

**Efeitos do uso dos anti-inflamatórios não esteroides na prevalência de malformações  
estruturais fetais**

**Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the prevalence of fetal structural  
malformations**

**Efectos del uso de antiinflamatorios no esteroides en la prevalencia de malformaciones  
estructurales fetales**

Recebido: 15/06/2020 | Revisado: 17/06/2020 | Aceito: 18/06/2020 | Publicado: 30/06/2020

**Fernanda Sardinha de Abreu Tacon**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0168-3918>

Universidade Federal de Goiás, Brasil.

E-mail: [fernandabreu2010@yahoo.com.br](mailto:fernandabreu2010@yahoo.com.br)

**Natália Cruz e Melo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9981-7085>

Universidade Federal de São Paulo, Brasil

E-mail: [cruz.melo20@gmail.com](mailto:cruz.melo20@gmail.com)

**Carolina Leão de Moraes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0755-0753>

Universidade Federal de Goiás, Brasil

E-mail: [carolina.leao.moraes@gmail.com](mailto:carolina.leao.moraes@gmail.com)

**Michelle Herminia Mesquita de Castro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0602-1078>

Universidade Federal de Goiás, Brasil

E-mail: [michellemesquita@gmail.com](mailto:michellemesquita@gmail.com)

**Waldemar Naves do Amaral**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0824-1138>

Universidade Federal de Goiás, Brasil.

E-mail: [waldemar@sbus.org.br](mailto:waldemar@sbus.org.br)

**Resumo**

**Objetivo:** Avaliar o uso dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) na prevalência de malformações congênitas (MC) estruturais. **Métodos:** Estudo do tipo caso-controle, realizado em um hospital público referência em medicina fetal. Foi aplicado um questionário para

avaliar os fatores sociodemográficos e obstétricos. A avaliação da morfologia fetal foi realizada através da avaliação ultrassonográfica. **Resultados:** Das 282 gestantes avaliadas, 28,72% (81/282) relataram uso de anti-inflamatórios durante a gravidez, sendo 75,1% (n = 60) do grupo caso e 25,9% (n = 21) do grupo controle. Entre os anti-inflamatórios, os mais utilizados foram nimesulida (17,38%; n = 49), diclofenaco (10,99%; n = 31) e ibuprofeno (3,19%; n = 9). O uso de AINEs em geral e específico (nimesulida, diclofenaco, ibuprofeno) não apresentou diferença entre os grupos. No entanto, foi observado o maior uso de ibuprofeno no grupo caso (4,46%; n = 9) vs controle (0%; n = 0) com OR = 7,904, p = 0,05. O uso de AINEs foi maior em gestantes que apresentavam fetos com MC da face (55,6%), parede abdominal (38,10%) e do sistema nervoso central (SNC) (30,30%). **Conclusão:** Embora não tenham sido observadas diferenças entre os grupos, o uso de AINES foi considerável em pacientes que tiveram feto com malformações fetais da face, parede abdominal e SNC. Devido à alta frequência de algumas malformações, especialmente as da face, deve-se ter o cuidado com a indicação e principalmente com a automedicação dessa classe medicamentosa durante a gravidez.

**Palavras-chave:** Gravidez; Anti-inflamatórios; Desenvolvimento fetal; Fatores de risco; Malformações.

### Abstract

**Objective:** To evaluate the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the prevalence of structural congenital malformations (CM). **Methods:** Case-control study carried out in a public hospital that is a reference in fetal medicine. A questionnaire was applied to assess sociodemographic and obstetric factors. The evaluation of fetal morphology was performed through ultrasound evaluation. **Results:** Of the 282 pregnant women evaluated, 28.72% (81/282) reported use of anti-inflammatory drugs during pregnancy, 75.1% (n = 60) of the case group and 25.9% (n = 21) of the group. group control. Among the anti-inflammatory drugs, the most used were nimesulide (17.38%; n = 49), diclofenac (10.99%; n = 31) and ibuprofen (3.19%; n = 9). The use of NSAIDs in general and specific (nimesulide, diclofenac, ibuprofen) did not differ between groups. However, the highest use of ibuprofen was observed in the case group (4.46%; n = 9) vs control (0%; n = 0) with OR = 7.904, p = 0.05. The use of NSAIDs was higher in pregnant women who had fetuses with CM on the face (55.6%), abdominal wall (38.10%) and central nervous system (CNS) (30.30%). **Conclusion:** Although there were no differences between groups, the use of NSAIDs was considerable in patients who had a fetus with fetal malformations of the face, abdominal wall

and CNS. Due to the high frequency of some malformations, especially those of the face, care should be taken with the indication and especially with the self-medication of this medication class during pregnancy.

**Keywords:** Pregnancy; Anti-inflammatory drugs; Fetal development; Risk factors; Malformations.

## Resumen

**Objetivo:** evaluar el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en la prevalencia de malformaciones congénitas estructurales (MC). **Métodos:** Estudio de casos y controles realizado en un hospital público que es una referencia en medicina fetal. Se aplicó un cuestionario para evaluar factores sociodemográficos y obstétricos. La evaluación de la morfología fetal se realizó mediante evaluación ecográfica. **Resultados:** De las 282 mujeres embarazadas evaluadas, el 28.72% (81/282) informó el uso de medicamentos antiinflamatorios durante el embarazo, el 75.1% (n = 60) del grupo de casos y el 25.9% (n = 21) del grupo control grupal. Entre los medicamentos antiinflamatorios, los más utilizados fueron nimesulida (17.38%; n = 49), diclofenaco (10.99%; n = 31) e ibuprofeno (3.19%; n = 9). El uso de AINE en general y específico (nimesulida, diclofenaco, ibuprofeno) no difirió entre los grupos. Sin embargo, el mayor uso de ibuprofeno se observó en el grupo de casos (4.46%; n = 9) vs control (0%; n = 0) con OR = 7.904, p = 0.05. El uso de AINE fue mayor en mujeres embarazadas que tuvieron fetos con CM en la cara (55,6%), pared abdominal (38,10%) y sistema nervioso central (SNC) (30,30%). **Conclusión:** aunque no hubo diferencias entre los grupos, el uso de AINE fue considerable en pacientes que tenían un feto con malformaciones fetales de la cara, la pared abdominal y el SNC. Debido a la alta frecuencia de algunas malformaciones, especialmente las de la cara, se debe tener cuidado con la indicación y especialmente con la automedicación de esta clase de medicamentos durante el embarazo.

**Palabras clave:** El embarazo; Medicamentos antiinflamatorios; El desarrollo fetal; Factores de riesgo; Malformaciones.

## 1. Introdução

No mundo, as Malformações Congênitas (MC) são responsáveis por cerca de 20% a 30% da mortalidade infantil que induz a morte de aproximadamente 7,9 milhões de crianças representando um total de 6% de todos os nascimentos (Taye, Afework, Fantaye, Diro, & Worku, 2016). Países em desenvolvimento como o Brasil vivenciam a diminuição das taxas

de mortalidade infantil por infecções e o aumento nas taxas de MC, semelhante ao perfil de mortalidade encontrado nos países desenvolvidos (Wang, et al., 2016; França, et al., 2017). A ocorrência de MC no Brasil varia de acordo com a região geográfica e com as notificações emitidas por cada estado. Em São Paulo, de 2010 a 2014, foram relatados 14.657 casos e em Goiás de 2010 a 2017 foram notificados 4.887 casos (WHO, 2016).

A etiologia das MC apresenta natureza multifatorial e engloba fatores ambientais e genéticos. Dentre os fatores conhecidos relacionados ao desenvolvimento de MC temos a presença de mutações, ação de agentes infecciosos, fatores nutricionais, herança multifatorial, ambiental e a exposição à teratogênicos. Dentre estes, destaca-se os MC atribuíveis à terapia medicamentosa que representam cerca de 1% dos defeitos congênitos de etiologia conhecida. Isso significa que o uso correto de medicamentos em mulheres férteis e, principalmente em gestantes, é uma forma viável de prevenção (Fantin, Santos, Carvalho, Gomes, Souza, & Sousa, 2017).

Estima-se que o uso de analgésico e anti-inflamatórios durante a gravidez varie de aproximadamente 50% a 80% (Werler, Mitchell, Hernandez-Diaz, & Honein, 2005) com a maioria do uso ocorrendo durante o primeiro trimestre, o que é particularmente preocupante devido ao risco teratogênico potencial durante o período de organogênese (Mitchell, et al., 2011). Alguns dos analgésicos mais usados no tratamento da dor no primeiro trimestre incluem os inflamatórios não esteroides (AINE) 8% a 24% (Mitchell, et al., 2011; Antonucci, et al., 2012; Hernandez, et al., 2017). Devido, principalmente, ao uso irracional de medicamentos, o Brasil no período de 2010-2017 os medicamentos foram o principal motivo de intoxicações (Andrade, et al., 2020).

AINE quando administrados em mulheres grávidas dependendo do tipo, dose e a duração da terapia, o período gestacional e do tempo decorrido entre a administração e o parto, os níveis maternos destes medicamentos atravessam a placenta e podem causar efeitos adversos a mãe e o feto, tais como hipertensão, osteopenia, osteonecrose, maior risco de diabetes gestacional e a maior propensão a infecções (Källén & Olausson, 2003 ;Antonucci, et al., 2012).

O primeiro trimestre de gestação é um período sensível a ação de teratogênicos e em gestações sem planejamento a chance de se usar um medicamento nas primeiras semanas da gravidez é alta o que aumenta o risco do desenvolvimento de MC. A maioria dos medicamentos não apresentam um grau de segurança estabelecido, devido a questões éticas e técnicas o critério para o uso ou não é baseado no risco-benefício (Rosenberg & Rosenberg, 2012).

A literatura é controversa em propor que o uso de AINE como fator de risco para o desenvolvimento de MC. Alguns estudos mostraram que uso de AINE no primeiro trimestre foram associados a um fator de risco para as MC da face (Hernandez, et al., 2017; Interrante, et al., 2017), parede abdominal (Interrante, et al., 2017), SNC (Hernandez, et al., 2017; Interrante, et al., 2017) e cardíacas (Källén & Olausson, 2003; Ofori, Oraichi, Blais, & Rey, 2006; Botto, Lin, Riehle-Colarusso, Malik, & Correa, 2007; Interrante, et al., 2017). Enquanto, outros estudos não relataram essa associação (Nielsen, Sørensen, Larsen, & Pedersen 2001; Cleves, et al., 2004; Nezvalová-Henriksena, Spigsetb, & Nordeng, 2013; Van Gelder, Roeleveld, & Nordeng, 2011).

Devido a essa inconsistência sobre a segurança do uso de AINEs durante a gravidez, o objetivo deste estudo foi identificar quais medicamentos anti-inflamatórios não esteróides e as malformações mais prevalentes associadas ao seu uso por gestantes.

## **2. Metodologia**

Trata-se de um estudo do tipo caso-controle, realizado entre julho de 2017 e outubro de 2018, em um serviço de medicina fetal localizado em Goiânia, Goiás.

A amostra foi composta por gestantes encaminhadas de serviços de atenção primária de saúde, para o serviço terciário, por receberem diagnóstico de gestação de alto risco e de MC estruturais. Foram considerados critérios de inclusão gestante independente do período gestacional e do tipo de gestação e gestantes que responderam completamente o questionário aplicado na pesquisa. Foram considerados fatores de exclusão: gestantes que tiveram o diagnóstico de cromossomopatias, Zika vírus, toxoplasmose e citomegalovirose.

Na primeira consulta, as gestantes foram convidadas para participar da pesquisa em uma sala reservada. A pesquisadora principal esclareceu sobre os objetivos, benefícios e riscos do estudo e ao concordar, as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). As pacientes responderam ao questionário, em forma de entrevista. No questionário, foram coletados dados sociodemográficos e obstétricos, tais como a escolaridade, estado civil, etnia, renda familiar, número de gestações, antecedentes de aborto e uso de anti-inflamatórios.

A maioria das gestantes no período da entrevista estavam no segundo trimestre da gestação, pois entre a 11<sup>a</sup> e 14<sup>a</sup> semana se faz o exame de translucência nugal, o qual fornece indícios de uma possível malformação. As gestantes que iniciavam acompanhamento antes da

11<sup>a</sup> semana, tinham gestações anteriores com MC, necessitando de acompanhamento durante toda a gestação.

Após a entrevista, o diagnóstico ultrassonográfico foi realizado e possibilitou a seleção das gestantes para o grupo caso (gestantes portadoras de fetos portadores de MC estruturais) e grupo controle (gestantes portadoras de fetos estruturalmente normais).

A alteração da morfologia fetal foi detectada através da ultrassonografia realizada com o equipamento LogiqP6 (Ge Healthcare<sup>®</sup>). Todo diagnóstico foi realizado por um único profissional da saúde.

A análise estatística foi realizada através do software SPSS versão 23,0, sendo adotado o nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ) como estatisticamente significativo.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, sob o número 2.160.584.

### **3. Resultados**

Foram atendidas durante o período analisado o total de 310 gestantes. Após o critério de exclusão, foram analisados resultados de 282 pacientes, sendo 60 do grupo caso e 21 do grupo controle. A Tabela 1 apresenta os dados relativos aos fatores demográficos e obstétricos de acordo com o status do uso dos AINE. Observou-se diferenças entre os grupos na variável escolaridade, mulheres do grupo caso ( $n=6$ ; 10,0%) apresentaram maior proporção de escolaridade do ensino superior em relação a mulheres do grupo controle ( $n=1$ ; 4,8%), com  $p=0,002$ .

**Tabela 1.** Distribuição das gestantes do ambulatório de medicina fetal, conforme o perfil epidemiológico das que fizeram uso de anti-inflamatório, Goiânia-GO, 2017-2018.

Variáveis	Gestação n (%)			p*
	Malformação (74,1)	60	Normal 21 (25,9)	
<b>Faixa etária</b>				
≤ 35 anos	57 (95,0)		19 (90,5)	0,60
> 35 anos	3 (5,0)		2 (9,5)	
<b>Escolaridade</b>				
Até 2º grau	54 (90,0)		20 (95,3)	<b>0,002</b>
Superior	6 (10,0)		1 (4,8)	
<b>Estado civil</b>				
Solteira	34 (56,7)		11 (52,4)	0,76
Outros	26 (43,3)		10 (47,6)	
<b>Cor/Raça</b>				
Parda	47 (78,3)		17 (81,0)	0,57
Outros	13 (21,7)		4 (19,0)	
<b>Renda familiar</b>				
≤ 1 salário	15 (25,0)		4 (19,0)	0,84
> 1 salário	45 (75,0)		17 (81,0)	
<b>Gestações</b>				
Multigesta	36 (60,0)		17 (81,0)	0,08
Primigesta	24 (40,0)		4 (19,0)	
<b>Aborto</b>				
Não	47 (78,3)		17 (81,0)	0,80
Sim	13 (21,7)		4 (19,0)	

\*Qui-quadrado de Pearson

Fonte: Autores.

A Tabela 2 demonstra que das 282 gestantes 28,72% (81/282) relataram uso de anti-inflamatórios na gestação, sendo 75,1% (n=60) do grupo caso e 25,9% (n=21) do grupo controle. O uso de AINE de maneira geral e específica (nimesulida, diclofenaco, ibuprofeno) não apresentou diferença entre os grupos caso e controle. Apesar disso, pode-se observar o maior uso de ibuprofeno no grupo caso (4,46%; n=9) vs controle (0%; n=0) com OR= 7,904 e o valor de p *borderline* de p=0,05. Quando avaliamos a porcentagem do uso de AINE específicos observamos que a nimesulida (53,3%) foi a mais utilizado, seguido do diclofenaco (33,7%) e ibuprofeno (9,78%).

**Tabela 2.** Distribuição dos casos de gestantes atendidas no ambulatório de medicina fetal, segundo uso de anti-inflamatório, Goiânia-GO, 2017-2018.

	Malformações n=202		Normal n=80		Total n=282		OR	p
	n	%	n	%	n	%		
<b>Anti-inflamatório</b>								
Sim	60	29,7	21	26,25	81	28,72	1,009	0,97*
Não	142	70,3	59	73,75	201	71,28		
<b>AINE</b>								
<b>Nimesulida</b>								
Sim	35	17,33	14	17,5	49	17,38	0,988	0,97*
Não	167	82,67	66	82,5	233	82,62		
<b>Diclofenaco</b>								
Sim	20	9,9	11	13,75	31	10,99	0,6893	0,35*
Não	182	90,1	69	86,25	251	89,01		
<b>Ibuprofeno</b>								
Sim	9	4,46	0	0	9	3,19	7,904	0,05**
Não	193	95,54	80	100	273	96,81		
<b>AIES</b>								
<b>Dexametasona</b>								
Sim	1	0,5	0	0	1	0,35	1,199	1**
Não	201	99,5	80	100	281	99,65		
<b>Prednisolona</b>								
Sim	1	0,5	1	1,25	2	0,71	0,393	0,48**
Não	201	99,5	79	98,75	280	99,29		

AINE: Anti-inflamatório não esteroideal; AIES: Anti-inflamatórios esteroideais; OR: Odds Ratio; foram utilizados o \*\*Teste de Fisher e o \*Teste Qui-quadrado, considerando como diferença estatisticamente significativa valores de  $p < 0,05$ .

Fonte: Autores.

De acordo com as malformações específicas, a frequência de uso de AINEs foi maior em gestantes com feto com MC face (55,6%), parede abdominal (38,10%) e SNC (30,30%).

#### 4. Discussão

Os AINE estão entre os medicamentos mais usados na gravidez, sendo que cerca de 22,6% das mulheres nos Estados Unidos relataram o uso de um desses medicamentos no primeiro trimestre de gestação (Hernandez, et al., 2017). No Brasil, são escassos estudos que relatam a porcentagem de uso e risco do uso de AINE. Por tal motivo, este estudo avaliou o uso de AINE no primeiro trimestre em mulheres que tiveram fetos com MC e mulheres com fetos normais.

Observou-se que 28,72% (81/282) das mulheres do estudo relataram uso de AINE na gestação, sendo 75,1% (n=60) do grupo caso e 25,9% (n=21) do grupo controle. A porcentagem do uso foi superior ao encontrado no estudo americano (Hernandez, et al., 2017) e norueguês (Van Gelder, Roeleveld, & Nordeng, 2011), que relataram a frequência de cerca de 23% e 4,5%, respectivamente.

Quando foi avaliado a porcentagem do uso de AINE específicos observou-se que a nimesulida (53,3%) foi o mais utilizado, seguido do diclofenaco (33,7%) e ibuprofeno (9,78%). Outros estudos também relataram o uso frequente do ibuprofeno (Källén & Olausson, 2003; Cleves, et al., 2004; Damase-Michel & Hurault-Delarue, 2014; Interrante, et al., 2017; Dathe, et al., 2018) e do diclofenaco (Ericson & Källén, 2001; Nezvalová-Henriksena, Spigsetb, & Nordeng, 2013; Damase-Michel & Hurault-Delarue, 2014). Entretanto, a alta porcentagem do uso de aspirina e naproxeno relatada em outros estudos não foi observada nesta casuística (Källén & Olausson, 2003; Nezvalová-Henriksena, Spigsetb, & Nordeng, 2013; Damase-Michel & Hurault-Delarue, 2014; Interrante, et al., 2017).

Neste estudo, o ibuprofeno apresentou o maior uso no grupo caso (4,46%) vs controle (0%) com OR= 7,904 e o valor de p *borderline* de p=0,05. Estudos com culturas organotípicas de ovários humanos, demonstraram que o ibuprofeno usado no início da gestação, pode ser deletéria para as células germinativas do ovário (Leverrier-Penna, et al., 2018). Em estudos envolvendo ratos, o ibuprofeno, a aspirina e o acetaminofeno obtiveram relação com a ocorrência da criptorquidia em filhos (Romani, et al., 2014; Hurtado-Gonzalez, et al., 2018). Além disso, em humanos o uso do ibuprofeno foi associado a ocorrência da espinha bífida ((Hernandez, et al., 2017). De forma contrária, um estudo alemão analisou 1117 mulheres

expostas ao ibuprofeno no 1º trimestre e 2229 mulheres não expostas ao ibuprofeno e não relatou o aumento significativo do risco de defeitos congênitos graves (Dathe, et al., 2018).

Na análise dos fatores demográficos com o status do uso dos AINE observamos diferenças entre os grupos na variável escolaridade, mulheres do grupo caso (10,0%) apresentaram maior proporção de escolaridade do ensino superior em relação a mulheres do grupo controle (4,8%), com  $p=0,002$ . Van Gelder et al. também observaram em seu estudo que mulheres que usaram AINE durante as os primeiros 4 meses gestacionais tinham mais escolaridade (Van Gelder, Roeleveld, & Nordeng, 2011). Provavelmente, estas mulheres possuem mais o hábito da automedicação. Por outro lado, estudo mostrou que mães que usaram AINE na gravidez possuíam renda e escolaridade mais baixas (Markovic, et al., 2019).

A relação do uso de AINE na gestação e as MC é bastante controversa, pois existem estudos que sugerem a forte associação do uso de AINE com as MC (Ericson & Källén, 2001; Hernandez, et al., 2017; Interrante, et al., 2017) e com o surgimento de complicações gestacionais como o aborto espontâneo (Nielsen, Sørensen, Larsen, & Pedersen, 2001; Nezvalová-Henriksena, Spigsetb, & Nordeng, 2013) e asma (Damase-Michel & Hurault-Delarue, 2014). De outro modo, outros estudos que não relatam a relação entre o uso de AINE à aumento no índice de aborto e de MC (Van Gelder, Roeleveld, & Nordeng, 2011; Damase-Michel & Hurault-Delarue, 2014; Dathe, et al., 2018).

No presente estudo, foi observado que a frequência do uso de AINE foi maior em gestantes portadoras de fetos com MC da face (55,6%), parede abdominal (38,10%) e SNC (30,30%). Semelhante aos nossos resultados, estudos mostraram que uso de AINE no primeiro trimestre foram associados como fator de risco para MC da face (Hernandez, et al., 2017; Interrante, et al., 2017), parede abdominal (Interrante, et al., 2017) e do SNC (Hernandez, et al., 2017; Interrante, et al., 2017).

O maior do uso AINE neste estudo se consolidou na ocorrência de defeitos da face como as fendas orais. Este achado é consistente com estudos anteriores em animais e um estudo em humanos que observaram uma relação do uso de AINE com MC da face (Ericson & Källén, 2001; Hernandez, et al., 2017; Interrante, et al., 2017). No entanto, outro estudo não mostrou o risco aumentado para esses defeitos específicos (Van Gelder, Roeleveld, & Nordeng, 2011). Por outro lado, o sistema cardíaco não esteve entre os sistemas que consumiram mais consumiram os AINE. No entanto, existem na literatura vários estudos que já relataram a associação desta classe de medicamentos com as MC do sistema cardíaco (Källén & Olausson, 2003; Ofori, et al., 2006; Botto, et al., 2007; Interrante, et al., 2017).

O estudo de Interrante et al. relatou que mães que usaram AINE durante a gestação apresentaram maior probabilidade de terem filhos com gastrosquise, fenda palatina, fenda labial com fenda palatina, fenda lábio sem fenda palatina, anencefalia, espinha bífida e alterações cardíacas. Por outro lado, estudo de Hernandez et al. (2017) sugeriu que os AINE não são uma das principais causas de defeitos congênitos. No entanto, o estudo encontrou vários aumentos estatisticamente significativos associados ao uso de AINE no primeiro trimestre. Os defeitos que ocorreram com maior frequência incluíram defeitos do tubo neural, defeitos oculares, fendas orais, defeitos de redução de membros, bandas amnióticas / defeitos da parede corporal dos membros e estenose da válvula pulmonar.

Como o uso de AINE durante a gravidez é comum, pequenos aumentos no risco de defeitos congênitos podem ter implicações significativas à saúde pública (Van Gelder, Roeleveld, & Nordeng, 2011). Neste sentido, apesar da ausência de diferenças estatísticas deve-se ter uma atenção maior na indicação de qualquer medicamento durante a gestação. Ou seja, só deve-se indicar e utilizar medicamentos durante a gestação caso seja essencial à saúde da mãe e do feto (De Santis, et al., 2004).

Os pontos fortes deste estudo incluem a característica do tipo de estudo caso-controle, com tamanho da amostral considerável e que observou dados da entrevista materna. Por outro lado, o processo de coleta de dados da entrevista envolveu a recordação materna dos medicamentos utilizados nos 3 primeiros meses de gravidez; portanto, a lembrança das mães particularmente referente à compra de medicamentos sem receita pode ter sido imprecisa. Também existem limitações referente a qualquer estudo retrospectivo de que a recordação possa ser influenciada pelo conhecimento da mãe sobre o status do bebê em relação a MC. Além disso, o grande desafio ao relacionar uso de medicamentos na gestação e MC, são os demais fatores de risco associados, como o uso de drogas ilícitas, etilismo, tabagismo e uso concomitante de várias medicações. Esses fatores, podem ser elementos de confusão, dificultando afirmar qual foi o real causador, junto a esse fato, os fatores éticos e viés de memória também são desfavoráveis para uma conclusão definitiva.

A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), aprovado pela Portaria N.º 507/GM, orienta os produtos de comprovada segurança, eficácia e qualidade terapêutica, este instrumento utilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) é utilizado para acesso seguro, eficaz e acessível a toda a população (Brasil, 2017). O diclofenaco e a nimesulida não estão inclusos nessa lista, demonstrando dessa forma, o perigo do uso de medicamentos dessa classe, em especial na gestação. A ampla disponibilidade, a facilidade de acesso e o

surgimento de variadas fórmulas farmacêuticas facilitam o consumo de medicamentos pela população, sendo as gestantes parcela importante nesta prática.

## 5. Conclusão

O uso de anti-inflamatórios não esteroidais no início da gravidez não demonstrou ser um fator de risco para a ocorrência de malformações congênitas estruturais. Porém, devido à alta frequência de algumas malformações, principalmente, as da face, deve-se ter um cuidado no uso de anti-inflamatórios não esteroidais durante a gestação.

## Referências

Andrade, S. M., Cunha, M. A., Holanda, E. C., Coutinho, G. S. L., Verde, R. M. C. L., & Oliveira, E. H. (2020). Caracterização do perfil das intoxicações medicamentosas por automedicação no Brasil, durante o período de 2010 a 2017. *Research, Society and Development*, 9(7), e236973952. doi: 10.33448/rsd-v9i7.3952

Antonucci, R., Zaffanello, M., Puxeddu, E., Porcella, A., Cuzzolin, L., Piloni, M. D., & Fanus, D. (2012). Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Pregnancy: Impact on the Fetus and Newborn. *Curr Drug Metab*, 13(4), 474–90. doi: 10.2174 / 138920012800166607

Botto, L. D., Lin, A. E., Riehle-Colarusso, T., Malik, S., & Correa, A. (2007). Seeking causes: Classifying and evaluating congenital heart defects in etiologic studies. *Birth defects Res A Clin Mol Teratol*, 79(10), 714–727. doi: 10.1002 / bdra.20403

Brasil (2017). *Ministério da Saúde*. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME. 2017. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). Acesso em 20 de abril de 2020.

Cleves, M. A., Savell, V. H., Raj, S., Zhao, W., Correa, A., Werler, M. M., Hobbs, C. A., & N. N. D. P. S. (2004). Maternal Use of Acetaminophen and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs), and Muscular Ventricular Septal Defects. *Birth defects Res A Clin Mol Teratol*, 70(3), 107–113. doi: 10.1002 / bdra.20005

Damase-Michel, C., & Hurault-Delarue, C. (2014). Ibuprofen does not seem to increase global malformation risk but NSAID use in late pregnancy remains a concern. *Evid Based Med*, 19(2), 74. doi: 10.1136 / eb-2013-101495

Dathe, K., Fietz, A. K., Pritchard, L. W., Padberg, S., Hultsch, S., Meixner, K., Meister, R., & Schaefer, C. (2018). No evidence of adverse pregnancy outcome after exposure to ibuprofen in the first trimester – Evaluation of the national Embryotox cohort. *Reprod Toxicol*, 79, 32–38. doi: 10.1016 / j.reprotox.2018.05.003

De Santis, M., Straface, G., Carducci, B., Cavaliere, A. F., De Santis, L., Lucchese, A., Merola, A. M., & Caruso, A. (2004). Risk of drug-induced congenital defects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 117(1), 10–19. doi: 10.1016 / j.ejogrb.2004.04.022

Ericson, A., & Källén, B. A. J. (2001). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol*, 15(4), 371–375. doi: 10.1016/S0890-6238(01)00137-X

Fantin, C., Santos, M. L., Carvalho, L. B., Gomes, N. M., Souza, L. N., & Sousa, G. B. (2017). Estudo das anomalias cromossômicas ocorridas em uma maternidade nos anos de 2010 a 2014. *Cogitare Enferm*, 22 (1), 01-08. doi: 10.5380/ce.v22i1.48599

França, E. B., Lansky, S., Rego, M. A. S., Malta, D. C., França, J. S., Teixeira, R., Porto, D., Almeida, M. F., Souza, M. F. M., Szwarcwald, C. L., Mooney, M., Naghavi, M. & Vasconcelos, A. M. N. (2017). Leading causes of child mortality in Brazil, in 1990 and 2015: Estimates from the Global Burden of Disease study. *Rev Bras Epidemiol*, 20, 46–60. doi: /10.1590/1980-5497201700050005

Hernandez, R. K., Werler, M. M., Romitti, P., Sun, L., & Anderka, M., E. N. P. D. N. (2017). Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obs Gynecol*, 25(5), 1032–57. doi: 10.1016 / j.ajog.2011.11.019

Hurtado-Gonzalez, P., Anderson, R. A., Macdonald, J., Van den Driesche, S., Kilcoyne, K., Jørgensen, A., McKinnell, C., Macpherson, S., Sharpe, R., & Mitchell, R. T. (2018). Effects of exposure to Acetaminophen and Ibuprofen on fetal germ cell development in both sexes in

rodent and human using multiple experimental systems. *Environ Health Perspect*, 126(4), 1–17. doi: 10.1289 / EHP2307

Interrante, J. D., Ailes, E. C., Lind, J. N., Anderka, M., Feldkamp, M. L., Werler, M. M., Taylor, L. G., Trinidad, J., Gilboa, S. M., & B. C. N. B. D. P. S. (2017). Risk comparison for prenatal use of analgesics and selected birth defects, National Birth Defects Prevention Study. *Physiol Behav*, 176(5), 139–148. doi: 10.1016 / j.annepidem.2017.09.003

Källén, B. A. J., & Olausson, P. O. (2003). Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol*, 17(3), 255–261. doi: 10.1016 / s0890-6238 (03) 00012-1

Leverrier-Penna, S., Mitchell, R. T., Becker, E., Lecante, L., Ben Maamar, M., Homer, N., Lavoué, V., Kristensen, D. M., Dejucq-Rainsford, N., Jégou, B., & Mazaud-Guittot, S. (2018). The Ibuprofen is deleterious for the development of first trimester human fetal ovary ex vivo. *Hum Reprod*, 33(3), 482–493. doi: 10.1093/humrep/dex383

Markovic, M., Swanson, S. A., Stricker, B. H., Jaddoe, V. W. V., Verhulst, F. C., Tiemeier H, & Marroun, H. E. (2019). Prenatal exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and neurodevelopmental outcomes in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 28(4), 452–459. doi: 10.1002 / pds.4625

Mitchell, A. A., Gilboa, S. M., Werler, M. M., Kelley, K. E., Louik, C., & Hernández-Díaz, S. (2011). Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008. *Am J Obstet Gynecol*, 205(1), 51.e1-51.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.029

Nezvalová-Henriksena, K., Spigsetb, O., & Nordeng, H. (2013). Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG*, 120(8), 948–959. doi: 10.1111/1471-0528.12192

Nielsen, G. L., Sørensen, H. T., Larsen, H., & Pedersen, L. (2001). Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Population based observational study and case-control study. *Br Med J*, 322(7281), 266–70. doi: 10.1136 / bmj.322.7281.266

Ofori, B., Oraichi, D., Blais, L., & Rey, E. B. A. (2006). Risk of Congenital Anomalies in Pregnant Users of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Nested Case-Control Study. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 77, 228–279. doi: 10.1002 / bdrb.20085

Romani, F., Tropea, A., Scarinci, E., Federico, A., Dello Russo, C., Lisi, L., Catino, S., Lanzone, A., & Apa, R. (2014). Endocrine disrupters and human reproductive failure: the in vitro effect of phthalates on human luteal cells. *Fertil Steril*, 102(3), 831-837. doi: 10.1016 / j.fertnstert.2014.05.041

Rosenberg, L. E., & Rosenberg, D. D. Chapter 15 – *Birth Defects. Hum Genes Genomes*, 2012, 241–58.

Taye, M., Afework, M., Fantaye, W., Diro, E., & Worku, A. (2016). Magnitude of birth defects in central and northwest Ethiopia from 2010-2014: A descriptive retrospective study. *PLoS One*, 11(10), 1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0161998

Van Gelder, M. M. H. J., Roeleveld, N., & Nordeng, H. (2011). Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: A prospective cohort study. *PLoS One*, 6(7), e22174. doi: 10.1371 / journal.pone.0022174

Wang, H., Naghavi, M., Allen, C., Barber, R. M., Carter, A., Casey, D. C., et al. (2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388 (10053), 1459–544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1

Werler, M. M., Mitchell, A. A., Hernandez-Diaz, S., & Honein, M. A. (2005). Use of over-the-counter medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 193(3), 771–7. doi: 10.1016 / j.ajog.2005.02.100

World Health Organization (WHO). *Congenital anomalies*. (2016). Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>. Acesso em 04 de junho de 2020.

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Fernanda Sardinha de Abreu Tacon – 26%

Natália Cruz e Melo – 20%

Carolina Leão de Moraes – 18%

Michelle Herminia Mesquita de Castro – 18%

Waldemar Naves do Amaral – 18%