



FACULDADE NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ – FACENE
NÚCLEO DE PESQUISA E EXTENSÃO ACADÊMICA – NUPEA
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

GÉSSICA CRISTINA DA FONSECA

USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS EM GESTANTES

MOSSORÓ-RN
2020

GÉSSICA CRISTINA DA FONSECA

USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS EM GESTANTES

Monografia apresentada no Curso de Bacharelado em Farmácia da Faculdade Nova Esperança de Mossoró (FACENE) como exigência para obtenção do título de Bacharela em Farmácia.

Orientador: Prof. Me. Danillo Alencar
Roseno

MOSSORÓ-RN
2020

Faculdade Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

F676u Fonseca, Gêssica Cristina da.

Uso de anti-inflamatorio não esteriodais em gestantes /
Gêssica Cristina da Fonseca. – Mossoró, 2020.
45 f. : il.

Orientador: Prof. Me. Danilo Alencar Roseno.
Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade Nova
Esperança de Mossoró.

1. Anti-inflamatório. 2. Gravidez. 3. Medicamentos. I.
Roseno, Danilo Alencar. II. Título.

CDU 618.2:615.2

USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS EM GESTANTES

Monografia apresentada pela aluna Gêssica Cristina da Fonseca, do Curso de Bacharelato em Farmácia, da Faculdade Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN), conforme apresentado a Banca Examinadora constituída pelos professores:

Data da defesa: 02 de Dezembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Danillo Alencar Roseno.

Prof. Me. Danillo Alencar Roseno
ORIENTADOR

Cândida Maria Soares de Mendonça

Profa. Ma. Cândida Maria Soares de Mendonça
EXAMINADOR

Patrícia Araújo Pedrosa do Vale.

Prof. Esp. Patrícia Araújo Pedrosa do Vale
EXAMINADORA

MOSSORÓ/RN
2020

“O que é escrito sem esforço em geral é lido sem prazer”.

Samuel Johnson

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, segundo a minha mãe e a minha avó que me ajudaram durante todo meu curso, ajudando a realizar meu sonho de me formar no ensino superior.

Aos patrões Eriberto Torres e Alaor Pessoa que foram minhas inspirações pra seguir no curso de farmácia.

Aos meus amigos de turma que foram meus presentes durante todo o curso com momentos divertidos e de muito aprendizado na troca de conhecimento.

Aos professores que me ajudaram na construção de um futuro profissional satisfeito com a carreira escolhida.

RESUMO

A gestação é uma fase com muitas alterações fisiológicas e psicológicas da mulher, logo necessita-se cuidado quanto à (auto)medicação. O presente estudo objetivou discutir o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) em gestantes, destacando os possíveis riscos e benefícios, baseado na literatura dedicada a temática. Para tanto, escolheu-se como metodologia de pesquisa a Revisão Integrativa da Literatura. Os dados foram coletados nas bases de dados eletrônicas: Biblioteca Virtual Scientific Electronic Libray Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Biblioteca Nacional de Medicina (Pubmed). Quanto aos procedimentos de coleta, foram selecionadas artigos científicos encontradas em âmbito nacional; redigidos ou traduzidos para Língua Portuguesa; e, publicados entre 2016 à 2020. Quanto ao procedimento de busca, foi usada a terminologia em saúde consultada nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os Decs selecionados foram: Anti-inflamatórios, Gravidez e Medicamentos. Os resultados encontrados na literatura demonstram que os AINEs são contraindicados para gestantes, pois oferecem risco à saúde da gestante e do feto, dentre os quais destacam-se sangramentos, hemorragias, malformações e aborto, logo, a sua prescrição deve ser cuidadosamente avaliada e o uso monitorado. Quando for estritamente necessário, o uso deve ser feito nas menores doses eficazes, com curta duração de tratamento, ser monitorado os efeitos adversos e estar atento às interações medicamentosas. Conclui-se, assim, a relevância da participação farmacêutico juntamente à equipe que presta assistência de pré-natal, para atuação em farmacovigilância na promoção da saúde da gestante e na prevenção de complicações para a mãe e o feto.

Palavras-chave: Anti-inflamatórios. Gravidez. Medicamentos.

ABSTRACT

Pregnancy is a phase with many physiological and psychological changes in women, so care is needed regarding (self) medication. The present study aimed to discuss the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in pregnant women, highlighting the possible risks and benefits, based on the literature dedicated to the theme. To this end, the Integrative Literature Review was chosen as the research methodology. The data were collected in the electronic databases: Virtual Scientific Electronic Library Libray Online (SCIELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and National Library of Medicine (Pubmed). As for the collection procedures, scientific articles found nationwide were selected; written or translated into Portuguese; and, published between 2016 and 2020. Regarding the search procedure, the health terminology consulted in the Health Sciences Descriptors (DECS) was used. The selected Decs were: Anti-inflammatories, Pregnancy and Medicines. The results found in the literature demonstrate that NSAIDs are contraindicated for pregnant women, as they pose a risk to the health of the pregnant woman and the fetus, among which bleeding, hemorrhages, malformations and abortion stand out; therefore, their prescription must be carefully evaluated and the monitored use. When strictly necessary, use should be made in the lowest effective doses, with a short duration of treatment, monitor adverse effects and be aware of drug interactions. It is concluded, therefore, the relevance of the pharmaceutical participation together with the team that provides prenatal care, for acting in pharmacovigilance in promoting the health of the pregnant woman and in preventing complications for the mother and the fetus.

Keywords: Anti-inflammatories. Pregnancy. Medicines.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Esquema do processo inflamatório e a inibição da COX.	18
Figura 2 - Detalhamento da composição da amostra de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.	29

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação do risco do uso de medicamentos durante a gestação de acordo com a categorização por letras.....	25
Quadro 2 - Comparação entre o antigo sistema de categorização do FDA por letras e o atual.....	26
Quadro 3 - Evidências científicas encontradas nos estudos da revisão integrativa.	31

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1 AUTOMEDICAÇÃO E SUA JUSTIFICATIVA	12
2.3 FARMACOLOGIA DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS.....	17
2.4 SITUAÇÕES CLÍNICAS E O USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS.....	21
2.5 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS E AUTOMEDICAÇÃO: RISCOS GESTACIONAIS E FETAIS.....	23
3 METODOLOGIA	28
4 RESULTADOS	30
5 DISCUSSÃO	33
5.1 GESTAÇÃO X AUTOMEDICAÇÃO.....	33
5.2 GESTAÇÃO X MEDICAMENTOS.....	34
5.3 GESTAÇÃO X AINES	35
6 CONCLUSÕES	38
REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos são utilizados pela sociedade como instrumentos para obtenção de saúde e qualidade de vida. Tem se observado um crescimento da utilização destes, podendo inferir que o alto consumo se deve a diversos fatores, os quais pode-se destacar o aumento da expectativa de vida da população; o aumento de doenças crônicas; o surgimento de novas e velhas doenças transmissíveis; o aumento da prevalência dos transtornos de humor; doenças resultantes da degradação do meio ambiente, da poluição ambiental e das mudanças climáticas; os crescentes investimentos financeiros por parte do governo brasileiro para garantir o acesso integral aos serviços de saúde (OPAS, 2012).

Estes riscos são ainda maiores durante a gestação, uma vez que alguns medicamentos, devido a fatores relacionados as propriedades físico-químicas dos fármacos e a própria condição fisiológica da mulher em período gestacional, como as características pertencentes à placenta e à farmacocinética, conseguem atravessar a barreira placentária e atingir a corrente sanguínea do feto, sujeitando-o aos seus efeitos farmacológicos (BARALDO; HAYAKAWA, 2016).

Baraldo e Hayakawa (2016) afirmam que a preocupação com o uso de medicamentos por gestantes só ganhou mais importância nas décadas de 1950 e 1960, quando nasceram no mundo cerca de 10 mil bebês apresentando focomelia e outras alterações congênitas, associadas à utilização de talidomida pelas mães durante o período gestacional. Esse acontecimento teve importante repercussão internacional constituindo-se um alerta sobre a segurança na utilização de novos fármacos, apontando para a importância de normas mais rigorosas em estudos clínicos antes da liberação de medicamentos para o consumo e a necessidade de ações de farmacovigilância.

No que concerne ao uso de anti-inflamatório não esteroidais (AINEs) para pacientes durante a gravidez, geralmente não são recomendáveis em sua maioria. Isto acontece, pois, o seu uso está comumente associado à vasoconstrição do ducto arterioso fetal, hipertensão arterial pulmonar e inibição da agregação placentária, além de anormalidades na hemostasia (PINHEIRO; WANNMACHER, 2020).

A classe farmacológica dos AINEs consiste numa das principais classes usadas mundialmente. Um motivo relevante é o fato de possuir capacidade tanto anti-inflamatória quanto analgésica e antitérmica. Os AINES inibem a síntese de prostaglandinas (PGs), que são originadas do ácido araquidônico (AA) através da inibição das enzimas ciclooxigenases (COX1 e COX2). Mesmo o AA não se convertendo em PGs, a inibição da síntese destas pode gerar diferentes efeitos colaterais, pois são responsáveis por inúmeras funções em diversos sistemas do organismo (SILVA et al., 2014).

A escassez de dados na literatura farmacológica brasileira relativos aos efeitos destes medicamentos durante a gestação e suas implicações para a gestante e para feto justifica a importância desta pesquisa. Explica-se ainda a escolha por essa temática, atentando para a importância que esta possui para a sociedade em geral e de modo mais específico para mulheres em fase de gestação, a necessidade de informações acerca dos riscos da automedicação, principalmente de AINEs e, estarem atentas às recomendações e prescrições médicas.

Ademais, este estudo possui assertiva relevância para área farmacêutica. No âmbito acadêmico, contribuindo para a ampliação e atualização da literatura brasileira dedicada a temática, assim como também colaborando para a formação profissional do farmacêutico. No ambiente profissional, tendo em conta que a conduta do farmacêutico pode ser determinante na orientação à gestantes quanto aos riscos e efeitos negativos da utilização de AINEs, sendo assim um agente ímpar na prevenção e promoção da saúde e do uso racional de medicamentos nas gestantes.

Considerou-se duas hipóteses: (i) o uso de AINEs no período gestacional proporciona riscos para a gestante e para o feto, especialmente quando feito de modo indiscriminado, ou seja, por meio de automedicação, e, (ii) quando estritamente necessária a utilização de AINEs por gestantes, este deve ser feito sob prescrição e acompanhamento do médico e do farmacêutico.

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo principal discutir o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) em gestantes, destacando os possíveis riscos e benefícios, baseado na literatura dedicada a temática. Ademais, objetiva-se ainda, de modo específico: (i) identificar as principais situações clínicas para o uso de AINEs pelas gestantes; (ii) conhecer os principais AINEs utilizados pelas mulheres em idade gestacional; e, (iii) reconhecer os riscos ou reações adversas que AINEs podem provocar nas mulheres e no feto no período da gestação.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 AUTOMEDICAÇÃO E SUA JUSTIFICATIVA

Definida pela OMS (1998), a automedicação é a seleção e o uso de medicamentos sem prescrição ou supervisão de um profissional habilitado como, médico ou dentista. Arrais et al. (2016) reconhece a automedicação como sendo um fenômeno mundial, cuja prevalência difere em função da população estudada, do método e do período recordatório utilizado. Com base em diversos estudos ao redor do mundo os autores apontam que a prevalência de uso de medicamentos por automedicação na população em geral foi na Alemanha de 27,7%; em Portugal 26,2%; na Espanha 12,7%; em Cuba 7,3%; em Atenas-Grécia 23,4%; na região da Catalunha-Espanha 34,0% entre os homens e 25,0% entre as mulheres; e em Puducherry-Índia, foi igual a 11,9%.

Arrais et al. (2016) apontam ainda que no Brasil, existem poucos estudos de base populacional que traçam o padrão de consumo de medicamentos da população brasileira como um todo. No entanto, com base nas investigações realizadas, o estudo realizado pelos autores supracitados chegou a concluir que a prevalência da automedicação no Brasil foi de 16,1%, sendo maior na região Nordeste, com 23,8%. Ademais, constataram que a automedicação está comumente mais associada a pessoas do sexo feminino; com faixas etárias entre 10-19 anos, 20-29 anos, 40-59 anos e 60 anos ou mais; situadas na região Norte, Nordeste ou Centro-Oeste; e, que tenham uma ou duas ou mais doenças crônicas. Outrossim, apontou que grande parte dos medicamentos usados por automedicação são classificados como isentos de prescrição (65,5%).

A disponibilidade em farmácias e em pontos econômicos, fora da rede farmacêutica, de diferentes classes de analgésicos que não possui obrigatoriedade de prescrição médica são vastas, possibilitando a automedicação (BEYENE; ATASHSOKHAN, 2018). E, isso foi possível devido ao crescimento da indústria farmacêutica, acompanhada de propagandas favoráveis aos medicamentos alternativos para o alívio dos sintomas e cura de doenças (RODRIGUES et al., 2018).

Nunes et al. (2019, p. 4) apresentam uma orientação para os centros farmacêuticos quando diz que:

Ao verificar o elevado consumo de medicamentos, associado à automedicação, identifica-se a necessidade da inserção de um profissional farmacêutico nas farmácias comerciais, pois esse deve promover o uso racional de medicamentos prescritos e não prescritos, tendo como objetivo informar ao usuário o modo de usar o medicamento, a via e os horários de administração, a duração do tratamento, as reações adversas, as interações, etc. O uso racional de medicamentos é essencial para evitar gastos desnecessários, e garantir melhor qualidade de vida a esses indivíduos.

Kedouk (2019) afirma, ainda, que a maioria das pessoas possuem uma espécie de “farmácia” em casa, desde os remédios medicinais até os sem prescrições médicas, os sem tarja, ou possivelmente, até os que possuem as tarjas. Podendo esses serem adquiridos com as mesmas receitas, sem novas orientações.

A prática da automedicação não se limita somente ao indivíduo, mas também está ligada aos sistemas e técnicas simbólicas, conjuntos de saberes, representações e práticas colocadas pelos indivíduos, família para responder os problemas de saúde e mal-estar antes de se recorrer aos profissionais e serviços de saúde (HUATE, 2017).

A automedicação constitui um interesse por revelar comportamentos de uma determinada população diante de seus problemas de saúde, incluindo a utilização dos serviços médicos dessa população, em seu contexto sociocultural (HUATE, 2017).

Dessa forma, a automedicação possui diversas justificativas. Dentre elas pode-se destacar: manutenção e preservação do status social ou posição social dos indivíduos; adoecimento de forma sistemática e da inconsistência das receitas oferecidas nas unidades sanitárias; dificuldade de acesso aos serviços de saúde; inflexibilidade no atendimento; falta de atenção e comunicação por parte dos profissionais de saúde nas unidades sanitárias; as longas filas nos sistemas de saúde; familiaridade com o medicamento, farmácias, mercados e feiras; experiências positivas anteriores; função simbólica que os medicamentos exercem sobre a população (HUATE, 2017);

Propaganda irresponsável, em sua maioria, e em grande quantidade e a facilidade de acesso a medicamentos em farmácias, drogarias e supermercados; classificação de alguns medicamentos de venda livre; questões culturais, nível de escolaridade e classe social, que permite a este público fazer uso dos seus conhecimentos para praticarem o autocuidado (automedicação) em saúde; insatisfação da população com a qualidade do atendimento na rede pública de saúde;

falta de orientações de como usar o medicamento, ou seja, não há qualidade na assistência prestada (EDOVIRGENS, 2018).

A reação adversa a medicamentos (RAMs) trata-se de acontecimentos nocivos e não intencionais que surgem devido ao uso de determinado medicamento perante as doses indicadas usualmente para diagnóstico, profilaxia e o tratamento de uma patologia. Os efeitos que acontecem após a utilização de doses maiores que as habituais intencionalmente ou acidentalmente não são consideradas RAMs (SILVA, 2016).

Segundo Pinheiro e Pepe (2011) apud Silva (2016, p. 26), “as RAMs são consideradas como problema de saúde pública em todo o mundo, sendo responsáveis por hospitalizações, prolongamento do tempo de permanência hospitalar e também de mortes”.

Essas podem ser classificadas como leve, moderada, grave e letal. Respectivamente, as primeiras não necessitam antídotos ou tratamento específico, e não é preciso a suspensão dos medicamentos. Já as segundas exigem alterações da terapêutica medicamentosa, como a suspensão do medicamento utilizado, podendo prorrogar a hospitalização e exigir um tratamento especial. As terceiras demandam a suspensão da administração do tratamento com medicamento específico da reação adversa, bem como, levar a hospitalização ou aumento do tempo de internação do paciente. Por fim, as letais podem resultar no óbito do paciente (SILVA, 2016).

A classificação de RAM mais aceita atualmente foi proposta por Rawlins e Thompson, e são divididas em A ou previsíveis e B ou imprevisíveis:

As reações tipo A são resultados do efeito ou ação farmacológica de um medicamento utilizado em dose terapêutica habitual. São comuns e podem acontecer em qualquer pessoa, são habitualmente dependentes da dose administrada e embora ocorram altas repercussões e incidências na comunidade, a sua letalidade é baixa. Nela são englobadas reações produzidas por interações medicamentosas, superdosagem, entre outras. São tratadas mediante ajustes das doses ou substituição do medicamento. As reações tipo B são inesperadas, tendo em vista as propriedades farmacológicas do medicamento utilizado. São observadas somente depois da comercialização dos medicamentos, podem acontecer apenas em indivíduos susceptíveis e são incomuns. Nela são englobadas reações produzidas por intolerância, hipersensibilidade, entre outras. São tratadas através da suspensão do medicamento (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2006 apud SILVA, 2016, p. 27).

Ademais, a classificação das RAMs tem sido ampliada de forma gradativa, inserindo outras tipologias como o C (reações dependentes de dose e tempo), D (reações tardias), E (síndrome de retirada) e tipo F (reações que produzem falhas terapêuticas) (SILVA, 2016).

Uma das graves consequências da automedicação é a intoxicação. A intoxicação foi lavrada como um problema social, a partir da potencialização da industrialização, no qual os medicamentos foram compreendidos como um instrumento que cura, mas que também pode adoecer e levar um indivíduo a óbito (FEUSER, 2013). Dentre os agentes causadores de intoxicação no Brasil, os fármacos estão em primeiro lugar, seguido dos venenos para insetos e roedores, drogas, produtos de limpeza, agrotóxicos e alimentos estragados (CORRÊA et al, 2013).

Nesse sentido, alguns fatores importantes caracterizam a manutenção dos elevados índices de intoxicações medicamentosas no Brasil. A existência de uma política nacional de medicamentos frágil é um deles, definida por formas diferenciadas de resistência à utilização racional de produtos da indústria farmacêutica, como, por exemplo, presença de uma variedade enorme de medicamentos de eficácia e segurança duvidosas e iniciativas ausentes para a formação de profissionais da área de saúde preparados para orientar de modo adequado sobre uso dos medicamentos (SILVA, 2016).

Ademais, pode-se destacar outros problemas comuns ligados a automedicação, como, os gastos com medicamentos, o retardo do diagnóstico e na terapêutica, alergias, o aumento da resistência bacteriana aos antibióticos e hemorragia cerebral por causa da combinação de um anticoagulante e analgésico (EDOVIRGENS, 2018).

Além disso, Edovirgens (2018) lembra que um fator muito preocupante que pode acabar acontecendo é o retardo do diagnóstico, assim como da possibilidade da cura de doenças, contribuindo para manter a cadeia de transmissão dessas doenças.

Desse modo, a automedicação é uma das principais causas de internação, tanto mundialmente quanto no Brasil. Segundo dados do Ministério da Saúde (2015), cerca de 60 mil casos de internação registrados em cinco anos no Brasil são devido à automedicação. Em alguns países de primeiro mundo como os Estados Unidos, o uso indevido de medicamentos é a terceira causa de internações e a quinta causa de mortes.

2.2 A GESTAÇÃO

A gravidez é processo fisiológico e natural da mulher, marcado por modificações hormonais, metabólicas e físicas, que inicia desde a fecundação do óvulo pelo espermatozoide, passando pela nidação até período do nascimento. O natural, é que esse período ocorra normalmente durante 40 semanas que equivalem a nove meses (CAMBOIM, 2017). O autor continua afirmando que,

[...] esse período o organismo materno passa por várias transformações que vem a ser modificações anatômicas, fisiológicas e bioquímicas que podem ocasionar em alguns momentos desequilíbrio funcional na gestante, favorecendo desta forma o surgimento de algumas patologias. Por ocorrer esse desequilíbrio fisiológico ou mesmo pela falta de hábitos saudáveis, esta encontra-se em estado de vulnerabilidade, podendo desencadear alterações nos parâmetros laboratoriais (CAMBOIM, 2017, p. 248).

Assim, a gestação é uma fase da vida da mulher com grandes alterações corpóreas, acarretando consequências orgânicas e psicológicas. De tal maneira, os estudos sobre medicamentos na gestação ganhou grande importância com as lamentáveis ocorrências verificadas pelo efeito da talidomida, que foi responsável por produzir anomalias em fetos (CAMBOIM, 2017).

Em consonância com Santos et al. (2018), até onde se sabe o uso de medicamentos na gestação representa, em meio os dias atuais, um desafio para a medicina, visto que grande parte dos fármacos atravessa a barreira placentária e a maioria deles não foi testada clinicamente em gestantes, o que pode vir a ocasionar diversos problemas congênitos para o feto.

Em adição, estudos clínicos com gestantes envolve aspectos éticos que dificultam a inclusão destes nos ensaios clínicos que confirmam a segurança da maiorias dos medicamentos lançados no mercado para este público alvo. Nesse ponto de vista, a farmacovigilância tem investigado e avaliado os efeitos decorrentes do uso agudo e crônico dos medicamentos.

Isto tem permitido, não somente a determinação do impacto dos defeitos congênitos na população mundial, mas também a elaboração de estratégias para reduzir a incidência de malformações congênitas, possivelmente, causadas por medicamentos. Pelos riscos potenciais ao feto em desenvolvimento, uma vez que a maioria dos fármacos administrados tem a capacidade de atravessar a placenta e expor o

feto em desenvolvimento a seus efeitos farmacológicos e/ou teratogênicos, o uso dessas substâncias na gestação merece essa especial atenção, devendo ser, por princípio, evitada. Os efeitos sobre o feto dependem do fármaco ou substância, da paciente, da época de exposição durante a gestação, da frequência e da dose total, resultando potencialmente em aspectos teratogênicos ou com consequências farmacológicas e toxicológicas diversas (SANTOS et al., 2018, p. 50).

Portanto, o forte crescimento da indústria farmacêutica se ocupou de dar aos medicamentos um lugar de destaque para a cura das doenças e alívio de sintomas. Todavia, a utilização sem limites de medicamentos ocasiona resultados negativos para a mãe e para o feto, aumento de efeitos colaterais e reações adversas, por vezes gravíssimas (SANTOS et al., 2018).

2.3 FARMACOLOGIA DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS

Os processos inflamatórios e a busca para sanar esses incômodos são recorrentes do dia a dia de diferentes sociedades. E, as inflamações comuns, como as que acompanham as viroses e que não há um comprometimento sistêmico podem ser tratadas com repouso, gelo e alimentação saudável (EBRAHIMI et al., 2017).

Além disso, o aumento da disponibilidade, assim como a facilitação ao acesso de medicamentos de tarja vermelha – que não necessitam de retenção do receituário – e aos Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP) resultam no alto índice de automedicação e, conseqüentemente nos danos causados pelo uso irracional.

Nessa perspectiva, Nunes et al. (2019, p. 2) acrescentam que,

a reação inflamatória está presente em quase todas as lesões produzidas no organismo humano, entre traumas, lesões térmicas, infecções, isquemia, reações imunitárias a agentes externos e processos auto-ímmunes acompanham-se, em maior ou menor grau, de reações inflamatórias. Os anti-inflamatórios são indicados quando o desconforto advindo das manifestações inflamatórias (dor, edema, limitação funcional) supera o benefício da regeneração tecidual determinado pela reação inflamatória.

Classificados pela OMS como analgésicos de 1º grau, os AINEs são analgésicos simples, com “ampla variedade de aplicações clínicas” (SYLVESTER, 2019, p.1). A OMS possui uma escala de dor, que classifica em degraus (e de forma crescente para os mais fortes), os medicamentos analgésicos, que são usados para

o tratamento de dores agudas e crônicas. Em 2º grau são os opióides fracos e o 3º grau são os opióides mais fortes, como a morfina (SYLVESTER, 2019). A Figura 01, conforme pode ser observada a seguir, exemplifica como acontece o processo inflamatório e a inibição da COX.

Figura 1 - Esquema do processo inflamatório e a inibição da COX.



Fonte: Baseado em Conejo (2016).

Os AINEs, ainda segundo Sylvester (2019), são usados para condição inflamatória, doenças crônicas das articulações, dores musculoesquelética, cefaleia, dores menstruais e dores de dente. Tendo as ações de inibição através da enzima ciclo-oxigenase (COX), tendo como consequências a redução da produção de endoperoxidasas cíclicas. Sandoval, Fernandes e Silva (2017, p. 167) mostram que o uso do AINEs não é recente. Segundo os autores,

[...] a história dos AINEs já é conhecida há muito tempo. Os povos antigos do Egito já faziam o uso do mirtilo e a casca de salgueiro para o tratamento da dor reumática, assim como estava descrito no papiro de Ebers, sendo considerado um dos mais antigos textos médicos

descritos sobre o uso de soluções de plantas no tratamento da dor e inflamação.

Essas ações do AINEs podem ocasionar efeitos colaterais, que são mais comuns no sistema respiratório, cardiovascular, hematológico, renal e risco de sangramento gastrointestinal; também “há um risco teórico de que os AINEs, em particular os inibidores de COX-2, causem redução da taxa de cicatrização óssea e aumento da incidência de não-consolidação de fraturas” (SYLVESTER, 2019, p. 4). Devendo-se, assim, esses fatores serem considerados pelos profissionais da saúde, antes de prescrever os AINEs (SILVA; DUARTE; RAIMUNDO, 2016).

Oliveira et al. (2019) discutem evidências clínicas e experimentais sobre os inibidores da COX-2. Afirmam que os compostos inibidores da COX-2, tem uma menor proporção de efeito adversos se comparados com os efeitos colaterais dos inibidores COX-1. Contudo, os autores ressaltam que não há uma seletividade absoluta entre os COXs. Se doses altas de AINEs forem ingeridas, independente do seletivo (COX-1 ou COX-2), haverá riscos altos de efeitos colaterais.

Com isso, Sylvester (2019, p. 2), complementa e explica que,

[...] a maioria dos AINEs são administrados oralmente, com as exceções do cetorolaco e do parecoxibe (administração intravenosa), e do diclofenaco (administração oral, intravenosa e retal). São ácidos orgânicos fracos e, por isso, absorvidos rapidamente no estômago e intestino delgado. O estômago tem pH mais baixo que o intestino delgado e, portanto, mais medicamento está na forma não-ionizada mais absorvível; contudo, a principal fonte de absorção é o intestino delgado, devido à sua grande área superficial. Os AINEs têm alta biodisponibilidade devido a um limitado metabolismo hepático de primeira passagem. São moléculas altamente ligadas a proteínas e, como resultado, podem deslocar outras medicações ligadas a proteínas, levando a concentrações mais altas de medicamento livre e maior risco de eventos adversos (p. ex.: deslocamento de varfarina da albumina, levando a maior risco de sangramento). A biotransformação é, em grande parte, hepática, com metabólitos excretados na urina.

Nessa perspectiva, Silva, Duarte e Raimundo (2016) apontam que os AINEs são os medicamentos mais procurados na indústria farmacêutica por suas funções analgésicas e anti-inflamatórias. Então, é comum o direcionamento populacional para as drogarias para sanar dores musculares, torcicolo ou qualquer tipo de inflamação.

Segundo Melgaço et al. (2010) o principal mecanismo de ação dos AINEs é a inibição das ciclooxigenases, que impede a síntese de prostaglandinas. Com essa

inibição os AINEs provocam vários efeitos colaterais, a saber: impedem o efeito vasodilatador das prostaglandinas, resultando em vasoconstrição renal e redução na taxa de filtração glomerular, além da possibilidade de evoluir para necrose tubular aguda; impedem o efeito inibitório das prostaglandinas sobre os linfócitos T, possibilitando a ativação dessas células, por conseguinte liberação de citocinas pró-inflamatórias; deslocam o ácido araquidônico para a via das lipoxigenases, alargando a síntese de leucotrienos pró-inflamatórios; a lipoxigenase induz um crescimento da permeabilidade capilar, podendo contribuir para a proteinúria, por alterar a barreira de filtração glomerular.

Os efeitos dos inibidores seletivos da COX-2 sobre a função renal ainda não foram completamente esclarecidos, e os riscos de usá-los cronicamente ainda não estão bem estabelecidos. Um estudo realizado por Vogt et al.¹⁷, com pacientes que apresentavam aproximadamente 4,4g/24h devido à glomerulopatias, mostrou que o uso de rofecoxib 50mg levou a um aumento reversível da creatinina sérica, devido a uma redução da taxa de filtração glomerular. O declínio da função renal teve como efeito imediato uma redução da pressão glomerular e, conseqüentemente, da proteinúria. Entretanto, o efeito anti-proteinúrico não foi acompanhado pelo efeito anti-hipertensivo; pelo contrário, houve um aumento na retenção de sódio e água nesses pacientes, levando ao aumento na pressão arterial sistêmica e ao surgimento de edema (MELGAÇO et al., 2010, p. 384).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2016) orienta que os pacientes que tomam os AINEs frequentemente com receita médica, não troque o medicamento até novas orientações clínicas, e para o uso sem prescrição médica é necessário ler a bula e as orientações contidas no próprio medicamento.

No período perioperatório, para causar o mínimo de efeitos colaterais, na ingestão dos AINEs os profissionais da saúde receitam em um período mais curto possível, dentro da necessidade específica dos tratamentos. Para as mulheres grávidas, os AINEs podem ter a função de analgésica pós-parto cesariana. Porém, é contraindicado durante o pré-natal, pois impulsiona o aborto e o parto prematuro, e também, pacientes pré-eclâmpsia, piorando o sistema renal e o risco de sangramento (SYLVESTER, 2019).

Nas cirurgias de alto risco de sangramento, ou já ocorrendo o sangramento, a decisão de aplicar os AINEs é feita analisando a particularidade dos casos pela equipe cirúrgica. Já os pacientes em casos de riscos e idosos, se a necessidade for, por exemplo, uma vasodilatação renal, o uso dos AINEs pode levar a uma insuficiência

renal aguda. Já no processo de anestesia regional, não há nenhuma contraindicação para os AINEs (SYLVESTER, 2019; OLIVEIRA, *et. al.*, 2019).

Considerando os riscos desses analgésicos, Oliveira et al. (2019, p. 3) abordam que,

[...] os Estados Unidos, respondem por mais de 70 milhões de prescrições e mais de 30 bilhões de comprimidos de venda livre comercializados anualmente. No Brasil, diferentes estudos de utilização de medicamentos situam os AINE entre os mais utilizados pela população, mas estudos específicos sobre a utilização destes fármacos, bem como sobre os fatores relacionados a este uso, são raros ou mesmo inexistentes.

Os autores supramencionados apresentam estudos epidemiológicos que apontam que os principais consumidores dos AINEs são os jovens na faixa de 17 anos, que podem ser correlacionados com fatores sociodemográficos, aos hábitos de vida, à história de morbidades e ao uso concomitante de outros medicamentos independentemente associados ao uso de AINEs (OLIVEIRA et al., 2019).

2.4 SITUAÇÕES CLÍNICAS E O USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS

Para falar de situações clínicas e o uso de anti-inflamatórios é importante primeiro entender que a inflamação é, antes de tudo, um processo benéfico para o organismo, que compensa quebra de homeostasia e repõe normalidade tissular. A inflamação é um processo de defesa e reparação do organismo, logo, só deve ser combatido quando as manifestações clínicas agudas são intensas e desconfortáveis, isto é, tumor, calor, rubor e dor, e se o processo adquire maior repercussão sistêmica e caráter subagudo ou crônico, com manifestações sintomáticas incapacitantes e danos tissulares cumulativos, como deformidades e perdas funcionais (PINHEIRO; WANNMACHER, 2020). Desse modo, em uma perspectiva farmacológica,

[...] deve haver cautela no tratamento da inflamação. Processos inflamatórios localizados e autolimitados merecem apenas medidas não medicamentosas sintomáticas (gelo, repouso, imobilização) ou analgésicos não opioides. Quando há comprometimento sistêmico, o tratamento pode incluir anti-inflamatórios não esteroides e esteroides e outras classes farmacológicas com especificidade contra elementos do processo inflamatório. No vasto agramentário de fármacos com ação no processo inflamatório, existe a classe de anti-inflamatórios não esteroides (AINE) composta por grupos quimicamente

heterogêneos, mas que compartilham propriedades analgésica, antitérmica, anti-inflamatória e antitrombótica. Esses agentes têm apenas efeito sintomático nas doenças ou processos inflamatórios em que estão indicados (PINHEIRO; WANNMACHER, 2020, p. 1).

Desse modo, tendo em vista as propriedades analgésica, antitérmica, anti-inflamatória e antitrombótica, é comum que as pessoas procurem esses tipos de fármacos quando estão com dor de cabeça, febre ou pequenas inflamações.

Wannmacher e Passos (2010) apontam outro fator contribuinte para o consumo de anti-inflamatórios, o de que no Brasil, vários AINEs são facilmente encontrados nas farmácias. Inclusive Naproxeno, Ibuprofeno e Cetoprofeno, que constam da lista de Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP) de 2003 – apesar de serem agentes com diferentes potenciais de toxicidade –favorecendo a automedicação, até mesmo diante de situações clínicas desnecessárias.

Por conseguinte, Pinheiro e Wannmacher (2020, p. 2) comentam que os AINEs,

[...] ao inibirem a síntese de prostaglandinas e tromboxano mediante a inativação das enzimas ciclooxigenases constitutiva (COX-1) e induzível (COX-2), são úteis no manejo de manifestações sintomáticas musculoesqueléticas em pacientes com artrite reumatoide, polimiosite, lúpus eritema-toso sistêmico, esclerose sistêmica progressiva, poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, espondilite anquilosante e entesopatias. Demonstram eficácia em serosites lúpicas (pleurite e pericardite). São também usados como adjuvantes no tratamento da gota aguda e em osteoartrose, artroplastia e fibrose cística.

Wannmacher e Passos (2010) reforçam que os AINEs não são recomendados para dores leves e moderadas em geral, na crença de que tenham efeito superior ao de analgésicos sem efeito anti-inflamatório. Ademais, não são indicados na maneira injetável para tratamento de dores intensas (como a pós-operatória), o que é motivado pelo medo da utilização de analgésicos opióides. Além disso, não devem ser usados em situações em que a reação inflamatória não deva ser inibida, como traumas e infecções, ou seja, em muitas condições, o tratamento deve ser direcionado de modo particular à gênese do problema, por exemplo, antimicrobianos em infecções.

Destarte, no que concerne à gestantes, os AINEs não são aconselhados. No entanto, quando estritamente necessários, ácido acetilsalicílico em baixas doses é provavelmente o mais seguro, uma vez que não se associa a efeitos teratogênicos em humanos. Contudo, um fator é extremamente relevante, deve-se suspender o uso

antes do tempo previsto para o parto com o intuito de evitar complicações como trabalho de parto prolongado, aumento de hemorragia pós-parto e fechamento intrauterino prematuro do ducto arterioso (WANNMACHER; PASSOS, 2010).

2.5 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS E AUTOMEDICAÇÃO: RISCOS GESTACIONAIS E FETAIS

A princípio, é bom ter em mente que o uso de AINEs por gestantes não é recomendado, porém pode existir uma necessidade que submeta a gestante ao seu uso. Para tanto, algumas noções devem ser consideradas. Durante o primeiro e o segundo trimestres da gravidez o uso de AINEs não é recomendado por ser um período mais delicado e determinante da gestação. Quando definitivamente necessário, emprega-se o fármaco com maior experiência de uso, na menor dose e pelo menor tempo possível. Ibuprofeno é o fármaco preferível na gravidez, porém seu uso é *off-label*, haja vista que a ausência de investigação não permite aos fabricantes arrolá-lo como seguro no início da gravidez (PINHEIRO; WANNMACHER, 2020).

Adverte-se que é estritamente contraindicado após 30 semanas de gestação pelo risco de fechamento prematuro do ducto arterial e diminuição do líquido amniótico. Este fenômeno é um evento raro em decorrência do uso de AINEs antes da 29ª semana, é aumentado em 50 à 70% na 34ª semana, atingindo a 100% a partir da 36ª semana de gravidez. Após 30 semanas, se o uso de AINEs se fizer necessário, deve-se monitorar circulação fetal e líquido amniótico por ultrassonografia, de uma à duas vezes por semana (PINHEIRO; WANNMACHER, 2020).

Santos et al. (2020), em um estudo realizado com gestantes de alto risco sobre o consumo de medicamentos, apontam que os AINEs foram os medicamentos mais citados. Em uma pesquisa com 330 gestantes, verificaram que 94,3% faziam uso de algum AINE, destas, 46,9% pela automedicação e não tinham conhecimento dos riscos ao uso sem orientação médica.

Os AINEs podem afetar a fertilidade e aumentar o risco de aborto. A utilização é considerada razoavelmente segura no segundo trimestre, mas tem sido associado à criptorquidismo fetal (a ausência do testículo no seu lugar habitual, a bolsa escrotal). No terceiro trimestre são comumente evitados por causa de riscos fetais significativos, como lesão renal, oligoâmnios, constrição do ducto arterioso (com potencial para

hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido), enterocolite necrosante e hemorragia intracraniana (SANTOS et al. 2020).

Além disso, em concentrações maiores e dentro de uma estreita faixa de dosagem de sensibilidade dentro do primeiro trimestre de gestação, o ibuprofeno causa distúrbios endócrinos diretos nos testículos fetais e alteração da biologia das células germinativas (SANTOS et al., 2020). Conforme estes mesmos autores, o uso de AINEs na gestação está associado a:

[...] a causa de efeitos adversos embriofetais e neonatais, dependendo do tipo de agente, da dose e duração da terapia, do período de gestação e do tempo decorrido entre a administração do AINE e o parto. Estes efeitos derivam dos mecanismos de ação dos AINEs (principalmente inibição da atividade prostanoide) e das alterações fisiológicas na farmacocinética da droga durante a gravidez. Além disso, efeitos adversos fetais e neonatais que afetam o cérebro, rim, pulmão, esqueleto, trato gastrointestinal e sistema cardiovascular também foram encontrados na literatura após a exposição pré-natal aos corticoides. Seu uso é considerado adequado, se os benefícios maternos superarem os potenciais riscos fetais, com a menor dose efetiva e pelo menor tempo possível (SANTOS et al., 2020, p. 3092).

De acordo, com o Ministério da Saúde a maioria dos dados sobre riscos do uso de AINEs antes da 30ª semana de gravidez foram obtidos de estudos observacionais e devem ser interpretados com cautela. Em síntese, os AINEs só devem ser indicados para doenças inflamatórias com repercussão sistêmica caracterizada por manifestações sintomáticas incapacitantes e danos tissulares cumulativos, como deformidades e perdas funcionais. E por fim, esses fármacos não são recomendados para gestantes. Sendo mandatório o uso, nas menores doses, a curta duração de tratamento, o monitoramento de efeitos adversos, bem como a atenção às interações medicamentosas, que é um cuidados imprescindível (PINHEIRO; WANNMACHER, 2020).

De acordo com o Boletim do Instituto para Práticas Seguras no Uso de medicamentos (2019), no que concerne ao uso seguro de medicamentos na gestação, a maneira de classificar os riscos do uso de medicamentos durante a gravidez tem evoluído bastante. Mas lembra que uma das classificações mais conhecidas no mundo, é a categorização do FDA (*US Food and Drug Administration*), empregada desde 1979, que organiza por letras os medicamentos em cinco categorias (A, B, C, D e X), conforme está descrito no Quadro 01 logo abaixo.

Quadro 1 - Classificação do risco do uso de medicamentos durante a gestação de acordo com a categorização por letras.

CATEGORIA	CARACTERÍSTICAS DA SEGURANÇA DO MEDICAMENTO
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 ameacem a vida, e para os quais não existem outros fármacos mais seguros.
X	Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de que o risco para o feto é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

Fonte: Anvisa (2010); Burkey e Holmes (2013); Brucker e King (2010).

Com objetivo de corrigir problemas, o FDA atualizou essa classificação, demarcando informações mais completas que induzam os profissionais de saúde a realizarem avaliações mais criteriosas antes de promover sua utilização na gestação.

De acordo com o Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (2019, p. 5), o FDA também passou a fazer outras exigências, como:

[...] a especificação e a atualização de informações constantes em bula, não somente sobre o risco de malformação fetal, mas também sobre os impactos durante o parto (ex.: risco de complicações durante o parto; prolongamento do tempo de trabalho de parto) e no nascimento (ex.: risco de baixo peso ao nascer; risco de morte neonatal; impacto no crescimento e desenvolvimento da criança). Dessa forma, além da contraindicação de medicamentos da antiga categoria X de risco na gestação, atualmente, recomenda-se evitar o uso de medicamentos que possuem risco fetal potencial, mesmo que baseado em menor nível de evidência, sendo importante que os profissionais de saúde mantenham-se atualizados quanto à segurança do uso de medicamentos durante a gestação. Adicionalmente, deve-se implementar medidas que permitam a padronização de protocolos e avaliação multiprofissional da indicação terapêutica de medicamentos antes de sua prescrição e uso para gestantes.

O Quadro 02, exposto em seguida, faz um comparativo das características entre o antigo sistema de categorização do FDA por letras e o atual.

Quadro 2 - Comparação entre o antigo sistema de categorização do FDA por letras e o atual.

CARACTERÍSTICAS DA CATEGORIZAÇÃO POR LETRAS	CARACTERÍSTICAS DA NOVA CATEGORIZAÇÃO DO FDA
Classificação por letras (A, B, C, D, X), ordenando os medicamentos em relação ao risco potencial.	<ul style="list-style-type: none"> • Informações descritivas mais detalhadas sobre o perfil de segurança do medicamento durante a gestação que requerem análise mais crítica dos profissionais de saúde.
Considerações focadas nos riscos de teratogenicidade dos fármacos no primeiro trimestre da gestação.	<ul style="list-style-type: none"> • Abrange todo o período da gestação, trabalho de parto, parto e também orientações para mulheres e homens com potencial reprodutivo. • Considera efeitos de teratogenicidade e também efeitos adversos fetais, descrevendo detalhadamente o dano potencial na bula, sua frequência e gravidade. • Descreve os riscos fetais de não tratar a doença.
Informações frequentemente baseadas nos estudos realizados em animais; poucos dados do uso em humanos.	<ul style="list-style-type: none"> • Indústrias deverão atualizar a informação das bulas com informações de estudos em humanos e dados internos sobre o uso do medicamento durante a gestação (ex.: registro de exposição durante a gestação*). • Será detalhado se o perfil de segurança foi determinado com base em estudo com animais, humanos ou ambos.

Fonte: Anvisa (2010); Burkey e Holmes (2013); Brucker e King (2010).

Os anti-inflamatórios mais procurados nas redes farmacêuticas são os AINEs, por possuir as ações terapêuticas. Com esse resultado, “qualquer tipo de inflamação, dor muscular, torcicolo é motivo para que a pessoa se dirija a uma drogaria em busca de um anti-inflamatório” (SILVA et al., 2016, p. 3). Com isso, um problema crônico consiste na desigualdade social, pois, a maioria das pessoas que adquirem esses medicamentos sem orientação médica, não possuem acesso básico a saúde, tendo como opção a indicações de amigos e familiares (EBRAHIMI et al., 2017).

Medicamentos adquiridos com frequência como é o caso do paracetamol, Ibuprofeno, dipirona, omeprazol, diclofenaco sódico, e os antibióticos, oferecem garantias sobre seus efeitos positivos para o objetivo da sua ingestão. Mas, as consequências negativas geradas com a ingestão desses medicamentos considerados tão populares não são esperadas (KEDOUK, 2019).

O paracetamol, por exemplo, que é usado para o alívio de dor e baixar a temperatura do corpo, mas seu uso diário, pode não ser suportado pelo fígado. Já a

dipirona não precisa ser doses diárias para que cause a diminuição dos glóbulos brancos e vermelhos no sangue. Além das reações alérgicas que podem surgir, mesmo o sujeito já tendo hábito de ingerir essa medicação (KEDOUK, 2019).

Quanto ao uso de Ibuprofeno, estudos enfatizam que esse aumento em 31% as chances de uma parada cardíaca. E, “diclofenaco é o mais perigoso e seu consumo deveria ser evitado, já que há outros fármacos com efeitos similares mais seguros” (MEDIAVILLA, 2017).

Na Espanha, o uso do Ibuprofeno foi limitado pela Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde (AEMPS). Não é recomendado ingerir mais de 2.400 miligramas por dia para pacientes com doença cardiovascular grave, isto é, que possuem insuficiência cardíaca, cardiopatia isquêmica, doença arterial periférica ou cerebrovascular (MEDIAVILLA, 2017).

3 METODOLOGIA

Ao considerar a crescente quantidade e a complexidade de informações na área da saúde, tornou-se imprescindível o desenvolvimento de metodologias de pesquisa científicas capazes de demarcar etapas metodológicas mais concisas e possibilitar aos profissionais da área uma melhor aplicabilidade das evidências constatadas nos estudos.

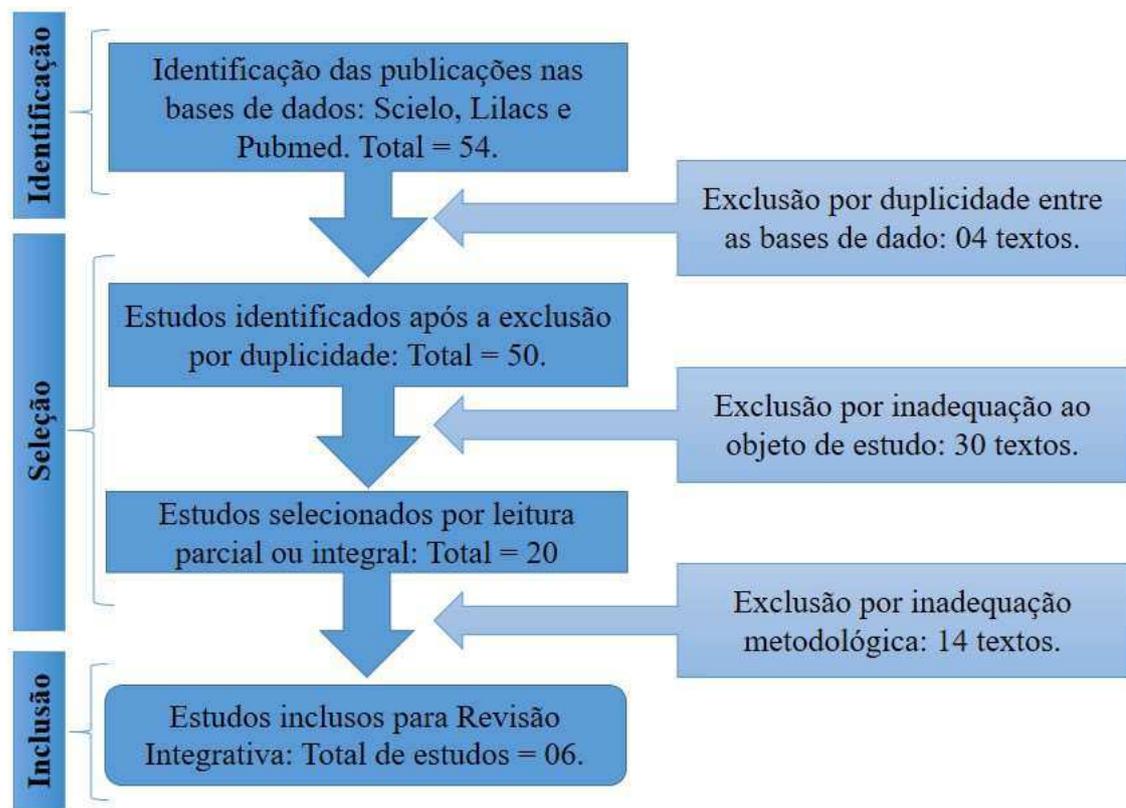
Assim sendo, este estudo foi desenvolvido através de uma pesquisa do tipo Revisão Integrativa da Literatura. Nessa perspectiva, a revisão integrativa surge como uma metodologia de pesquisa que possibilita a síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos de caráter significativo na prática. Tal método se constitui basicamente de um instrumento da Prática Baseada em Evidências (PBE), que caracteriza-se por uma abordagem voltada ao cuidado clínico e ao ensino fundamentado no conhecimento e na qualidade da evidência. Abrange a definição do problema clínico, a identificação das informações necessárias, a condução da busca de estudos na literatura e sua avaliação crítica, a identificação da aplicabilidade dos dados oriundos das publicações, bem como a determinação de sua utilização para o paciente (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Considerando o exposto, a busca foi desenvolvida em meio digital, em bases de dados eletrônicas, por meio da coleta de textos científicos. São elas: a Biblioteca Virtual Scientific Eletronic Libray Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Biblioteca Nacional de Medicina (Pubmed).

A amostra deste estudo foi composto com base na população de evidências científicas sobre a temática em estudo. No qual se adotou para sua composição os critérios de inclusão: evidências científicas encontradas em âmbito nacional nas bases de dados eletrônicas supramencionadas; artigos publicados em revistas científicas, monografias e trabalhos de conclusão de curso, dissertações e teses; redigidos em Língua Portuguesa ou traduzidos para esta; com período de publicação entre os anos de 2016 à 2020. Adotou-se, também, como critérios de exclusão: textos desatualizados ou incompletos; com informações de referência essenciais incompletas; redigidos em língua inglesa ou sem tradução para o português; inadequados a temática e objeto de estudo; e, textos duplicados.

A metodologia empregada neste estudo para a seleção dos textos e respectiva inclusão está melhor sintetizada e organizada na Figura 02. Conforme pode ser observado abaixo.

Figura 2 - Detalhamento da composição da amostra de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.



Fonte: Autoria própria.

No que se refere ao modo de busca, empregou-se a terminologia em saúde consultada nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), cujos descritores foram: Anti-inflamatórios, Gravidez e Medicamentos. A busca foi realizada utilizando três descritores isoladamente

4 RESULTADOS

O Quadro 03, apresentado logo a seguir, faz uma caracterização dos resultados dos estudos que compõe esta revisão integrativa. Para isso, cada estudo recebeu uma numeração, que vai do 01 (um) ao 06 (seis). Ademais, é mostrado o(s) nome(s) do(s) autor(es), o título do estudo, o seu objetivo principal, bem como os principais evidências científicas que constam neste estudo, isto é, seus principais resultados e conclusões sobre a temática em questão, o uso de AINEs em gestantes.

Quadro 3 - Evidências científicas encontradas nos estudos da revisão integrativa.

Nº	Autor(es) e Ano de publicação	Título do estudo	Objetivo do estudo	Participantes da pesquisa	Principais achados dos estudos e/ou conclusões
01	Baraldo e Hayakawa (2016).	Automedicação entre gestantes assistidas em serviço público de saúde no município de Floresta, Paraná.	Investigar a prática da automedicação entre gestantes atendidas no Sistema Único de Saúde (SUS) no município de Floresta/Paraná/Brasil.	Amostra com 28 gestantes.	100% das gestantes participantes afirmam ter feito uso de medicamentos durante o período gestacional. Também afirmaram ter utilizado medicamentos sem prescrição médica durante a gravidez, caracterizando assim, a automedicação no decorrer do período gestacional. Destas, 67,8% fizeram uso de AINEs.
02	Justina et al. (2018).	Avaliação de prescrições medicamentosas para gestantes da Amazônia Legal	Avaliar a prescrição de medicamentos para gestantes da Amazônia Legal, durante o pré-natal.	Amostra de 159 prontuários de gestantes usuárias do SUS	Os resultados apontaram que 53,3% das grávidas iniciaram as consultas do pré-natal no primeiro trimestre gestacional e 55,5% dos medicamentos prescritos foram no segundo trimestre gestacional. As classes mais prescritas, destacam-se: preparações antianêmicas (52,9%), vitaminas (12,5%), analgésicos (10,6%), antibacterianos (7,2%), antifúngicos (5,3%), antiácidos (2,9%), anti-inflamatórios e antirreumáticos (2,4%) e corticosteroides (1,9%). Foram avaliados as categorias de risco dos medicamentos na gestação, segundo a FDA: classe D com ibuprofeno (4,3%).
03	Marques e Falcão (2017).	Cefaleias na gravidez: um caso clínico	Relatar um caso de uma grávida com cefaleias e o tratamento empregado.	Amostra de um estudo de caso com uma gestante com cefaleias.	Segundo achados do estudo, para a dor leve ou moderada e de início lento, o paracetamol, AINEs e opióides poderão ser tomados, com moderação, no início da gravidez. O uso de AINEs está contraindicado no 3º trimestre devido à constrição ou eventual encerramento do canal arterial fetal ou ente-rocolite necrosante. Embora o paracetamol possa ser menos eficaz do que AINEs ou triptanos, no tratamento da enxaqueca é considerado um medicamento “seguro” na gravidez (categoria de risco B).

04	Tacon et al. (2020).	Efeitos do uso dos anti-inflamatórios não esteroides na prevalência de malformações estruturais fetais.	Avaliar o uso dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) na prevalência de malformações congênitas (MC) estruturais.	Amostra de 282 gestantes.	Das 282 gestantes avaliadas, 28,72% relataram uso de anti-inflamatórios durante a gravidez, sendo 75,1% do grupo caso e 25,9% do grupo controle. Entre os anti-inflamatórios, os mais utilizados foram nimesulida (17,38%), diclofenaco (10,99%) e ibuprofeno (3,19%). 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%) vs controle (0%). 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 (30,30%).
05	Silva et al. (2020b).	Prevalência de automedicação e características de acesso a anti-inflamatórios em adultos no município de Navegantes, Santa Catarina.	Investigar a prevalência de automedicação de anti-inflamatórios e seu acesso na população adulta do município de Navegantes, Santa Catarina.	Amostra de 1.120 gestantes.	A prevalência de uso de anti-inflamatórios sem receita médica/odontológica foi de 14,8%, caracterizando a prática de automedicação. Os anti-inflamatórios mais automedicados foram o composto paracetamol + carisoprodol + diclofenaco de sódio + cafeína (39,7%), seguido de nimesulida (16,2%), diclofenaco de sódio (15,6%) e meloxicam (9,6%). Com relação ao acesso e uso de medicamentos, os participantes referiram utilizar medicamentos sob influência de outras pessoas (80,1%), reutilizar medicamentos (85,5%), obter resultado esperado (80,1%) e não apresentar efeito colateral (80,1%).
06	Costa, Coelho e Santos (2017).	Utilização de medicamentos antes e durante a gestação: prevalência e fatores associados	Avaliar a prevalência e os fatores associados à utilização de medicamentos em gestantes antes e durante a gravidez em município do interior da Bahia, Brasil.	A amostra de 1.091 mulheres.	Quanto ao uso de medicamentos, 84,7% gestantes fizeram uso durante a gestação com um total de 2.229 medicamentos utilizados. Dentre eles, 56,6% foram prescritos por médico e 34,7% por enfermeiros. A automedicação foi referida por 13% das gestantes. Durante o 1º trimestre, 75,5% das gestantes começaram a utilizar algum medicamento, no 2º trimestre essa prevalência caiu para 44,1% e no 3º trimestre o número foi de 6,4%. 1,3% das participantes fizeram uso de AINEs antes da gestação e 5,8% fizeram uso de algum tipo de AINEs durante a gestação.

Fonte: autoria própria com base nos estudos elencados.

5 DISCUSSÃO

5.1 GESTAÇÃO X AUTOMEDICAÇÃO

No tocante a automedicação, o estudo desenvolvido por Baraldo e Hayakawa (2016) apontou que às queixas e justificativas para a aquisição e uso de medicamentos no período gestacional, conforme afirmado pelas participantes, referem-se comumente à dor de cabeça (16), resfriado/gripe (11), febre (7), infecção/inflamação de garganta (6), sinusite (5), rinite (3), alergias (3) e lesões de pele (2). Quanto ao tempo de uso das medicações, gestantes participantes do estudo afirmaram: 21,4% ter feito uso por apenas um dia, 21,4% por dois dias, 35,7% de três a cinco dias e 21,4% por mais de cinco dias. Além disso, 16 gestantes (57,1%) disseram que não seguiram as instruções existentes na bula para fazer o uso do medicamento.

Os resultados apresentados no referido estudo demonstram que, as gestantes têm feito uso da automedicação durante o período gestacional, independentemente da idade, escolaridade, número de gestações e período gestacional. A automedicação é uma prática que possui elevada incidência entre a população de gestantes pesquisadas, o que deixa evidenciado o desconhecimento, por parte das gestantes, dos riscos da automedicação na gestação (BARALDO; HAYAKAWA, 2016). Dados estes que estão em concordância com muitos outros estudos, como alguns citados nesta revisão, como por exemplo, Moraes et al., (2015), Arrais et al. (2016), Haute (2017) e Edovirgens (2018).

Diante disso, a maior parte dos estudos que abordam a questão despertam para a compreensão de que tal prática pode provocar várias consequências, tais como reações adversas a medicamentos, resistência de microrganismos, intoxicações medicamentosas, dependência, sangramento digestivos, reações de hipersensibilidade, abortos e óbitos (MORAES et al., 2015).

Assim sendo, todos os profissionais de saúde devem informar as mulheres em idade fértil sobre o risco da utilização de medicamentos na gravidez, chamando atenção para o perigo potencial da automedicação. Em estudo realizado por Fonseca, Fonseca e Bergsten-mendes (2002) apenas 27,7% das mulheres haviam sido

alertadas sobre cuidados com a utilização de medicamentos durante a gravidez e automedicação.

5.2 GESTAÇÃO X MEDICAMENTOS

Diversas vezes mulheres grávidas estão expostas à intercorrências de saúde durante a gestação, necessitando do uso de medicamentos alheios ao processo gestacional. No entanto, Justina et al. (2018) lembra que seja qual for a finalidade do uso de um medicamento, durante a gestação, sempre e recomendável (e ainda mais importante) avaliar o risco-benefício para mãe e para o feto. Tendo em vista que, os efeitos do uso de medicamentos inadequados por gestantes geralmente não são percebidos, já que 15% das malformações acabam por resultar em abortos no início da gestação. Dessa maneira, o estudo vem chamar atenção para a relevância da atuação da farmacovigilância para detectar, avaliar, esclarecer e prevenir questões associadas a insegurança dos medicamentos durante a gravidez.

Segundo estudo realizado por Justina et al. (2018) não foram prescritos medicamentos pertencentes a classe X, a classe de maior risco. Quanto a categoria de risco D foi caracterizada pelo uso de anti-inflamatórios. Deixando evidente que estes apenas são utilizados por gestantes em condições dolorosas, incluindo dores nas costas, infecção do trato urinário, hemorroidas, entre outros. E corrobora com diversos estudos ao descartar que seu uso durante o terceiro trimestre de gestação é contraindicado, pois tem sido associado a possibilidade de alterações cardíacas fetais, hipertensão pulmonar fetal, baixo peso ao nascer e alterações da coagulação. Os autores afirmam, ainda, que caso seja necessário o tratamento com essa classe terapêutica deve-se dar preferência a prednisona em doses baixas.

De acordo com estudo realizado por Costa, Coelho e Santos (2017), a utilização de medicamentos durante a gestação aparece associado com fatores relativos ao acompanhamento pré-natal, como o período de início do acompanhamento e a presença de problemas de saúde, o que assinala a necessidade de intervenções que previnam os agravos durante o período gestacional. Diante disso, o estudo, sugeriu a importância de um acompanhamento pré-natal com a presença de um farmacêutico juntamente com os médicos e enfermeiros, descentralizando das intervenções farmacológicas e enfocando mais em orientação e educação, ajudando

a gestante a entender os riscos e cuidados inerentes ao uso de medicamentos. Reforçando, assim, o apontamento feito por Justina et al. (2018) em seu estudo, que também defende a importância de ações de farmacovigilância na promoção da saúde da gestante e na prevenção de complicações, morbidade e mortalidade.

Portanto, ao compararmos com outros estudos, Stephansson et al. (2011) demonstram que as prevalências de uso de medicamentos antes da gestação em países europeus costumam variar de 29,9% a 43%, sendo que os fármacos mais utilizados são os antibacterianos de uso sistêmico, hormônios sexuais e AINEs. Lunardi-Maia, Schuelter-Trevisol, e Galato (2014) constata, em investigação realizada em cidade do Sul do Brasil, que 46,7% das mulheres estavam em uso de medicamentos no momento do diagnóstico da gravidez, e que o percentual mais elevado de automedicação ocorreu antes do início do pré-natal (64,9%).

5.3 GESTAÇÃO X AINES

No tocante ao uso de AINEs durante a gravidez, Tacon et al. (2020) constata que esse é comum, e que há pequenos aumentos no risco de defeitos congênitos nos fetos, e alerta para o fato de que isto pode ter implicações significativas à saúde pública, evento já discutido por Van Gelder, Roeleveld, e Nordeng (2011). Logo, lembra a importância de se dar uma maior atenção na indicação de qualquer medicamento durante a gestação, restringindo-se somente a quando for essencial à saúde da mãe e do feto (TACON et al., 2020; PINHEIRO, WANNMACHE, 2020).

Nesse sentido, Pinheiro e Wannmacher (2020) afirmam com base nas recomendações dadas pelo Ministério da Saúde, que quando se trata de uso de AINEs por gestantes, os dados sobre riscos do uso de AINEs antes da 30ª semana de gravidez devem ser interpretados com cautela. Ademais, que sua recomendação deve ser estritamente cautelosa, só devendo ser indicados para doenças inflamatórias com repercussão sistêmica caracterizada por manifestações sintomáticas incapacitantes e danos tissulares cumulativos, como deformidades e perdas funcionais, sendo administrado em pequenas doses, em curta duração, sendo monitorado os efeitos adversos, bem como a atenção às interações medicamentosas.

No mais o estudo desenvolvido por Tacon et al. (2020) constatou que mesmo não tendo 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. Assim, em virtude da alta frequência de algumas malformações, sobretudo as da face, deve-se ter o cuidado com a indicação e, de modo particular, com a automedicação dessa classe medicamentosa durante a gravidez.

Conforme promulgado pelo Ministério da Saúde, 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 SUS é utilizado para acesso seguro, eficaz e acessível a toda a população (Brasil, 2017). Dessa forma, Tacon et al. (2020) lembram em sua investigação que o diclofenaco e a nimesulida, por exemplo, não estão inclusos nessa lista, demonstrando desse modo, o perigo do uso de medicamentos dessa classe, sobretudo no período gestacional.

Contudo, os autores ressaltam que a ampla disponibilidade, a facilidade de acesso e o surgimento de variadas fórmulas farmacêuticas tem facilitado a utilização desses fármacos pela população, sendo as gestantes parcela importante nesta prática. Segundo a investigação realizada, o consumo de AINEs no início da gravidez não demonstrou ser um fator de risco para a ocorrência de malformações congênitas estruturais. Muito embora, devido à alta frequência de algumas malformações, em especial, as da face, deve-se ter um cuidado no uso de AINEs durante a gestação (TACON, et al., 2020).

Isto porque, pessoas que fazem uso crônico e/ou irresponsável dos AINEs podem desenvolver complicações em múltiplos sistemas – cardiovasculares, trombóticos, renais, gastrointestinais, cerebrais – além de complicações gestacionais e fetais (SILVA, 2020b). Assim, tais complicações podem contribuir para a elevação de taxas de morbidade, mortalidade, abortos e nascimento prematuro.

É destacado ainda a relevância que o uso de anti-inflamatórios pode causar dano aos pacientes a curto e longo prazo. O composto paracetamol + carisoprodol + diclofenaco sódico + cafeína possui três princípio-ativos, sendo dois desses classificados como AINE. Quanto ao diclofenaco, além de sangramentos na parede do estômago, pode gerar ulcerações quando usado indiscriminadamente, sendo necessário um cuidado maior quando há o esvaziamento gástrico. Por ser bastante utilizado durante a gravidez, o meloxicam deve ser utilizado com cautela nos três primeiros meses de gravidez, pois ao inibir a produção de PGs, inibe a cicloxigenase,

sendo relatado em diversos estudos como uma dúvida se o seu uso nesse período pode aumentar a chance de aborto, desse modo, torna-se um medicamento de risco (SILVA, 2020b).

Marques e Silva (2017) destacam em seu estudo com a gestante com cefaleias que foi considerado que a duração prolongada da cefaleia se devia ao tratamento com paracetamol, por sua pouca eficácia na enxaqueca, tendo tido alta para o domicílio com indicação para a toma esporádica de AINE, no caso de dor intensa, até às 32 semanas de gestação. Assim, o primeiro passo é constituído por terapêutica sintomática, não específica: analgésico simples ou anti-inflamatório, complementado, se necessário, por um antiemético.

Em conclusão à pesquisa feita, Fonseca, Fonseca e Bergsten-mendes (2002) afirma que quase 40 anos após o desastre da talidomida, as mulheres grávidas ainda continuam sendo expostas a grande número de medicamentos cuja segurança nem sempre está determinada. E ressaltam que duas atitudes extremas podem ser observadas entre os médicos para com pacientes grávidas: Por medo da embrio/fetotoxicidade, muitos adotam atitudes excessivamente restritivas com relação ao uso de medicamentos durante a gravidez e expõem a mãe a sofrimento em demasia, enquanto outros prescrevem de modo irracional e exagerado, expondo mãe e feto a sérios riscos. Entretanto, é bom ressaltar que medicamentos necessários para a preservação da integridade da mãe nunca devem ser evitados.

Destarte, salienta-se que as gestantes, devido ao período do ciclo da vida em que se encontram, podem usar como estratégia para coibir os processos inflamatórios, a melhoria do padrão de consumo alimentar, aumentando o consumo de alimentos anti-inflamatórios e reduzindo ou controlando o consumo elevado de alimentos considerados pró-inflamatórios do período pré-gestacional, resultando, assim, em uma possível equivalência na ingestão de pró e anti-inflamatórios nos meses seguintes da gestação e, conseqüentemente, não tendo de recorrer com demasiada frequência aos AINEs (SILVA, et al., 2020a).

6 CONCLUSÕES

Por meio da realização desta revisão integrativa da literatura sobre a tema em questão, foi possível confirmar, com base nos estudos investigados, as hipóteses levantadas inicialmente: o uso de AINEs no período gestacional proporciona riscos para a gestante e para o feto, especialmente quando feito de modo indiscriminado, ou seja, por meio de automedicação e, quando estritamente necessária a utilização de AINEs por gestantes, este deve ser feito sob prescrição, acompanhamento e monitoramento do médico e do profissional farmacêutico.

Nessa perspectiva, constatou-se, conforme encontrado na literatura, que os AINEs: só devem ser indicados para doenças inflamatórias com repercussão sistêmica caracterizada por manifestações sintomáticas incapacitantes e danos tissulares cumulativos; sejam orais ou injetáveis, não constituem primeira escolha para controle de dor leve, moderada e dor intensa; não são recomendados para gestantes, assim como pacientes com história de ulceração péptica, disfunção hepática ou renal, doença cardiovascular e hipersensibilidade a ácido acetilsalicílico; é necessário o uso nas menores doses eficazes e em curta duração de tratamento para gestantes; deve-se ter um monitoramento de efeitos adversos e a atenção às interações medicamentosas para grávidas; podem ocorrer interações medicamentosas com outros fármacos, principalmente alguns anti-hipertensivos, diuréticos retentores de potássio e antidepressivos (ISRS), por isso é preciso estar atento. Ademais, deve-se levar em consideração o potencial risco que os AINEs possuem de causar complicações para uma paciente grávida e para o feto, dentre elas, malformações e aborto, dessa maneira, a sua prescrição deve ser cuidadosamente avaliada e o uso monitorado.

Outrossim, este estudo faz alguns apontamentos importantes. É extremamente importante a participação do profissional farmacêutico juntamente à equipe que presta assistência de pré-natal (médicos, enfermeiros, dentistas, etc.) para a que se possa detectar problemas, avaliar a situação, esclarecer profissionais e pacientes, prevenir riscos dos medicamentos durante a gravidez, orientar pacientes e monitorar o uso de AINEs, quando prescritos. Ou seja, a atuação em farmacovigilância na promoção da

saúde da gestante e na prevenção de complicações para a mãe e o feto é indispensável.

Considerando a importância do profissional farmacêutico no atendimento à gestante, pontua-se que o trabalho do farmacêutico pode focar na atenção farmacêutica como forma de cuidados prestados à gestante, haja vista que é um profissional habilitado para atuar na Atenção Farmacêutica conforme estabelecido na Resolução nº 383 de 06 de maio de 2004, que consiste no “ato de dispensar de forma responsável insumos farmacêuticos com o intento de obter efeitos que venham contribuir com a qualidade de vida do paciente, com redução de morbidade e a mortalidade que se associam ao ato de usar medicamentos” (PAULA *et al.*, 2019, p. 6).

Ressalta-se, então, a importância do farmacêutico clínico na prevenção, detecção precoce e resolução dos PRMs, tendo em evidência o longo caminho a percorrer. A incidência de erros de medicação é alarmante e as ações do farmacêutico podem gerar benefícios diretos para a segurança do paciente e proporcionar melhoria na qualidade do cuidado. No mais, o processo de uso de medicamentos é dinâmico e as intervenções feitas pelo farmacêutico podem melhorar os resultados terapêuticos, garantindo segurança, eficácia e custo-efetividade da farmacoterapia (PAULA *et al.*, 2019).

Destarte, sugere-se a ampliação de estudos sobre o uso de AINEs por mulheres em fase gestacional, tendo em vista a sua escassez na literatura e a importância de se compreender melhor sobre o tema não só para as mulheres grávidas, mas também por ser uma questão de saúde pública.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, A. M; RAMALHO, A. A; MARTINS, F. A; OPITZ, S. P; KOIFMAN. A utilização de anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos na gestação: uma revisão narrativa. v. 14., n. 2. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, 2018. Disponível em: <http://revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm/article/view/3332> Acesso em: 10 maio 2020.

Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 60, de 17 de dezembro de 2010. Estabelece frases de alerta para princípios ativos e excipientes em bulas e rotulagem de medicamentos [Internet]. 2010. Disponível em: <<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res006017122010.html>>. Acesso em: 20 out 2020.

ARRAIS, P.S.D; FERNANDES, M.E.P; SILVA, D. P. T; RAMOS, L.R; MENGUE, S.S; LUIZA, V.L., et al. Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados. **Revista Saúde Pública**. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/rsp/2016.v50suppl2/13s/pt/> Acesso em: 25 maio 2020.

BARALDO, H. M; HAYAKAWA, L. Y. Automedicação entre gestantes assistidas em serviço público de saúde no município de Floresta, Paraná. v. 25, n. 3, p. 31-35. Floresta: **Revista UNINGÁ Review**, 2016. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1773> Acesso em: 10 abr. 2020.

BEYENE, K. G; BEZA, S. W. Self-medication practice and associated factors among pregnant women in Addis Ababa, Ethiopia. **Medicina tropical e saúde**. 2018. Disponível em: <https://tropmedhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41182-018-0091-z> Acesso em: 28 abr. 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Anti-inflamatórios não esteroidais da enzima COX-2: Risco de eventos cardiovasculares**. 2016. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/informacoestecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=33868&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=alertasnvsanvisanuvigufarmn4de9denovembrode2006&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_st_ruts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=401066&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_type=content Acesso em: 01 maio 2020.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME. 2017. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf>. Acesso em: 25 out 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional da Saúde. **Resolução n. 466**, de 12 de Dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, Diário Oficial da união, 12 Dez. 2012. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf> Acesso em: 08 maio 2020.

BRUCKER, M.C.; KING, T.L. The 2015 US Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule. v. 62, n.3, p. 308-16. **J Midwifery Womens Health**, 2010.

BURKEY, B. W.; HOLMES, A. P. Evaluating Medication Use in Pregnancy and Lactation: What Every Pharmacist Should Know. v. 18, n. 3, p. 247-258. **Pediatr Pharmacol Ther**, 2013.

CAMBOIM, J. S; LIMA, M. N. F. A; LEITE, K. N. S; SOUZA, K. M. O. Patologias que mais acometem as gestantes: análise documental. v. 17, n. 3. João Pessoa: **Temas em Saúde**, 2017. Disponível em: <http://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2017/10/17317.pdf> Acesso em: 02 maio 2020.

CONEJO, H. J. F. **Síntese e estudo in silico de derivados de naproxeno com potencial atividade anti-inflamatória**. Campo Mourão: Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, 2016. Disponível em: http://repositorio.roca.utfpr.edu.br/jspui/bitstream/1/5003/1/CM_COLIQ_2016_1_03.pdf. Acesso em: 22 Out 2020.

CORRÊA, A. D.; et al. Uma abordagem sobre o uso de medicamentos nos livros didáticos de biologia como estratégia de promoção de saúde. v.18, n. 10, p. 3071-3081. **Ciênc. & Saúde Colet.**, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.org/pdf/csc/2013.v18n10/3071-3081/pt>. Acesso em: 22 Out 2020.

COSTA, D. B; COELHO, H. L. L; SANTOS, D. B. Utilização de medicamentos antes e durante a gestação: prevalência e fatores associados. Fortaleza: **Cadernos de Saúde Pública**, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csp/2017.v33n2/e00126215/> Acesso em: 09 maio 2020.

EBRAHIMI, H; ATASHSOKHAN, G; AMANPOUR, F; HAMIDZADEH, A. Self-medication and its risk factors among women before and during pregnancy. **Pan Afr Med J**, 2017. Disponível em: <https://www.ajol.info/index.php/pamj/article/view/159956> Acesso em: 26 maio 2020.

EDOVIRGENS, E. M. F. **A automedicação por parte da população feminina em um município paraibano**. Cajazeiras: Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, 2018. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/7853>. Acesso em: 20 out 2020.

FEUSER, P. E. Perfil das intoxicações medicamentosas no estado de Santa Catarina. v. 6, n. 2, p. 23-32. Florianópolis: **Rev. Saúde Públ. Santa Cat.**, 2013.

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

HUATE, A. D. Processo Terapêutico: **Automedicação como forma de gestão individual de Saúde - Estudo de casos no Bairro de Chamanculo “B” (Cidade de Maputo)**. Maputo: Universidade Eduardo Mondlane, 2017. Disponível em: <<http://monografias.uem.mz/handle/123456789/267>>. Acesso em: 20 out 2020.

JUSTINA, V. D.; GONÇALVES, J. S.; DAVID, F. L.; GIACHINI, F. R.; LIMA, V. V. Avaliação de prescrições medicamentosas para gestantes da Amazônia Legal. Recife: **Rev. Bras. Saúde Mater**, v. 18, n.4, p. 745-754, 2018.

KEDOUK, M. Os perigos da automedicação. **Revista veja saúde**, 2019. Disponível em: <https://saude.abril.com.br/medicina/os-perigos-da-automedicacao/> Acesso em: 28 maio 2020.

LUNARDI-MAIA, T.; SCHUELTER-TREVISOL, F.; GALATO, D. Uso de medicamentos no primeiro trimestre de gravidez: avaliação da segurança dos medicamentos e uso de ácido fólico e sulfato ferroso. **Rev Bras Ginecol Obstet**; v. 36, p. 541-547, 2014.

MALAGOLI, B. G.; NASCIMENTO, M. M. G.; REZENDE, C. P.; SILVA, D. Á. M.; ISMP Brasil – **Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos**. Belo Horizonte, 2019.

MARQUES, A. R.; FALCÃO, A. M. Cefaleias na gravidez: um caso clínico. **Rev Port Med Geral Fam**, v. 33, p. 230-236, 2017.

MEDIAVILLA, D. **Ibuprofeno aumenta em 31% o risco de parada cardíaca**. Jornal EL País, 2017. Disponível em: https://brasil.elpais.com/brasil/2017/03/16/ciencia/1489686038_579094.html Acesso em: 19 maio 2020.

MELGAÇO, S. S. C.; SARAIVA, M.I.R.; LIMA, T.T.C.; JÚNIOR, G.B.S.; DAHER, E.F. Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. Ribeirão Preto: **Medicina**, v. 43, n. 4, p. 382-90, 2010.

NAVES, J. O. S; CASTRO, L. L. C; CARVALHO, C. M. S; MERCHÁN-HAMANN, E. **Automedicação: uma abordagem qualitativa de suas motivações**. v.15, n. 1, p. 1751-1762. **Ciência e Saúde Coletiva**. 2010.

NUNES, A. A. A; ALVES, H. H. S; SANTOS, S. L. F; AGUIAR, T. D. C; BARROS, A. J. C; SILVEIRA, J. E. S; BARROS, K. B. N. T. Perfil epidemiológico de usuários de anti-inflamatórios não esteroidais em uma farmácia de dispensação. Teresina: **Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas**, 2019. Disponível em: <https://gpicursos.com/interagin/gestor/uploads/trabalhos->

feirahospitalarpiaui/2ae09a5633a03d2e69ddf3eb973455cb.pdf Acesso em: 17 maio 2020.

OLIVEIRA, M. M. C; SILVA, M. M; MOREIRA, T. L. M; COUTO, V. F; COELHO, Y. N; NUMES, C. P. O uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais e seus efeitos adversos. v. 2, n. 2. **Revista Caderno de Medicina**, 2019. Disponível em: <http://www.revista.unifeso.edu.br/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/view/1374> Acesso em: 10 maio 2020.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **Saúde nas Américas**: panorama regional e perfis de países. Ed. 2012. n. 636. (Publicação científica e técnica). Washington: Organização Pan-Americana da Saúde, 2012.

PAULA, C. C. et al. Importância das intervenções farmacêuticas na prática clínica. In: **Farmácia clínica e Atenção Farmacêutica**. Org. ARAUJO, C; TESCAROLLO, M; ANTÔNIO, M. Ponta Grossa: Atena, 2019. Disponível em: < <https://200.130.18.160/bitstream/capes/559890/1/E-book-Farmacia-Clinica-e-Atencao-Farmaceutica.pdf>> Acesso em: 19 abr 2020.

PINHEIRO, R. M; WANNMACHER, L. **Uso racional de anti-inflamatórios não esteroides**. n. 5. Brasília: Ministério da saúde, 2020. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&alias=1317-uso-racional-anti-inflamatorios-nao-esteroides-uso-racional-medicamentos-temas-selecionados-n-5-7&category_slug=assistencia-farmaceutica-958&Itemid=965 Acesso em: 22 maio 2020.

RODRIGUES, P. H; COSTA, R.D.F da; KISS, C. A evolução recente da indústria farmacêutica brasileira nos limites da subordinação econômica. Rio de Janeiro: **Revista de Saúde Coletiva**, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/physis/2018.v28n1/e280104/pt/> Acesso em: 11 maio 2020.

SANDOVAL, A. C; FERNANDES, D. R.; SILVA, E. A; JÚNIOR, A. T. T. O uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). v. 8, n. 2. Ariquemes: **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA**, 2017. Disponível em: <http://repositorio.faema.edu.br/handle/123456789/2164> Acesso em: 10 maio 2020.

SANTOS, S.L. F; PESSOA, C. V; ARRAES, M. L. B. M; BARROS, K. B. N. Automedicação em gestantes de alto risco: foco em atenção farmacêutica. p. 50-54. **Journal Health Sciences**, 2018. Disponível em: <https://revista.pgsskroton.com/index.php/JHealthSci/article/view/5048> Acesso em: 04 maio 2020.

SANTOS, S. L. F; LOPES, E. M; MAGALHÃES, A. R. S; LIMA, J.P. Automedicação em gestantes de alto risco de uma maternidade de referência do estado do Ceará. v.3, n. 2, p.3083-3097. Curitiba: **Brazilian Journal of Health Review**, 2020. Disponível em: <file:///C:/Users/Computech/Downloads/8753-22969-1-PB.pdf> Acesso em: 01 Jun. 2020.

SILVA, L. T.C. **Análise da automedicação, suas práticas e riscos sobre a saúde: revisão de literatura**. GOVERNADOR MANGABEIRA: Faculdade Maria Milza, 2016. Disponível em: <<http://131.0.244.66:8082/jspui/handle/123456789/150>>. Acesso em: 20 out 2020.

SILVA, A. P. A.; ANDRADE, M. I S.; DOURADO, K. S.; ALMEIDA, A. C. O.; SANTIAGO, E. R. C.; DOMINGOS-JÚNIOR, R. D.; NETO, A. C. B. Consumo de alimentos pró e anti-inflamatórios por gestantes adolescentes usuárias de serviço pré-natal no interior de Pernambuco. Curitiba: **Braz. J. of Develop.**, v. 6, n. 2, p. 7617-7630, 2020.

SILVA, F. A; DUARTE, H. K. O. S; RAIMUNDO, R. J. S. Estudo sobre automedicação no uso de anti-inflamatórios não esteroides na cidade de Valparaíso de Goiás. v. 9, n. 5. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, 2016. Disponível em: <https://www.uninter.com/revistasaude/index.php/sauDeDesenvolvimento/article/view/537> Acesso em: 30 maio 2020.

SILVA, T. F. Q.; GRILLO, L. P.; LACERDA, L. L. V.; MEZADRI, T. Prevalência de automedicação e características de acesso a anti-inflamatórios em adultos no município de Navegantes, Santa Catarina. **Rev Cienc Saude**. v.10, n. 2, p. 20-27, 2020.

SILVA, J.M.; MENDONÇA, P.P.; PARTATA, A.K. Anti-inflamatórios não-esteroides e suas propriedades gerais. **Rev Cient ITPAC**, v. 7, n. 4, p. 5-12, 2014. Disponível em: <<assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/74/artigo5.pdf>>. Acesso em: 01 nov 2020.

SOUZA, M. T; SILVA, M. D; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, 2010. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt_1679-4508-eins-8-1-0102 Acesso em: 03 abr. 2020.

STEPHANSSON, O.; GRANATH, F.; SVENSSON, T.; HAGLUND, B.; EKBOM, A.; KIELER, H. Drug use during pregnancy in Sweden – assessed by the Prescribed Drug Register and the Medical Birth Register. **Clin Epidemiol**, v. 3, p. 43-50, 2011.

SYLVESTER, J. Anti-inflamatórios não-esteroidais. Tradução e supervisão da Comissão de Educação Continuada / Sociedade Brasileira de Anestesiologia. **Anesthesia Tutorial of the Week**, 2019. Disponível em: https://wfsa.traverstodd.com/wp-content/uploads/405_portuguese.pdf Acesso em: 21 maio 2020.

TACON, F. S. A.; MELO, N. C.; MORAES, C. L.; CASTRO, M. H. M.; AMARAL, W. N. Efeitos do uso dos anti-inflamatórios não esteroides na prevalência de malformações estruturais fetais. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, 2020.

VAN GELDER, M. M. H. J.; ROELEVELD, N.; NORDENG, H. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: A prospective cohort study. **PLoS One**, v. 6, n. 7, 2011.

WANNMACHER, W.; PASSOS, L. F. S. Anti-inflamatórios não esteroides. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Eds.) **Farmacologia clínica**: fundamentos da terapêutica racional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.