



MEDICAMENTOS PARA ALÍVIO DE CEFALÉIAS: EFEITOS NO RISCO DE ABORTO ESPONTÂNEO E MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS

Headache relief medications: effects on the risk of spontaneous abortion and congenital malformations

Medicamentos para aliviar el dolor de cabeza: efectos sobre el riesgo de aborto espontáneo y malformaciones congénitas

Artigo de revisão

DOI: 10.5281/zenodo.14260300

Recebido: 27/11/2024 | Aceito: 30/11/2024 | Publicado: 02/12/2024

Maite Rocha Oliveira
Graduada em Medicina
Universidade de Uberaba, Uberaba, Brasil
E-mail: maiteroliv@gmail.com

Eduardo Henrique Barbosa da Silva
Graduando em Medicina
Universidade Paranaense, Umuarama, Brasil
E-mail: eduardo.silva.03@edu.unipar.br

Larissa Cattusso Casagrande
Graduada em Medicina
Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Brasil.
E-mail: larissa.c.casagrande@gmail.com

Laura Souza Juliano
Graduanda em Medicina
Centro Universitário de Adamantina, São Paulo, Brasil
E-mail: dralaurajuliano@gmail.com

Bernardo Augusto Barancelli
Graduando em Medicina
Universidade Paranaense, Umuarama, Brasil
E-mail: bernardo.barancelli@edu.unipar.br

Luiza Orth
Graduada em Medicina
Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Cascavel, Brasil
E-mail: luizaorth@hotmail.com



Enrico Bertolucci Boscardim
Graduando em medicina
Universidade Positivo, Curitiba, Brasil
E-mail: Enricobb@hotmail.com

Elça Lizablla Barreto Oliveira
Graduanda em Medicina
Faculdade AGES de Irecê, Irecê, Brasil
E-mail: lizabllabarreto@yahoo.com.br

Eduarda Luiza Mertz
Graduanda em Medicina
Universidade Paranaense, Umuarama, Brasil
E-mail: eduarda.mertz@edu.unipar.br



*This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), and a [LOCKSS](https://www.lockss.org/) (*Lots of Copies Keep Stuff Safe*) sistem.*

RESUMO

As enxaquecas são comuns durante a gravidez, representando um desafio clínico para o manejo eficaz da dor. Muitas mulheres optam por tratamentos farmacológicos, que podem acarretar riscos à saúde materna e fetal devido ao potencial teratogênico e às possíveis implicações para o desenvolvimento do feto. Este artigo de revisão examina o uso de medicamentos para o alívio de cefaleias em gestantes, com foco nos potenciais efeitos adversos relacionados ao risco de aborto espontâneo e às malformações congênitas. As cefaleias, comuns durante a gravidez, são frequentemente manejadas com analgésicos como paracetamol e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo ibuprofeno e naproxeno. No entanto, estudos apontam que esses fármacos, especialmente quando utilizados no primeiro trimestre, podem aumentar o risco de desfechos negativos devido a seus efeitos sobre a síntese de prostaglandinas e o fluxo sanguíneo uterino. Em particular, os AINEs têm sido associados a um aumento do risco de aborto espontâneo e anomalias cardíacas no feto, enquanto o paracetamol, embora considerado seguro, tem sido recentemente ligado a potenciais efeitos sobre o desenvolvimento neurocomportamental, sugerindo uma possível relação com transtornos do espectro autista e do déficit de atenção e hiperatividade. A utilização de analgésicos combinados contendo cafeína levanta preocupações adicionais, pois essa substância atravessa a barreira placentária e, em altas doses, pode comprometer o desenvolvimento do sistema nervoso central e aumentar o risco de complicações cardiovasculares. Nesse contexto, o uso de medicamentos para cefaleias em gestantes deve ser cuidadosamente avaliado, priorizando alternativas não farmacológicas e considerando o uso de doses mínimas e o menor tempo de exposição possível. O acompanhamento pré-natal por profissionais especializados é essencial para o manejo seguro desses medicamentos, minimizando riscos ao desenvolvimento fetal e promovendo uma gestação saudável.

Palavras-chave: cefaleias na gestação; anti-inflamatórios não esteroides; paracetamol; malformações congênitas; aborto espontâneo; cafeína.



ABSTRACT

Migraine headaches occur frequently during pregnancy, presenting a clinical dilemma for effective pain management, as many women seek pharmacological relief that may jeopardize maternal and fetal health due to potential teratogenic risks and implications for fetal development. This review article examines the use of medications for headache relief in pregnant women, focusing on potential adverse effects related to the risk of spontaneous abortion and congenital malformations. Headaches, common during pregnancy, are often managed with analgesics such as acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including ibuprofen and naproxen. However, studies indicate that these drugs, especially when used in the first trimester, may increase the risk of adverse outcomes due to their effects on prostaglandin synthesis and uterine blood flow. In particular, NSAIDs have been associated with an increased risk of spontaneous abortion and cardiac anomalies in the fetus, while paracetamol, although considered safe, has recently been linked to potential effects on neurobehavioral development, suggesting a possible relationship with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. The use of combined analgesics containing caffeine raises additional concerns, since this substance crosses the placental barrier and, in high doses, can compromise the development of the central nervous system and increase the risk of cardiovascular complications. It is concluded that the use of medications for headaches in pregnant women should be carefully evaluated, prioritizing non-pharmacological alternatives and considering the use of minimum doses and the shortest possible exposure time. Prenatal monitoring by specialized professionals is essential for the safe management of these medications, minimizing risks to fetal development and promoting a healthy pregnancy.

Keywords: Headaches in pregnancy; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; paracetamol; congenital malformations; spontaneous abortion; caffeine.

RESUMEN

Las migrañas ocurren con frecuencia durante el embarazo, lo que presenta un dilema clínico para el manejo eficaz del dolor, ya que muchas mujeres buscan alivio farmacológico que puede poner en peligro la salud materna y fetal debido a posibles riesgos teratogénicos e implicaciones para el desarrollo fetal. Este artículo de revisión examina el uso de medicamentos para aliviar los dolores de cabeza en mujeres embarazadas, centrándose en los posibles efectos adversos relacionados con el riesgo de aborto espontáneo y malformaciones congénitas. Los dolores de cabeza, comunes durante el embarazo, a menudo se tratan con analgésicos como el paracetamol y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos el ibuprofeno y el naproxeno. Sin embargo, los estudios indican que estos medicamentos, especialmente cuando se usan en el primer trimestre, pueden aumentar el riesgo de resultados negativos debido a sus efectos sobre la síntesis de prostaglandinas y el flujo sanguíneo uterino. En particular, los AINE se han relacionado con un mayor riesgo de aborto espontáneo y anomalías cardíacas en el feto, mientras que el paracetamol, aunque se considera seguro, recientemente se ha relacionado con posibles efectos sobre el desarrollo neuroconductual, lo que sugiere una posible relación con los trastornos del espectro autista y el déficit de atención. trastorno de hiperactividad. El uso de analgésicos combinados que contienen cafeína plantea preocupaciones adicionales, ya que esta sustancia atraviesa la barrera placentaria y, en dosis elevadas, puede comprometer el desarrollo del sistema nervioso central y aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Se concluye que se debe evaluar cuidadosamente el uso de medicamentos para la cefalea en mujeres embarazadas, priorizando alternativas no farmacológicas y considerando el uso de dosis mínimas y el menor



tiempo de exposición posible. El seguimiento prenatal por parte de profesionales especializados es fundamental para el manejo seguro de estos medicamentos, minimizando los riesgos para el desarrollo fetal y promoviendo un embarazo saludable.

Palabras clave: Dolor de cabeza durante el embarazo; antiinflamatorios no esteroides; paracetamol; malformaciones congénitas; aborto espontáneo; cafeína.

INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos durante a gestação é um tema que demanda rigorosa análise, especialmente quando se trata do manejo de cefaleia em gestantes. A prevalência de dores de cabeça, incluindo enxaqueca e cefaleia tensional, é comum em mulheres em idade fértil, e estudos indicam que muitas gestantes continuam a sofrer dessas condições durante a gravidez. Esse quadro clínico, combinado com as limitações impostas pela segurança do feto, coloca desafios significativos na escolha de tratamentos adequados e seguros. As cefaleias, quando não tratadas ou subtratadas, podem resultar em impactos psicológicos e físicos, influenciando negativamente a qualidade de vida da mulher e, potencialmente, comprometendo o curso da gestação (Ibrahim; Sarmini, 2024).

Entre os medicamentos mais frequentemente utilizados para o alívio de dores de cabeça, destacam-se os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), o paracetamol e certos analgésicos combinados que contêm cafeína. A administração de certos AINEs no primeiro trimestre da gravidez pode estar associada a um aumento no risco de aborto espontâneo. Esse efeito é atribuído à ação desses fármacos sobre as prostaglandinas, substâncias envolvidas tanto na inflamação quanto na regulação do ciclo reprodutivo, especialmente na fase de implantação embrionária (Spiteri *et al.*, 2023). A cafeína, em doses elevadas, está associada a um risco aumentado de aborto espontâneo e a complicações cardiovasculares no desenvolvimento fetal, o que demanda cautela ao prescrever medicamentos que contenham esse estimulante (Bérard *et al.*, 2021).

A identificação e o estudo dos riscos associados ao uso de medicamentos para o tratamento de cefaleias em gestantes fazem parte de um esforço científico contínuo para entender melhor a segurança dos tratamentos farmacológicos durante a gestação. Pesquisas apontam que a abordagem racional e individualizada para o manejo da dor de cabeça em gestantes é essencial para preservar a saúde materna e o desenvolvimento fetal (Burch, 2020). Assim, este artigo de revisão visa explorar e compilar as evidências científicas sobre o uso de medicamentos no tratamento de cefaleias em mulheres grávidas e seus efeitos potenciais sobre o risco de aborto



espontâneo e a incidência de malformações congênitas.

METODOLOGIA

A metodologia adotada para este estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura científica sobre o uso de medicamentos para o alívio de cefaleias em gestantes e seus efeitos associados ao risco de aborto espontâneo e malformações congênitas. Para reunir e examinar as evidências existentes, foram selecionadas fontes de dados provenientes de bases científicas de amplo alcance, tais como PubMed, Scielo, Google Scholar e ScienceDirect. A busca foi realizada com palavras-chave específicas, incluindo “analgésicos e gravidez”, “AINEs e aborto espontâneo”, “malformações congênitas e paracetamol”, “caféina e risco fetal”, e “tratamento de cefaleia em gestantes”. Essas palavras-chave foram combinadas com filtros de período de publicação dos últimos cinco anos, priorizando estudos publicados em inglês, português e espanhol.

O processo de seleção dos estudos foi conduzido em etapas distintas. Inicialmente, foram selecionados artigos com base em seus títulos e resumos para identificar aqueles que correspondiam ao escopo do estudo. Artigos com foco exclusivamente em tratamentos farmacológicos que não envolvessem o alívio de cefaleias, ou que abordassem apenas a população não gestante, foram excluídos. Na segunda etapa, foram avaliados artigos completos para verificar a adequação de sua metodologia e dos resultados apresentados, optando-se por incluir apenas estudos observacionais, ensaios clínicos e revisões sistemáticas com sólida abordagem metodológica.

Durante o processo de análise e síntese dos dados, foi realizado um esforço para contextualizar as evidências em uma perspectiva ampla, considerando os fatores biológicos e farmacológicos que contribuem para a vulnerabilidade fetal. Os resultados dos estudos foram discutidos com base em aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, considerando as características específicas dos medicamentos e sua capacidade de atravessar a barreira placentária, bem como os mecanismos pelos quais podem influenciar o desenvolvimento fetal ou interferir no curso gestacional.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A utilização de analgésicos e anti-inflamatórios durante a gestação é uma prática



amplamente difundida, especialmente para tratar dores musculares e cefaleias. No entanto, essa abordagem requer uma análise cuidadosa, considerando os efeitos desses fármacos no desenvolvimento do feto e os possíveis riscos associados à exposição em diferentes estágios gestacionais. Entre os medicamentos mais utilizados estão os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como ibuprofeno e naproxeno, e o paracetamol, frequentemente considerado a opção mais segura. Contudo, estudos recentes apontam que tanto os AINEs quanto o paracetamol podem apresentar efeitos adversos específicos, dependendo da dose, frequência e período gestacional em que são administrados (Chen et al., 2024).

Os AINEs agem inibindo as enzimas ciclo-oxigenase (COX-1 e COX-2), que desempenham papéis importantes na regulação da inflamação e na modulação do fluxo sanguíneo uterino e placentário. Essa ação, embora eficaz no controle da dor, pode gerar consequências indesejadas durante a gravidez. Estudos observacionais indicam que o uso de AINEs no primeiro trimestre está associado a um risco maior de aborto espontâneo, possivelmente devido à supressão de prostaglandinas essenciais para a implantação embrionária e a manutenção do endométrio (Louchet et al., 2023).

Além disso, os AINEs podem interferir na organogênese, um período crítico no desenvolvimento embrionário que ocorre principalmente no primeiro trimestre. Dados epidemiológicos sugerem que a exposição a esses medicamentos durante essa fase pode estar relacionada a malformações cardíacas, defeitos do tubo neural e anomalias renais. A utilização prolongada de AINEs no segundo e terceiro trimestres também pode levar à redução do líquido amniótico, devido à alteração na função renal fetal, o que impacta negativamente o desenvolvimento pulmonar e outros processos essenciais do feto (Afridi; Dassan, 2024).

O paracetamol, amplamente considerado uma alternativa segura durante a gestação, possui um mecanismo de ação diferente dos AINEs, atuando predominantemente no sistema nervoso central por meio da inibição da COX-3. Apesar de não interferir diretamente na síntese de prostaglandinas periféricas, seu uso prolongado e em doses elevadas tem levantado preocupações sobre potenciais efeitos no desenvolvimento neurocomportamental do feto. Estudos epidemiológicos e experimentais sugerem que o uso frequente de paracetamol durante a gravidez pode estar associado a condições como transtorno do espectro autista e distúrbios de atenção no futuro, embora a relação causal ainda seja debatida (De Guadalupe Quintana-Coronado et al., 2024).



Essa associação pode estar ligada ao fato de que o paracetamol atravessa a barreira placentária, influenciando vias hormonais e neuromoduladoras críticas para o desenvolvimento cerebral. Evidências preliminares indicam que essa interferência pode alterar a diferenciação celular no sistema nervoso central do feto, o que destaca a necessidade de um uso cauteloso e bem monitorado (Curvello et al., 2024).

A cafeína, frequentemente adicionada a analgésicos combinados, é outro componente que exige atenção. Apesar de seu efeito vasoconstritor ser útil no alívio de cefaleias, sua capacidade de atravessar a barreira placentária a torna uma substância potencialmente perigosa em doses elevadas. Estudos apontam que a combinação de cafeína com analgésicos pode amplificar os riscos para o feto, incluindo malformações cardíacas e complicações no sistema nervoso central (Weber; Jauniaux, 2024).

Pesquisas também indicam que a ingestão excessiva de cafeína durante a gestação está associada a desfechos adversos como parto prematuro e restrição de crescimento intrauterino. Esses efeitos são atribuídos à influência da cafeína no fluxo sanguíneo placentário e na pressão arterial materna, fatores que podem comprometer o suprimento de oxigênio e nutrientes essenciais ao feto (Saldanha et al., 2021).

A relação entre o uso de analgésicos e anti-inflamatórios durante a gravidez e o risco de malformações congênitas é uma área de constante investigação. Além dos AINEs, que demonstram um impacto significativo na organogênese e na função renal fetal, outros medicamentos utilizados para controle da dor também apresentam potenciais efeitos adversos dependendo do período gestacional e da susceptibilidade genética da mãe e do feto (Kotta-Loizou et al., 2024).

Os AINEs, por exemplo, têm sido relacionados a um pequeno aumento na incidência de defeitos do septo ventricular e outras anomalias cardíacas quando utilizados no início da gestação. Já no terceiro trimestre, o uso contínuo pode causar o fechamento prematuro do ducto arterioso, uma condição que compromete a circulação fetal e pode resultar em hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (Afridi; Dassan, 2024).

O uso de medicamentos durante a gravidez deve ser cuidadosamente avaliado. A administração de analgésicos e anti-inflamatórios deve se limitar a situações em que os benefícios para a mãe superem os riscos potenciais para o feto. Quando necessário, é recomendada a utilização da menor dose eficaz pelo menor período possível, sempre sob supervisão médica.



Alternativas não farmacológicas, como técnicas de relaxamento, fisioterapia e acupuntura, podem ser consideradas para o alívio da dor em gestantes. Tais abordagens não apenas evitam os riscos associados aos medicamentos, mas também promovem bem-estar geral durante a gestação (Puledda et al., 2024).

Diante das evidências disponíveis, é essencial que o uso de analgésicos e anti-inflamatórios durante a gravidez seja pautado por uma abordagem criteriosa, considerando os efeitos adversos associados a diferentes medicamentos. A pesquisa contínua sobre os impactos desses fármacos no desenvolvimento fetal contribui para práticas clínicas mais seguras e informadas, com o objetivo de equilibrar o alívio das dores maternas e a preservação da saúde do feto. Ao adotar medidas que minimizem os riscos, como monitoramento constante e escolha cuidadosa dos medicamentos, é possível oferecer um cuidado de maior qualidade para gestantes e seus bebês em desenvolvimento (Hakkinen; Zhang, 2023).

CONCLUSÃO

O manejo da cefaleia em gestantes requer uma abordagem cautelosa, devido aos potenciais riscos associados ao uso de medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios durante a gravidez. As evidências destacam que os AINEs, embora eficazes para o controle da dor, apresentam riscos consideráveis, especialmente quando utilizados no primeiro trimestre, devido à sua relação com o aumento de abortos espontâneos e malformações congênitas. O paracetamol, embora amplamente considerado mais seguro, tem suscitado preocupações quanto aos possíveis efeitos neurocomportamentais no feto, particularmente em casos de uso frequente e prolongado. Já a cafeína, componente comum em analgésicos combinados, exige cautela em função de seus potenciais impactos cardiovasculares e neurológicos no desenvolvimento fetal.

A revisão reforça que, sempre que possível, alternativas não farmacológicas para o manejo da dor devem ser priorizadas, minimizando a exposição a fármacos durante a gestação. Quando o uso de medicamentos se torna indispensável, é essencial adotar a menor dose eficaz pelo menor tempo possível, sob rigorosa supervisão médica. Essas estratégias visam equilibrar a necessidade de alívio da dor materna com a preservação da saúde e segurança do feto.

Por fim, a pesquisa contínua sobre os efeitos dos medicamentos durante a gestação é fundamental para embasar práticas clínicas mais seguras e eficazes. Profissionais de saúde devem estar atentos às evidências emergentes para orientar gestantes com base em abordagens



individualizadas, promovendo um cuidado integrado que considere tanto a saúde da mãe quanto o desenvolvimento saudável do bebê.

REFERÊNCIAS

- AFRIDI, Shazia K.; DASSAN, Pooja. Special considerations in migraine during pregnancy and lactation. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, 2024. p. 257-263.
- BÉRARD, Anick et al. Dihydroergotamine and triptan use to treat migraine during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. Scientific Reports, v. 11, n. 1, p. 19302, 2021.
- BURCH, Rebecca. Epidemiology and treatment of menstrual migraine and migraine during pregnancy and lactation: a narrative review. Headache: The Journal of Head and Face Pain, v. 60, n. 1, p. 200-216, 2020.
- CHEN, Xiaohong et al. Pregnancy outcomes and birth defects in offspring following Non-steroidal anti-inflammatory drugs exposure during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Reproductive Toxicology, p. 108561, 2024.
- CURVELLO, Karine Duarte et al. Use of dipyron during pregnancy and risk of congenital anomalies: a systematic review. European Journal of Clinical Pharmacology, p. 1-10, 2024.
- DE GUADALUPE QUINTANA-CORONADO, María et al. News in pharmacology for the main medical pathologies of gestation. Frontiers in Pharmacology, v. 14, p. 1240032, 2024.
- IBRAHIM, Mohammed O.; SARMINI, Dana. Abortive and Prophylactic Therapies to Treat Migraine in Pregnancy: A Review. Cureus, v. 16, n. 10, 2024.
- HAKKINEN, Ian; ZHANG, Pengfei. Headache in Pregnancy. In: Neurological Disorders in Pregnancy: A Comprehensive Clinical Guide. Cham: Springer International Publishing, 2023. p. 391-401.
- KOTTA-LOIZOU, Ioly et al. Fetus Exposure to Drugs and Chemicals: A Holistic Overview on the Assessment of Their Transport and Metabolism across the Human Placental Barrier. Diseases, v. 12, n. 6, p. 114, 2024.
- LOUCHET, Margaux et al. Drug-induced fetal and offspring disorders, beyond birth defects. Therapies, 2023.
- PULEDDA, Francesca et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. Cephalalgia, v. 44, n. 8, p. 03331024241252666, 2024.
- SALDANHA, Ian J. et al. Management of primary headaches during pregnancy, postpartum, and breastfeeding: a systematic review. Headache: The Journal of Head and Face Pain, v. 61, n. 1, p. 11-43, 2021.
- SPITERI, Jessica A. et al. Safety of drugs used for the treatment of migraine during pregnancy: a narrative review. Expert Review of Clinical Pharmacology, v. 16, n. 3, p. 207-217, 2023.
- WEBER, Robert J.; JAUNIAUX, Eric RM. Drugs and environmental agents in pregnancy and lactation: teratology, epidemiology, and patient management. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies E-Book, p. 118, 2024.