Parto prematuro							
Não	679	89,3	95	89,6	584	89,3	0,920 ^a
Sim	81	10,7	11	10,4	70	10,7	
Baixo peso ao nascer							
Não	726	95,5	105	99,1	621	95,0	0,072 ^b
Sim	34	4,5	1	0,9	33	5,0	
Pequeno para a idade gestacional							
Não	692	93,0	98	95,1	594	92,7	0,360 ^a
Sim	52	7,0	5	4,9	47	7,3	

*Existem perdas em algumas variáveis

^avalor de p calculado pelo teste qui-quadrado

^bvalor de p calculado pelo teste exato de Fisher

Tabela 3. Análises brutas e ajustadas da associação entre uso de paracetamol durante a gestação e parto prematuro, baixo peso ao nascer e pequeno para a idade gestacional. Coorte NISAMI, Brasil, 2012-2014.

	Uso de paracetamol durante a gestação			
	Modelo bruto		Modelo ajustado^a	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Parto prematuro	0,97	0,47-1,82	1,02	0,47-2,01
Baixo peso ao nascer	0,18	0,01-0,84	0,21	0,01-0,99
Pequeno para a idade gestacional	0,64	0,22-1,52	0,72	0,21-1,92

^aAjustado para idade, raça/cor da pele, escolaridade, situação conjugal, situação empregatícia, renda, peso pré-gestacional, ordem de nascimento e sexo da criança

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de medicamentos por gestantes é extensamente estudado em pesquisas farmacoepidemiológicas em todo mundo, devido à preocupação e necessidade em estabelecer a segurança e os riscos do uso de medicamentos durante a gravidez. Apesar do amplo consumo de paracetamol por gestantes, há poucos estudos que abordam a associação entre a exposição ao paracetamol durante o período gestacional e o desenvolvimento de desfechos perinatais. Ademais, os achados desses estudos ainda são controversos.

Desfechos perinatais como parto prematuro, baixo peso ao nascer e pequeno para a idade gestacional são problemas que impactam significativamente a saúde pública em todo o mundo, sendo associados a maior mortalidade e morbidade neonatal, maior risco de desenvolvimento de doenças crônicas ao longo da vida e a uma série de consequências de curto e longo prazo (CONCEIÇÃO et al., 2016; RISNES et al., 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

A revisão sistemática com metanálise realizada possibilitou a compreensão de que as informações disponíveis na literatura quanto a associação entre uso de paracetamol durante a gestação e desfechos perinatais são limitadas, devido à falta de ajuste para todos os fatores de confusão que podem impactar nos desfechos descritos na literatura e pela falta de análise por dose de exposição e frequência de uso do paracetamol.

O estudo de coorte realizado nessa pesquisa revelou baixa prevalência de uso de paracetamol entre as gestantes estudadas em comparação com o que é apresentado na literatura científica, o que pode ser devido ao uso de outros analgésicos e antitérmicos, como a dipirona, em detrimento do paracetamol. No entanto, os resultados encontrados nesta pesquisa demonstraram semelhanças com os resultados obtidos por alguns estudos conduzidos em diferentes populações no que diz respeito a associação entre uso de paracetamol e desenvolvimento de desfechos perinatais.

Embora os resultados encontrados no presente estudo não sugiram um risco aumentado de desfechos perinatais entre as gestantes expostas ao paracetamol, o uso desse medicamento ainda pode desencadear riscos à gestante e ao concepto. Os principais eventos adversos associados ao uso de paracetamol são hepatotoxicidade, sangramento gastrointestinal agudo, doença renal crônica, asma e reações de hipersensibilidade (LOMBARDE; GALVÃO, 2015; WANNMACHER, 2005). Sendo assim, a terapia com o paracetamol durante a gestação deve considerar as necessidades clínicas da paciente, priorizando o uso racional do medicamento.

REFERÊNCIAS

ABDUELKAREM, A. R.; MUSTAFA, H. Use of Over-the-Counter Medication among Pregnant Women in Sharjah, United Arab Emirates. **Journal of Pregnancy**, v. 2017, p. 1–8, 2017.

ADAM, M. P.; POLIFKA, J. E.; FRIEDMAN, J. M. M. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, v. 157, n. 3, p. 175–182, 2011.

ALMEIDA, C. P. B.; GOULART, B. N. G. How to avoid bias in systematic reviews of observational studies. **Revista CEFAC**, v. 19, n. 4, p. 551–555, 2017.

ANDRADE, A. M. et al. Fatores associados ao uso de medicamentos na gestação em primigestas no Município de Rio Branco, Acre, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 5, p. 1042–1056, maio 2014.

ANTMAN, E. M. et al. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. **Circulation**, v. 115, n. 12, p. 1634–1642, 2007.

ANTONUCCI, R. et al. Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Pregnancy: Impact on the Fetus and Newborn. **Current Drug Metabolism**, v. 13, n. 4, p. 474–490, 2012.

AREDA, C. A.; BONIZIO, R. C.; FREITAS, O. DE. Pharmacoeconomy: an indispensable tool for the rationalization of health costs. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47, n. 2, p. 231–240, 2011.

ARNEJA, J. et al. Association between maternal acetaminophen use and adverse birth outcomes in a pregnancy and birth cohort. **Pediatric Research**, v. 87, n. 7, p. 1263–1269, 2020.

AXELSDOTTIR, T. O. et al. Drug use during early pregnancy: Cross-sectional analysis from the Childbirth and Health Study in Primary Care in Iceland. **Scandinavian Journal of Primary Health Care**, v. 32, n. 3, p. 139–145, 2014.

BACCHI, S. et al. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. **Anti-inflammatory & anti-allergy agents in medicinal chemistry**, v. 11, n. 1, p. 52–64, 2012.

BALDONI, A. DE O.; GUIDONI, C. M.; PEREIRA, L. R. L. A farmacoepidemiologia no Brasil: estado da arte da produção científica. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 9, n. 1, p. 78–88, 2011.

BANDOLI, G.; PALMSTEN, K.; CHAMBERS, C. Acetaminophen use in pregnancy: Examining prevalence, timing, and indication of use in a prospective birth cohort. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 34, n. 3, p. 237–246, 2020.

BASILE, R. P. **Uma revisão sistemática e metanálise sobre os eventos adversos decorrentes do uso de benzodiazepínicos por idosos**. [s.l.] Universidade de São Paulo, 2014.

BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 4, p. 556–563, 2010.

BEDEWI, N.; SISAY, M.; EDESSA, D. Drug utilization pattern among pregnant women attending maternal and child health clinic of tertiary hospital in eastern Ethiopia: Consideration of toxicological perspectives. **BMC Research Notes**, v. 11, n. 1, p. 858, 2018.

BENEVENT, J. et al. POMME: The New Cohort to Evaluate Long-Term Effects After Prenatal Medicine Exposure. **Drug Safety**, v. 42, n. 1, p. 45–54, 2019.

BENEVENT, J.; MONTASTRUC, F.; DAMASE-MICHEL, C. The importance of farmacoepidemiology in pregnancy-implications for safety. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 16, n. 10, p. 1181–1190, 2017.

BÉRARD, A.; SHEEHY, O. The Quebec Pregnancy Cohort – Prevalence of Medication Use during Gestation and Pregnancy Outcomes. **PLoS ONE**, v. 9, n. 4, p. e93870, 2014.

BIRD, S. T. et al. Enrollment and Retention in 34 United States Pregnancy Registries Contrasted with the Manufacturer’s Capture of Spontaneous Reports for Exposed Pregnancies.

Drug Safety, v. 41, n. 1, p. 87–94, 2018.

BJØRN, A. M. B. et al. Use of prescribed drugs among primiparous women: An 11-year population-based study in Denmark. **Clinical Epidemiology**, v. 3, n. 1, p. 149–156, 2011.

BLACK, E. et al. Medication Use and Pain Management in Pregnancy: A Critical Review. **Pain Practice**, 2019.

BLOOR, M.; PAECH, M. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs During Pregnancy and the Initiation of Lactation. **Anesthesia & Analgesia**, v. 116, n. 5, p. 1063–1075, maio 2013.

BOHIO, R.; BROHI, Z. P.; BOHIO, F. Utilization of over the counter medication among pregnant women; a cross-sectional study conducted at Isra University Hospital, Hyderabad. **JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 66, n. 1, p. 68–71, jan. 2016.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 60, de 17 de dezembro de 2010**. [s.l: s.n.].

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998**. Brasília: [s.n.].

BRUM, L. F. DA S. et al. Utilização de medicamentos por gestantes usuárias do sistema único de saúde no município de Santa Rosa (RS, Brasil). **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 16, n. 5, p. 2435–2442, 2011.

BRUNE, K.; RENNER, B.; TIEGS, G. **Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions** *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 2015.

BURDAN, F. et al. Embryofetotoxicity of acetaminophen (paracetamol) in experimental in vivo model. **Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska. Sectio D: Medicina**, v. 56, p. 89–94, 2001.

BURDAN, F.; STAROSŁAWSKA, E.; SZUMIŁO, J. Prenatal tolerability of acetaminophen and other over-the-counter non-selective cyclooxygenase inhibitors. **Pharmacological reports : PR**, v. 64, n. 3, p. 521–527, 2012.

CARMO, T. A.; NITRINI, S. M. O. O. Prescrições de medicamentos para gestantes: um estudo farmacoepidemiológico. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. 4, p. 1004–1013, ago. 2004.

CARVALHO, W. A.; CARVALHO, R. D. S.; RIOS-SANTOS, F. Analgésicos Inibidores Específicos da Ciclooxygenase-2: Avanços Terapêuticos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 54, n. 3, 2004.

CASTRO, C. G. S. O. **Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2000.

CHAMBERS, C. Over-the-counter medications: Risk and safety in pregnancy. **Seminars in Perinatology**, v. 39, n. 7, p. 541–544, 2015.

CHEN, Y.-F. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. **Health technology assessment (Winchester, England)**, v. 12, n. 11, p. 1–278, 2008.

COELHO, H. L. L.; SANTOS, D. B. DOS. Farmacoepidemiologia. In: **Epidemiologia & saúde: fundamentos, métodos, aplicações**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 670–677.

COSTA, D. B. et al. Drug use according to risk classification and associated factors among pregnant women: results from NISAMI cohort. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 12, p. e43691211247, 2020.

COSTA, D. B.; COELHO, H. L. L.; SANTOS, D. B. Utilização de medicamentos antes e durante a gestação: prevalência e fatores associados. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 2, 2017.

COUTINHO, E. S. F.; RODRIGUES, L. C. Metanálise de estudos epidemiológicos

observacionais e de intervenção. In: **Epidemiologia & saúde: fundamentos, métodos, aplicações**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 307–318.

COUTO, A. C. et al. Pregnancy, maternal exposure to analgesic medicines, and leukemia in Brazilian children below 2 years of age. **European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)**, v. 24, n. 3, p. 245–252, 2015.

CZEIZEL, A. E.; DUDÁS, I.; PUHÓ, E. Short-term paracetamol therapy during pregnancy and a lower rate of preterm birth. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 19, n. 2, p. 106–111, 2005.

DANIEL, S. et al. Major Malformations Following Exposure to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs During the First Trimester of Pregnancy. **The Journal of Rheumatology**, v. 39, n. 11, p. 2163–2169, 2012.

DANIEL, S. et al. Fetal exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and spontaneous abortions. **CMAJ**, v. 186, n. 5, 2014.

DATHE, K. et al. Risk estimation of fetal adverse effects after short-term second trimester exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a literature review. **European Journal of Clinical Pharmacology**, 4 jul. 2019.

DAW, J. R. et al. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 20, n. 9, p. 895–902, jul. 2011.

DILLON, P. et al. Prevalence of prescribing in pregnancy using the Irish primary care research network: a pilot study. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 15, n. 1, p. 67, 26 dez. 2015.

EKE, A.; SACCONI, G.; BERGHELLA, V. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 123, n. 12, p. 1900–1907, 2016.

ENGELAND, A. et al. Trends in prescription drug use during pregnancy and postpartum in Norway, 2005 to 2015. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 27, n. 9, p. 995–1004, 2018.

ERICSON, A.; KÄLLÉN, B. A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. **Reproductive toxicology**, v. 15, n. 4, p. 371–375, 2001.

ERSBØLL, A. S. et al. 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, 2015.

FAGERLAND, M. W. Evidence-Based Medicine and Systematic Reviews. In: **Research in Medical and Biological Sciences: From Planning and Preparation to Grant Application and Publication**. [s.l.] Elsevier Ltd, 2015. p. 431–461.

FLORESCU, A.; KOREN, G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis during pregnancy. **Canadian Family Physician**, v. 51, n. 7, p. 961–2, jul. 2005.

FONSECA, M. R. C. C.; FONSECA, E.; BERGSTEN-MENDES, G. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica. **Revista de Saúde Pública**, v. 36, n. 2, p. 205–212, 2002.

GAGNE, J. J. et al. Prescription drug use during pregnancy: A population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 64, n. 11, p. 1125–1132, 2008.

GHANEM, C. I. et al. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. **Pharmacological Research**, v. 109, p. 119–131, 2016.

GLOVER, D. D. et al. Prescription, over-the-counter, and herbal medicine use in a rural, obstetric population. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 188, n. 4, p. 1039–

1045, 2003.

GOU, X. et al. Association of maternal prenatal acetaminophen use with the risk of attention deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 53, n. 3, p. 195–206, 17 mar. 2019.

GROOM, K. M. Pharmacological prevention of prematurity. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 21, n. 5, p. 843–856, 2007.

GRZESKOWIAK, L. E.; GILBERT, A. L.; MORRISON, J. L. Exposed or not exposed? Exploring exposure classification in studies using administrative data to investigate outcomes following medication use during pregnancy. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 68, n. 5, p. 459–467, 2012.

GUERRA, G. C. B. et al. Utilização de medicamentos durante a gravidez na cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 30, n. 1, p. 12–18, 2008.

GUIMARÃES, H. P. et al. Estudos de farmacoeconomia e análises econômicas: conceitos básicos Pharmacoeconomic evaluations and economical analyses: basic concepts. **Rev Bras Hipertens**, v. 14, n. 4, p. 265–268, 2007.

HAAS, D. M. et al. Prescription and Other Medication Use in Pregnancy. **Obstetrics and gynecology**, v. 131, n. 5, p. 789–798, 2018.

HAMMERMAN, C.; BIN-NUN, A.; KAPLAN, M. **Managing the Patent Ductus Arteriosus in the Premature Neonate: A New Look at What We Thought We Knew** *Seminars in Perinatology*, 2012.

HERNANDEZ, R. K. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 206, n. 3, p. 228.e1-228.e8, 2012.

HINZ, B.; CHEREMINA, O.; BRUNE, K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. **FASEB Journal**, v. 22, n. 2, p. 383–390, 2008.

HOCHMAN, B. et al. Desenhos de pesquisa. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 20, n. 2, p. 2–9, 2005.

HUANG, H. et al. A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. **General Hospital Psychiatry**, v. 36, n. 1, p. 13–18, 2014.

HULTZSCH, S.; SCHAEFER, C. Schmerzmedikation in der Schwangerschaft. **Der Schmerz**, v. 30, n. 6, p. 583–593, 2016.

HURAUULT-DELARUE, C. et al. Médicaments et grossesse: étude dans la base de données EFEMERIS 2004-2008. **Gynecologie Obstetrique et Fertilité**, v. 39, n. 10, p. 554–558, 2011.

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.

INTERRANTE, J. D. et al. Risk comparison for prenatal use of analgesics and selected birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997–2011. **Annals of Epidemiology**, v. 27, n. 10, p. 645- 653.e2, 2017.

IRVINE, L. et al. Drugs dispensed in primary care during pregnancy: A record-linkage analysis in tayside, Scotland. **Drug Safety**, v. 33, n. 7, p. 593–604, 2010.

JASIECKA, A.; MAŚLANKA, T.; JAROSZEWSKI, J. J. Pharmacological characteristics of metamizole. **Journal of Veterinary Sciences**, v. 17, n. 1, p. 207–214, 2014.

JÓZWIAK-BEBENISTA, M.; NOWAK, J. Z. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. **Acta poloniae pharmaceutica**, v. 71, n. 1, p. 11–23, 2014.

KAPLAN, Y. C. et al. Pregnancy outcomes following first-trimester exposure to topical retinoids: a systematic review and meta-analysis. **British Journal of Dermatology**, v. 173, n.

5, p. 1132–1141, 2015.

KASSAW, C.; WABE, N. T. Pregnant women and non-steroidal anti-inflammatory drugs: Knowledge, perception and drug consumption pattern during pregnancy in Ethiopia. **North American Journal of Medical Sciences**, v. 4, n. 2, p. 72–76, 2012.

KOREN, G.; PASTUSZAK, A.; ITO, S. Drugs in Pregnancy. **New England Journal of Medicine**, v. 338, n. 16, p. 1128–1137, 1998.

KOZER, E. et al. Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: Meta-analysis. **Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology**, v. 68, n. 1, p. 70–84, 2003.

KRISTENSEN, D. M. et al. Analgesic use — prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 12, n. 7, p. 381–393, 2016.

LEE, W.; HOTOPF, M. Critical appraisal: Reviewing scientific evidence and reading academic papers. In: **Core Psychiatry: Third Edition**. [s.l.] Elsevier Ltd, 2012. p. 131–142.

LEONG, C. et al. Prescription medication use during pregnancies that resulted in births and abortions (2001-2013): A retrospective population-based study in a Canadian population. **PLoS ONE**, v. 14, n. 3, p. e0211319, 2019.

LEVY, R. A. O uso de drogas anti-reumáticas na gravidez. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 45, n. 3, p. 124–133, 2005.

LI, D. K. et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs during pregnancy and the risk of miscarriage. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 219, n. 3, p. 275.e1–275.e8, 2018.

LORENZO, L.; EINARSON, A. Antidepressant use in pregnancy: an evaluation of adverse outcomes excluding malformation. **The Israel journal of psychiatry and related sciences**, v. 51, n. 2, p. 94–104, 2014.

LUNARDI-MAIA, T. et al. Uso de medicamentos no primeiro trimestre de gravidez: avaliação da segurança dos medicamentos e uso de ácido fólico e sulfato ferroso. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 36, n. 12, p. 541–547, dez. 2014.

LUPATTELLI, A. et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. **BMJ Open**, v. 4, n. 2, p. e004365, 2014.

LUTZ, B. H. et al. Medication Use among Pregnant Women from the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 3, p. 989, 2020.

MARCHENKO, A. et al. Pregnancy Outcome Following Prenatal Exposure to Triptan Medications: A Meta-Analysis. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 55, n. 4, p. 490–501, abr. 2015.

MARIN, N. et al. **Assistência Farmacêutica para gerentes municipais**. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003.

MARNETT, L. J. The COXIB Experience: A Look in the Rearview Mirror. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 49, n. 1, p. 265–290, 2009.

MCLAY, J. S. et al. Pregnancy, prescription medicines and the potential risk of herb-drug interactions: A cross-sectional survey. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 17, n. 543, 2017.

MELO, S. C. C. S. et al. Uso de medicamentos por gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 22, n. 1, p. 66–70, 2009.

MIGLIORE, E. et al. Prenatal Paracetamol Exposure and Wheezing in Childhood: Causation or Confounding? **PLOS ONE**, v. 10, n. 8, p. e0135775, 2015.

MONTASTRUC, J. L. et al. What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications. **Therapie**, v. 74, n. 2, p. 169–174, 2018.

MORGAN, M. A. et al. Management of prescription and nonprescription drug use during pregnancy. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 23, n. 8, p. 813–

819, 2010.

MOTA, D. M. **Evolução e resultados do sistema de farmacovigilância do Brasil**. [s.l.] Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2017.

MOTA, D. M.; VIGO, Á.; KUCHENBECKER, R. DE S. Recomendação de códigos da CID-10 para vigilância de reações adversas e intoxicações a medicamentos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 9, p. 3041–3054, 2018.

MUNK-OLSEN, T. et al. Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. **The Lancet Psychiatry**, v. 5, n. 8, p. 644–652, 2018.

NAVARO, M. et al. Knowledge, attitudes, and practice regarding medication use in pregnant women in Southern Italy. **PLOS ONE**, v. 13, n. 6, p. e0198618, 2018.

NEZVALOVÁ-HENRIKSEN, K. et al. Association of Prenatal Ibuprofen Exposure with Birth Weight and Gestational Age: A Population-Based Sibling Study. **PLOS ONE**, v. 11, n. 12, p. 1–15, 2016.

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, 2013.

NIELSEN, G. L. et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. **BMJ**, v. 322, n. 7281, p. 266–270, 2001.

NITSCHKE, J. F. et al. Transplacental Passage of Acetaminophen in Term Pregnancy. **American journal of perinatology**, v. 34, n. 6, p. 541–543, 2017.

O'BRIEN, W. F. et al. The effect of acetaminophen on prostacyclin production in pregnant women. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 168, n. 4, p. 1164–9, 1993.

OFORI, B. et al. 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, 2006.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **A importância da Farmacovigilância: Monitorização da segurança dos medicamentos**. Brasília: [s.n.]. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>>.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Boas práticas de farmacovigilância para as Américas**. Washington: [s.n.]. Disponível em: <<https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625pt/s18625pt.pdf>>.

OSCANOA-ESPINOZA, T.; LIZARASO-SOTO, F. **Revista de gastroenterología del Perú órgano oficial de la Sociedad de Gastroenterología del Perú**. [s.l.: s.n.]. v. 35

ØSTENSEN, M. et al. Treatment of Inflammatory Rheumatic Disorders in Pregnancy. **Drug Safety**, v. 19, n. 5, p. 389–410, 1998.

PAGE, M. J. et al. Chapter 13: Assessing risk of bias due to missing results in a synthesis. In: HIGGINS, J. et al. (Eds.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020)**. [s.l.] Cochrane, 2020.

PALMSTEN, K. et al. The most commonly dispensed prescription medications among pregnant women enrolled in the U.S. Medicaid Program. **Obstetrics and Gynecology**, v. 126, n. 3, p. 465–473, 2015.

REBORDOSA, C. et al. 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, 2008.

REBORDOSA, C. et al. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes. **International Journal of Epidemiology**, v. 38, n. 3, p. 706–714, 2009.

REBORDOSA, C. et al. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of preeclampsia, hypertensive and vascular disorders: A birth cohort study. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 23, n. 5, p. 371–378, 2010.

RILEY, L. et al. Improving Safe and Effective Use of Drugs in Pregnancy and Lactation: Workshop Summary. **American Journal of Perinatology**, v. 34, n. 08, p. 826–832, 2017.

RÍOS-QUINTANA, R.; ESTRADA-HERNÁNDEZ, L. O. Descripción y cuantificación de riesgos atribuidos a analgésicos antiinflamatorios no esteroideos no selectivos consumidos por la población mexicana. **Medicina Interna de México**, v. 34, n. 2, p. 173–187, 2018.

ROCHA, R. S. et al. Consumo de medicamentos, álcool e fumo na gestação e avaliação dos riscos teratogênicos. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 34, n. 2, p. 37–45, 2013.

SCIALLI, A. R. et al. A review of the literature on the effects of acetaminophen on pregnancy outcome. **Reproductive Toxicology**, v. 30, n. 4, p. 495–507, 2010.

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.

SMOLINA, K. et al. Trends and Determinants of Prescription Drug Use during Pregnancy and Postpartum in British Columbia, 2002–2011: A Population-Based Cohort Study. **PloS one**, v. 10, n. 5, p. e0128312, 2015.

SOMMET, A.; PARIENTE, A. Methods in pharmacoepidemiology. **Therapie**, v. 74, n. 2, p. 187–197, 2019.

STANLEY, A. Y. et al. Safety of Over-the-Counter Medications in Pregnancy. **MCN, The American Journal of Maternal/Child Nursing**, v. 44, n. 4, p. 196–205, 19 abr. 2019.

STEPHANSSON, O. et al. Drug use during pregnancy in Sweden - Assessed by the prescribed drug register and the medical birth register. **Clinical Epidemiology**, v. 3, n. 1, p. 43–50, 2011.

TERRANA, N. et al. Pregnancy Outcomes Following In Utero Exposure to Second-Generation Antipsychotics. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 35, n. 5, p. 559–565, 2015.

THIELE, K. et al. Acetaminophen and pregnancy: short- and long-term consequences for mother and child. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 97, n. 1, p. 128–139, 2013.

UMAN, L. S. Systematic reviews and meta-analysis. **J Can Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 57–59, 2011.

VERONIKI, A. A. et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. **BMC Medicine**, v. 15, n. 1, p. 95, 5 dez. 2017.

VOLQVARTZ, T. et al. Use of stimulants, over-the-counter and prescription drugs among Danish pregnant women. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, p. bcpt.13396, 2020.

VORSTENBOSCH, S. et al. Aim and Design of pREGnant, the Dutch Pregnancy Drug Register. **Drug Safety**, v. 42, n. 1, p. 1–12, 2019.

WERLER, M. M. et al. Use of over-the-counter medications during pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 193, n. 3, p. 771–777, set. 2005.

WERTHEIMER, A. I.; ANDREWS, K. B. An overview of pharmacoepidemiology. **Pharmacy World & Science**, v. 17, n. 3, p. 61–66, 1995.

YSTROM, E. et al. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. **PEDIATRICS**, v. 140, n. 5, p. e20163840, 2017.

ZANINI, A. C.; CARVALHO, M. F. Definições, conceitos e aspectos operacionais utilizados em farmacovigilância. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 37, n. 3, p. 215–224, 2001.

ZEWDIE, T. et al. Self-medication during pregnancy and associated factors among pregnant women in Goba town, southeast Ethiopia: a community based cross sectional study.

BMC Research Notes, v. 11, n. 1, p. 713, 2018.

ANEXOS

ANEXO A – Comprovação de submissão do artigo 1 ao periódico
Pharmacoepidemiology and Drug Safety

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to

Pharmacoepidemiology and Drug Safety

Manuscript ID

PDS-20-0470

Title

Acetaminophen use during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis

Authors

Castro, Caroline
Gama, Romana
Pereira, Marcos
Santos, Djanilson

Date Submitted

07-Oct-2020

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa



FAFIS – FACULDADE ADVENTISTA DE FISIOTERAPIA

FACULDADE ADVENTISTA DA BAHIA

Mantida pela Instituição Adventista Nordeste Brasileira de Educação e Assistência Social

Reconhecida pela Portaria nº 1.858 de 14/07/2003

Publicado no diário Oficial em 16/07/2003



COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA EM SERES HUMANOS FACULDADE ADVENTISTA DE FISIOTERAPIA PARECER DO PROJETO: 050/10

“Fatores maternos de risco para o baixo peso ao nascer, prematuridade e retardo crescimento intra-uterino, no Recôncavo Baiano”.

CAAE: 4369.0.000.070-10

F.R.: 366482

Pesquisador Responsável: Djanilson Barbosa dos Santos

Instituição Sediadora: Universidade Federal do Recôncavo Baiano

Instituição Vinculada: Faculdade Adventista de Fisioterapia - FAFIS

Sumário Geral

O projeto visa “*avaliar as associações entre estado nutricional e anemia em relação ao baixo peso ao nascer, prematuridade e restrição do crescimento intra-uterino entre mulheres, durante a gravidez, residentes no município de Santo Antonio de Jesus, Estado da Bahia*” (p. 11). Este objetivo será atendido mediante a persecução de outros seis objetivos específicos, quais sejam: 1) Estimar a prevalência dos fatores maternos de risco durante a gravidez; 2) Estimar a prevalência de baixo peso ao nascer, prematuridade e restrição do crescimento intra-uterino no município; 3) Avaliar o perfil de saúde e nutrição das gestantes atendidas na rede municipal de saúde; 4) Avaliar a evolução ponderal (perda e/ou retenção) de mulheres até o sexto mês pós-parto; 5) Descrever a ocorrência de complicações durante a gestação: Doença Hipertensiva Específica da Gestação e Diabete Gestacional; e, 6) Avaliar a prevalência de anemia entre as gestantes e suas conseqüências sobre a gravidez e os recém-nascidos.

Para a realização desta pesquisa será feito um “*delineamento de corte prospectivo*” (p. 12), realizado em três etapas, sendo: Etapa 1) “*Visitas diárias aos serviços de pré-natal*”; Etapa 2) “*Visitas domiciliares a mães entre a 28ª e 32ª semana de gestação*”; e, etapa 3) “*visitas às puérperas em domicílios internadas em maternidades do município de Santo Antonio de Jesus*” (p. 13). As etapas mencionadas estão previstas para o período de janeiro a dezembro de 2011. A população a ser pesquisada é composta por “*mulheres, clinicamente saudáveis, residentes e domiciliadas na zona urbana, com dezoito anos ou mais de idade, que se encontram com idade gestacional menor ou igual a 16 semanas no momento da primeira entrevistas, inscritas em serviço de pré-natal do SUS e privado*” (p. 12). A estas será aplicado um questionário composto de



FAFIS – FACULDADE ADVENTISTA DE FISIOTERAPIA
FACULDADE ADVENTISTA DA BAHIA
 Mantida pela Instituição Adventista Nordeste Brasileira de Educação e Assistência Social
 Reconhecida pela Portaria nº 1.858 de 14/07/2003
 Publicado no diário Oficial em 16/07/2003



varias seções, incluindo perguntas sobre “*condições sócio-econômicas da família, dados demográficos, história reprodutiva materna, consumo de medicamentos, estado de saúde, nutricional e utilização de serviços de saúde*” (p. 13), entre outras.

Também está prevista a coleta e análise sanguínea, a serem “*realizadas em um único laboratório prestador de serviços de análises clínicas credenciado pelo SUS/Santo Antonio de Jesus ... por meio de seringa estéril e descartável*”, e a amostra será acondicionada em local adequado e a análise hematológica será feita em equipamentos automatizados, calibrados diariamente e operados por técnicos do laboratório (p. 14).

O cronograma apresenta o período entre o mês de novembro de 2010 até o mês de dezembro de 2012 para os preparativos da pesquisa, para a coleta e análise dos dados, e elaboração do relatório final e divulgação dos dados. Também um extenso e detalhado orçamento explicita os gastos da pesquisa.

Apresentação do Protocolo

A folha de rosto está devidamente preenchida e assinada. Também foi encaminhada ao CEP a carta de solicitação de apreciação do projeto, e o currículo do pesquisador responsável indica sua qualificação para a execução da referida pesquisa.

Considerações

Escrito com clareza, e bem fundamentado teoricamente, o projeto contempla as informações necessárias para uma apresentação esclarecida do que se pretende fazer, o que corrobora o objetivo a que se propõe, bem como sua execução.

O projeto apresenta um problema relevante, objetivos pertinentes, método proposto adequado, o campo de estudo autorizado pelos seus responsáveis, e os sujeitos respeitados em sua livre participação, ou não, se assim desejarem. Também o orçamento elaborado atende as expectativas da pesquisa.



FAFIS – FACULDADE ADVENTISTA DE FISIOTERAPIA
FACULDADE ADVENTISTA DA BAHIA
Mantida pela Instituição Adventista Nordeste Brasileira de Educação e Assistência Social
Reconhecida pela Portaria nº 1.858 de 14/07/2003
Publicado no diário Oficial em 16/07/2003



O cronograma está organizado de modo a atender o período necessário para as etapas de coleta e análise dos dados, bem como da elaboração e apresentação do relatório final. Quanto aos aspectos éticos, o TCLE está redigido de modo que os detalhes a ele pertinentes estejam contemplados.

Diante do exposto, o Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade Adventista de Fisioterapia, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto, ficando o pesquisador responsável obrigado a apresentar ao CEP da Faculdade Adventista de Fisioterapia um relatório final de conclusão desta pesquisa num prazo máximo de um ano.

Situação: Protocolo aprovado.

Wellington Silva

Wellington Silva
Coordenador CEP – FADBA

Cachoeira, 14 de setembro de 2010

ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto: Fatores maternos de risco para o baixo peso ao nascer, prematuridade e retardo do crescimento intrauterino no Recôncavo da Bahia.

Termo de Consentimento livre e esclarecido

Estamos realizando um estudo para verificar os fatores maternos de risco para o baixo peso ao nascer, prematuridade e retardo do crescimento intrauterino no Recôncavo da Bahia, no qual haverá uma entrevista sobre saúde e alimentação na gestação.

Faremos uma pesquisa onde será analisada, avaliada e monitorada a utilização de medicamentos durante a gravidez com o objetivo de contribuir na minimização dos riscos inerentes à terapia medicamentosa, propiciando uma avaliação do serviço e apontando medidas de intervenção.

Pelo presente consentimento, declaro que fui informada, de forma clara e detalhada, dos objetivos e da justificativa do presente Projeto de Pesquisa. Tenho o conhecimento de que recebi resposta a qualquer dúvida sobre os procedimentos e outros assuntos relacionados com a pesquisa; terei total liberdade para retirar meu consentimento, a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação dos cuidados e tratamentos recebidos nesta Unidade de Saúde da Família. Entendo que as informações serão mantidas em caráter confidencial e que eu não serei identificada.

Concordo em participar do presente estudo, bem como autorizo para fins exclusivamente desta pesquisa, a utilização das informações e formulários obtidos comigo. Entendo que todo o material desta pesquisa será mantido na Universidade Federal do Recôncavo da Bahia. Os pesquisadores responsáveis por este projeto de pesquisa são os Prof. Djanilson Barbosa dos Santos e Prof. Sheila Monteiro Brito. Caso eu queira contactar com a equipe, isto poderá ser feito pelo telefone (75)3632-1693. Este documento foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IANE.

Data ___/___/___

Participante do projeto

Pesquisador responsável