



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**USO DA DAPIRONA DURANTE A GESTAÇÃO E RISCO DE ANOMALIAS
CONGÊNITAS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Karine Duarte Curvello

Orientadora: Prof^a. Dr. Tatiane da Silva Dal Pizzol

Porto Alegre, dezembro de 2023



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**USO DA DAPIRONA DURANTE A GESTAÇÃO E RISCO DE ANOMALIAS
CONGÊNITAS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Karine Duarte Curvello

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Tatiane da Silva Dal Pizzol

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Assistência Farmacêutica.

Porto Alegre, Brasil.
2023

CATALOGAÇÃO

CIP - Catalogação na Publicação

Curvello, Karine Duarte
USO DA DAPIRONA DURANTE A GESTAÇÃO E RISCO DE
ANOMALIAS CONGÊNITAS: REVISÃO SISTEMÁTICA / Karine
Duarte Curvello. -- 2023.
72 f.
Orientadora: Tatiane da Silva Dal Pizzol.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de
Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Porto
Alegre, BR-RS, 2023.

1. Revisão sistemática. 2. Dipirona. 3. Gravidez.
4. Anomalias Congênitas. I. Dal Pizzol, Tatiane da
Silva, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Bárbara Heather Lutz, Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL);

Prof.^a Dr.^a Eliana Marcia Da Ros Wendland, Departamento de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA);

Prof.^a Dr.^a Fernanda Sales Luiz Vianna, Departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

MENSAGEM

“A vida é cheia de términos e novos começos. A cada curva há algo que nos desafia, seja o novo, formidável, ou simplesmente o familiar. O que para uns é uma montanha intransponível, para outros é um desafio a vencer. O que se torna sombrio para alguns, ainda permanece iluminado para outros. Os otimistas veem o caminho à frente, os pessimistas ficam tão ocupados em olhar para trás que não conseguem ver a solução bem diante deles. Se ficarmos segurando a corda que nos arrasta para trás não teremos mãos livres para agarrar a corda que nos puxa para frente...”

Brahma Kumaris

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul por oportunizar o desenvolvimento deste trabalho junto ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica. À minha orientadora e entusiasta, Tatiane da Silva Dal Pizzol, por me conduzir pelos caminhos da obtenção dos conhecimentos técnico-científicos, sempre compartilhando seus saberes.

Sinceros agradecimentos às profissionais excelentes que participaram do desenvolvimento da revisão sistemática - Helana Ortiz Garcia, Tatiana da Silva Sempé, Raimunda Alyne Maciel Feitosa da Silva, Luana Giongo Pedrotti – que com muita solicitude e dedicação contribuíram.

Minha gratidão aos meus pais, Geane e Ricardo Curvello, que investiram na minha educação basilar para que eu alcançasse novos voos.

Agradeço imensamente com o mais profundo amor ao meu companheiro de vida Rinaldo Souto Olivera, que durante toda a minha trajetória acadêmica me impulsionou e apoiou sob todas as circunstâncias, sempre acreditando na realização dos nossos objetivos. Sem o qual eu não realizaria tal feito, a ele dedico este trabalho.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1. Gestação	15
2.2. Uso de medicamentos na gestação	17
2.3. Dipirona	19
2.4. Anomalias congênitas	21
3. JUSTIFICATIVA.....	25
4. OBJETIVO.....	26
5. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS.....	27
6. ARTIGO.....	35
ANEXO I – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020 Checklist.....	67
ANEXO II – Protocolo.....	69

ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	Anti-inflamatório não esteroidal
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CID-11	Classificação Internacional de Doenças - 11 ^a versão
COX	Enzima Ciclooxygenase
DALYS	Disability Adjusted Life Years
DUM	Data da Última Menstruação
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
g	Gramas
GBDDC	Global Birth Defects Description and Coding
GHS	<i>Globally Harmonized System</i>
hCG	Gonadotrofina Coriônica Humana
mg	Miligramas
mh	<i>Mesh Term</i>
MIP	Medicamento Isento de Prescrição
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ration</i>
PAISM	Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher
PLLR	<i>Pregnancy and Lactation Labeling Rule</i>
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RR	Risco Relativo
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
tw	<i>Text Word</i>

RESUMO

Introdução: A ocorrência de alterações no corpo materno durante a gestação pode gerar desconfortos, entre os quais a dor. Os analgésicos estão entre os medicamentos mais utilizados pelas gestantes, sendo relatado por até um terço das mulheres. Embora a dipirona esteja entre os medicamentos mais utilizados na América Latina, sua comercialização é proibida em países como Estados Unidos e Inglaterra, reduzindo a produção científica relacionada a este medicamento. **Objetivos:** Sintetizar evidências sobre a segurança do uso da dipirona por mulheres em qualquer trimestre da gestação, avaliando o risco de anomalias congênitas. **Métodos:** Bases de dados foram revisadas sistematicamente (MEDLINE/PubMed, EMBASE (Elsevier), Cochrane Library, CINAHL (EBSCO), Web of Science (Clarivate Analytics), Lilacs (BVS), SciELO, SCOPUS (Elsevier), OasisBR, OpenGray), até setembro de 2023, utilizando os termos dipirona e gestação. Foram incluídos estudos observacionais comparados que avaliaram a exposição pré-natal à dipirona e o desenvolvimento de qualquer tipo de anomalia congênita. A seleção dos estudos foi conduzida por dois revisores de forma independente e as discordâncias resolvidas por um terceiro revisor, utilizando o software *Rayyan*. O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado utilizando as ferramentas de avaliação *do Joanna Briggs Institute* para estudos observacionais. A síntese de dados foi apresentada de forma narrativa. **Resultados:** A pesquisa recuperou 2045 resultados; após o processo de triagem e elegibilidade, nove estudos foram incluídos na revisão. Os estudos incluídos foram publicados entre os anos 2000 e 2017, majoritariamente desenvolvidos na Hungria, sendo seis estudos de caso-controle e três estudos de coorte. Os tipos de anomalias congênitas avaliadas variaram entre os estudos, predominando anomalias congênitas não especificadas. Em um estudo de caso-controle foi verificada associação positiva entre exposição a dipirona e catarata congênita isolada quando comparado com controles [OR 2.97 IC95% (1.72 - 5.13)] e [OR 2.5 IC95% (1.5– 4.4)]. Em outro estudo, foi verificada associação positiva entre dipirona e anomalias congênitas não especificadas para um dos grupos controle avaliados [OR 1.3 IC95% (1.2; 1.5)]. Alto risco de viés foi identificado na totalidade dos estudos para o domínio que avalia a aferição do desfecho. Alto risco de viés foi identificado em 7 estudos para o domínio que avalia a

identificação de fatores de confusão. **Conclusão:** Considerando as limitações dos estudos incluídos na revisão e a escassez de dados, não há evidências suficientes para definir o risco de anomalias congênitas associadas ao uso da dipirona durante a gestação. **Registro:** O protocolo desta revisão foi publicado na plataforma PROSPERO sob o número CRD 42022333041.

Palavras chaves: Revisão sistemática, dipirona, gravidez, anomalias congênitas.

ABSTRACT

Background: The occurrence of changes in the maternal body during pregnancy can cause discomfort, including pain. Analgesics are among the medications most used by pregnant women, as reported by up to a third of them. Although dipyrone is among the most used medicines in Latin America, its commercialization is prohibited in countries such as the United States and England, reducing scientific data available related to this medicine. **Objectives:** To synthesize evidence on the safety of dipyrone use by women in any trimester of pregnancy, assessing the risk of congenital anomalies. **Methods:** Databases were systematically reviewed (MEDLINE/PubMed, EMBASE (Elsevier), Cochrane Library, CINAHL (EBSCO), Web of Science (Clarivate Analytics), Lilacs (VHL), SciELO, SCOPUS (Elsevier), OasisBR, OpenGray), until September 2023, using the terms dipyrone and gestation. Comparative observational studies that evaluated prenatal exposure to dipyrone and the development of any type of congenital anomaly were included. The selection of studies was conducted independently by two reviewers and disagreements were resolved by a third reviewer, using the Rayyan software. The risk of bias of included studies was assessed using the Joanna Briggs Institute assessment tools for observational studies. The data synthesis was presented in a narrative form. **Results:** The search retrieved 2045 results; after the screening and eligibility process, nine studies were included in the review. The studies included were published between 2000 and 2017, mostly developed in Hungary, with six case-control studies and three cohort studies. The types of congenital anomalies evaluated varied among studies, with unspecified congenital anomalies predominating. In one case-control study a positive association was found between exposure to dipyrone and isolated congenital cataract when compared with controls [OR 2.97 CI95% (1.72 - 5.13)] and [OR 2.5 CI95% (1.5– 4.4)]. In another study, a positive association was found between dipyrone and unspecified congenital anomalies for one of the control groups evaluated [OR 1.3 95% CI (1.2; 1.5)]. In other studies, no association was found between dipyrone and congenital anomalies. High risk of bias was identified in all studies for the domain that assesses outcome measurement. High risk of bias was identified in 7 studies for the domain assessing the identification of confounding factors. **Conclusion:** Considering the limitations of the studies included in the review

and the scarcity of data, there is insufficient evidence to define the risk of congenital anomalies associated with the use of dipyrone during pregnancy.

Registration: The protocol for this review was published on the PROSPERO platform under number CRD 42022333041.

Keywords: Systematic review, dipyrone, pregnancy, congenital anomalies.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “**USO DA DIPIRONA DURANTE A GESTAÇÃO E RISCO DE ANOMALIAS CONGENITAS: REVISÃO SISTEMÁTICA**”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 13 de dezembro de 2023.

O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos;
2. Artigo;
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

1. INTRODUÇÃO

A gestação é um fenômeno fisiológico com duração de aproximadamente 280 dias, correspondendo a 40 semanas. Durante este período ocorrem muitas alterações anatômicas e fisiológicas no corpo materno para proporcionar o desenvolvimento fetal e preparação para o parto¹.

A ocorrência destas alterações no corpo materno, principalmente devido às variações hormonais, pode gerar desconfortos, descritos com frequência na literatura, como enjoo, fadiga, azia, insônia e dor, entre outros. Estima-se que estes desconfortos levam cerca de 90% das mulheres a utilizar medicamentos pelo menos uma vez durante a gestação².

A necessidade por medicamentos pode advir de doenças pré-existentes ou desenvolvidas no decorrer da gestação³. As informações sobre a segurança do uso de medicamentos para gestantes ainda são escassas, mesmo com esforços internacionais para incluir gestantes em estudos clínicos e criação de banco de dados sobre exposição a medicamentos⁴. Alterações farmacocinéticas são esperadas durante a gestação e adicionando-se a semipermeabilidade da barreira placentária, os efeitos das substâncias utilizadas no período gestacional são esperados tanto sob o corpo materno quanto sob o feto⁵.

A dor está entre os desconfortos mais relatados pelas gestantes, aparecendo como uma das principais causas de atendimento nas emergências dos Estados Unidos da América e Alemanha^{6,7}, sendo a cefaleia uma das dores frequentes no período gestacional, possivelmente atrelada a flutuação hormonal⁸. Apesar da recomendação de que o uso de medicamentos seja utilizado apenas sob prescrição médica, a automedicação durante a gestação é uma prática comum, principalmente com medicamentos de venda livre^{9,10}.

A dipirona possui propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, antipiréticas e antiespasmódicas^{11,12}, e é classificada como medicamento isento de prescrição para venda no Brasil¹³. Entretanto, não aparece entre as opções de primeira escolha nas recomendações para tratamento da dor e sim o paracetamol para manejo de dores leves a moderadas em gestantes^{14,15}. Proibida em diversos países, como EUA, Canadá e Inglaterra¹⁶, principalmente por associação a alterações hematológicas

graves, é amplamente utilizada em países latinos¹⁷, em alguns países europeus e na Ásia.

Os dados sobre a segurança da dipirona durante a gestação e aleitamento materno são escassos, mas há reconhecimento das evidências de fetotoxicidade quando usado no terceiro trimestre, bem como a transferência da substância para o lactente¹⁸. No Brasil, a dipirona é classificada na categoria de risco C, em que estudos em animais revelaram riscos teratogênicos, mas estudos em humanos não estão disponíveis¹⁹.

As anomalias congênitas são anomalias estruturais ou funcionais que ocorrem durante o desenvolvimento fetal. Afetam cerca de 6% dos nascidos em todo mundo, de acordo com estimativa da OMS²⁰, e aproximadamente 24 mil recém-nascidos por ano no Brasil²¹. Os fatores de risco para anomalias congênitas incluem fatores genéticos, socioeconômicos e demográficos, além de fatores ambientais e outras causas não elucidadas²². Estima-se que 8 a 12% são causadas por fatores ambientais²³, as quais incluem uso de substâncias, sendo os medicamentos potenciais agentes teratogênicos^{24,25}.

O objetivo deste trabalho foi sumarizar as evidências disponíveis na literatura sobre a associação entre o uso da dipirona por mulheres gestantes e o risco de anomalia congênita através de uma revisão sistemática da literatura.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Gestação

A gestação é um fenômeno fisiológico resultante do processo da fecundação do óvulo pelo espermatozoide, momento conhecido como concepção, que ocorre na tuba uterina²⁶. O óvulo fecundado, agora chamado de zigoto, se divide através de mitoses enquanto se desloca e, em condições saudáveis, se implanta no endométrio (tecido de revestimento uterino). As mulheres podem engravidar em qualquer momento da idade fértil, determinada pelo início da ovulação até o início da menopausa (diminuição da função ovariana), que segundo Ministério da Saúde no Brasil (MS), corresponde a mulheres entre 10 e 49 anos²⁷. Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), considera-se mulheres em idade fértil aquelas que possuem entre 15 e 49 anos, correspondendo a quase 2 bilhões da população global no ano de 2022²⁸.

O diagnóstico padrão para gestação é a dosagem da fração beta do hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG) em amostra sanguínea; além de diagnóstico, este exame também possibilita estimar o período gestacional e realizar acompanhamento do desenvolvimento fetal²⁹. Há outras formas de diagnóstico, como o exame qualitativo de urina, que identifica a presença de hCG na amostra. Este tipo de exame é largamente disponível em farmácias e drogarias no Brasil, fornecendo o resultado rapidamente. Além desses, outros exames como ultrassonografia abdominal e exame pélvico bimanual também estão disponíveis.

A gestação pode ser classificada de acordo com 3 critérios principais²⁶:

1. Local de implantação do embrião:

Gravidez tópica: a implantação do embrião ocorre na cavidade uterina;

Gravidez ectópica: a implantação embrionária se dá fora do útero.

2. Número de embriões:

Gravidez única: apenas um embrião;

Gravidez múltipla (gemelar): presença de dois ou mais embriões.

3. Risco gestacional:

Gestação de risco habitual: é aquela na qual, após avaliação médica, não se identifica maiores riscos de complicações para mãe e/ou bebê;

Gestação de alto risco: é aquela na qual se identifica risco aumentado de morbidade ou mortalidade materna e/ou fetal antes ou depois do parto.

Existem diversos fatores que podem apresentar riscos para a progressão de uma gestação saudável. Apesar de esforços internacionais sem sucesso para criação de classificação a fim de diferenciar gestantes de alto risco, há conhecimento de fatores mais comuns na população em geral que podem ser agrupados da seguinte forma, segundo o MS: características individuais e condições sociodemográficas desfavoráveis; história reprodutiva anterior; condições clínicas preexistentes; exposição indevida ou acidental a fatores teratogênicos; doença obstétrica na gravidez atual; e intercorrências clínicas³⁰.

Considera-se que a gestação tem duração de 280 dias (40 semanas) a partir do primeiro dia da última menstruação (DUM). Durante este período ocorrem muitas alterações anatômicas e fisiológicas no corpo materno para proporcionar o desenvolvimento fetal e preparação para o parto¹. O período gestacional é dividido em três trimestres: o primeiro compreende de 0 a 13 semanas, o segundo de 14 a 26 semanas e o terceiro trimestre de compreende de 26 a 40 semanas. Durante o primeiro trimestre acontece o desenvolvimento dos órgãos e extremidades do embrião, correspondendo ao período de maior risco de interrupção espontânea. No segundo trimestre há desenvolvimento do sistema nervoso central, com início da movimentação fetal. No último trimestre, há um rápido desenvolvimento cerebral, com aumento das reservas de gordura e amadurecimento pulmonar³¹.

A ocorrência das alterações no corpo materno, principalmente às variações hormonais, pode gerar diversos desconfortos entre os quais está a dor. Dores na região lombar, pernas e abdômen podem ser comuns, aparecendo como uma das principais causas de atendimento nas emergências dos Estados Unidos da América e Alemanha^{6,7}, sendo a cefaleia uma das dores frequentes no período gestacional, possivelmente atrelada a flutuação hormonal, tendo os sintomas diminuídos ou desaparecidos no segundo e terceiro trimestre gestacional^{8,32}.

Outras comorbidades podem surgir durante a gestação e levar ao aumento do risco gestacional. A exemplo estão a diabetes e hipertensão, que podem ser condições preexistentes ou iniciarem ao longo da gestação, levando a desfechos importantes caso não sejam tratadas. Entre as comorbidades que aumentam o risco gestacional, estão também as infecções sexualmente transmissíveis, como sífilis e

HIV, que requerem a testagem durante o pré-natal e, em caso positivo, tratamento para que os efeitos sobre o feto sejam suprimidos^{30,33}.

Com a finalidade de reduzir a morbimortalidade materna e perinatal, a OMS lançou em 2015 a Estratégia Global para a Saúde das Mulheres, das Crianças e dos Adolescentes 2016-2030. A estratégia compreende recomendações que visam melhorar a qualidade do pré-natal, sendo o pré-natal um plano de cuidados essencial para prover cuidado, apoio e informação para a gestante³⁴. No Brasil, as gestantes têm acesso ao pré-natal através da Atenção Básica à Saúde, assegurado pelo Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher (PAISM), vinculado ao Ministério da Saúde³⁵.

2.2. Uso de medicamentos na gestação

As alterações ocorridas no corpo materno durante a gestação, sejam elas anatômicas ou fisiológicas, podem gerar desconfortos que se estima levar cerca de 90% das mulheres a utilizar medicamentos pelo menos uma vez durante a gestação^{2,36}. Além dos desconfortos, a necessidade por medicamentos pode advir de doenças pré-existentes ou desenvolvidas no decorrer da gestação, como diabetes e hipertensão, sendo as complicações mais comuns, com prevalência mundial acima de 15%^{37,38}.

As alterações, além de causar desconfortos, modificam a farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação) de substâncias utilizadas durante este período, e podem levar a desfechos além da gestação. Os efeitos não são esperados apenas no corpo materno, como também no feto, tendo em vista que a barreira placentária é semipermeável, impedindo a passagem apenas de substância lipofílicas e de alto peso moléculas⁵.

As informações sobre a segurança do uso de medicamentos para gestantes ainda são deficientes, mesmo com esforços internacionais para incluir gestantes em estudos clínicos e criação de banco de dados sobre exposição a medicamentos⁴. Em virtude das limitações éticas associadas à inclusão das gestantes em ensaios clínicos, os estudos disponíveis para esta população têm delineamento observacional, estando sujeitos a vieses e fatores de confusão. As informações dos estudos realizados em animais, por sua vez, possuem variabilidade interespecies. Dessa forma, a maioria

dos medicamentos é comercializada sem definição do perfil de segurança para gestantes⁵.

As duas maiores agências regulatórias de medicamentos do mundo, a Agência de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA) e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), estabelecem obrigatoriedade de informações específicas do produto sobre gravidez e lactação na bula, porém diferem em padrão e conteúdo. Os dados disponíveis são usados para fornecer aos profissionais de saúde e pacientes informações para auxiliar na tomada de decisões ponderando risco-benefício, incluindo dados não clínicos de reprodução animal, dados de toxicidade do desenvolvimento e dados humanos, se disponíveis³⁹.

Em 2014, o FDA revisou o conteúdo e formato das informações sobre o risco de medicamentos na gravidez e lactação, publicando “Pregnancy and Lactation Labeling Rule” (PLLR), na qual remove as categorias para gravidez – A, B, C, D e X e adiciona três subseções: gravidez, aleitamento e potencial reprodutivo de mulheres e homens⁴⁰. A PLLR não se aplica aos medicamentos isentos de prescrição médica (MIP). A regulação europeia de informações na bula se dá através da DIRETIVA 2001/83/CE de 2001⁴¹, em que exige a seção intitulada “Utilização em caso de gravidez e de lactação”. No Brasil, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N°60 de 2010 do MS¹⁹ mantém as categorias de risco na gravidez anteriormente desenvolvidas pelo FDA em bulas e rótulos de medicamentos.

De acordo com essa classificação, os medicamentos são categorizados em:

A: em estudos controlados em mulheres grávidas, o fármaco não demonstrou risco para o feto no primeiro trimestre de gravidez. Não há evidências de risco nos trimestres posteriores, sendo remota a possibilidade de dano fetal;

B: os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas;

C: não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas;

D: o fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto, os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como, por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existam outros fármacos mais seguros;

X: em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

O uso de medicamentos durante a gestação é recomendado apenas sob prescrição médica⁴², devendo ser ponderado os riscos potenciais impostos pela terapia *versus* os riscos da falta de terapia tanto para a mãe quanto para o feto. De acordo com estudo multinacional, 66,9% das mulheres declaram ter usado medicamentos isentos de prescrição⁴. Os analgésicos estão entre os medicamentos mais utilizados pelas gestantes, sendo relatado por até um terço das mulheres que utilizaram medicamentos durante cada um dos trimestres da gestação¹⁰. A dipirona não aparece entre as opções de primeira escolha nas recomendações^{14,15} para tratamento da dor e sim o paracetamol; apesar disso, alguns estudos referem seu uso por gestantes brasileiras, seja como princípio ativo único ou em associação^{43,44,45}.

2.3. Dipirona

A dipirona é um sal de sódio orgânico de antipirina, derivado pirazolônico, conhecido também como metamizol sódico⁴⁶. Está no mercado há quase um século, é uma pró-droga com metabólitos ativos com propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, antipiréticas e antiespasmódica^{11,12}. No Brasil a dipirona está na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, há mais de 20 anos, iniciando com a incorporação da forma farmacêutica injetável⁴⁷, posteriormente incorporando a solução oral e comprimido, disponibilizando assim o acesso a todas as formas farmacêuticas autorizadas de comercialização no país. As indicações para o uso de dipirona incluem dores agudas intensas ou crônicas e febre alta. A dose eficaz e máxima, para adultos, varia entre 500mg a 4g/dia^{12,18}.

A dipirona é inibidora da COX-1 e/ou COX-2, porém seus mecanismos de ação não são totalmente esclarecidos, sendo proposto ação alternativa sobre COX-3 e prostaglandinas E1 e E2^{12,48}. Seu comportamento como anti-inflamatório é não esteroideal (AINE), logo os eventos adversos para esta classe também podem ocorrer

com a dipirona. Além disso, soma-se sua atividade sobre as prostaglandinas, logo não pode ser excluída a possibilidade de fechamento prematuro do ducto arterial e de complicações perinatais devido ao prejuízo da agregação plaquetária da parturiente e do feto^{12,48}.

A dipirona foi sintetizada pela primeira vez em 1920 e lançada no ano de 1922, na Alemanha. Em 1997, teve sua comercialização banida pelo FDA por associação a alterações hematológicas potencialmente fatais, como agranulocitose. A associação do uso de dipirona e o risco de agranulocitose é alvo de muitos estudos, para quais limitações são relatadas⁴⁹. A agranulocitose é uma doença rara e grave, muitas vezes causada por medicamentos, com incidência estimada variando de até 1,1 caso/milhão de habitantes/ano entre as diferentes regiões brasileiras⁵⁰, entretanto, no cenário mundial a associação positiva entre a dipirona e incidência de agranulocitose considerada definida⁴⁹.

Há descrição na literatura de associação de dipirona com outros eventos adversos. Entre as alterações hematológicas graves estão a anemia aplástica^{49,51} e a anemia hemolítica^{51,52}. Outros eventos adversos citados são: problemas cardiovasculares^{52,53}, distúrbios gastrointestinais^{49,52,54}, problemas renais^{49,52}, reações cutâneas^{49,51,52}, reações alérgicas ou idiossincráticas, e anafilaxia^{49,51,52}, alterações neurológicas^{51,53,54}, diaforese^{51,52} e broncoespasmo^{49,52}.

Em relação aos eventos adversos relacionados ao uso durante a gestação, há relatos de casos sobre alteração no fechamento do ducto arterial^{48,55,56}, e alterações oncológicas como Leucemia Infantil^{57,58} e Tumor de Wilm's⁵⁹.

A dipirona é proibida em diversos países, como EUA, Canadá e Inglaterra¹⁶, mas amplamente utilizada em países latinos¹⁷ e em alguns países europeus e na Ásia, para controle da dor e febre. É comercializada com diferentes restrições, sem necessidade de receita (MIP) no Brasil, ou apenas por prescrição em países como Alemanha e Espanha. Para gestante e lactantes o uso deve levar em consideração que a dipirona atravessa a barreira placentária e seus metabólitos são excretados no leite materno^{12,52}.

A EMA, em 2018, elaborou um relatório de avaliação de produtos contendo dipirona¹⁸, reunindo evidências disponíveis sobre posologia e segurança do uso na gestação e aleitamento materno. Apesar dos dados escassos, concluíram que não há

evidência de efeitos teratogênicos ou embriotóxicos para o uso durante o 1º trimestre, mas reconhece evidências de fetotoxicidade quando usado no 3º trimestre, bem como desaconselha o uso durante o aleitamento materno devido a dados escassos dos efeitos da transferência da substância para o lactente. Finalmente, citam que o reduzido número de relatos de eventos adversos graves advindos do uso durante a gestação e lactação, sugere uma atual superestimação dos riscos por uma classificação excessivamente conservadora.

Nas bulas da dipirona comercializada no Brasil disponíveis para profissionais de saúde¹², regulamentada pela ANVISA, há descrição de que estudos realizados em animais não indicaram potencial teratogênico e que foi observada fetotoxicidade apenas com uso de doses elevadas que foram matematicamente tóxicas. Essa informação converge com a da EMA, informando que o uso no 2º semestre deve ser realizado avaliando o risco-benefício. Obstante, diverge sobre o uso no primeiro trimestre em que não recomenda. Com a escassez de informações da segurança de dipirona no terceiro trimestre, mas existência de relatos de eventos adversos convergentes ao comportamento dos AINEs, como interferência no fechamento do ducto arterial¹⁸, segue-se a recomendação de não uso neste período gestacional. Para o uso durante a lactação, adverte a suspensão do aleitamento por 48 horas após o uso.

Segundo a RDC N°60 de 2010¹⁹, a dipirona está classificada na categoria C (*não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.*). A RDC estabelece ainda o uso de frases de alerta para usuários: *“Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou cirurgião-dentista.”* e *“Durante o período de aleitamento materno ou doação de leite humano, só utilize medicamentos com o conhecimento do seu médico ou cirurgião-dentista, pois alguns medicamentos podem ser excretados no leite humano, causando reações indesejáveis no bebê.”*

2.4. Anomalias congênitas

Anomalias congênitas, distúrbios congênitos ou malformações congênitas, podem ser definidos como anomalias estruturais ou funcionais que ocorrem durante o desenvolvimento fetal. De modo geral, o termo congênito refere-se à existência do

nascimento ou anterior a ele²⁰. Teratogênese, por sua vez, é o termo utilizado para designar o desenvolvimento de um organismo com anomalias⁶⁰.

As anomalias consideradas estruturais ou morfológicas são relacionadas à problemas em estruturas anatômicas, já as classificadas como funcionais são relacionadas a alterações na função de determinada parte do corpo, levando a deficiências no desenvolvimento²¹. Compreendendo um grupo heterogêneo de distúrbios, as anomalias podem ainda ser classificadas em maiores ou menores: as malformações maiores seriam graves alterações anatômicas, estéticas e funcionais podendo levar à morte, enquanto as menores levam a fenótipos que se sobrepõem aos normais²³.

Na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-11)⁶¹, na sua 11ª revisão publicada em 2022 pela OMS, as anomalias do desenvolvimento são descritas no capítulo 20, excetuando-se erros inatos do metabolismo, classificadas de acordo com o local do corpo ou sistema corporal que foi afetado, subdivididas em:

- Anomalias estruturais do desenvolvimento que afetam principalmente um sistema do corpo;
- Múltiplas anomalias ou síndromes de desenvolvimento;
- Anomalias cromossômicas, excluindo mutações genéticas;
- Condições com distúrbios do desenvolvimento intelectual como característica clínica relevante;
- Outras anomalias de desenvolvimento especificadas;
- Anomalias de desenvolvimento, não especificadas.

As anomalias congênitas afetam cerca de 6% dos nascidos em todo mundo²², sendo de 2% a 3% consideradas anomalias maiores⁶², associadas como principal causa de morte no primeiro ano de idade, impactando a taxa de mortalidade infantil^{63,64}. No Brasil, aproximadamente 24 mil recém-nascidos são diagnosticados com alguma anomalia congênita por ano, segundo o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). Os números são subestimados, devido às estatísticas em geral não considerarem as interrupções gestacionais, natimortos e a variabilidade de diagnósticos^{21,22}.

As anomalias envolvem custos significativos, além dos custos financeiros relacionados aos cuidados de saúde, que geralmente incluem intervenções especiais⁶⁵, as limitações a longo prazo para as crianças e suas famílias, que podem ser incapacidades graves e/ou permanentes, estão fortemente relacionadas à privação social^{22,62}.

Cerca de 50% das anomalias congênitas são de causa desconhecida, não relacionadas a uma causa específica, atribuindo a ocorrência a uma complexa combinação de fatores, podendo acontecer em qualquer período gestacional⁶⁵. A maior suscetibilidade a agentes teratogênicos se dá no início do período da organogênese, referente ao primeiro trimestre gestacional, em que ocorre diferenciação das camadas germinativas, podendo afetar o desenvolvimento tecidual⁶⁶. A partir dos três primeiros meses, a suscetibilidade à teratogenicidade tende a defeitos do crescimento⁶⁷.

Os fatores de risco para anomalias congênitas incluem fatores genéticos, socioeconômicos e demográficos, além de fatores ambientais e outras causas não elucidadas²². Dentre as causas, estima-se que 20 a 25% envolvam genes e herança multifatorial, 15 a 25% ocorrem devido às alterações genéticas e 8 a 12% por fatores ambientais²³. Os fatores ambientais incluem a exposição materna à radiação, poluentes, agentes infecciosos (ex.: vírus da rubéola, HIV, Zika vírus, citomegalovírus, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*), substâncias químicas (como álcool, drogas ilícitas e medicamentos), deficiência nutricional, entre outros^{22,23}.

Segundo o Colegiado Americano de Obstetrícia e Ginecologia, agentes teratogênicos são substâncias que quando utilizadas durante a gestação podem causar anomalias congênitas⁶⁸. Considerando a escassez de informações sobre segurança do uso durante a gestação, os medicamentos são reconhecidos como potenciais teratogênicos^{24,25}. Contudo, alguns medicamentos já possuem riscos teratogênicos definidos, como o caso da talidomida, misoprostol e isotretinoína⁶⁹. Outros agentes teratogênicos já são bem conhecidos como bebidas alcoólicas, cigarros e drogas ilícitas^{64,70}.

As anomalias congênitas podem ser diagnosticadas durante a gestação ou após o nascimento do bebê, dependendo do tipo. Algumas podem ser diagnosticadas de forma inespecífica e até mesmo prevenidas por meio de triagem²⁰. O teste de triagem

é realizado para verificar se a gestante ou feto apresentam problemas, bem como pode auxiliar na tomada de decisões sobre determinados tratamentos apoiando a avaliação de risco-benefício^{24,71}. O exame de triagem da gestante inclui rastreamento em amostra sanguínea, ultrassom e histórico de saúde, podendo ser seguido por exames de diagnósticos específicos como amostragem de vilosidades coriônicas ou amniocentese. A triagem também ocorre no recém-nascido, por análises de amostras sanguíneas e checagem físicas²².

Acredita-se que cerca de 50% dos anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) perdidos a cada ano devido a distúrbios congênitos poderiam ser evitados com cirurgia imediata ou outro tratamento, evitando incapacidades graves e permanentes, como fissura labiopalatal, pé torto e hérnias²⁰.

Há iniciativas mundiais que reúnem programas com a finalidade de promover a vigilância, pesquisa e prevenção de anomalias congênitas⁷². A OMS estimula programas nacionais sobre anomalias congênitas²⁰, considerando que alguns distúrbios podem ser prevenidos com cuidados pré-natais e nutrição adequados, entre outros métodos já bem estabelecidos de cuidado, como a vacinação. Em 2019, foi disponibilizado um aplicativo para smartphones com informações sobre anomalias congênitas, como guia de exames diagnósticos, código internacional da doença e descrição, o *Global Birth Defects Description and Coding* (GBDDC). O objetivo foi ampliar o acesso a informações e contribuir com a experiência do desenvolvimento de uma ferramenta acessível. O aplicativo também compreende uma versão chamada “Vigilância”, ainda em período de teste, que permite aos profissionais notificarem anomalias congênitas, podendo ser vinculada aos programas de vigilâncias locais⁷³.

3. JUSTIFICATIVA

As anomalias congênitas envolvem custos significativos, além dos custos financeiros relacionados aos cuidados de saúde, que geralmente incluem intervenções especiais⁶⁵, e as limitações a longo prazo para as crianças e suas famílias, as quais estão fortemente relacionadas à privação social^{22,62}. Com prevalência mundial estimada em 6%²², são diagnosticados 24 mil nascidos por ano no Brasil²¹. As anomalias congênitas são a principal causa de morte no primeiro ano de idade, impactando a taxa de mortalidade infantil mundial^{63,64}.

Acredita-se que agentes ambientais sejam responsáveis por 8 a 12% dos casos de anomalias congênitas²³, incluindo medicamentos. Considerando a escassez de informações sobre segurança do uso durante a gestação, os medicamentos são reconhecidos como potenciais teratogênicos^{24,25}.

As alterações ocorridas no corpo materno, durante a gestação, sejam elas anatômicas ou fisiológicas, podem gerar desconfortos que se estima levar cerca de 90% das mulheres a utilizar medicamentos pelo menos uma vez durante a gestação². Os analgésicos estão entre os medicamentos mais utilizados pelas gestantes, sendo relatado por até um terço das mulheres que utilizaram medicamentos durante cada um dos estágios da gestação¹⁰.

A dipirona possui propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, antipiréticas e antiespasmódicas^{11,12}, amplamente utilizada em países latinos¹⁷, em alguns países europeus e na Ásia, mas proibida em diversos países, como EUA, Canadá e Inglaterra¹⁶.

De acordo com o relatório da EMA¹⁸, há um número reduzido de relatos de eventos adversos graves advindos do uso da dipirona durante a gestação e lactação, sugerindo uma atual superestimação dos riscos por uma classificação excessivamente conservadora.

Há revisões sistemáticas realizadas sobre a segurança da dipirona em um contexto geral^{53,74}, mas até o momento não foram localizadas revisões sistemáticas sobre os efeitos teratogênicos do uso da dipirona durante a gestação.

4. OBJETIVO

Avaliar se o uso de dipirona por mulheres gestantes aumenta o risco de anomalias congênitas por meio de revisão sistemática da literatura.

5. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ MSD. Artal-Mittelmark, R. Fisiologia da gestação - Ginecologia e obstetrícia - Manuais MSD edição para profissionais. 2022. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/ginecologia-e-obstetr%C3%ADcia/abordagem-%C3%A0-gestante-e-cuidados-pr%C3%A9-natais/fisiologia-da-gesta%C3%A7%C3%A3o>>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- ² Strauss, A.; Straub, J. Schmerzmittel. Schwangerschaft und unter der Geburt. Gynäkologe 38, 799–806 (2005). <https://doi.org/10.1007/s00129-005-1736-7>
- ³ Ayad, M.; Costantine, M. M. Epidemiology of Medications Use in Pregnancy. Seminars in perinatology, v. 39, n. 7, p. 508–511, nov. 2015.
- ⁴ Lupattelli, A. et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. BMJ Open, v. 4, n. 2, p. e004365, 1 fev. 2014.
- ⁵ Bernardes, A. T. M. Medicação durante a gravidez. masterThesis—[s.l.: s.n.]. <http://hdl.handle.net/10451/41855>
- ⁶ Vladutiu, C. J. et al. Emergency Care Utilization Among Pregnant Medicaid Recipients in North Carolina: An Analysis Using Linked Claims and Birth Records. Maternal and Child Health Journal, v. 23, n. 2, p. 265–276, 2019.
- ⁷ Thangarajah, F. et al. Emergency department use during pregnancy: a prospective observational study in a single center institution. Archives of Gynecology and Obstetrics, v. 297, n. 5, p. 1131–1135, maio 2018.
- ⁸ American Pregnancy Association. Headaches in Pregnancy. 2023. Disponível em: <<https://americanpregnancy.org/healthy-pregnancy/pregnancy-health-wellness/headaches-and-pregnancy/>>. Acesso em: 8 set. 2023.
- ⁹ Price, H. R.; Collier, A. C. Analgesics in Pregnancy: An Update on Use, Safety and Pharmacokinetic Changes in Drug Disposition. Current Pharmaceutical Design, v. 23, n. 40, p. 6098–6114, 2017.
- ¹⁰ Headley, J. et al. Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. European Journal of Clinical Pharmacology, v. 60, n. 5, p. 355–361, jul. 2004.
- ¹¹ National Library Of Medicine. Dipyron - MeSH - NCBI. 1991. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68004177>>. Acesso em: 14 ago. 2023.

- ¹² ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas - Bulário Eletrônico - Bulário Eletrônico - Resultado da Consulta de Bulário Eletrônico. 2022. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=DIPIRONA>>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- ¹³ Ministério da Saúde. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. INSTRUÇÃO NORMATIVA IN Nº 86, DE 12 DE MARÇO DE 2021 - DOU - Imprensa Nacional. DOU nº 51, 17 de março de 2021. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5600976/IN_86_2021_.pdf/b4c4c08e-3406-47a0-95d1-5f102e7ab934>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- ¹⁴ Shah, S. et al. Pain Management in Pregnancy: Multimodal Approaches. Pain Research and Treatment, v. 2015, p. 987483, 2015.
- ¹⁵ Sociedade Brasileira de Cefaléia (Brasil). RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO DA CRISE MIGRANOSA: CONSENSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALÉIA. Arq Neuropsiquiatr, Guarujá, v. 58(2-A), p. 371-389, 21 mar. 2000.
- ¹⁶ Drugs.com. Dipyrone (International database). 2023. Disponível em: <<https://www.drugs.com/international/dipyrone.html>>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- ¹⁷ Bonkowsky, J. L. et al. Metamizole use by Latino immigrants: a common and potentially harmful home remedy. Pediatrics, v. 109, n. 6, p. e98, jun. 2002.
- ¹⁸ European Medicines Agency. Metamizole Article-31 referral - CHMP assessment report. EMA/191666/2019. 20 de março de 2019. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metamizole-containing-medicinal-products>>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- ¹⁹ Ministério da Saúde. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO - RDC Nº 60, DE 17 DE DEZEMBRO DE 2010. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0060_17_12_2010.html>. Acesso em: 21 ago. 2023.
- ²⁰ World Health Organization. Home - Health topics - Congenital disorders - Overview. 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/health-topics/congenital-anomalies>>. Acesso em: 14 ago. 2023.

- ²¹ Ministério da Saúde. Assuntos - Saúde de A a Z – A - Anomalias Congênicas. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/anomalias-congenitas/anomalias-congenitas-1>>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- ²² World Health Organization. Home - Newsroom - Fact sheets - Detail - Congenital disorders. 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- ²³ Mendes, I. C. et al. Anomalias congênicas e suas principais causas evitáveis: uma revisão. Revista Médica de Minas Gerais, v. 28, n. 1, p. 1–6, 26 jun 2018.
- ²⁴ Global Birth Defects. Information for parents - Global Birth Defects. Disponível em: <<https://globalbirthdefects.tghn.org/resources-inventory/information-for-parents/>>. Acesso em: 09 set. 2023.
- ²⁵ Centers for Disease Control and Prevention. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities. Birth Defects Research and Tracking | CDC. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/research.html>>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- ²⁶ Ministério da Saúde. Assuntos - Saúde de A a Z – G – Gravidez. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/g/gravidez/gravidez>>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- ²⁷ Souza, A. M. G. de; Andrade, F. B. de. Qual o cenário da mortalidade de mulheres em idade reprodutiva no Brasil? DOI: 10.15343/0104-7809.202044421432. O Mundo da Saúde, v. 44, n. s/n, p. 421–432, 1 jul. 2020.
- ²⁸ World Health Organization. Women of reproductive age (15-49 years) population (thousands). 2022. Disponível em: <[https://platform.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/indicator-explorer-new/mca/women-of-reproductive-age-\(15-49-years\)-population-\(thousands\)](https://platform.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/indicator-explorer-new/mca/women-of-reproductive-age-(15-49-years)-population-(thousands))>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- ²⁹ American Pregnancy Association. Pregnancy Tests. 2023. Disponível em: <<https://americanpregnancy.org/healthy-pregnancy/are-you-pregnant/pregnancy-tests/>>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- ³⁰ Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Gestação de alto risco: manual técnico / Ministério da

Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. – 5. ed. – Brasília. Editora do Ministério da Saúde, 2010.

- ³¹ American Pregnancy Association. Baby Development Month By Month. 2023. Disponível em: <<https://americanpregnancy.org/healthy-pregnancy/week-by-week/baby-development-month-by-month/>>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- ³² Negro, A. et al. Headache and pregnancy: a systematic review. *The Journal of Headache and Pain*, v. 18, n. 1, p. 106, 19 out. 2017.
- ³³ MSD. ARTAL-MITTELMARK, R. Fatores de risco de complicações na gestação - Ginecologia e obstetrícia - Manuais MSD edição para profissionais. 2022. Disponível em: < <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/ginecologia-e-obstetr%C3%ADcia/abordagem-%C3%A0-gestante-e-cuidados-pr%C3%A9-natais/fisiologia-da-gesta%C3%A7%C3%A3o?query=FISIOLOGIA%20DA%20GESTA%C3%87%C3%83O> >. Acesso em: 09 set. 2023.
- ³⁴ World Health Organization. Maternal health – Overview. disponível em: <<https://www.who.int/health-topics/maternal-health>>. acesso em: 14 ago. 2023.
- ³⁵ Ministério da Saúde. Assistência integral à saúde da mulher: bases de ação programática. Ministério da Saúde/Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1984. 27 p. (Série B: Textos Básicos de Saúde,6)
- ³⁶ Mengue, S. S. et al. Uso de medicamentos por gestantes em seis cidades brasileiras. *Revista de Saúde Pública*, v. 35, p. 415–420, out. 2001.
- ³⁷ MSD. Friel, Lara A. Hipertensão na gestação - Ginecologia e obstetrícia - Manuais MSD edição para profissionais. 2022. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/ginecologia-e-obstetr%C3%ADcia/gesta%C3%A7%C3%A3o-complicada-por-doen%C3%A7as/hipertens%C3%A3o-na-gesta%C3%A7%C3%A3o>>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- ³⁸ Ministério da Educação. Diabetes Mellitus na Gestação. Serviço de Obstetrícia/Endocrinologia. Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sudeste/hugg-unirio/acesso-a-informacao/documentos->

- institucionais/ProtocoloClinicoDiabeteMellitusnaGestao.pdf> Acesso em: 14 ago. 2023.
- ³⁹ Kappel, D. et al. A Comparison of FDA and EMA Pregnancy and Lactation Labeling. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 113, n. 6, p. 1251–1257, 2023.
- ⁴⁰ Food and Drug Administration. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. Docket No. FDA-2006-N-0515 (formerly Docket No. 2006N-0467). FR Doc. 2014-28241 Filed 12/03/2014 at 8:45 am; Publication Date: 12/04/2014.
- ⁴¹ Conselho da União Europeia. Parlamento Europeu. Directiva 2001/83/CE. Que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*, L 311/67. 6 de novembro de 2001.
- ⁴² Black, E. et al. Medication Use and Pain Management in Pregnancy: A Critical Review. *Pain Practice*, v. 19, n. 8, p. 875–899, 2019.
- ⁴³ Costa, D. B.; Coelho, H. L. L.; Santos, D. B. dos. Utilização de medicamentos antes e durante a gestação: prevalência e fatores associados. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 33, p. e00126215, 9 mar. 2017.
- ⁴⁴ Mascarenhas, G. D. de M. Perfil de utilização de medicamentos sem prescrição médica por gestantes atendidas em hospital na cidade de Vitória da Conquista – BA. *Revista Saúde.com*, v. 11, n. 1, p. 20–28, 17 abr. 2015.
- ⁴⁵ 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, fev. 2020.
- ⁴⁶ National Library of Medicine. PUBCHEM. Dipyrone (Compound). Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/522325>>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- ⁴⁷ Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Gerência de Assistência Farmacêutica. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME - 2000*. Brasília: Ministério da Saúde, 2000.
- ⁴⁸ Weintraub, A.; Mankuta, D. Dipyrone-Induced Oligohydramnios and Ductus Arteriosus Restriction. *IMAJ | The Israel Medicine Association Journal, Case Communications*. v. Vol 8, n. Number 10, p. 22–723, out. 2006.

- ⁴⁹Hearn, L.; Derry, S.; Moore, R. A. Single dose dipyron (metamizole) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 4, 2016.
- ⁵⁰Hamerschlak, N. et al. Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America – The LATIN study. *São Paulo med. j*, p. 101–104, 2005.
- ⁵¹Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência. Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010. 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- ⁵²Merative Micromedex. DIPYRONE. USA, 2023. Disponível em: <<https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>>. Acesso em: 09 set. 2023.
- ⁵³Kötter, T. et al. Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, v. 10(4): e0122918. April 13, 2015.
- ⁵⁴Rees, J. et al. Single dose dipyron for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 1, 2001.
- ⁵⁵Coto, R. O. M. et al. A Administración de metamizol, insuficiencia renal y constricción intrauterina del conducto arterioso. Una asociación poco conocida. *Acta Pediátrica Española*, v. 69(10), p. 476-478, 2011.
- ⁵⁶Schiessl, B. et al. Prenatal Constriction of the Fetal Ductus Arteriosus - Related to Maternal Pain Medication? *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, v. 209, n. 2, p. 65–68, abr. 2005.
- ⁵⁷Pombo-de-Oliveira, M. S.; Koifman, S.; BRAZILIAN COLLABORATIVE STUDY GROUP OF INFANT ACUTE LEUKEMIA. Infant Acute Leukemia and Maternal Exposures during Pregnancy. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 15, n. 12, p. 2336–2341, 12 dez. 2006.
- ⁵⁸Couto, 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*, v. 24, n. 3, p. 245–252, 2015.
- ⁵⁹Sharpe, C. R.; FRANCO, E. L.; GROUP, T. B. W. T. S. Use of Dipyron during Pregnancy and Risk of Wilms' Tumor. *Epidemiology*, v. 7, n. 5, p. 533–535, 1996.

- ⁶⁰ National Library of Medicine. Teratogenesis. United States government, 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=Teratogenesis>>. Acesso em: 01 nov. 2023.
- ⁶¹ Organização Mundial da Saúde (OMS). Classificação Internacional de Doenças (CID-11), 11ª revisão. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 01/2023). Disponível em: <<https://icd.who.int/browse11/l-m/en>>. Acesso em: 09 set. 2023.
- ⁶² GOV.UK. UK Health Security Agency. The work we are doing on birth defects. Categories: Health Improvement, Martin Ward-Platt, posted on: 3 March 2018. Disponível em: <<https://ukhsa.blog.gov.uk/2018/03/03/the-work-we-are-doing-on-birth-defects/>>.
- ⁶³ Centers for Disease Control and Prevention. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities. Data & Statistics on Birth Defects | CDC. June 28, 2023. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/data.html>>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- ⁶⁴ Moges, N. et al. Congenital anomalies and risk factors in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatrics Open*, v. 7, n. 1, p. e002022, 1 jul. 2023.
- ⁶⁵ Centers for Disease Control and Prevention. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities. What are Birth Defects? | CDC. June 28, 2023. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/facts.html>>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- ⁶⁶ Desesso, J. M. 12.03 - Embryotoxicity: Anatomical, Physiological, and Functional. Em: MCQUEEN, C. A. (Ed.). *Comprehensive Toxicology (Second Edition)*. Oxford: Elsevier, 2010. p. 11–25.
- ⁶⁷ Newcastle Hospitals NHS Foundation Trust. Teratogenic Drugs - Women need to be aware of medications they are taking if they are planning a pregnancy | NHS. 25/03/2021. Disponível em: <<https://www.newcastle-hospitals.nhs.uk/services/clinical-genetics-service/information-for-healthcare-professionals/routine-referrals/preconception-counselling/teratogenic-drugs/>>. Acesso em: 14 ago. 2023.

- ⁶⁸ American College of Obstetricians and Gynecologists. Dictionary - Teratogens | ACOG. 2023. Disponível em: <<https://www.acog.org/womens-health/dictionary>>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- ⁶⁹ Shroukh, W. A.; Steinke, D. T.; Willis, S. C. Risk management of teratogenic medicines: A systematic review. *Birth Defects Research*, v. 112, n. 20, p. 1755–1786, 2020.
- ⁷⁰ Boston Children’s Hospital. Birth Defects and Congenital Anomalies - Overview. Disponível em: <<https://www.childrenshospital.org/conditions/birth-defects-and-congenital-anomalies>>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- ⁷¹ Centers for Disease Control and Prevention. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities. Birth Defects - Diagnosis of Birth Defects | CDC. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/diagnosis.html>>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- ⁷² International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research | ICBDSR. 2023. Disponível em: <<http://www.icbdsr.org/>>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- ⁷³ Dolk, H. et al. Global birth defects app: An innovative tool for describing and coding congenital anomalies at birth in low resource settings. *Birth Defects Research*, v. 113, n. 14, p. 1057–1073, 2021.
- ⁷⁴ Andrade, S. et al. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v. 41, n. 5, p. 459–477, 2016.

As páginas, de 35 à 66, suprimidas a seguir do texto original

6. ARTIGO referem-se ao artigo, produto desta dissertação, que se encontra em processo de publicação.

[Redacted text block]

ANEXO I – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020 Checklist



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist Item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist Item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

ANEXO II – Protocolo

Dipyron use during pregnancy and adverse perinatal outcomes.

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Review methods were amended after registration. Please see the revision notes and previous versions for detail.

Citation

Karine Curvello, Tatiane Dal Pizzol, Helana Garcia, Tatiana da Silva Sempé, Raimunda Alyne Maciel Feitosa da Silva. Dipyron use during pregnancy and adverse perinatal outcomes.. PROSPERO 2022 CRD42022333041 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022333041

Review question [1 change]

The use of dipyron during pregnancy increases the risk of congenital anomalies and other adverse perinatal outcomes?

Searches [1 change]

We will research the following databases: MEDLINE/PubMed, EMBASE (Elsevier), Cochrane Library, CINAHL (EBSCO), Web of Science, LILACS (BVS), SciELO, Scopus (Elsevier), OasisBR and OpenGray, CAPES thesis database. We will scan the reference lists of identified publications for additional studies. No restricting language or publication period will be applied. The principal descriptors that will be used include dipyron, pyrazolone, aminopyrine, and pregnancy.

Types of study to be included

We will include cross-sectional, case-control, and cohort studies.

Condition or domain being studied

Dipyron has analgesic, anti-inflammatory, and antipyretic properties, has been on the market for almost a century, banned in countries such as the USA and England, but widely used in Latin countries and several European countries for control of pain and fever. The European Medicines Agency (EMA) does not recommend use during the last gestational trimester and during breastfeeding. The Brazilian National Health Surveillance Agency (ANVISA), the regulatory body for the use of medicines in the Brazil, warns that there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks. Pain is a common condition for most pregnant women, either by pre-existing conditions or pregnancy. Pain management during pregnancy is complex because certain analgesics increase the risk of fetal and gestational adverse outcomes; however, self-medication during pregnancy is common, especially with over-the-counter medications.

Participants/population

Inclusion criteria: Pregnant woman in any trimester of gestation.

Intervention(s), exposure(s)

Use of dipyron during any trimester of gestation.

Comparator(s)/control

No medication or use of other analgesics or non-steroidal anti-inflammatory drugs by pregnant women.

Main outcome(s) [1 change]

The primary outcomes to be evaluated are congenital abnormalities and other pregnancy outcomes (stillbirth, spontaneous abortions, low birth weight, small gestational age, and prematurity).

Additional outcome(s) [1 change]

The secondary outcomes to be evaluated are adverse events in early childhood, including conditions or pathological processes between birth and twenty-four months of the liveborn.

Data extraction (selection and coding)

We will export the database search results to reference manager Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), and the duplicated studies will be excluded. The studies will be selected by applying the inclusion criteria, first by inspecting the titles and abstracts, posteriorly the complete text. The selection and extraction stages will be performed in duplicate by a pair of independent reviewers, and discordances resolved by a third reviewer.

We will extract the data to a spreadsheet previously tested. The following components will be extracted from each included study: identification of the study (title, authors, year of publication, country, financing and interest conflict), characteristics of included studies (study design, objective, setting, data collection methods), characterization of the study population (inclusion and exclusion criteria, sample number, age, sociodemographic data, comorbidities, polypharmacy), information about exposure (use indication, exposure period, pregnancy age, dose, interval and frequency), outcomes (definition, events numbers, measure scale) and other information required for effect size measurement. In the absence of data, the authors will be contacted.

Risk of bias (quality) assessment

Two reviewers will assess the risk of bias independently, and a third reviewer will resolve the discordances. We will assess the risk of bias using JBI's critical appraisal tools for studies non-randomized (<https://jbi.global/critical-appraisal-tools>).

Strategy for data synthesis

We will provide a narrative synthesis of the data. If possible, quantitative and meta-analytical analysis of the data will be conducted using the software Review Manager (RevMan 5). The 95% confidence interval will be considered. The random model effect will be applied. The χ^2 and I^2 test will be used to verify the heterogeneity of the studies. Funnel plots and Begg's test will be used to investigate the possibility of publication bias.

Analysis of subgroups or subsets

Not applicable.

Contact details for further information

Karine Curvello
karine.duarte.curvello@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS)
<http://www.ufrgs.br/ufrgs/inicial>

Review team members and their organisational affiliations [2 changes]

Ms Karine Curvello. UFRGS
Dr Tatiane Dal Pizzol. UFRGS
Helana Garcia. IFRS
Tatiana da Silva Sempé. UFRGS
Raimunda Alyne Maciel Feitosa da Silva. Hospital Moinhos de Vento

Type and method of review

Systematic review

Anticipated or actual start date

01 April 2022

Anticipated completion date [1 change]

16 September 2023

Funding sources/sponsors

None.

Conflicts of interest

None known

Language

English, Portuguese-Brazil

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Dipyrrone; Female; Humans; Pregnancy; Pregnancy Outcome

Date of registration in PROSPERO

26 May 2022

Date of first submission

16 May 2022

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Revision note

Added new reviewers and updated expected end date.

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

26 May 2022

26 May 2022

12 July 2023