



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM**  
**CIRURGIA**

**ISAURA ELAINE GONÇALVES MOREIRA ROCHA**

**EFEITOS DA DIPIRONA E DO PARACETAMOL SOBRE O DUCTO  
ARTERIOSO FETAL NO TERCEIRO TRIMESTRE: ESTUDO DE  
COORTE PROSPECTIVO**

**RECIFE 2025**

ISAURA ELAINE GONÇALVES MOREIRA ROCHA

EFEITOS DA DIPIRONA E DO PARACETAMOL SOBRE O DUCTO  
ARTERIOSO FETAL NO TERCEIRO TRIMESTRE: ESTUDO DE COORTE  
PROSPECTIVO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Cirurgia. Área de concentração: Cirurgia Clínica e Experimental. Linha de pesquisa: Métodos complementares de diagnóstico; Malformações congênitas e Doenças raras.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Simone Cristina Soares Brandão

Recife  
2025

Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Rocha, Isaura Elaine Goncalves Moreira.

Efeitos da dipirona e do paracetamol sobre o ducto arterioso fetal no terceiro trimestre: estudo de coorte prospectivo / Isaura Elaine Goncalves Moreira Rocha. - Recife, 2025.

97 f.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, 2025.

Orientação: Simone Cristina Soares Brandão.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Ducto arterioso fetal; 2. Constrição ductal; 3. Ecocardiografia fetal. I. Brandão, Simone Cristina Soares. II. Título.

**ISAURA ELAINE GONÇALVES MOREIRA ROCHA**

**“EFEITOS DA DIPIRONA E DO PARACETAMOL SOBRE O DUCTO ARTERIOSO FETAL NO TERCEIRO TRIMESTRE: ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO”**

Aprovado em: 17/11/2025

Tese apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Cirurgia. Área de concentração: Cirurgia Clínica e Experimental. Linha de Pesquisa: Métodos complementares de diagnósticos; Malformações congênitas e Doenças raras.

**BANCA EXAMINADORA**

**Profa. Dra. SIMONE CRISTINA SOARES BRANDÃO**

*(Presidente / Orientadora)*

Universidade Federal de Pernambuco

**Profa. Dra. EMANUELLE TENÓRIO ALBUQUERQUE GODÓI**

*(Examinadora Interna)*

Universidade Federal de Pernambuco

**Profa. Dra. MARIA INÊS REMÍGIO DE AGUIAR**

*(Examinadora Interna)*

Universidade Federal de Pernambuco

**Profa. Dra. SANDRA DA SILVA MATTOS**

*(Examinadora Externa)*

Real Hospital Portugues/UCMF/ Caduceus - Recife - PE

**Profa. Dra. LILIAN MARIA LOPES**

*(Examinadora Externa)*

Instituto Lilian Lopes / Ecokid - São Paulo -SP

**Dedico esta tese a todos que, movidos pelo conhecimento, transformam realidades e inspiram mudanças.**

A construção do conhecimento científico na área médica é, em essência, um ato de transformação: da dúvida em descoberta, da informação em compreensão e da educação em melhoria da saúde e da qualidade de vida.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela proteção constante, pela dádiva da vida e pelas condições que me possibilitaram chegar até esta etapa da minha trajetória acadêmica. A Ele devo a força, a serenidade e o discernimento que me sustentaram diante dos desafios desta caminhada.

À minha família, meu grande alicerce. Aos **meus pais**, exemplos de amor, coragem e determinação; ao meu esposo, **Augusto**, pelo amor, companheirismo, paciência e apoio incondicional em todos os meus projetos de vida; e aos meus filhos, **Beatriz e Rodrigo**, pela compreensão, incentivo e carinho, que renovaram minhas energias e me lembraram diariamente do verdadeiro sentido de tudo que realizo.

À minha orientadora, **Profa. Simone Brandão**, que, além de uma grande amiga, tornou-se uma verdadeira mentora, oferecendo contribuições essenciais para a elaboração desta tese, com atenção e desprendimento. Sua dedicação à pesquisa, seu exemplo e sua generosidade intelectual foram fundamentais para a concretização deste trabalho.

À **Profa. Estelita Lima**, pela generosidade, competência e dedicação exemplar na condução das análises estatísticas e na interpretação dos resultados que sustentam este estudo.

Aos alunos de iniciação científica **Paulo Henrique Siqueira e Beatriz Gonçalves**, pelo empenho, pela dedicação na coleta de dados e pelo apoio valioso na produção das ilustrações que enriqueceram este trabalho.

À **Clínica Unicardio Cariri**, onde este projeto foi desenvolvido, agradeço pela infraestrutura disponibilizada, pela parceria dos colegas — que são, antes de tudo, grandes amigos — e pelo apoio irrestrito de todos os funcionários. Um agradecimento especial à **Dra. Andresa Nobre**, pela contribuição fundamental na coleta de dados e realização dos ecocardiogramas fetais, bem como pela parceria e amizade ao longo de toda esta jornada.

À **Universidade Federal do Cariri (UFCA)**, que me impulsiona, como docente, a seguir firme no caminho da pesquisa.

À **Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)**, a quem devo minha formação integral — da graduação à residência, do mestrado ao doutorado — e que sempre representou a base sólida do meu percurso acadêmico.

Aos colegas da obstetrícia, pelo encaminhamento das gestantes e pela parceria indispensável ao desenvolvimento desta pesquisa.

E, finalmente, às **gestantes** que confiaram em nossa equipe e aceitaram participar deste estudo. Que esta tese seja também uma forma de reconhecimento a cada uma delas, e que os resultados aqui apresentados possam servir como guia para um cuidado pré-natal mais seguro e de melhor qualidade.

## **RESUMO:**

**Introdução:** O ducto arterioso fetal (DA) é uma estrutura essencial à circulação intrauterina, permitindo o desvio do fluxo pulmonar para a aorta. Sua constrição prematura pode causar sobrecarga do ventrículo direito, disfunção cardíaca e hipertensão pulmonar neonatal. Embora haja relatos associando dipirona e paracetamol à constrição ductal, faltam estudos prospectivos e comparativos em uma mesma população. Este estudo avaliou os efeitos desses fármacos sobre o DA fetal e a hemodinâmica pulmonar.

**Métodos:** Coorte prospectiva com 67 gestantes saudáveis (dipirona:27; paracetamol:20; controle:20). Considerou-se exposição recente o uso até 72 horas antes do exame. A ecocardiografia fetal foi realizada durante a exposição (T1) e repetida após 5 a 7 dias sem uso (T2). Avaliaram-se as velocidades sistólica (VelS) e diastólica (VelD) e o índice de pulsatilidade (IP) do ducto arterioso, além dos tempos de aceleração (TA) e ejeção (TE) do fluxo pulmonar para estimativa da pressão arterial pulmonar média (PMAP) e da razão TA/TE. A constrição ductal foi graduada de acordo com critérios ecocardiográficos baseados na magnitude das alterações do fluxo e da repercussão hemodinâmica fetal. As análises estatísticas incluíram ANOVA de medidas repetidas, cálculo do risco relativo (RR; IC95%) e regressão logística multivariada. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Regional do Cariri (CAAE: 69655723.0.0000.5055).

**Resultados:** A análise de medidas repetidas (ANOVA) mostrou diferença significativa para o IP no grupo dipirona, com aumento de  $1,86 \pm 0,43$  para  $2,28 \pm 0,41$  ( $p < 0,001$ ), além de redução de VelS de  $1,26 \pm 0,48$  para  $1,03 \pm 0,39$  m/s ( $p = 0,038$ ) e de VelD de  $0,29 \pm 0,24$  para  $0,18 \pm 0,17$  m/s ( $p = 0,045$ ). No grupo paracetamol, não houve interação significativa grupo $\times$ tempo, observando-se apenas discreto aumento do IP de  $2,20 \pm 0,44$  para  $2,40 \pm 0,29$  ( $p = 0,040$ ), sem diferenças nas velocidades de fluxo ( $p > 0,05$ ).

No total, 18 fetos (26,8%) apresentaram constrição ductal, sendo 14/27 (51,9%) no grupo dipirona (8 leves, 6 moderadas) e 4/20 (20%) no grupo paracetamol (todos leves). Entre os expostos à dipirona, o IP foi significativamente menor nos casos com constrição ( $1,48 \pm 0,33$ ) em relação aos sem constrição ( $2,28 \pm 0,33$ ;  $F = 38,23$ ;  $p < 0,001$ ). Padrão semelhante foi observado entre os expostos ao paracetamol ( $1,62 \pm 0,29$  versus  $2,35 \pm 0,28$ ;  $F = 22,36$ ;  $p < 0,001$ ). Após a suspensão dos fármacos, houve redução significativa da constrição, com resolução completa em 14 (77,8%) e melhora parcial em 4 (22,2%) casos. O risco relativo para dipirona foi 2,08 (IC95%: 1,40–3,07;  $p < 0,001$ ), maior em doses  $\geq 1$  g (RR = 3,17; IC95%: 1,51–6,67;  $p < 0,001$ ), mantendo-se preditor independente na regressão multivariada (OR = 20,9; IC95%: 3,19–136,7;  $p = 0,002$ ). Em ambos os grupos, não foram observadas alterações significativas na pressão arterial pulmonar média nem na razão TA/TE ( $p > 0,05$ ).

**Conclusões:** A dipirona no final da gestação associa-se à constrição ductal fetal de forma dependente da dose e predominantemente reversível após a suspensão. O paracetamol causou alterações leves e transitórias. Nenhum dos fármacos demonstrou impacto mensurável sobre a hemodinâmica pulmonar fetal. Esses achados reforçam a necessidade de cautela no uso de analgésicos durante o final da gestação e destacam o papel do ecocardiograma fetal como ferramenta de monitorização e prevenção de complicações em gestantes expostas.

**Palavras-chave:** ducto arterioso fetal; dipirona; paracetamol; constrição ductal; ecocardiografia fetal; gestação; automedicação

## ABSTRACT

**Introduction:** The fetal ductus arteriosus (DA) is essential for intrauterine circulation, diverting pulmonary blood flow to the aorta. Its premature constriction may lead to right ventricular overload, cardiac dysfunction, and neonatal pulmonary hypertension. Although both dipyrone and acetaminophen have been implicated in ductal constriction, prospective and comparative studies evaluating these drugs in the same population are lacking. This study aimed to analyze the effects of dipyrone and acetaminophen on the fetal DA and pulmonary hemodynamics.

**Methods:** A prospective cohort including 67 healthy pregnant women (metamizole:27; acetaminophen: 20; controls: 20). Recent exposure was defined as drug use within 72 hours before examination. Fetal echocardiography was performed during exposure (T1) and repeated after 5–7 days without use (T2). Ductal parameters included peak systolic (Vels) and diastolic (Veld) velocities and pulsatility index (PI). Pulmonary evaluation included acceleration (AT) and ejection (ET) times to estimate mean pulmonary artery pressure (MPAP) and AT/ET ratio. Ductal constriction was graded according to echocardiographic criteria based on the magnitude of flow abnormalities and hemodynamic repercussions. Statistical analyses included repeated-measures ANOVA, relative risk (RR; 95% CI), and multivariable logistic regression. The study was approved by the Research Ethics Committee of Universidade Regional do Cariri (CAAE: 69655723.0.0000.5055).

**Results:** Repeated-measures ANOVA showed a significant increase in PI in the metamizole group (from  $1.86 \pm 0.43$  to  $2.28 \pm 0.41$ ;  $p < 0.001$ ), with reductions in Vels (from  $1.26 \pm 0.48$  to  $1.03 \pm 0.39$  m/s;  $p = 0.038$ ) and Veld (from  $0.29 \pm 0.24$  to  $0.18 \pm 0.17$  m/s;  $p = 0.045$ ). In the acetaminophen group, no significant group $\times$ time interaction was observed, with only a mild PI increase (from  $2.20 \pm 0.44$  to  $2.40 \pm 0.29$ ;  $p = 0.040$ ) and no change in flow velocities ( $p > 0.05$ ). Overall, 18 fetuses (26.8%) showed ductal constriction: 14/27 (51.9%) in the metamizole group (8 mild, 6 moderate) and 4/20 (20%) in the acetaminophen group (all mild). In the metamizole group, PI was significantly lower in fetuses with constriction ( $1.48 \pm 0.33$ ) compared with those without ( $2.28 \pm 0.33$ ;  $F = 38.23$ ;  $p < 0.001$ ). A similar pattern was observed in the acetaminophen group ( $1.62 \pm 0.29$  vs  $2.35 \pm 0.28$ ;  $F = 22.36$ ;  $p < 0.001$ ). After discontinuation, constriction improved in all cases, with complete resolution in 14 (77.8%) and partial in 4 (22.2%). Metamizole was associated with a higher risk of constriction (RR = 2.08, 95% CI 1.40–3.07;  $p < 0.001$ ), especially at doses  $\geq 1$  g (RR = 3.17, 95% CI 1.51–6.67;  $p < 0.001$ ), and remained an independent predictor in multivariable analysis (OR = 20.9, 95% CI 3.19–136.7;  $p = 0.002$ ). Neither drug produced significant changes in MPAP or AT/ET ratio ( $p > 0.05$ ), indicating no measurable effect on fetal pulmonary hemodynamics.

**Conclusions:** Metamizole use in late pregnancy is associated with dose-dependent fetal ductal constriction, largely reversible after withdrawal. Acetaminophen caused only mild, transient changes. No alterations in fetal pulmonary vascular parameters were detected in either group. These findings emphasize the need for caution in the use of analgesics during late pregnancy and highlight the role of fetal echocardiography as a valuable tool for monitoring and preventing complications in exposed pregnancies.

**Keywords:** fetal ductus arteriosus; dipyrone; acetaminophen; ductal constriction; fetal echocardiography; pregnancy; self-medication.

**LISTA DE FIGURAS****PG**

Quadro 1	Categoria de risco de medicamentos na gravidez	19
Figura 1	Transporte transplacentário da dipirona e do paracetamol	23
Figura 2	Morfologia do ducto arterioso em vida fetal	24
Figura 3	Corte axial dos três vasos com traqueia obtida por ecocardiograma fetal	31
Figura 4	Corte longitudinal do Arco Ductal do Coração Fetal obtida por ecocardiograma fetal	32
Figura 5	Avaliação Doppler do ducto arterioso fetal de um feto com 28 semanas de gestação	33
Figura 6	Avaliação do fluxo na artéria pulmonar fetal utilizando Doppler pulsátil	34
Figura 7	Fluxograma do Estudo	37
Figura 8	Evolução da constrição ductal	54
Figura 9	Traçado espectral do ducto arterioso obtido por Doppler pulsado, evidenciando constrição ductal (T1)	55
Figura 10	Traçado espectral do ducto arterioso obtido por Doppler pulsado, evidenciando reversibilidade da constrição ductal (T2)	55
Figura 11	Índice de pulsatilidade (IP) do ducto arterioso em fetos expostos à dipirona (n=27) e grupo controle (n=20) nos dois momentos de avaliação (T1 e T2)	57
Figura 12	Comparação intragrupo do índice de pulsatilidade (IP) no grupo dipirona entre T1 e T2	58
Figura 13	Comparação do índice de pulsatilidade (IP) entre fetos expostos ao paracetamol (n = 20) e grupo controle (n = 20) em T1 e T2	59
Figura 14	Comparação intragrupo do índice de pulsatilidade (IP) no grupo paracetamol entre T1 e T2	60
Figura 15	Valores médios do índice de pulsatilidade (IP) do ducto arterioso fetal por grupo de exposição	61
Figura 16	Grupo Dipirona (T1) -Mapa de calor das correlações de Spearman entre variáveis clínicas e ecocardiográficas	66
Figura 17	Grupo Paracetamol (T1)-Mapa de calor das correlações de Spearman entre variáveis clínicas e ecocardiográficas.	67

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1	Características etárias, gestacionais, queixas referidas e uso de analgésicos nos grupos de estudo (n=67)	45
Tabela 2	Análise comparativa dos parâmetros ecocardiográficos no grupo Dipirona (n=48)	48
Tabela 3	Análise comparativa dos parâmetros ecocardiográficos no grupo Paracetamol (n=40)	49
Tabela 4	Características clínicas e parâmetros ecocardiográficos fetais em casos de constrição do ducto arterioso associados uso de dipirona e paracetamol (n=18)	51
Tabela 5	Comportamento do Índice de Pulsatilidade obtido por Doppler no ducto arterioso fetal nos grupos expostos à Dipirona e Paracetamol em T1	56
Tabela 6	Risco Relativo de constrição ductal fetal segundo tempo de uso e dose de Dipirona e Paracetamol	63
Tabela 7	Regressão Logística multivariada para fatores associados a constrição ductal – grupo dipirona	64

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AA	4-aminoantipirina
AHA	AHA
AINE	anti-inflamatório não esteroidal
AMPc	monofosfato de adesina cíclico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AP	artéria pulmonar
ASE	American Society ofEchocardiography
AO	aorta
ATP	trifosfato de adenosina
BCRP	proteína de resistência ao câncer de mama
Ca <sup>2+</sup>	cálcio
COX	Ciclooxygenase
COX1	Ciclooxygenase-1
COX2	Ciclooxygenase-2
COX3	Ciclooxygenase-3
DA	ducto arterioso
DP	desvio padrão
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
EP4	receptor da prostaglandina E2
FDA	Food andDrugAdministration
HPPRN	hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
IG	idade getacional
ISUOG	International Society ofUltrasound in ObstetricsandGynecology
IIQ	intervalo interquartil
IP	índice de pulsatilidade
MDR1	glicoproteína P
MMA	4-metil-aminoantipirina
MRPs	proteína associada à resistência à múlti Drogas
NAPQI	N-acetyl-p-benzoquinona imina
NO	óxido nítrico
OATs	polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos
PCM-G	glucuronídeo de paracetamol
PCM-S	sulfato de paracetamol
PKA	proteína quinase dependente de AMPc
PLLR	PregnancyandLactationLabelingRule
PGs	prostaglandinas
PGE <sub>2</sub>	prostaglandina E2
PGE <sub>1</sub>	prostaglandina E1
PGI <sub>2</sub>	prostaciclina I2
PMAP	pressão média de artéria pulmonar
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
TA	tempo de aceleração do fluxo pulmonar
TE	tempo de ejeção

T1	exposição recente
T2	5-7 dias sem exposição ao fármaco
VD	ventrículo direito
VE	ventrículo esquerdo
Vel S	velocidade sistólica
Vel D	velocidade diastólica
4-MAA	4-metil-aminoantípirina
4-AA	4-aminoantípirina
$\rho$ deSpearman	coeficiente de correlação de Spearman

## SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
2.1 Segurança do uso de medicamentos na gestação	18
2.2 Analgésicos não opioides e risco de constrição do ducto arterioso fetal: foco em dipirona e paracetamol	20
2.3 Transporte e metabolismo placentário da dipirona e do paracetamol	21
2.4 Embriologia e estrutura morfo-histológica do ducto arterioso	23
2.5 Fatores que regulam o tônus do ducto arterioso em vida fetal	25
2.6 Constrição intrauterina do ducto arterioso: aspectos etiológicos, morfológicos e implicações hemodinâmicas	27
2.7 Avaliação ecocardiográfica fetal da constrição ductal e da hemodinâmica pulmonar	30
3. HIPÓTESE	35
4. OBJETIVOS	36
4.1 Objetivo Geral	36
4.2 Objetivos Específicos	36
5. METODOLOGIA	37
5.1 Desenho e local do estudo	37
5.2 Protocolo do Estudo	37
5.3 Critérios de Inclusão	38
5.4 Critérios de Exclusão	38
5.5 Protocolo do ecodopplercardiograma fetal e critérios diagnósticos	39
5.6 Definição das variáveis	41
5.7 Tamanho da amostra	41
5.8 Aspectos éticos	41
5.9 Análise e processamento dos dados	41
5.10 Controle de vieses e limitações metodológicas	44
6. RESULTADOS	45
6.1 Características da amostra	45
6.2 Alterações cardíacas estruturais e funcionais	47
6.3 Resultados Doppler e ecocardiográficos	47
6.3.1 Grupo Dipirona versus Controle	47
6.3.2 Grupo Paracetamol versus Controle	49
6.4 Casos de constrição ductal	50
6.4.1 Frequência e graus de constrição	50
6.4.2 Evolução hemodinâmica e reversibilidade/atenuação da constrição ductal	54
6.5 Índice de pulsatilidade como marcador de constrição	57
6.6 Avaliação do risco de constrição ductal	62
6.7 Preditores independentes de constrição	64
6.8 Avaliação de parâmetros associados à hipertensão pulmonar fetal	65
6.9 Correlações exploratórias variáveis clínicas e ecocardiográficas	65

7.	DISCUSSÃO	68
8.	CONCLUSÃO	75
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
APÊNDICE A	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	85
APÊNDICE B	PROTOCOLO DE PESQUISA	88
ANEXO A	PARECER COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	90
ANEXO B	PARECER COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA EMENDA	94

## 1- INTRODUÇÃO

O ducto arterioso ou canal arterial (DA) é uma estrutura vascular essencial da circulação fetal, constituindo uma continuação direta entre a artéria pulmonar principal e a aorta descendente. Sua principal função é desviar aproximadamente 80 a 90% do sangue ejetado pelo ventrículo direito (VD), redirecionando-o da circulação pulmonar para a circulação sistêmica. Em condições fisiológicas, esse vaso sofre oclusão funcional espontânea nas primeiras horas ou dias após o nascimento, processo observado em todos os mamíferos (DZIAŁOWSKI, 2018).

A constrição prematura do DA no terceiro trimestre da gestação é uma condição funcional preocupante, por estar associada a graus variados de insuficiência cardíaca fetal e a risco aumentado de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) (ISHIDA *et al.*, 2017).

Desde a década de 1980, a literatura associa o uso materno de anti-inflamatório não esteroide (AINE) após a 24<sup>a</sup> semana gestacional, como causas predominantes de constrição ductal induzida por fármacos (MOMMA, TAKEUCHI, 1983; MOISE, 1993; KOREN *et al.*, 2006).

Os analgésicos não opioides figuram entre as classes de medicamentos mais utilizadas durante a gestação, com estimativas indicando que mais de 60% das gestantes fazem uso dessas substâncias em algum momento, seja por prescrição médica ou automedicação (PRICE; COLLIER, 2017; ZAFEIRI *et al.*, 2021). No Brasil, estudos de base populacional demonstram que os analgésicos lideram o consumo medicamentoso entre gestantes, destacando-se a dipirona, isolada ou em associação com adifenina e prometazina, como o fármaco mais utilizado, seguida pelo paracetamol (MENGUE *et al.*, 2001; FONSECA *et al.*, 2002; DAL PIZZOL *et al.*, 2009). Ambos são amplamente empregados para o tratamento de dor e febre, disponíveis como medicamentos de venda livre e frequentemente incluídos em protocolos de manejo da dor em contextos obstétricos de urgência (COSTA; COELHO; SANTOS, 2017).

Apesar de sua popularidade, a prescrição de dipirona e paracetamol a gestantes, inclusive por via parenteral, ainda ocorre de forma rotineira, muitas vezes sem a devida consideração dos potenciais riscos fetais. Essa prática se apoia em uma percepção de segurança amplamente difundida, porém não totalmente sustentada por evidências científicas, especialmente no terceiro trimestre da gestação. O paracetamol, embora considerado seguro no período gestacional em

doses terapêuticas (AGCO, 2021), vem sendo reavaliado em estudos recentes quanto à sua segurança fetal (ALLEGAERT *et al.*, 2021), enquanto a dipirona carece de investigações prospectivas robustas que definam seu real perfil de risco durante a gestação.

Embora existam estudos observacionais sugerindo uma possível associação entre o uso de dipirona ou paracetamol e a constrição do DA, fundamentados na ação inibitória sobre a síntese de prostaglandinas (PGs) exercida por ambos, especialmente pela dipirona, a relação causal ainda não está completamente estabelecida (WEINTRAUB; MANKUTA, 2006; ARRUZA *et al.*, 2008; ALLEGAERT *et al.*, 2019). Persistem lacunas relevantes quanto à compreensão dos riscos reais da exposição a essas drogas no contexto gestacional, particularmente em relação à ação hemodinâmica sobre o DA, justificando a necessidade de estudos prospectivos que elucidem esse potencial efeito adverso e suas implicações clínicas.

## 2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1- Segurança do uso de medicamentos na gestação

O grande número de medicamentos lançados no mercado ao longo das últimas décadas revelou que poucos fármacos se mostraram grandes teratógenos. No entanto, o risco de efeitos mais sutis sobre o desenvolvimento fetal permanece desconhecido para boa parte dos medicamentos de uso comum entre gestantes, incluindo os analgésicos. De modo geral, estabelecer a segurança de um fármaco na gestação é um desafio, pois o conhecimento sobre reações adversas fetais deriva majoritariamente de modelos experimentais e estudos observacionais, sujeitos a vieses e fatores de confusão.

Por questões éticas e barreiras regulatórias rigorosas, as gestantes são excluídas dos ensaios clínicos pré-comercialização de fármacos; consequentemente, muitos medicamentos são disponibilizados no mercado sem um perfil de segurança bem estabelecido para o uso durante a gestação humana (LUPATTELLI *et al.*, 2014; LYNCH *et al.*, 2017; ZAFEIRI *et al.*, 2020).

Sistemas de classificação voltados à determinação da segurança, da dose adequada e do potencial teratogênico dos medicamentos existem há quase meio século. Nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration (FDA) adotou um sistema de rotulagem em cinco categorias (A, B, C, D e X), posteriormente adaptado em diversos países, inclusive no Brasil. Nas décadas seguintes, essas classificações sofreram críticas por serem incompletas e simplificadas, o que levou o próprio FDA, em 2014, a publicar o Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR), norma destinada à indústria farmacêutica que reformulou o conteúdo e o formato das bulas. Nesse modelo, as categorias em letras foram substituídas por um resumo narrativo dos riscos perinatais, acompanhado da discussão das evidências disponíveis e de uma síntese dos dados relevantes para a decisão clínica (WESLEY *et al.*, 2021; FDA, 2020).

No Brasil, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 60/2010, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), manteve as categorias de risco para o uso de fármacos durante a gestação, originalmente desenvolvidas pelo FDA, para fins de rotulagem e bulas de medicamentos, conforme demonstrado no Quadro 1.

De acordo com essa classificação, a dipirona é enquadrada na categoria D e o paracetamol na categoria B, sendo ambos considerados Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP) (ANVISA, Bulário Eletrônico, 2025).

**Quadro 1. Categoria de risco de medicamentos na gravidez**

Categoria de risco	
Risco 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
Risco 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
Risco 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
Risco D	O fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto, os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como, por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existam outras drogas mais seguras
Risco X	Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente

Enquadramento desenvolvido pela Food and Drug Administration (FDA) com fármacos categorizados de acordo com o risco de causar dano ao feto durante a gravidez, baseando-se em estudos em animais ou humanos. Fonte: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/rdc0060\\_17\\_12\\_2010.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/rdc0060_17_12_2010.pdf). Acesso em 08/04/2025

## **2.2 - Analgésicos não opioides e risco de constrição do ducto arterioso fetal: foco em dipirona e paracetamol**

Os analgésicos não opioides, especialmente a dipirona e o paracetamol, estão entre as drogas mais utilizadas durante a gestação. Embora sejam considerados relativamente seguros para uso materno, seu impacto sobre a circulação fetal, em especial sobre o DA, tem sido alvo crescente de investigação. A principal preocupação reside na inibição da via das PGs, comum a ambos, ainda que por mecanismos distintos.

A dipirona ou metamizol sódico é um derivado pirazolônico com propriedades analgésicas, antipiréticas e antiespasmódicas. Atua como pró-fármaco, gerando os metabólitos ativos metilaminoantipirina (4-MAA) e a 4-aminoantipirina (4-AA), responsáveis por seus efeitos farmacológicos. Seu mecanismo envolve inibição das enzimas ciclooxygenase (COX), principalmente a ciclooxygenase-1 (COX-1) e a ciclooxygenase-2 (COX-2), com possível ação adicional sobre a ciclooxygenase-3 (COX-3), levando à redução da síntese de prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) e a prostaglandina E2 (PGE<sub>2</sub>) (VANE, BOTTING, 1998; CURVELLO *et al.*, 2025). Com a inibição das PGs, há risco de constrição ou fechamento prematuro do DA, sobretudo no terceiro trimestre (MOMMA, TAKEUCHI, 1983). Estudos descrevem também interferência na agregação plaquetária materna e fetal, o que reforça a necessidade de monitoramento criterioso de seu uso (EMA, 2018).

Apesar das controvérsias regulatórias, incluindo a proibição em diversos países da Europa e América do Norte por risco de agranulocitose, a dipirona segue amplamente utilizada em países latino-americanos pela eficácia e baixo custo (LUPATTELLI *et al.*, 2014; ANDRADE *et al.*, 2016). Do ponto de vista fetal, há relatos de constrição ductal associada à dipirona, tanto em uso oral quanto endovenoso, embora ainda com base em séries pequenas e evidências observacionais limitadas.

O paracetamol ou acetaminofeno é um inibidor não seletivo da COX, atuando no sítio peroxidase da enzima. Seus principais metabólitos, glicuronídeo de paracetamol (PCM-G) e o sulfato de paracetamol (PCM-S), são excretados de forma segura, enquanto o metabólito reativo N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI) é neutralizado pela glutationa (PACIFICI, 2021). Embora exerça fraca ação anti-inflamatória, o paracetamol inibe a síntese central de PGE<sub>2</sub> no hipotálamo e, em ambientes com baixo peróxido, reduz a produção de PGs periféricas,

mecanismo potencialmente capaz de induzir vasoconstricção do DA (OVALI, 2020). Esse efeito é comprovado em neonatos, nos quais o paracetamol é utilizado terapeuticamente para o fechamento do DA persistente (ZI-YUN *et al.*, 2022), o que levanta preocupação quanto à exposição fetal intraútero.

Além do efeito ductal, estudos observacionais sugerem associações com alterações do desenvolvimento infantil, como maior distância anogenital em meninos, risco aumentado de asma e potenciais efeitos neurocomportamentais (TODA, 2017). Evidências populacionais mais recentes indicam correlação entre exposição intrauterina e maior risco de transtornos do espectro autista(TEA) e deficiência intelectual (AHLQVIST *et al.*, 2024), ainda que essas relações sejam questionadas por potenciais vieses e fatores de confusão (SCHWEITZER, 2025).

De forma geral, ambos os fármacos compartilham o potencial de modular a via das PGs e, portanto, de interferir na homeostase funcional do ducto arterioso fetal, especialmente no terceiro trimestre.

### **2.3 - Transporte e metabolismo placentário da dipirona e do paracetamol**

A placenta humana é composta por vilosidades coriônicas contendo vasos sanguíneos e tecido conjuntivo correspondente. Vista pela superfície basal, apresenta áreas levemente elevadas denominadas lobos maternos ou cotilédones. Cada cotilédone materno está associado a vários cotilédones fetais, permitindo que a circulação materna se sobreponha parcialmente à circulação fetal, possibilitando trocas eficientes entre ambas (CECCALDI *et al.*, 2010).

A transferência de nutrientes e xenobióticos através da placenta ocorre mediante translocação pelas membranas apical e basolateral do sinciciotrofoblasto e pelo endotélio capilar fetal (JOSHI *et al.*, 2016). À medida que uma molécula atravessa a corrente sanguínea materna rumo à fetal, os solutos devem atravessar o sinciciotrofoblasto, seja difundindo-se através do citoplasma trofoblástico, seja por meio de uma rede de transportadores localizados na membrana basal. Essa membrana expressa diversas proteínas transportadoras de fármacos, que regulam a exposição fetal a medicamentos e seus metabólitos, sendo considerada a principal barreira de passagem entre a mãe e o feto (IQBAL *et al.*, 2012; KOREN, ORNOY, 2018).

A compreensão da farmacocinética transplacentária de diferentes medicamentos, incluindo os analgésicos, dentro dos limites éticos aplicáveis aos estudos em gestantes, tem sido possível por

meio de modelos experimentais de perfusão placentária *ex vivo*, ou de lóbulos placentários humanos isolados perfundidos, uma metodologia empregada desde a década de 1970, que simula adequadamente a situação humana *in vivo* e tem sido usada para delinear o transporte e a biodisponibilidade placentária de fármacos (CALIS *et al.*, 2021).

Tecnicamente, essa abordagem permite mensurar as concentrações do fármaco e seus metabólitos ao reproduzir a dupla circulação materno-fetal, respeitando a anatomia específica da placenta humana. O paracetamol já foi avaliado com essa metodologia, mas não há relatos de estudos de perfusão placentária com a dipirona (VAN HOVE *et al.*, 2022).

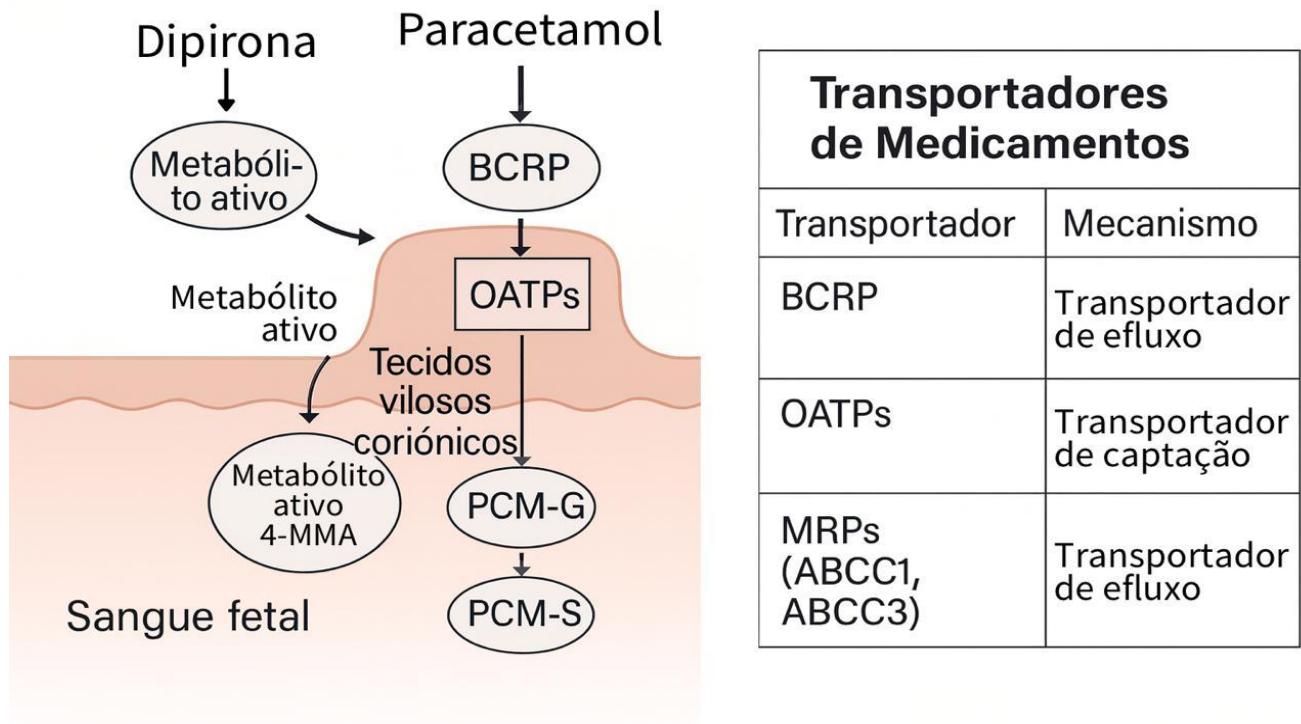
A maioria dos analgésicos atravessa a placenta predominantemente por difusão passiva, favorecida por características físico-químicas como lipofilicidade e baixo peso molecular. No entanto, proteínas de membrana podem modular a velocidade e direção desse transporte. Entre elas, destacam-se os transportadores da família ABC, um grupo de proteínas que exporta fármacos do interior das células para o exterior utilizando energia derivada da hidrólise de trifosfato de adenosina (ATP). Esses transportadores abrangem a glicoproteína-P (MDR1/ABCB1), a proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP/ABCG2), as proteínas associadas à resistência a múltiplas drogas (MRPs/ABCCs) e os polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATs, OCTs e OATPs, da família SLC). A placenta também expressa componentes da via das PGs, cuja regulação varia ao longo da gestação e no momento do parto (JOSHI *et al.*, 2016; YAMASHITA, MARKERT, 2021).

No caso do paracetamol, seu pequeno tamanho molecular, caráter neutro e lipofilicidade favorecem o transporte por difusão passiva através da membrana apical do sinciciotrofoblasto, com mínima influência de transportadores. No citoplasma trofoblástico, entretanto, pode ser convertido nos metabólitos PCM-glucuronídeo (PCM-G) e PCM-sulfato (PCM-S), que são eliminados para a circulação fetal pela membrana basolateral via transportadores MRPs (ABCC1, ABCC2, ABCC3) (CONINGS *et al.*, 2019).

O transporte transplacentário da dipirona, por sua vez, ainda não está completamente elucidado. As evidências disponíveis, predominantemente derivadas de modelos animais, indicam que a dipirona e seus principais metabólitos ativos (4-MAA e 4-AA), por serem moléculas pequenas e lipofílicas, também atravessam a placenta por difusão passiva. Ambos já foram detectados em plasma fetal e sangue de cordão umbilical após exposição materna, confirmando seu transporte efetivo até o feto (LEVY *et al.*, 1995).

A Figura 1 apresenta, de forma esquemática, o transporte passivo e ativo da dipirona e do paracetamol através do tecido viloso coriônico, incluindo seus principais metabólitos, conforme o conhecimento atual.

**Figura 1 - Transporte transplacentário da dipirona e do paracetamol**



Fonte: A autora (2025), adaptado de VAN HOVE *et al.*, 2022; CONINGS *et al.*, 2019; LEVY *et al.*, 1995; CALIS *et al.*, 2022.

Nota: A dipirona atravessa a placenta por difusão passiva, formando os metabólitos ativos 4-MAA e 4-AA. O paracetamol sofre transporte mediado por BCRP, OATPs e MRPs (ABCC1, ABCC3), sendo metabolizado em PCM-G e PCM-S. 4-MAA: 4-metilaminoantipirina; 4-AA: 4-aminoantipirina; PCM-G: paracetamol-glucuronídeo; PCM-S: paracetamol-sulfato; BCRP: proteína de resistência ao câncer de mama; OATPs: polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos; MRPs: proteínas associadas à resistência a múltiplas drogas.

## 2.4 - Embriologia e estrutura morfo-histológica do ducto arterioso

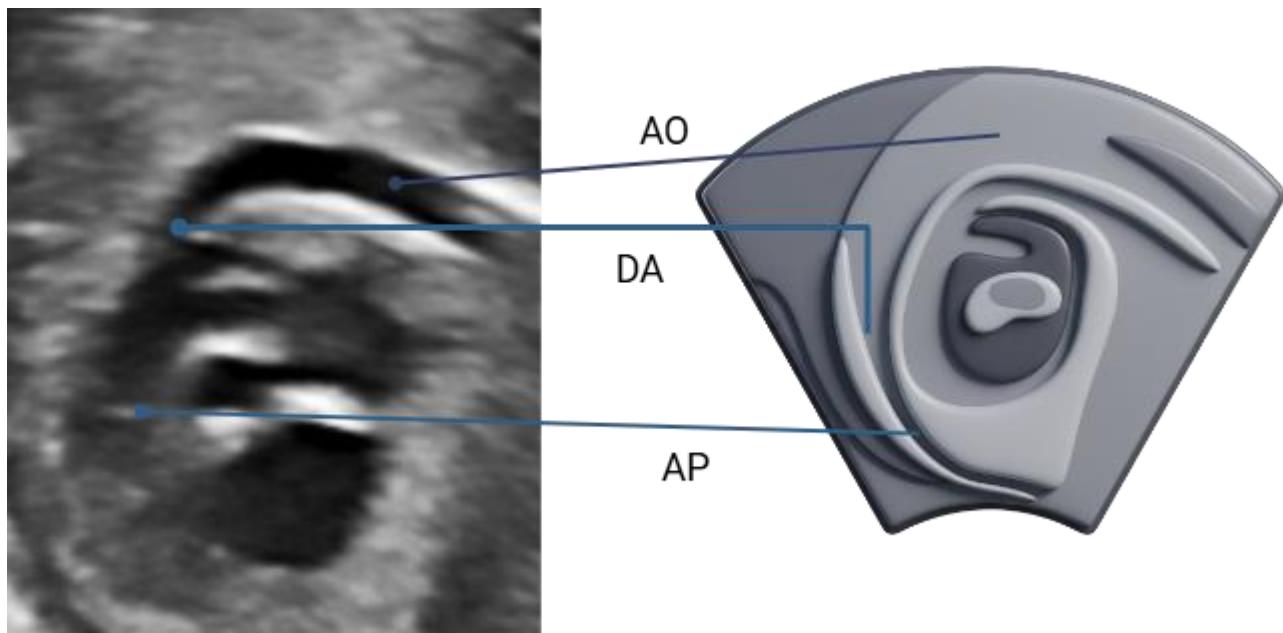
A primeira descrição da existência do DA remonta à Idade Média, no século II d.C., feita por Galeno. As primeiras ilustrações e descrições anatômicas detalhadas foram realizadas por Arantius, em 1564. Quase um século depois, a compreensão de sua função na circulação fetal

passou a ser reconhecida pelo médico inglês Sir William Harvey (WEICHERT *et al.*, 2010; OBLADEN, 2011). Ao longo dos séculos seguintes, inúmeros pesquisadores contribuíram com análises anatômicas e funcionais detalhadas desse vaso singular, delineando sua estrutura histológica e aspectos fisiológicos.

O DA surge por volta do 29º dia da embriogênese humana, a partir da porção distal do sexto arco aórtico primitivo, subsequente ao surgimento da artéria pulmonar (AP). Ele conecta o ramo esquerdo da AP à aorta (AO) dorsal, distalmente à artéria subclávia esquerda, delimitando a região do istmo da AO. Esse processo, em condições de desenvolvimento normal, completa-se entre a sexta e a oitava semana de gestação (SCHNEIDER, MOORE, 2006; REESE, 2018; MAY *et al.*, 2023).

A morfologia mais comum do DA em vida fetal é de uma estrutura cônica ou afunilada, sendo mais estreita na extremidade pulmonar e mais larga na extremidade aórtica. Possui um diâmetro semelhante ao da AO descendente, conectando-se à região do istmo em um ângulo oblíquo inferior  $\geq 80^\circ$ . Essa configuração angiográfica é classificada como “tipo F” ou “tipo fetal”, forma observada em prematuros extremos com persistência do DA (KRICHENKO *et al.*, 1986; PHILIP *et al.*, 2016), conforme ilustrado na Figura 2.

**Figura 2- Morfologia do ducto arterioso em vida fetal**



Fonte: A Autora (2025)

Nota: O DA apresenta morfologia tipicamente cônica ou “afunilada”, com estreitamento progressivo em direção à artéria pulmonar e porção mais ampla na conexão com a aorta descendente, na região do istmo aórtico, em terceiro trimestre da gestação. Padrão anatômico denominado “tipo F” ou “tipo fetal” na classificação angiográfica, sendo característico de prematuros extremos com persistência do DA.

Durante a gestação, o DA torna-se progressivamente mais alongado e mais largo e, ao final do terceiro trimestre, apresenta uma configuração acentuadamente curva, com ângulos que lembram um taco de hóquei no ponto de inserção com a AO. Essas características anatômicas influenciam significativamente a resistência ao fluxo sanguíneo e a magnitude do shunt, permitindo o desvio adequado do sangue dos pulmões fetais, de alta resistência vascular, para a circulação sistêmica (RUDOLPH, 2010).

Existem diferenças marcantes, do ponto de vista histológico, entre as paredes do DA, da AP e da AO. Enquanto a camada média das grandes artérias é composta por fibras musculares elásticas dispostas circunferencialmente, a camada média do DA contém predominantemente músculo liso, com fibras longitudinais e espiraladas, interpostas por camadas frouxas e concêntricas de tecido elástico, já a camada íntima é espessa e irregular, com material mucóide abundante (CAVALCANTE *et al*, 1994). Essa estrutura peculiar estabelece a base morfológica para a constrição fisiológica do DA após o nascimento, com modificações histológicas progressivas ao longo da gestação, resultando na maturação ductal e na capacidade aumentada de resposta à tensão de oxigênio e às PGs (MAY *et al.*, 2023).

Compreender o desenvolvimento e a morfologia do ducto arterioso é fundamental para interpretar as alterações hemodinâmicas que ocorrem em condições patológicas, como na constrição farmacologicamente induzida.

## **2.5 - Fatores que regulam o tônus do DA em vida fetal**

Pesquisadores dos séculos XIX e XX acreditavam que a patência do DA em vida fetal era um evento passivo e que sua oclusão após o nascimento ocorria de forma mecânica, por torção, estiramento ou obliteração por trombo (OBLADEN, 2011).

Após a descoberta das PGs por Bergström, em 1937, e a demonstração da inibição de sua biossíntese pela aspirina e fármacos semelhantes por Vane, em 1971, um grupo de pesquisadores canadenses mostrou, *in vitro*, que a patência ductal é um processo ativo, mantido pela ação

relaxante das PGs (COCEANI, OLLEY, 1973). Em 1978, pesquisadores norte-americanos evidenciaram que o efeito vasodilatador das PGs era dependente da presença de oxigênio (SCHNEIDER; MOORE, 1978; revisitado em MOORE, 2006; REESE, 2018). Posteriormente, Momma e Toyono (1999), em estudos experimentais com ratos, demonstraram que o óxido nítrico (NO) seria o principal fator responsável pela permeabilidade ductal no início da vida fetal.

A patênci fetal do DA no útero envolve múltiplos processos interativos, controlados por mecanismos opostos que induzem vasodilatação ou vasoconstrição. Entre os principais reguladores estão a baixa tensão de oxigênio fetal, o NO e os produtos mediados pela COX do metabolismo do ácido araquidônico, especialmente a PGE<sub>2</sub> e a prostaciclina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) (SCHNEIDER, MOORE, 2006).

Atualmente, sabe-se que, além das vias das PGs e do NO, outros mediadores do tônus vascular ductal participam desse equilíbrio, incluindo o peptídeo natriurético atrial, a adenosina, o monóxido de carbono (CO), os monofosfatos cíclicos de adenosina e guanosina (AMPc e GMPc) e a ativação de canais de potássio expressos nas células musculares lisas (CROCKETT *et al.*, 2018).

As PGs são sintetizadas a partir de fosfolipídios, sendo a PGE<sub>2</sub> o subtipo mais potente, produzido tanto na placenta quanto no próprio DA. Ao ativar seu receptor PGE<sub>2</sub>4 (EP4), ocorre ativação de canais de potássio dependentes de voltagem, levando à hiperpolarização da membrana e inibição do influxo de cálcio (Ca<sup>2+</sup>) através dos canais de cálcio tipo L, com consequente redução do Ca<sup>2+</sup> intracelular (YOKOYAMA *et al.*, 2013).

A PGE<sub>2</sub> também induz a formação de AMPc a partir ATP pela ativação da adenilciclase. O AMPc, por sua vez, ativa a proteína quinase dependente de AMPc (PKA), que impede a fosforilação da miosina de cadeia leve, inibindo a vasoconstrição (HUNDSCHEID *et al.*, 2019).

No terceiro trimestre da gestação, ocorre uma proliferação de células musculares lisas, que migram para o subendotélio, tornando o DA mais sensível aos agentes vasoconstritores, como os inibidores das PGs (GENOVESE *et al.*, 2015).

Após o nascimento, o aumento abrupto da tensão de oxigênio inibe os canais de potássio dependentes de voltagem do músculo liso ductal, resultando em influxo de Ca<sup>2+</sup> e constrição ductal. Simultaneamente, os níveis de PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub> caem, em razão do metabolismo pulmonar ativo e da eliminação da fonte placentária.

A contração das fibras musculares da camada média leva ao espessamento da parede, obliteração do lúmen e encurtamento da estrutura, promovendo o fechamento funcional do ducto, que se inicia pela extremidade pulmonar e ocorre, em geral, até 48 horas após o nascimento. Nas duas a três semanas subsequentes, o desdobramento endotelial, a ruptura subintimal e a proliferação celular resultam em fibrose e obliteração permanente, restando o ligamento arterioso como a estrutura remanescente do DA (REESE, 2018).

## **2.6 - Constrição intrauterina do ducto arterioso: aspectos etiológicos, morfológicos e implicações hemodinâmicas**

O efeito constrictor do DA induzido por fármacos inibidores da COX foi estabelecido há várias décadas, inicialmente em modelos experimentais. Em 1983, Momma e Takeuchi demonstraram, de forma pioneira, que o uso materno de AINEs promovia constrição significativa do DA fetal, em grau dependente da dose e do tempo de exposição, associada à redução da PGE<sub>2</sub> e à presença de alterações histológicas compatíveis com hipertrofia da camada média e espessamento da parede vascular. Esse estudo experimental em cordeiros consolidou o mecanismo prostaglandina-dependente da patência ductal e estabeleceu a base fisiopatológica para os trabalhos subseqüentes (MOMMA, TAKEUCHI, 1983).

Na década seguinte, Moise confirmou esse fenômeno em humanos ao investigar gestantes tratadas com indometacina para inibição do trabalho de parto prematuro. Por meio de ecocardiografia fetal, o autor observou que a frequência de constrição ductal aumentava progressivamente com o avanço da idade gestacional, sendo rara antes de 27 semanas e superior a 50% após 32 semanas. Esse estudo representou um marco clínico, ao demonstrar que o DA torna-se progressivamente mais sensível aos inibidores de PGs no terceiro trimestre, o que embasou as recomendações obstétricas de evitar o uso de AINEs no final da gestação (MOISE, 1993).

Desde então, diferentes estudos confirmaram e ampliaram esses achados, demonstrando que o espectro de substâncias capazes de interferir na via das PGs é mais amplo do que inicialmente reconhecido. Entre os AINEs clássicos, destacam-se o ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, ácido mefenâmico e nimesulida, além de formulações tópicas contendo AINEs e dos inibidores seletivos da COX-2, como o celecoxibe (SUAG *et al.*, 2008; ENZENSBERGER *et al.*, 2012;

BENGUIGUI *et al.*, 2021). O ácido acetilsalicílico, quando utilizado em doses anti-inflamatórias, também compartilha esse potencial efeito constrictor (VAN MARTER *et al.*, 1996)

Além dessa classe, analgésicos de uso rotineiro, como a dipirona e o paracetamol, apresentam igualmente ação inibitória sobre a síntese de PGs, ainda que por mecanismos farmacodinâmicos distintos (ARRUZA *et al.*, 2008; BRUNE; RENNER; TIEGS, 2014).

Esse espectro de agentes potencialmente constrictores soma-se a outras exposições não medicamentosas associadas à disfunção ductal fetal, como a exposição à nicotina (VAN MARTER *et al.*, 1996) e o consumo excessivo de alimentos ricos em polifenóis, descrito em estudos clínicos e experimentais (ZIELINSKY *et al.*, 2012).

O estudo pioneiro brasileiro de Lopes (2016) analisou 45 casos consecutivos de constrição ou fechamento intrauterino do ducto arterioso, descrevendo suas causas e desfechos perinatais. Além da associação já reconhecida com os AINEs, o trabalho foi o primeiro a relatar a dipirona como possível fator desencadeante de constrição ductal, ampliando o espectro de fármacos implicados nessa condição e reforçando a plausibilidade fisiopatológica do seu efeito inibitório sobre a via das PGs.

A diversidade de fatores associados à constrição ductal ressalta a complexidade etiológica desse fenômeno. Em uma coorte histórica de 20 casos, LUCHESE *et al.* (2003) já chamavam a atenção para a possibilidade de subdiagnóstico, especialmente das formas leves, sugerindo que a ocorrência real poderia ser superior àquela percebida na prática clínica.

Estudos populacionais mais recentes têm sugerido que a constrição ductal fetal pode ocorrer esporadicamente mesmo em gestações de baixo risco, frequentemente de forma leve e transitória, particularmente nas últimas semanas do terceiro trimestre. Em levantamentos ecocardiográficos realizados em populações não selecionadas, a prevalência descrita variou amplamente, de 0,3% a cerca de 3%, conforme os critérios diagnósticos empregados e o perfil materno-fetal avaliado (LUCHESE *et al.*, 2003; ZIELINSKY *et al.*, 2024; BIAŁY *et al.*, 2025).

No entanto, Dathe *et al.* (2019), em uma ampla coorte prospectiva conduzida no âmbito do European Network of Teratology Information Services (ENTIS), não identificaram casos de fechamento prematuro do DA e relataram apenas alterações ductais transitórias e sem impacto clínico, reforçando que a prevalência populacional de constrição clinicamente significativa é extremamente baixa e que, quando ocorre, tende a ser reversível após a suspensão do agente causal.

Do ponto de vista clínico, a constrição intrauterina do DA pode estar associada não apenas à exposição farmacológica, mas também a alterações estruturais e morfológicas do vaso, como certos defeitos cardíacos congênitos e a tortuosidade acentuada do vaso (MIELKE *et al.*, 1995; BUCKLAND *et al.*, 2022).

Entre as variações anatômicas, destaca-se o formato em “S”, descrito em até 56% dos fetos normais no terceiro trimestre, refletindo o alongamento e a curvatura fisiológicos do DA com o avanço da gestação (BROWN; BENSON, 1995). Contudo, quando essa curvatura se acentua de forma anômala, pode resultar em aumento da resistência local e fluxo turbulento, caracterizando tortuosidade patológica, condição associada a constrição idiopática e, em casos graves, à HPPRN (MIELKE *et al.*, 1995; REVETT, COTTON, 2004).

A constrição ductal, seja de origem farmacológica, idiopática ou estrutural, representa um distúrbio funcional de relevância hemodinâmica (ISHIDA *et al.*, 2017). Em casos de constrição ductal significativa, o aumento da resistência à ejeção do VD gera sobrecarga pressórica e volumétrica, repercutindo sobre o septo interventricular e o enchimento ventricular esquerdo (ENZENSBERGER *et al.*, 2012). O redirecionamento do fluxo para a circulação pulmonar leva à hiperperfusão e elevação da pressão nas arteríolas pulmonares, com consequente remodelamento vascular caracterizado por hiperplasia da camada média, espessamento da íntima e redução do lúmen arteriolar, alterações análogas às descritas na HPPRN (HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2007; MARTINHO *et al.*, 2020).

A intensidade e a duração da constrição determinam a magnitude da resposta hemodinâmica. Formas leves e transitórias tendem a cursar apenas com discreta elevação da pressão média da artéria pulmonar (PMAP), enquanto exposições prolongadas podem evoluir para hipertensão pulmonar fetal clinicamente significativa (HAN *et al.*, 2022).

Dessa forma, a monitorização seriada dos parâmetros hemodinâmicos pulmonares e do fluxo ductal é fundamental para detectar precocemente repercuções sobre o leito vascular e permitir reversão funcional intrauterina após a suspensão do agente causal.

## **2.7 - Avaliação ecocardiográfica fetal da constrição ductal e da hemodinâmica pulmonar**

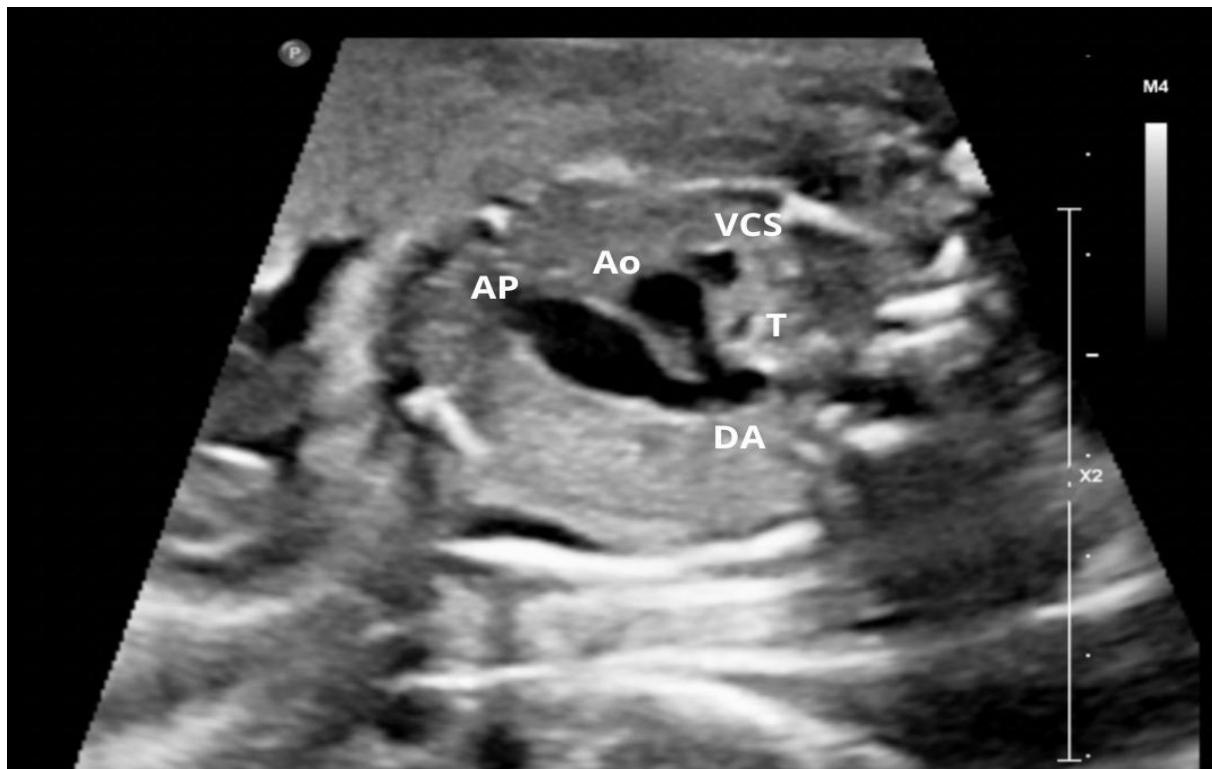
O fluxo normal do DA é da direita para a esquerda durante todo o ciclo cardíaco e pode ser detectado já no primeiro trimestre (MIELKE, BRANDA, 2000). Em condições fisiológicas, apresenta padrão bifásico, com pico sistólico (Vel S) de até 1,4 m/s e velocidade diastólica (Vel D) entre 0,06 e 0,3 m/s.

A análise ecocardiográfica é realizada principalmente nos cortes axial de três vasos com traqueia (3VT) e longitudinal do arco ductal, que permitem avaliar o alinhamento anatômico do vaso e a direção do fluxo (MAY *et al.*, 2023).

Segundo as diretrizes internacionais da International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology - ISUOG (2023) e revisões (DONOFRIO *et al.*, 2014; ALVAREZ, MACBRIENA , 2018), ambos os planos são considerados adequados para a avaliação do DA: o corte sagital oferece melhor visualização do trajeto e da inserção do vaso, enquanto o plano axial dos três vasos com traquèia (3VT) é útil para análise das relações espaciais entre as grandes artérias e para rastreamento.

Assim, a escolha do plano depende da qualidade de alinhamento do Doppler e da experiência do examinador, havendo equivalência diagnóstica quando o ângulo de insonação é mantido inferior a 20°/30°. Como demonstrado nas Figuras 3 e 4, a avaliação combinada desses planos permite análise anatômica e hemodinâmica abrangente do DA fetal.

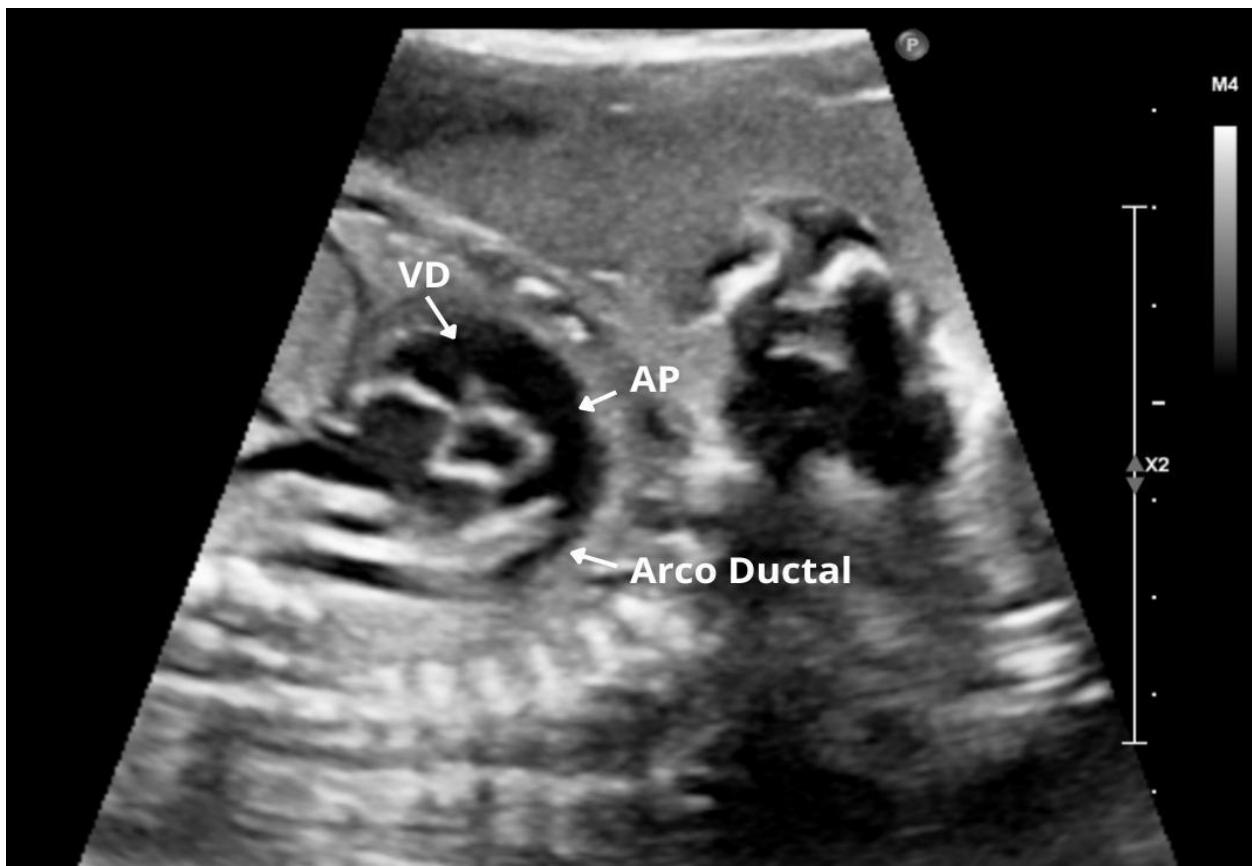
Figura 3 - Corte axial dos três vasos com traqueia obtida por ecocardiograma fetal



Fonte: Banco de dados do Estudo (2025).

Legenda: AP: artéria pulmonar; AO: aorta; VCS: veia cava superior; T: traqueia; DA: ducto arterio

**Figura 4 - Corte longitudinal do Arco Ductal do Coração Fetal obtida por ecocardiograma fetal**



Fonte: Banco de dados do Estudo (2025).

Nota: Imagem em corte longitudinal mostrando o arco ductal fetal conectando o tronco pulmonar à aorta descendente. VD: ventrículo direito; AP: artéria pulmonar.

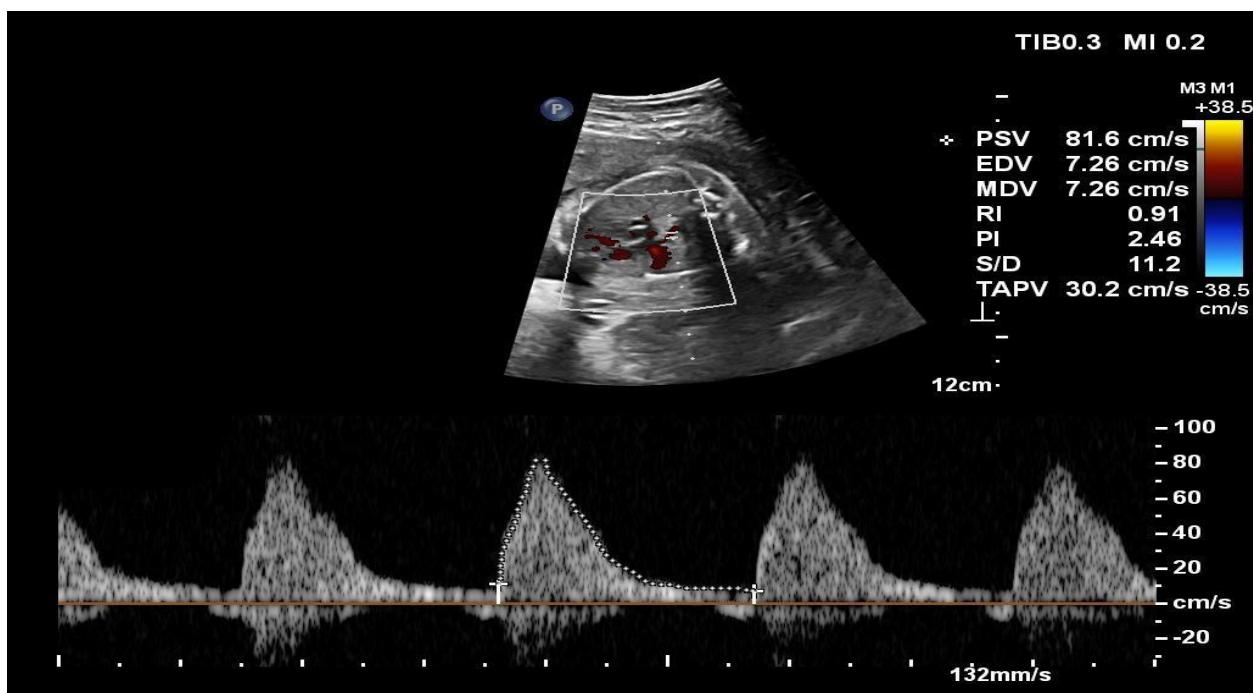
O índice de pulsatilidade (IP), calculado pela razão entre a diferença das velocidades máxima e mínima do fluxo e a velocidade média ao longo do ciclo cardíaco [  $IP = (\text{velocidade máxima} - \text{velocidade mínima}) / \text{velocidade média}$  ], reflete a resistência vascular e a complacência do vaso (HUHTA, 1987). No DA fetal, valores reduzidos de IP indicam aumento da resistência ao fluxo e redução da complacência ductal, sendo considerado um dos marcadores ecocardiográficos mais sensíveis para a detecção precoce de alterações funcionais do DA (TULZER *et al.*, 1991; ALVAREZ, MACBRIENA, 2018).

Em condições fisiológicas, observa-se um aumento progressivo das velocidades sistólica e diastólica com o avanço da idade gestacional, sem alteração significativa do IP, devido à

manutenção da resistência relativamente estável do leito pulmonar. Na presença de aumento da resistência ductal, contudo, ocorre redução do IP, refletindo elevação do gradiente de fluxo e perda da complacência vascular (HUHTA *et al.*, 1987; TULZER *et al.*, 1991; WEICHERT *et al.*, 2010).

A Figura 5 ilustra a mensuração do IP em um feto de 28 semanas, demonstrando o padrão Doppler característico do ducto arterioso.

**Figura 5- Avaliação Doppler do ducto arterioso fetal de um feto com 28 semanas de gestação**



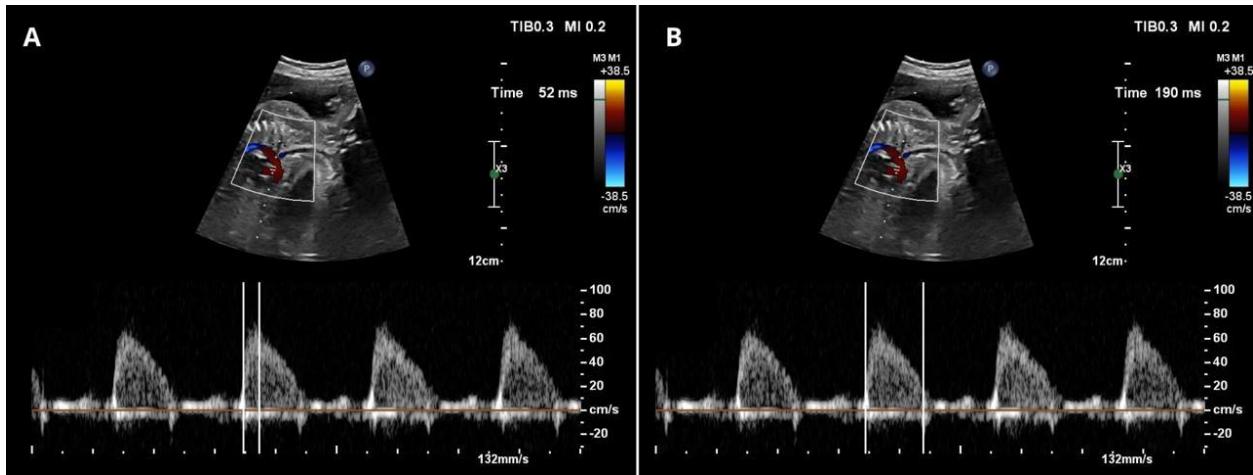
Fonte: Banco de dados do Estudo (2025).

O traçado espectral evidencia velocidade sistólica de pico (PSV: 81,6 cm/s), velocidade diastólica final (EDV: 7,26 cm/s) e velocidade diastólica média (MDV: 7,26 cm/s). O índice de pulsatilidade (IP) foi de 2,46 - dentro da faixa de normalidade para a idade gestacional.

O Doppler da AP em corte de eixo curto fornece informações sobre a hemodinâmica pulmonar fetal. O tempo de aceleração (TA) corresponde ao intervalo entre o início do fluxo e o pico da curva de ejeção, enquanto o tempo de ejeção (TE) se estende até o final do fluxo. A

partir desses parâmetros derivam-se dois índices: a pressão média da artéria pulmonar (PMAP), estimada pela equação de DABESTANI *et al.* (1987) [ PMAP = 90 – (0,62 × TA)], e a razão TA/TE, utilizada como marcador da maturidade vascular pulmonar (SOSA-OLAVARRIA, 2019).

**Figura 6- Avaliação do fluxo na artéria pulmonar fetal utilizando Doppler pulsátil**



Fonte: Banco de dados do Estudo (2025).

Legenda: (A) Tempo de aceleração (TA): intervalo entre o início do fluxo sistólico e o pico da velocidade. (B) Tempo de ejeção (TE): duração total do fluxo sistólico.

### **3-HIPÓTESE**

Considerando as evidências de que os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem induzir constrição do ducto arterioso fetal e os relatos sobre o possível envolvimento de analgésicos como a dipirona e o paracetamol, formulou-se a seguinte hipótese de pesquisa:

*O uso materno de dipirona ou de paracetamol no terceiro trimestre da gestação pode interferir na hemodinâmica fetal, promovendo constrição reversível do ducto arterioso e possível elevação transitória da pressão pulmonar.*

## **4- OBJETIVOS**

### **4.1- Geral**

Avaliar a associação entre o uso materno de dipirona ou paracetamol no terceiro trimestre da gestação e alterações na hemodinâmica do ducto arterioso e na pressão pulmonar fetal analisadas por ecocardiografia e Dopplerfluxometria.

### **4.2 - Específicos**

4.2.1 Determinar a ocorrência de constrição ductal fetal em gestantes expostas à dipirona ou ao paracetamol no terceiro trimestre da gestação.

4.2.2 Investigar a presença de alterações estruturais e funcionais no coração fetal associadas ao uso desses analgésicos.

4.2.3 Avaliar a reversibilidade das alterações hemodinâmicas após a suspensão da medicação.

4.2.4 Comparar os efeitos hemodinâmicos da dipirona e do paracetamol segundo dose, tempo de exposição e intervalo pós uso em relação a um grupo controle não exposto.

4.2.5 Avaliar a ocorrência de hipertensão pulmonar fetal e sua relação com a constrição ductal e com a exposição a dipirona ou paracetamol.

## 5- METODOLOGIA

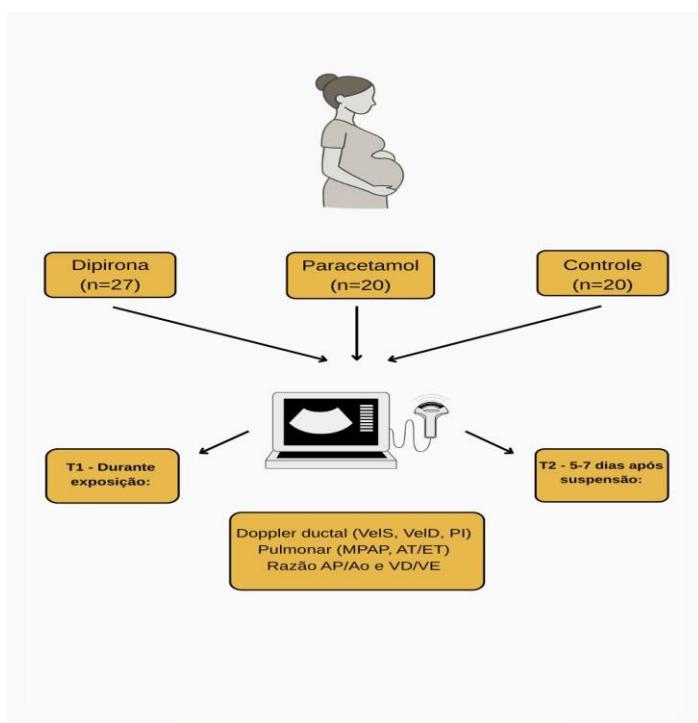
### 5.1 - Desenho e local do estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, realizado com gestantes de baixo risco encaminhadas ambulatorialmente para ecocardiograma fetal de rotina em um serviço de referência em cardiologia fetal, localizado em Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil, no período de agosto de 2023 a abril de 2025.

### 5.2 - Protocolo do Estudo

O protocolo do estudo seguiu o fluxograma apresentado na Figura 7.

**Figura 7- Fluxograma do Estudo**



Legenda: Vel S:velocidade sistólica; Vel D: velocidade diastólica; IP: índice de pulsatilidade; VD/VE: relação ventrículo direito/esquerdo; AP/AO: razão artéria pulmonar/aorta; PMAP: pressão média da artéria pulmonar; TA/TE: razão tempo de aceleração/tempo de ejeção; DA: ducto arterioso T1:exposição recente; T2:5-7 dias sem exposição.

O grupo de estudo foi composto por gestantes no terceiro trimestre, em gestação única, que relataram uso de dipirona ou paracetamol nas 72 horas anteriores ao exame, seja por automedicação ou prescrição pré-natal com finalidade analgésica. O grupo controle foi constituído por gestantes da mesma população, pareadas por idade materna e idade gestacional, que negaram o uso de analgésicos ou AINEs.

As pacientes selecionadas receberam as informações sobre os objetivos, os riscos e benefícios da pesquisa e sobre a necessidade de uma reavaliação ecocardiográfica entre 5-7 dias após o primeiro exame. Após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A) responderam um questionário adicional (Apêndice B), onde constava a faixa etária, idade gestacional, condições clínicas do pré-natal para verificação de critérios de exclusão materna e fetal estabelecidos na pesquisa, a queixa que motivou o uso do analgésico, a dose total utilizada (maior ou menor que 1 grama) e tempo de tomada da última dose em relação à data do ecocardiograma fetal, sendo considerado exposição recente o uso do fármaco nas últimas 48 horas e exposição tardia, o uso do fármaco há mais de 48 horas. Os dados foram digitados em uma planilha de Excel, mantendo o anonimato das participantes. Foram criados três grupos de estudo: Grupo Dipirona, Grupo Paracetamol e Grupo Controle.

### **5.3 - Critérios de inclusão**

- Grupos de estudo: gestantes de baixo risco, com gestação única, que relataram o uso de dipirona ou paracetamol, com finalidade analgésica, nas 72 horas anteriores à realização do ecocardiograma fetal.
- Grupo controle: gestantes de baixo risco, com gestação única, que negaram o uso de dipirona ou paracetamol na semana da realização do ecocardiograma fetal.

### **5.4 - Critérios de exclusão**

#### **5.4.1 - Critérios de exclusão materna:**

- Pré-eclâmpsia
- Diabetes mellitus
- Cardiopatia
- Uso atual de drogas ilícitas, álcool ou tabagismo

- Gestação múltipla
- Trabalho de parto em andamento ou pré-parto, ruptura de membranas
- Uso de outros agentes farmacológicos que inibem as PGs (AINE, aspirina em dose anti-inflamatória, nicotina)
- Uso recente de corticosteróides
- Elevado consumo de polifenóis no terceiro trimestre - acima de 100ml (chá verde, erva mate, suco de uva, chá preto, chimarrão, chocolate amargo e café)
- Uso dos analgésicos como antitérmico
- Limitação acústica materno-fetal para realização do exame

#### **5.4.2 - Critérios de exclusão fetal:**

- Fetos com má formação cardíaca ou extra cardíaca
- Fetos com restrição do crescimento intrauterino ou macrossômicos
- Arritmia fetal
- Ducto arterioso com morfologia anômala ou tortuosidade acentuada, incluindo a conformação em “S”.

#### **5.5 - Protocolo do ecodopplercardiograma fetal e critérios diagnósticos**

O ecodopplercardiograma fetal foi realizado por dois examinadores certificados em cardiologia e ecocardiografia fetal, em dois momentos distintos: T1, correspondente à avaliação durante a exposição recente ao fármaco, e T2, entre 5 e 7 dias após a suspensão da medicação. Os exames foram realizados em um equipamento Philips Affiniti 70 (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA), com transdutor convexo multifrequencial C5-1, ajustado para otimizar a resolução e a taxa de quadros. Todas as imagens foram arquivadas digitalmente em formato DICOM para revisão posterior.

A aquisição seguiu os planos padronizados da ecocardiografia fetal (MOON-GRADY, 2023), com varredura transabdominal sequencial do abdome ao mediastino superior, determinando-se o situs atrial, a posição cardíaca e a anatomia segmentar. Foram obtidas as visões de quatro câmaras, os tratos de saída arteriais, os planos dos três vasos e três vasos com traqueia (3VV e 3VT), os arcos aórtico e ductal, o corte bicaval e o ducto venoso,

com análise das conexões atrioventriculares e ventrículo-arteriais e da função contrátil biventricular. Foram medidos os anéis valvares e registrada a frequência cardíaca fetal, incluindo o intervalo PR mecânico (via Doppler mitraoártico).

O DA foi avaliado em plano longitudinal do arco ductal ou plano transversal dos 3VT, conforme o melhor alinhamento Doppler ( $<30^\circ$ ). Não foram observadas diferenças significativas nas medidas obtidas entre os dois planos, o que indica equivalência técnica na aferição dos parâmetros de fluxo ductal. A amostra de Doppler pulsado foi posicionada na extremidade aórtica distal do DA, registrando-se as Vel S, Vel D e o IP, calculado automaticamente após o traçado manual da curva espectral.

O diagnóstico de constrição ductal fetal foi estabelecido quando o fluxo no DA apresentou padrão turbulento, associado a redução do índice de pulsatilidade (IP  $< 1,9$ ) e elevação das velocidades de fluxo, caracterizada por velocidade sistólica máxima (Vel S  $\geq 1,4$  m/s) e/ou velocidade diastólica final (Vel D  $\geq 0,30$  m/s).

Além desses critérios Doppler, avaliou-se a presença ou ausência de sinais ecocardiográficos de repercussão hemodinâmica, incluindo aumento das relações VD/VE e AP/Ao, abaulamento do septo interventricular e/ou insuficiência tricúspide, indicadores de sobrecarga de câmaras direitas. Os casos foram classificados conforme a magnitude das alterações observadas:

- Leves: quando restritos às alterações Doppler (turbulência, aumento das velocidades e IP  $< 1,9$ );
- Moderados: quando associadas a repercussões discretas em câmaras direitas;
- Graves: quando acompanhadas de repercussões marcantes, como dilatação acentuada do VD, regurgitação tricúspide significativa e/ou sinais de hidropsia fetal.

Essa abordagem multiparamétrica reflete o padrão diagnóstico atualmente mais aceito, integrando medidas quantitativas e qualitativas para caracterização da constrição ductal fetal e derivam de estudos clássicos que descreveram os padrões Doppler de constrição ductal fetal (HUHTA *et al.*, 1987; TULZER *et al.*, 1991), sendo utilizados nas diretrizes contemporâneas da American Society of Echocardiography (MOON-GRADY *et al.*, 2023), da ISUOG (RYCHIK *et al.*, 2023) e Sociedade Brasileira de Cardiologia (PEDRA *et al.*, 2019).

Para a avaliação hemodinâmica pulmonar, o traçado Doppler foi obtido com o volume amostral posicionado no tronco da AP, imediatamente proximal à valva pulmonar, mantendo-se ângulo de insonação inferior a  $20^\circ$ . A partir do espectro de fluxo foram mensurados o tempo de aceleração (TA) e o tempo de ejeção (TE). Com base nesses valores, foram calculados a PMAP e

a razão TA/TE, parâmetros utilizados como indicadores indiretos da resistência vascular pulmonar fetal e da maturação funcional da circulação pulmonar.

### **5.6 - Definições das variáveis**

As variáveis quantitativas contínuas analisadas incluíram: idade materna (anos), idade gestacional (semanas) e os seguintes parâmetros ecocardiográficos fetais: Vel S, Vel D, IP, AP/Ao, VD/VE, PMAP e TA/TE.

As variáveis qualitativas ou categóricas incluíram: tempo decorrido desde a última dose da medicação ( $\leq 48$  horas ou  $> 48$  horas), dose administrada ( $> 1$  g ou  $\leq 1$  g), presença de insuficiência tricúspide (sim/não), abaulamento do septo interventricular (sim/não) e classificação do grau de constrição ductal (leve, moderada ou grave), conforme critérios sumarizados na Tabela 1.

O desfecho primário do estudo foi a ocorrência de constrição do ducto arterioso e sua classificação quanto à gravidade. Adicionalmente, foram analisados parâmetros hemodinâmicos e ecocardiográficos como variáveis secundárias, incluindo o IP, a estimativa indireta da PMAP e da maturidade vascular pulmonar pela razão TA/TE.

### **5.7 - Tamanho da amostra**

De acordo com a literatura disponível, especialmente os estudos que avaliaram a exposição à indometacina no terceiro trimestre gestacional, o risco de oclusão ductal fetal associado ao seu uso situa-se em torno de 50% (MOISE, 1993). Em uma metanálise que avaliou o risco de constrição do DA em fetos humanos expostos a AINE, de forma geral, a incidência estimada de constrição ductal foi de 15,04% (KOREN *et al.*, 2006). Em estudo mais recente de prevalência em gestantes brasileiras, a análise do subgrupo exposto a AINE identificou uma taxa de constrição ductal de 18,7% (ZIELINSKY *et al.*, 2024).

Com base nesses dados, foi calculado um tamanho amostral mínimo de 39 gestantes expostas, necessário para garantir um poder estatístico de 90% ( $\beta = 0,10$ ) para detecção de constrição ductal, considerando nível de significância de 5% ( $\alpha = 0,05$ ). Ao término do período de coleta de dados, foi obtido um acréscimo de aproximadamente 20% no número de casos inicialmente estimado, totalizando 47 gestantes expostas incluídas na amostra. A seleção da amostra foi realizada por conveniência, empregando técnica de amostragem não probabilística e

não aleatória, de acordo com a disponibilidade e acessibilidade dos casos durante o período de estudo.

### **5.8 - Aspectos éticos**

O estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil para pesquisas envolvendo seres humanos, incluindo o anonimato e a privacidade dos participantes. Todas as pacientes realizaram a leitura do TCLE (APÊNDICE A) com explicação sobre a natureza da pesquisa, objetivos, métodos, benefícios previstos e potenciais riscos que esta poderia acarretar e, após a assinatura, foram incluídos na investigação.

-Aprovação pelo comitê de ética: Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Regional do Cariri URCA, obtendo aprovação em 12 de julho de 2023 com o número CAAE: 69655723.0.0000.5055 (ANEXO A). Teve uma emenda aprovada em 21 de março de 2025, referente ao acréscimo do grupo paracetamol (ANEXO B).

-Armazenamento dos dados coletados: Os dados coletados nesta pesquisa ficarão armazenados por um período mínimo de cinco anos, em uma planilha de Excel e as imagens em banco de dados digital da Clínica Unicardio Cariri sob a responsabilidade da pesquisadora Isaura Elaine Gonçalves Moreira Rocha, no endereço Rua Elídio Gonçalves, 120, bairro Triângulo Juazeiro do Norte CE. CEP: 63.040-225.

### **5.9 - Análise e processamento de dados**

Para caracterizar a amostra estudada, as variáveis contínuas foram expressas em medidas de tendência central e variabilidade. As variáveis categóricas foram resumidas por meio de suas frequências absolutas (n) e relativas (%). Os dados contínuos com distribuição normal foram expressos em  $\text{média} \pm \text{desvio padrão}$  (DP) e os dados de distribuição não normal foram expressos em medianas com intervalos interquartil (IIQ) dos percentis 25 e 75 [mediana (P25-P75)].

As variáveis contínuas foram submetidas à análise de pressupostos para aplicação do teste T de Student e Análise de Variância (ANOVA). O teste de Shapiro-Wilk foi aplicado para verificar a normalidade da distribuição das variáveis e o teste de igualdade de variâncias de Levene, para

verificar a homogeneidade de variâncias entre os grupos. Na impossibilidade de aplicação do teste T, o teste de Wilcoxon foi adotado para substituição.

Em seguida, as variáveis contínuas foram submetidas à ANOVA de medidas repetidas para comparar as médias de diferentes grupos nos momentos antes e após a exposição aos fármacos investigados (KESELMAN *et al.*, 2001). Nesse modelo, dois valores de p são considerados: o p intergrupo, que avalia diferenças médias entre os grupos (expostos versus controle), e o p interação (grupo versus tempo), que indica se a variação longitudinal ao longo das avaliações difere entre os grupos. Estas variáveis também foram submetidas à análise de correlação para avaliar o comportamento de uma em função da outra. Considerando as características da distribuição, na qual nem todas as variáveis apresentavam distribuição normal, foi aplicado o teste de correlação de Spearman ( $\rho$  de Spearman), e os coeficientes foram apresentados através de mapas de calor (heatmap).

A associação entre a exposição e o desfecho das variáveis categóricas foi avaliada através do teste do qui-quadrado. Quando a distribuição de alguma variável não atendeu os pressupostos para a sua aplicação, foi adotado o teste exato de Fisher. O risco relativo e Intervalo de confiança (IC95%) foi a medida de associação utilizada para estimar o risco de constrição do DA. A regressão logística multivariada foi utilizada para identificar fatores associados à constrição ductal (variável resposta), tendo como variáveis explicativas o tempo de exposição ao fármaco, a dose administrada e a idade gestacional.

Todos os testes foram realizados considerando um erro alfa = 0,05. O banco de dados foi criado no programa EXCEL e as análises foram conduzidas utilizando os softwares JASP (versão 0.18.1, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands) e Epi Info™ (versão 7.2.6.0, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, EUA). Os resultados encontram-se apresentados em tabelas e gráficos.

## **5.10 - Controle de vieses e limitações metodológicas**

Na alocação das participantes, os critérios de inclusão e exclusão foram seguidos rigorosamente, de modo a evitar viés de seleção. Para reduzir viés de aferição, todas as informações clínicas foram coletadas de forma padronizada pelo mesmo pesquisador, e as medidas ecocardiográficas foram obtidas por observadores experientes, com formação equivalente em ecocardiografia fetal e seguindo rigorosamente as diretrizes vigentes.

Todos os exames foram realizados com ajustes técnicos padronizados e somente imagens de qualidade adequada foram consideradas para análise. A leitura e classificação das imagens foram realizadas posteriormente, de forma independente, cega e anonimizada, pelo mesmo pesquisador responsável pela análise final, a fim de minimizar o risco de viés de observação.

Todas as participantes, incluindo as do grupo controle, encontravam-se no terceiro trimestre de gestação, o que contribui para a homogeneidade da amostra.

## **6-RESULTADOS**

### **6.1 - Características da amostra**

Entre agosto de 2023 e abril de 2025, foram realizados 1.801 ecocardiogramas fetais no serviço especializado onde o estudo foi conduzido. Deste total, 67 gestantes no terceiro trimestre atenderam aos critérios de elegibilidade.

O Grupo Dipirona incluiu 27 gestantes, o Grupo Paracetamol 20 e o Grupo Controle 20. Todas tiveram medidas ecocardiográficas completas para diagnóstico de constrição ductal; os registros de PMAP foram tecnicamente inadequados em cinco casos e dois casos do grupo paracetamol perderam o segmento para a reavaliação ecocardiográfica, sendo excluídos dessas análises específicas.

A Tabela 1 resume as características etárias, gestacionais e clínicas da amostra, incluindo a distribuição das queixas relatadas segundo os grupos de estudo. As variáveis que apresentaram distribuição normal pelo teste de Shapiro-Wilk foram resumidas em média e desvio-padrão, enquanto as que não atenderam a esta condição foram resumidas pela mediana e percentis 25 e 75. A idade materna foi semelhante entre os grupos (31 anos), e as medianas de idade gestacional variaram de 28 a 29 semanas. As principais queixas que motivaram o uso de analgésicos foram cefaleia (48,9% da amostra), lombalgia (21,2%), dor muscular e abdominal (8,5% cada). No Grupo Dipirona, 62,9% usaram doses  $>1$  g e 66,6% relataram uso nas 48h pré-exame; no Grupo Paracetamol, 25% usaram  $>1$  g e 85% nas 48h pré-exame.

**Tabela 1 - Características etárias, gestacionais, queixas referidas e uso de analgésicos nos grupos de estudo (n=67)**

Variável	Grupo Dipirona (n=27)	Grupo Paracetamol (n=20)	Grupo Controle (n=20)
<b>Características etárias e gestacionais</b>		<b>média±DP</b> <b>p-valor</b>	
Idade materna (anos)	$31,3 \pm 6,2$ (p=0,680)	$30,7 \pm 5,9$ (p=0,634)	$31,2 \pm 4,4$ (p=0,611)
		mediana (IIQ) p-valor	
Idade gestacional (semanas)	29 (IIQ:28; 33,5) (p=0,006)	29 (IIQ:27; 31,25) (p<0,001)	28 ( IIQ:27,25; 29) (p<0,001)
<b>Queixas referidas</b>	<b>F(%)</b>	<b>F(%)</b>	
Cefaleia	11 (40,7)	12 (60)	—
Dor lombar	8 (29,6)	2 (10)	—
ITU	2 (7,4)	0 (0)	—
Dor abdominal	1 (3,7)	3 (15)	—
Odontalgia	0 (0)	1 (5,0)	—
Dor muscular	3 (11,1)	1 (5,0)	—
Artralgia	1 (3,7)	1 (5,0)	—
<b>Uso de analgésicos</b>			
Doses superiores a 1 g	17 (62,9)	5 (25)	—
Uso nas 48h pré-exame	18 (66,6)	17 (85)	—

Fonte: Resultados da pesquisa (2025)

Valores apresentados como média  $\pm$  DP e mediana (P25–P75) para variáveis contínuas; número absoluto e percentual para variáveis categóricas.

p: Teste de Shapiro-Wilk (normalidade).

F: frequência absoluta; ITU : infecção do trato urinário; P25: percentil 25; P75:percentil 75.

## **6.2 - Alterações cardíacas estruturais e funcionais**

As cavidades cardíacas e as dimensões dos anéis valvares mitral, tricúspide, aórtico e pulmonar apresentaram-se dentro da normalidade para a idade gestacional em todos os grupos.

Na avaliação estrutural, foi observado abaulamento do septo interventricular em três casos (11,1%) e regurgitação tricúspide em quatro casos (14,8%) no grupo dipirona, todos entre fetos que preencheram critérios para constrição do DA.

## **6.3 - Resultados Doppler e ecocardiográficos**

### **6.3.1 - Grupo Dipirona versus Controle**

A Tabela 2 apresenta a ANOVA de medidas repetidas dos parâmetros ecocardiográficos entre o grupo exposto à dipirona e o grupo controle. No grupo dipirona, observaram-se diferenças significativas em Vel S ( $p = 0,038$ ), Vel D ( $p = 0,045$ ), IP ( $p < 0,001$ ) e VD/VE ( $p = 0,011$ ). Entre esses parâmetros, o IP destacou-se como o único que mostrou aumento significativo em T2, refletindo reversibilidade funcional ( $p < 0,005$ ). Além disso, o teste  $t$  pareado confirmou reduções intraindividuais em Vel D ( $p = 0,029$ ) e IP ( $p = 0,002$ ).

**Tabela 2 – Análise comparativa dos parâmetros ecocardiográficos no grupo dipirona (n=47)**

Variável	Controle T1	Controle T2	Dipirona T1	Dipirona T2	p-valor
	(média±DP)	(média±DP)	(média±DP)	(média±DP)	
Vel S (m/s)	1,00 ± 0,22	1,01 ± 0,20	1,26 ± 0,48	1,03 ± 0,39	0,795*
					0,192**
					<b>0,038***</b>
Vel D (m/s)	0,16 ± 0,20	0,12 ± 0,13	0,29 ± 0,24	0,18 ± 0,17	<b>0,029*</b>
					0,327**
					<b>0,045***</b>
IP	2,50 ± 0,23	2,50 ± 0,24	1,86 ± 0,43	2,28 ± 0,41	<b>0,002*</b>
					<0,005**
					<0,001***
VD/VE	1,03 ± 0,10	1,06 ± 0,09	1,10 ± 0,24	1,02 ± 0,15	0,972*
					0,131**
					<b>0,011***</b>
AP/AO	1,04 ± 0,19	1,09 ± 0,18	1,17 ± 0,23	1,05 ± 0,20	0,838*
					0,814**
					0,194***
PMAP (mmHg)	61,17 ± 4,3	60,9 ± 4,4	61,05 ± 8,55	59,80 ± 6,60	0,247*
					0,803**
					0,736***
TA/TE	0,26 ± 0,04	0,26 ± 0,05	0,25 ± 0,06	0,27 ± 0,05	0,060*
					0,220**
					0,968***

Fonte: Resultados da pesquisa (2025)

Legenda: \*p-valor: teste *t* pareado (comparação intraindivíduo entre T1 e T2); \*\*p-valor rintergrupo (diferença média entre os grupos, ANOVA); \*\*\* p-valor evolução distinta ao longo do tempo entre os grupos (ANOVA de medidas repetidas).

DP: desvio padrão; T1: exposição recente; T2: após 5–7 dias sem exposição; Vel S : velocidade sistólica; Vel D: velocidade diastólica; IP: índice de pulsatilidade; VD/VE: ventrículo direito/esquerdo; AP/AO: artéria pulmonar/aorta; PMAP: pressão média da artéria pulmonar; TA/TE: tempo de aceleração/tempo de ejeção.

### 6.3.2 - Grupo Paracetamol versus Controle

Na Tabela 3, que compara o grupo paracetamol ao controle, diferenças significativas foram observadas apenas em Vel D ( $p = 0,030$ ) e IP ( $p = 0,040$ ). Entretanto, não houve interação grupo versus tempo, nem reduções intraindividuais ao longo do seguimento.

**Tabela 3 – Análise comparativa dos parâmetros ecocardiográficos no grupo paracetamol (n=40)**

Variável	Controle T1	Controle T2	Paracetamol	Paracetamol	p-valor
	(média±DP)	(média±DP)	T1	T2	
Vel S (m/s)	1,00 ± 0,22	1,01 ± 0,20	1,03 ± 0,39	0,88 ± 0,26	0,939*
					0,176**
					0,207***
Vel D (m/s)	0,16 ± 0,20	0,12 ± 0,13	0,12 ± 0,07	0,08 ± 0,03	0,094*
					0,238**
					<b>0,030***</b>
IP	2,50 ± 0,23	2,50 ± 0,24	2,20 ± 0,44	2,40 ± 0,29	0,145*
					0,318**
					<b>0,040***</b>
VD/VE	1,03 ± 0,10	1,06 ± 0,09	1,09 ± 0,17	0,93 ± 0,14	0,625*
					0,104**
					0,275***
AP/AO	1,04 ± 0,19	1,09 ± 0,18	1,09 ± 0,18	0,94 ± 0,12	0,460*
					0,240**
					0,250***
PMAP (mmHg)	61,17 ± 4,3	60,9 ± 4,4	58,05 ± 4,8	50,75 ± 3,69	0,151*
					0,620**
					0,071***
TA/TE	0,26 ± 0,04	0,26 ± 0,04	0,28 ± 0,05	0,25 ± 0,04	0,645*
					0,359**
					0,151***

Fonte: Resultados da pesquisa (2025)

\*p-valor: teste *t* pareado (comparação intraindivíduo entre T1 e T2); \*\*p-valor intergrupo (diferença média entre os grupos, ANOVA); \*\*\* p-valor evolução distinta ao longo do tempo entre os grupos (ANOVA de medidas repetidas). DP: desvio padrão; T1: exposição recente; T2: após 5–7 dias sem exposição; Vel S: velocidade sistólica; Vel D: velocidade diastólica; IP: índice de pulsatilidade; VD/VE: ventrículo direito/esquerdo; AP/AO: artéria pulmonar/aorta; PMAP: pressão média da artéria pulmonar; TA/TE: tempo de aceleração/tempo de ejeção.

## **6.4 – Casos de constrição ductal**

### **8.4.1 - Frequência e graus de constrição**

Foram identificados 18 casos (38,2%) de constrição ductal nos grupos expostos à dipirona e ao paracetamol, classificados conforme critérios ecocardiográficos descritos na metodologia. No grupo dipirona, a constrição foi observada em 14 fetos (51,8%), sendo sete casos leves e sete casos moderados. Em cinco desses casos (nº 1, 2, 8, 9,11), a administração do fármaco ocorreu por via endovenosa, possivelmente relacionada à resposta hemodinâmica mais intensa observada.

No grupo paracetamol, quatro fetos (20%) apresentaram constrição leve, sem registros de formas moderadas.

A frequência e distribuição dos casos de constrição ductal estão apresentadas na Tabela 4.

**Tabela 4- Características clínicas maternas e parâmetros ecocardiográficos fetais em casos de constrição do ducto arterioso associados ao uso de Dipirona ou Paracetamol (n=18)**

Caso	Idade	IG	Medicação/ (anos) (se m)	Motivo uso via de administração	Dose (g)	Tempo (h)	Eco T1	Grau constrição T1	Eco T2	Grau constrição T2
1	19	35	Dipirona/EV	Dor lombar	>1	<48	Vel S:2,39 Vel D:0,81 IP: 0,93 VD/VE:1,4 AP/AO:1,1 abaula SIV	mod	Vel S:2,34 Vel D:0,32 IP: 1,55 VD/VE:1,3 AP/AO: 1,2	leve
2	24	34	Dipirona/EV	ITU	>1	<48	Vel S:1,65 Vel D:0,34 IP: 1,63 VD/VE:1,3 AP/AO: 1,1	leve	Vel S:0,9 Vel D:0,07 IP: 2,7 VD/VE:1,3 AP/AO:1,34	ausente
3	30	34	Dipirona/VO	ITU	>1	<48	Vel S:1,54 Vel D:0,45 IP: 1,27 VD/VE 1,53: AP/AO: 1,0 abaula septo	mod	Vel S:1,33 Vel D:0,09 IP: 3,0 VD/VE:1,09 AP/AO: 1,0	ausente
4	22	29	Dipirona/VO	Cefaleia	<1	<48	Vel S:0,89 Vel D: 0,30 IP: 1,84 VD/VE:1,18 AP/AO: 1,5	leve	Vel S: 1,61 Vel D:0,27 IP: 2,2 VD/VE 1,2: AP/AO: 1,0	ausente
5	33	33	Dipirona/VO	Dor lombar	>1	<48	Vel S:1,25 Vel D:0,42 IP: 1,1 VD/VE:1,3 AP/AO: 1,3 ins tricúspide	mod	Vel S:1,32 Vel D:0,26 IP: 3,1 VD/VE: 1,3 AP/AO: 1,3	ausente
6	28	32	Dipirona/VO	Cefaleia	>1	<48	Vel S:0,87 Vel D:0,35 IP: 1,7 VD/VE: 1,3 AP/AO: 1,3 ins tricúspide	mod	Vel S 1,20 Vel D:0,3 IP: 2,4 VD/VE: 1,3 AP/AO: 1,3	leve
7	41	26	Dipirona/VO	Dor muscular	>1	>48	Vel S:0,84 Vel D:0,67 IP: 1,84 VD/VE:	mod	Vel S:1,0 Vel D:0,17 IP: 2,5 VD/VE: 1,3	ausente

Caso	Idade	IG (anos)	Medicação/ (se m)	Motivo uso via de administração	Dose (g)	Tempo (h)	Eco T1	Grau constricção T1	Eco T2	Grau constricção T2
							1,79 AP/AO: 1,89 ins tricúspide		AP/AO: 1,76	
8	36	29	Dipirona/EV	Artralgia	>1	<48	Vel S: 1,72 Vel D:0,31 IP: 1,5 VD/VE: 1,3 AP/AO:1,19	leve	Vel S:0,85 Vel D:0,15 IP: 2,1 VD/VE: 1,2 AP/AO: 1,1	ausente
9	27	35	Dipirona/EV	Dor lombar	>1	<48	Vel S:1,4 Vel D:0,45 IP: 1,0 VD/VE:1,4 AP/AO: 1,1 abaula SIV ins tricúspide	mod	Vel S:1,2 Vel D:0,35 IP: 1,3 VD/VE:1,4 AP/AO: 1,1	ausente
10	32	35	Dipirona/VO	Odontalgia	>1	>48	Vel S:1,12 Vel D:0,32 IP: 1,4 VD/VE:1,1 AP/AO:1,47	leve	Vel S:0,72 Vel D:0,16 IP: 1,86 VD/VE 1,0: AP/AO: 1,2	leve
11	26	30	Dipirona/EV	Dor abdominal	>1	<48	Vel S:1,83 Vel D:0,5 IP: 1,17 VD/VE 1,0: AP/AO: 1,0	leve	Vel S:0,71 Vel D:0,10 IP: 2,4 VD/VE:1,0 AP/AO:0,94	ausente
12	19	32	Dipirona/VO	Dor muscular	>1	>48	Vel S:1,93 Vel D:0,16 IP: 1,7 VD/VE:1,89 AP/AO: 1,25	leve	Vel S:2,0 Vel D:0,24 IP: 1,9 VD/VE: 1,1 AP/AO:1,48	leve
13	35	30	Paracetamol/ VO	Cefaleia	<1	<48	Vel S:1,07 Vel D:0,31 IP: 1,27 VD/VE:1,1 AP/AO: 1,1	leve	Vel S:0,95 Vel D:0,10 IP: 2,2 VD/VE:0,85 AP/AO: 1,2	ausente
14	41	26	Dipirona/VO	Cefaleia	>1	<48	Vel S:1,4 Vel D:0,14 IP: 1,86 VD/VE:0,82	leve	Vel S:1,16 Vel D:0,08 IP: 2,87 VD/VE:0,76	ausente

Caso	Idade (anos)	IG (se m)	Medicação/ via de administração	Motivo uso	Dose (g)	Tempo (h)	Eco T1	Grau constricção T1	Eco T2	Grau constricção T2
							AP/AO: 1,2		AP/AO:1,35	
15	34	31	Paracetamol/ VO	odontalgia	>1	<48	Vel S:1,5 Vel D:0,20 IP: 1,86 VD/VE:1,1 AP/AO:0,85	leve	Vel S:1,0 Vel D:0,12 IP: 2,34 VD/VE:1,0 AP/AO:1,0	ausente
16	38	28	Paracetamol/ VO	cefaleia	<1	<48	Vel S:1,27 Vel D:0,30 IP: 1,85 VD/VE:1,30 AP/AO: 0,8	leve	Vel S:1,27 Vel D:0,11 IP: 2,7 VD/VE:1,35 AP/AO:0,87	ausente
17	24	31	Paracetamol/ VO	cefaleia	<1	<48	Vel S:1,4 Vel D:0,2 IP: 1,48 VD/VE:1,2 AP/AO: 0,8	leve	Vel S:0,82 Vel D:0,12 IP: 1,96 VD/VE:1,1 AP/AO: 1,1	ausente
18	31	28	Dipirona/VO	cefaleia	<1	>48	Vel S:0,14 Vel D:0,14 IP: 1,85 VD/VE:1,3 AP/AO:1,1	leve	Vel S:0,94 Vel D:0,13 IP: 2,0 VD/VE:1,3 AP/AO:1,1	ausente

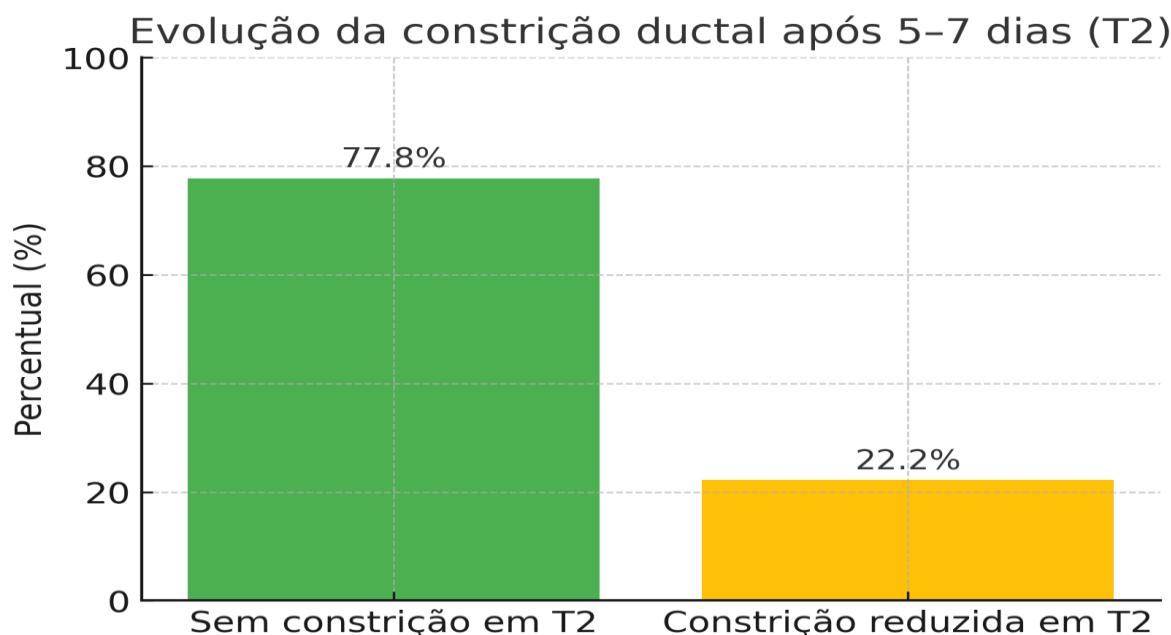
Fonte: Resultados da pesquisa(2025)

Legenda: IG: idade gestacional; eco:ecocardiograma fetal; T1:exposição recente; T2: após 5–7 dias sem exposição; Vel S: velocidade sistólica m/s; VelD: velocidade diastólica m/s; IP:índice de pulsatilidade; VD/VE: razão ventrículo direito/ventrículo esquerdo; AP/AO: razão artéria pulmonar/aorta;Ins: insuficiência; SIV: septo interventricular; mod: moderado

#### **6.4.2 - Evolução hemodinâmica e reversibilidade/atenuação da constrição ductal**

Entre os 18 casos diagnosticados com constrição ductal, 14 (77,8%) apresentaram resolução completa após a suspensão do fármaco, enquanto quatro (22,2%) mantiveram constrição em grau atenuado em T2 (Figura 8).

**Figura 8 - Evolução da constrição ductal**

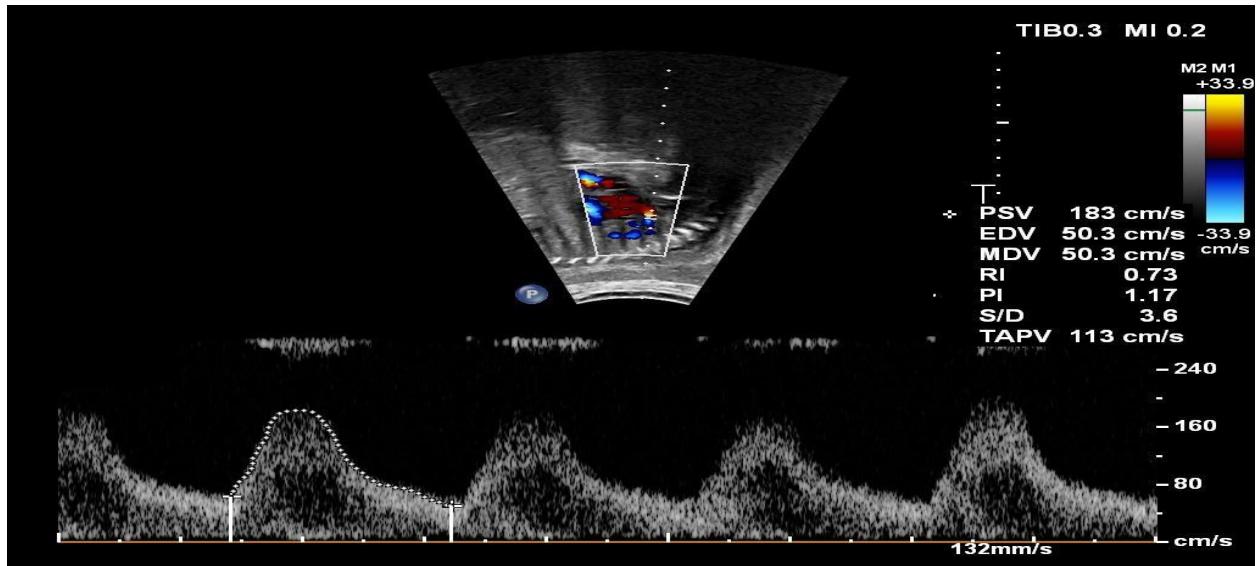


Fonte: Resultados da pesquisa (2025).

Legenda: T2: 5–7 dias sem exposição ao fármaco.

As Figuras 9 e 10 ilustram o padrão Doppler do DA fetal no caso 11, representativo do comportamento hemodinâmico e da reversibilidade funcional da constrição ductal induzida pela dipirona endovenosa. Esse achado foi observado de maneira consistente nos fetos reavaliados após a suspensão do fármaco. A melhora do traçado Doppler em curto intervalo reforça a natureza farmacodinâmica e transitória do fenômeno. Nenhuma repercussão estrutural foi detectada no seguimento.

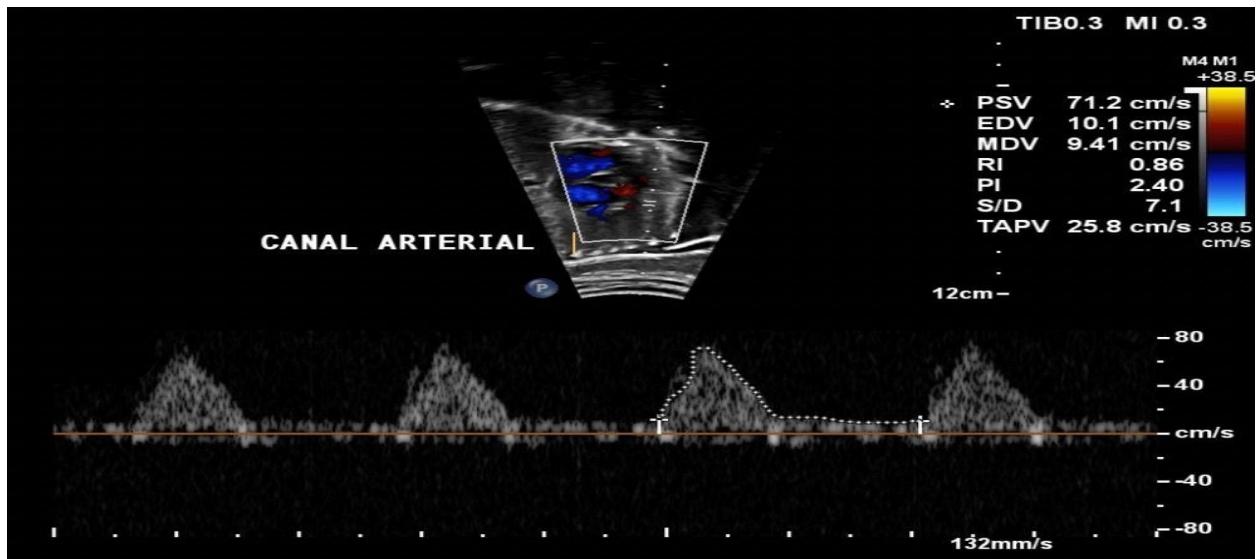
**Figura 9 - Traçado espectral do ducto arterioso obtido por Doppler pulsado, evidenciando constrição ductal (T1)**



Fonte: Banco de dados do Estudo (2025).

Nota: Observa-se fluxo anterógrado contínuo e elevação das velocidades sistólica (PSV = 183 cm/s) e diastólica (EDV = 50,3 cm/s), com índice de pulsatilidade (PI) reduzido (1,17), compatível com constrição ductal. Exame realizado em paciente com uso endovenoso de dipirona (caso 11, T1).

**Figura 10 – Traçado espectral do ducto arterioso obtido por Doppler pulsado, evidenciando reversibilidade da constrição ductal (T2)**



Fonte: Banco de dados do Estudo (2025).

Nota: Observa-se padrão de fluxo ductal normal, com velocidades sistólica (PSV = 71,2 cm/s) e diastólica (EDV = 10,1 cm/s) dentro da normalidade, e índice de pulsatilidade (PI) normalizado (2,40), sete dias após a suspensão da dipirona (caso 11, T2).

## 6.5 - Índice de pulsatilidade do ducto arterioso como marcador de constrição

O IP apresentou comportamento característico diante da exposição às medicações estudadas, servindo como indicador precoce de constrição e parâmetro útil para avaliar reversibilidade após a suspensão do fármaco.

A comparação do IP no momento T1 mostrou diferenças claras entre os fetos com e sem constrição ductal, tanto no grupo dipirona quanto no grupo paracetamol (Tabela 5)

No grupo dipirona, os fetos com constrição apresentaram valores médios de IP significativamente menores ( $1,48 \pm 0,33$ ) em relação aos sem constrição ( $2,28 \pm 0,33$ ;  $p < 0,001$ ). Essa diferença foi confirmada por testes paramétricos e não paramétricos, indicando uma redução consistente do IP associada à constrição ductal fetal.

No grupo paracetamol, também se observou redução do IP nos casos com constrição ( $1,62 \pm 0,29$ ) em comparação aos sem constrição ( $2,35 \pm 0,28$ ;  $p = 0,0025$ ). Apesar do número reduzido de casos nesse grupo ( $n = 4$ ), os resultados apontam uma tendência semelhante, embora menos acentuada, à observada no grupo dipirona.

De forma geral, os achados reforçam que a diminuição do IP do DA é um marcador sensível e funcional de constrição fetal, especialmente evidente após exposição à dipirona e menos pronunciado após o uso de paracetamol.

**Tabela 5 - Comportamento do Índice de Pulsatilidade obtido por Doppler no ducto arterioso fetal nos grupos expostos à Dipirona e Paracetamol em T1**

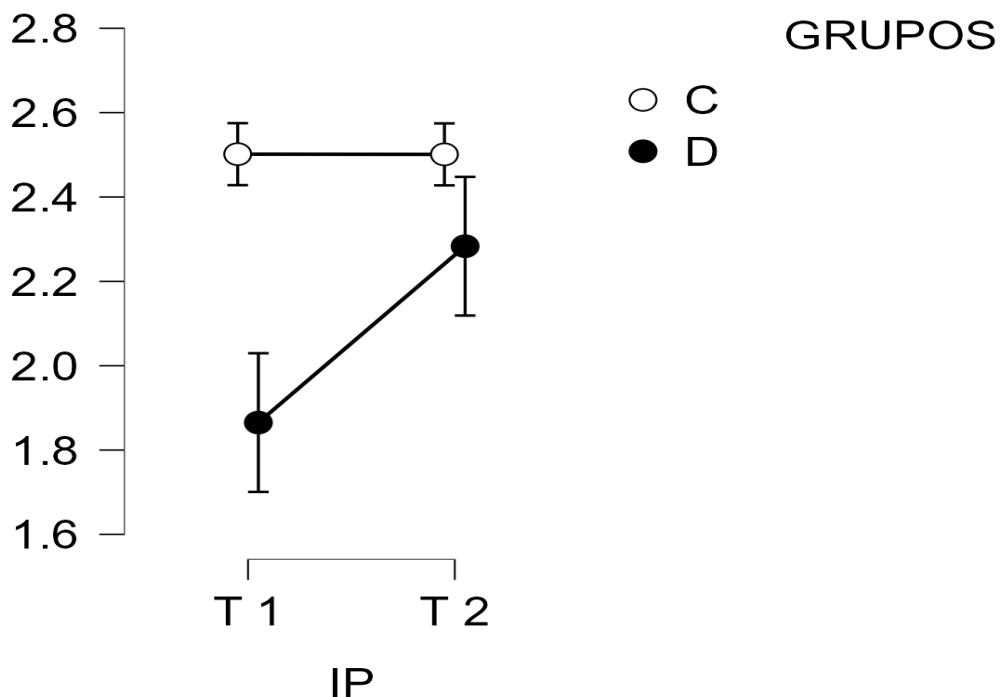
Grupo	IP sem Constrição n (média±DP)	Teste F (ANOVA)	IP com Constrição n (média±DP)	valor p
Dipirona	13 ( $2,28 \pm 0,33$ )	38,23	14 ( $1,48 \pm 0,33$ )	<0,001
Paracetamol	16 ( $2,35 \pm 0,28$ )	22,36	4 ( $1,62 \pm 0,29$ )	<0,001

Fonte: dados da pesquisa (2025).

Legenda: T1:exposição recente; IP:índice de pulsatilidade; DP: desvio-padrão.  
valor p: teste de Mann-Whitney.

As Figuras 11 a 15 ilustram a variação temporal do IP nos grupos avaliados, destacando a redução significativa observada após o uso de dipirona e a recuperação gradual dos valores normais no seguimento, contrastando com o perfil estável observado nas gestantes expostas ao paracetamol. Esses achados reforçam a importância do IP como marcador funcional sensível, capaz de refletir alterações hemodinâmicas sutis mesmo antes do surgimento de repercussões estruturais detectáveis.

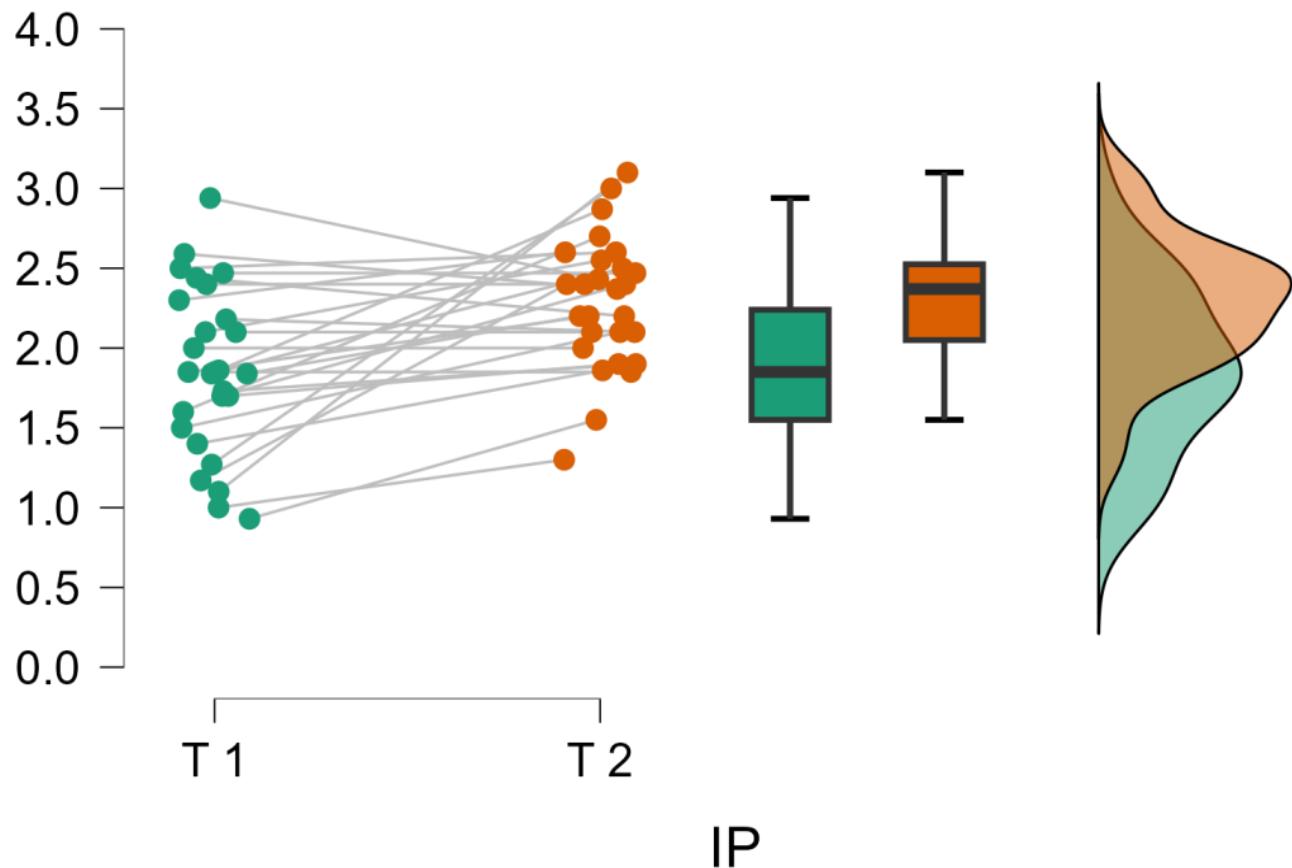
**Figura 11 – Índice de pulsatilidade (IP) do ducto arterioso em fetos expostos à dipirona (n=27) e grupo controle (n=20) nos dois momentos de avaliação (T1 e T2)**



Fonte: Resultados da pesquisa (2025).

Nota: As barras representam o erro padrão da média. Círculo branco: controle; círculo preto: dipirona. T1: exposição recente; T2: após 5-7 dias sem uso.

**Figura 12 – Comparação intragrupo do índice de pulsatilidade (IP) no grupo dipirona entre T1 e T2 (n=27)**

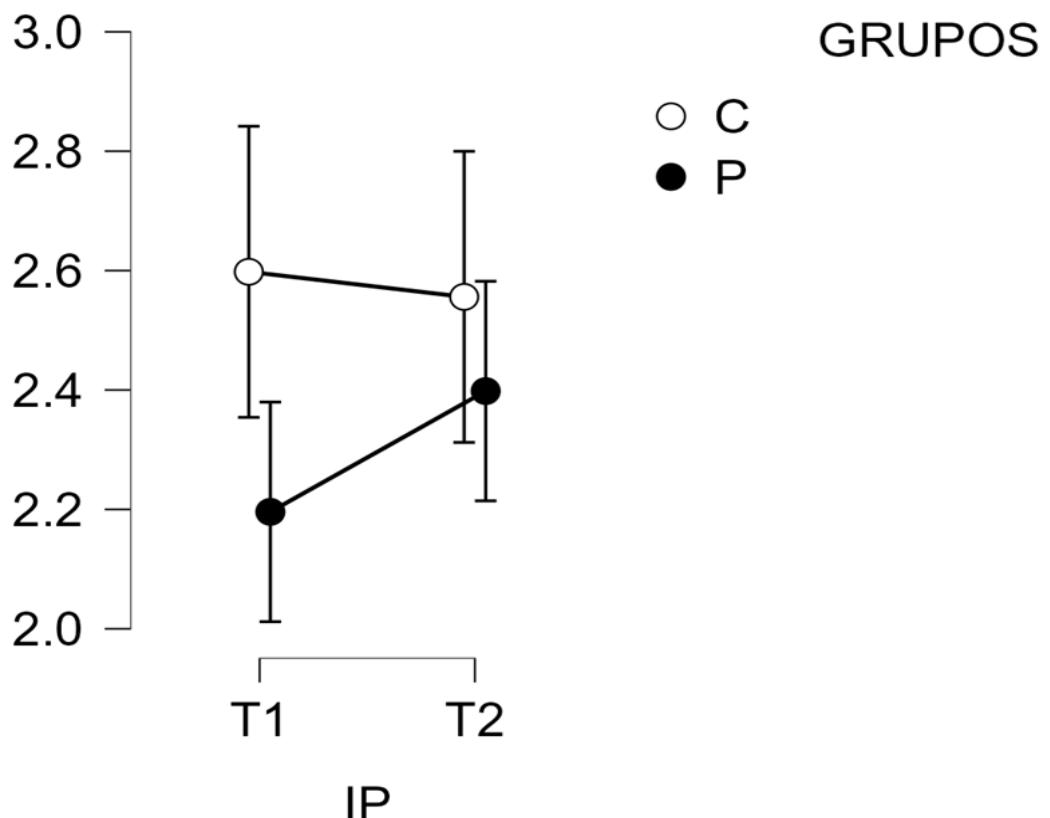


Fonte: Resultados da pesquisa (2025).

Nota: Representações gráficas: linhas pareadas (esquerda), boxplot (centro) e densidade (direita). Observa-se redução significativa do IP ( $p < 0,005$ ).

T1 (verde): exposição recente; T2 (laranja): após 5-7 dias sem uso; IP: índice de pulsatilidade.

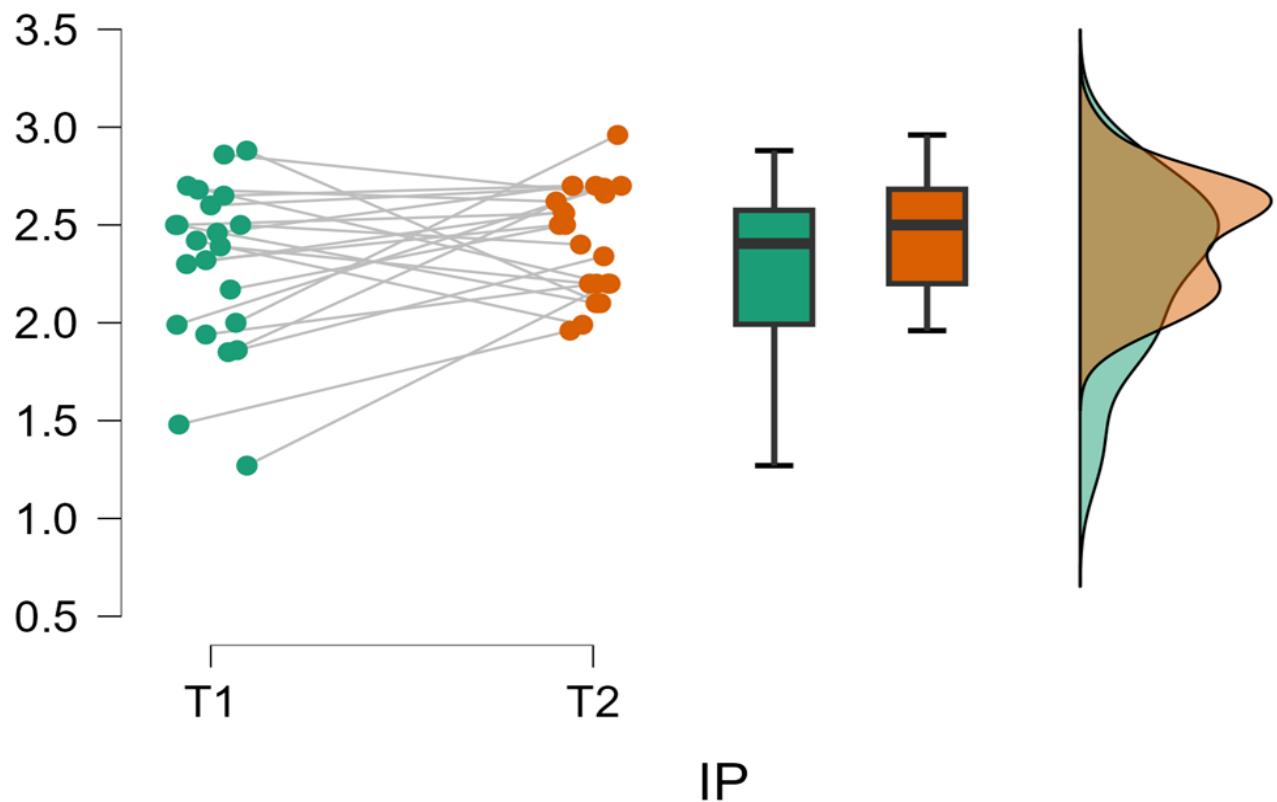
**Figura 13 – Comparação do índice de pulsatilidade (IP) entre fetos expostos ao paracetamol ( $n = 20$ ) e grupo controle ( $n = 20$ ) em T1 e T2**



Fonte: Resultados da pesquisa (2025).

Nota: Observa-se discreto aumento do IP no grupo paracetamol, sem significância estatística nas análises ajustadas. As barras representam o erro padrão da média. Círculo branco: controle; círculo preto: paracetamol. T1: exposição recente; T2: após 5-7 dias sem uso.

**Figura 14 – Comparação intragrupo do índice de pulsatilidade (IP) no grupo paracetamol entre T1 e T2 (n=20)**

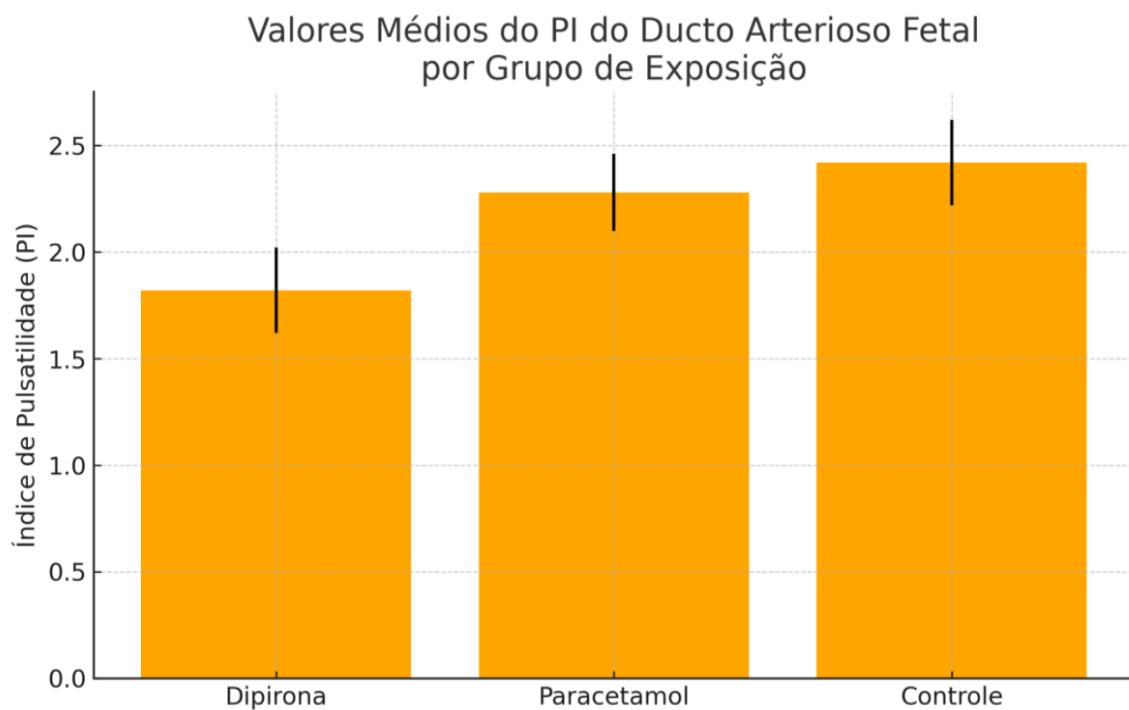


Fonte: Resultados da pesquisa (2025).

Nota: Representações gráficas: linhas pareadas (esquerda), boxplot (centro) e densidade (direita). Há tendência ascendente do IP, sem significância estatística ( $p = 0,318$ ).

T1 (verde): exposição recente; T2 (laranja): após 5-7 dias sem uso; IP: índice de pulsatilidade.

**Figura 15- Valores médios do índice de pulsatilidade (IP) do ducto arterioso fetal por grupo de exposição**



Fonte: Resultados da pesquisa (2025).

Nota: As barras representam a média do IP em T1 e as linhas verticais indicam o erro padrão da média.

## 6.6- Avaliação do risco de constrição ductal

A análise comparativa entre os grupos mostrou que a exposição materna à dipirona esteve significativamente associada à maior ocorrência de constrição ductal fetal. O risco relativo foi de 2,08 (IC95%: 1,40–3,07;  $p < 0,001$ ), o que representa o dobro do risco observado no grupo controle. A diferença absoluta de risco foi de 51,9%, indicando aumento expressivo na frequência de casos após o uso do fármaco.

Ao se considerar o tempo de exposição, verificou-se que o uso recente da dipirona, nas 48 horas que antecederam o ecocardiograma fetal, esteve associado a maior probabilidade de constrição (RR = 1,94; IC95%: 1,13–3,32;  $p < 0,01$ ), com diferença absoluta de risco de 41,8%. Esses achados indicam um aumento expressivo na frequência do diagnóstico de constrição ductal quando o exame foi realizado em período de exposição recente à dipirona.

A análise por dose mostrou efeito ainda mais pronunciado entre gestantes que utilizaram doses superiores a 1 g, com risco relativo de 3,17 (IC95%: 1,51–6,67;  $p < 0,001$ ) e diferença absoluta de risco de 63,9%. Nessa faixa, o uso de dipirona triplicou o risco de constrição ductal fetal, confirmando um padrão de resposta dose-dependente.

Em contrapartida, doses  $\leq 1$  g ou uso ocorrido há mais de 48 horas da avaliação não apresentaram associação significativa com o desfecho. O risco relativo foi de 1,33 (IC95%: 0,72–2,45;  $p = 0,42$ ) para exposições há mais de 48 horas da realização do exame e de 0,84 (IC95%: 0,58–1,24;  $p = 0,45$ ) para doses menores, indicando ausência de efeito nas exposições de menor intensidade.

No grupo Paracetamol, observou-se apenas tendência discreta e limítrofe à maior frequência de constrição (RR = 1,25; IC95%: 1,00–1,56;  $p = 0,106$ ), com diferença absoluta de risco de 20,0%. Contudo, esse achado deve ser interpretado com cautela, pois apenas quatro casos de constrição foram identificados, e apenas cinco gestantes fizeram uso de doses acima de 1 g. A baixa ocorrência de eventos e o pequeno número de exposições mais elevadas limitam a precisão das estimativas e impedem conclusões definitivas sobre associação causal.

Os resultados detalhados estão apresentados na Tabela 6.

**Tabela 6 – Risco relativo de constrição ductal fetal segundo tempo de uso e dose de Dipirona e Paracetamol**

<b>Fármaco / Subgrupo</b>	<b>Risco</b>	<b>IC95% (RR)</b>	<b>Diferença</b>	<b>IC95% (RD%)</b>	<b>p-valor</b>
	<b>Relativo (RR)</b>		<b>Absoluta de Risco (RD%)</b>		
Dipirona / Global	2,08	1,40 – 3,07	+51,9	33,0 – 70,7	< 0,001
Dipirona / Uso < 48 h	1,94	1,13 – 3,32	+41,8	15,6 – 67,9	< 0,01
Dipirona / Uso > 48 h	1,33	0,72 – 2,45	+18,1	-17,2 – 53,5	0,42
Dipirona/ Dose > 1 g	3,17	1,51 – 6,67	+63,9	40,5 – 87,3	< 0,001
Dipirona / Dose ≤ 1 g	0,84	0,58 – 1,24	-12,4	-41,5 – 16,6	0,45
Paracetamol/Global	1,25	1,00 – 1,56	+20,0	2,5 – 37,5	0,106

Fonte: resultados da pesquisa (2025).

Legenda: RR: risco relativo; RD: diferença absoluta de risco; IC95% : intervalo de confiança de 95%; valor p: teste exato de Fisher

## 6.7 - Preditores independentes de constrição

Na regressão logística multivariada aplicada ao grupo dipirona, considerando o grau de constrição ductal fetal como variável dependente e as variáveis independentes dose superior a 1 g, exposição recente (<48 horas da realização do ecocardiograma fetal) e idade gestacional, o modelo apresentou ajuste global significativo ( $p < 0,001$ ; acurácia preditiva: 85,1%)

Entre as variáveis analisadas, apenas a dose de dipirona >1 g permaneceu significativamente associada à constrição ductal (OR = 20,9; IC95%: 3,19–136,7;  $p = 0,002$ ). Já a exposição recente, definida como o uso de dipirona nas últimas 48 horas que antecederam o ecocardiograma fetal, apresentou tendência ao aumento do risco (OR = 2,49; IC95%: 0,41–15,2;  $p = 0,323$ ), embora sem significância estatística após o ajuste (Tabela 7)

**Tabela 7 – Regressão logística multivariada para fatores associados à constrição ductal fetal - Grupo Dipirona**

Variável	Coeficiente ( $\beta$ )	Razão de Chances (OR)	IC95% (OR)	valor p
Idade gestacional (semanas)	0,077	1,08	0,82 – 1,42	0,588
Exposição recente (<48h)	0,913	2,49	0,41 – 15,23	0,323
Dose >1 g	3,038	20,87	3,19 – 136,7	0,002

Fonte: resultados da pesquisa (2025).

Legenda:  $\beta$  : coeficiente logístico estimado; OR :razão de chances (odds ratio); IC95% : intervalo de confiança de 95%; Acurácia preditiva: 85,1%;  $p < 0,001$ .

No grupo Paracetamol, a regressão logística não demonstrou associação significativa entre as variáveis analisadas (dose, tempo de uso e idade gestacional) e a ocorrência de constrição ductal fetal. Nenhuma variável apresentou significância independente, o que reflete a baixa frequência de casos de constrição e o pequeno número de exposições em doses mais elevadas.

## **6.8 -Avaliação de parâmetros associados à hipertensão pulmonar fetal**

A análise dos parâmetros hemodinâmicos relacionados à PMAP e à relação TA/TE não evidenciou diferenças estatisticamente significativas entre as duas avaliações ecocardiográficas (T1 e T2) em nenhum dos grupos estudados, indicando estabilidade hemodinâmica fetal e ausência de efeito relevante da exposição à dipirona ou ao paracetamol sobre marcadores indiretos de hipertensão pulmonar fetal (Tabelas 2 e 3).

## **6.9 - Correlações exploratórias entre variáveis clínicas e ecocardiográficas**

A análise exploratória das correlações de Spearman revelou associações estatisticamente significativas entre variáveis clínicas (idade materna e idade gestacional) e parâmetros ecocardiográficos na primeira avaliação (T1).

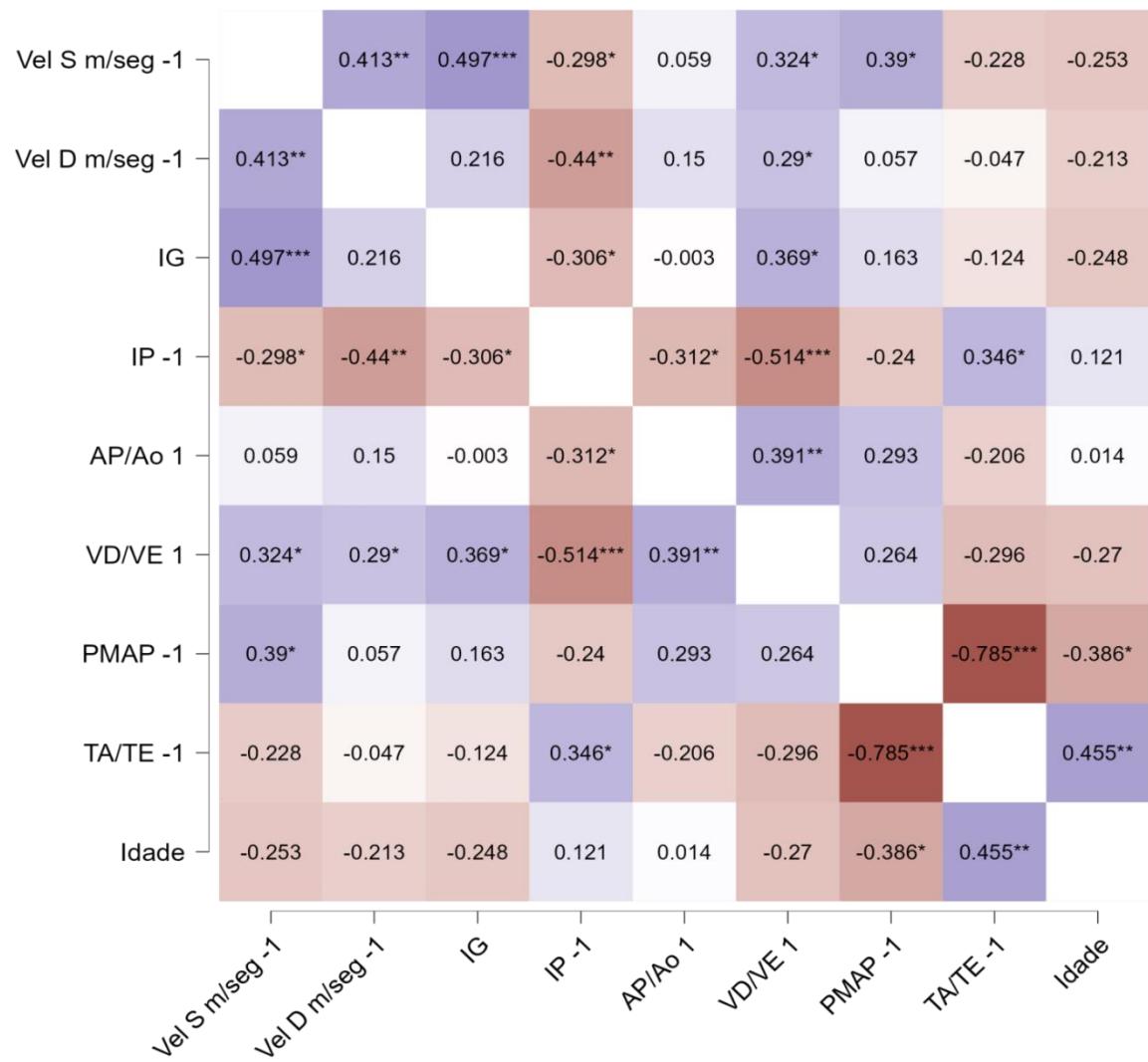
Os mapas de calor apresentados nas Figuras 15 e 16 ilustram as correlações entre as variáveis. Na escala cromática adotada, tons azul-púrpura indicam correlações positivas e tons vermelho-acastanhados representam correlações negativas, sendo que cores mais escuras denotam associações mais fortes. Os asteriscos de significância correspondem a  $p < 0,05$  (\*),  $p < 0,01$  (\*\*), e  $p < 0,001$  (\*\*\*) . Correlações positivas indicam associação direta entre as variáveis, enquanto correlações negativas indicam relação inversa.

No grupo Dipirona (Figura 15), observou-se correlação positiva significativa entre a IG e as Vel S e Vel D do ducto, bem como com a relação VD/VE ( $p < 0,05$ ). Houve correlação inversa significativa entre a IG e o IP ( $r = -0,306$ ;  $p < 0,05$ ).

No grupo paracetamol (Figura 16), o padrão de correlação com a IG foi essencialmente neutro: as Vel S e Vel D mantiveram-se fisiologicamente correlacionadas entre si, mas sem associação significativa com o IP, que permaneceu estável ao longo da faixa gestacional.

Entre os marcadores analisados, a associação mais robusta foi observada entre a PMAP e a relação TA/TE, tanto no grupo dipirona ( $\rho = -0,785$ ;  $p < 0,001$ ) quanto no grupo paracetamol ( $\rho = -0,480$ ;  $p < 0,001$ ), indicando forte consistência interna entre esses dois métodos indiretos de estimativa da resistência vascular pulmonar fetal.

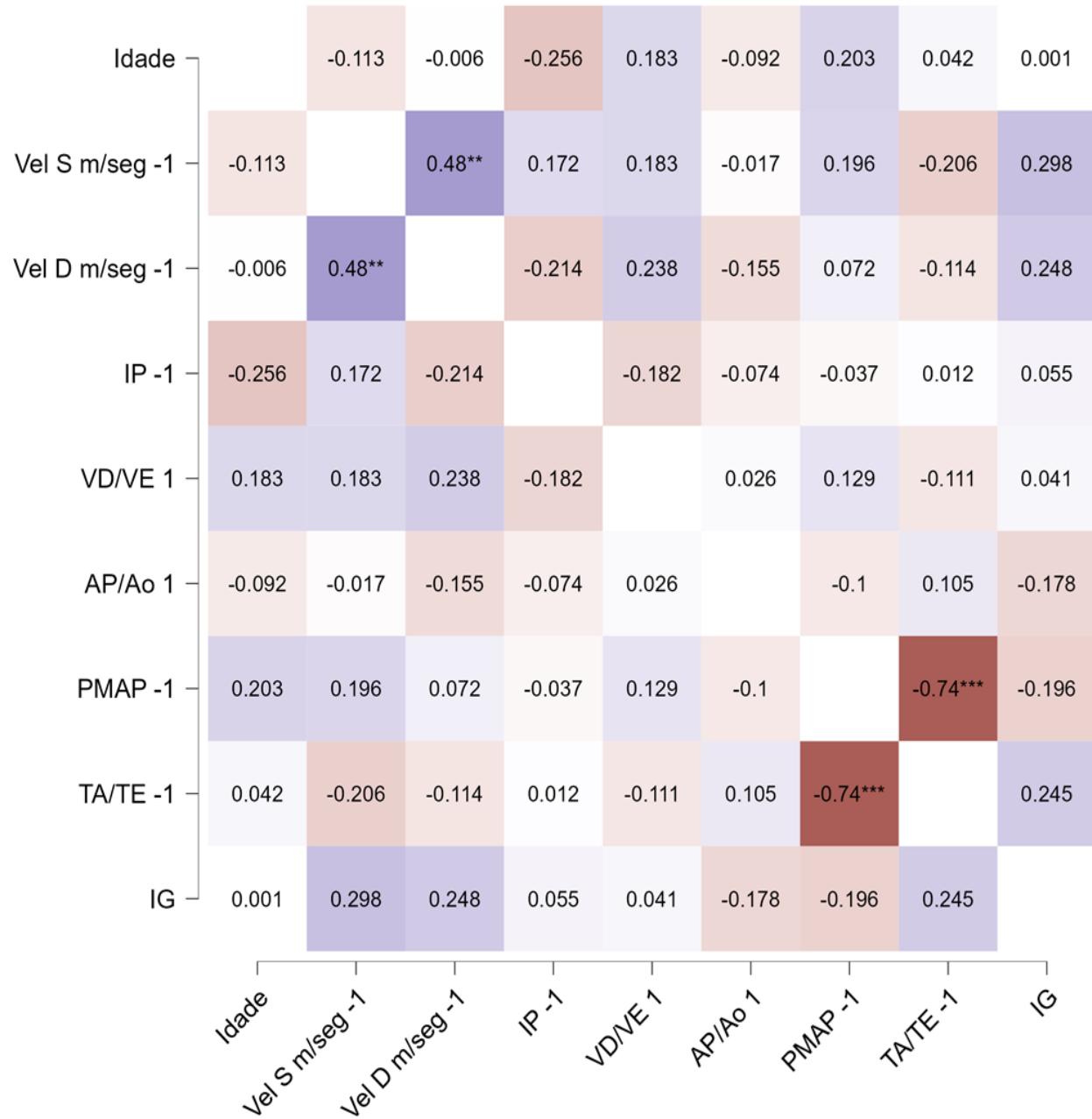
**Figura 16 – Grupo Dipirona (T1) -Mapa de calor das correlações de Spearman entre variáveis clínicas e ecocardiográficas**



Fonte: Resultados da pesquisa (2025).

Vel S: velocidade sistólica; Vel D: velocidade diastólica; IP: índice de pulsatilidade; VD/VE: ventrículo direito/esquerdo; AP/AO: artéria pulmonar/aorta; PMAP: pressão média da artéria pulmonar; TA/TE: tempo de aceleração/tempo de ejeção; IG: idade gesstacional

**Figura 17 – Grupo Paracetamol (T1)-Mapa de calor das correlações de Spearman entre variáveis clínicas e ecocardiográficas.**



Fonte: Resultados da pesquisa (2025).

Vel S: velocidade sistólica; Vel D: velocidade diastólica; IP: índice de pulsatilidade; VD/VE: ventrículo direito/esquerdo; AP/AO: artéria pulmonar/aorta; PMAP: pressão média da artéria pulmonar; TA/TE: tempo de aceleração/tempo de ejeção; IG: idade gesstacional

## 9- DISCUSSÃO

Até o presente, os estudos que investigaram os efeitos da dipirona e do paracetamol sobre o fluxo do DA fetal foram conduzidos de forma individualizada para cada analgésico, sendo esta a primeira coorte que avaliou simultaneamente o uso de paracetamol e dipirona, em terceiro trimestre da gestação, em uma mesma população.

Os principais resultados deste estudo demonstram que: 1) A dipirona, utilizada por gestantes no terceiro trimestre, mesmo em doses consideradas usuais, esteve associada a um risco duplicado de constrição ductal, especialmente quando administrada em doses  $\geq 1$  g, com reversão ou atenuação do quadro após a suspensão; 2) O paracetamol não apresentou associação significativa com constrição ductal nas análises globais, embora tenham sido observados casos leves que indicam a possibilidade de efeito vasomotor relevante quando ocorre; 3) A diferença entre os fármacos foi influenciada pelo padrão de exposição, com uso mais frequente de doses elevadas no grupo dipirona; 4) Não foram identificadas alterações significativas nos parâmetros ecocardiográficos pulmonares.

O efeito constritor de fármacos inibidores da COX sobre o DA fetal é amplamente documentado, sobretudo em exposições tardias à gestação (MOISE *et al.*, 1993; SCHIESSL *et al.*, 2005; BRUNE *et al.*, 2014; LOPES *et al.*, 2016; BENGUIGUI *et al.*, 2021). Em nosso estudo, um padrão semelhante foi observado entre as gestantes expostas à dipirona, com constrição identificada em 14 dos 27 fetos avaliados ( $\approx 52\%$ ), proporção próxima à descrita por Moise para a indometacina em gestações acima de 32 semanas. A maioria apresentou graus leves a moderados de constrição, com reversão completa do fluxo em até sete dias após a suspensão, o que reforça o caráter funcional e reversível da resposta vasoconstritora mediada pela inibição da síntese de PGs.

Embora tradicionalmente considerada um analgésico de menor risco fetal, a dipirona compartilha com os AINEs clássicos o mecanismo de inibição da COX, justificando a preocupação quanto ao seu potencial hemodinâmico sobre o DA, especialmente no terceiro trimestre. A literatura, contudo, ainda é limitada e, por vezes, contraditória: enquanto coortes populacionais e revisões sistemáticas não identificaram aumento consistente de desfechos adversos (DAL PIZZOL *et al.*, 2009; CURVELLO *et al.*, 2025), metanálises recentes apontam

potenciais riscos fetais e recomendam cautela diante da escassez de dados robustos (LINO *et al.*, 2025).

Em nossa coorte, a constrição ductal ocorreu mesmo com doses relativamente baixas - nenhuma gestante utilizou mais de 2 g/dia - e apresentou relação dose-dependente, com regressão gradual das alterações hemodinâmicas após a suspensão. Observou-se ainda uso por via endovenosa em cinco casos, todos com constrição ductal, sendo dois moderados e acompanhados de repercussão nas câmaras direitas (insuficiência tricúspide e abaulamento septal).

Tais resultados assumem importância especial em países como o Brasil, onde a dipirona é amplamente utilizada pela população geral, inclusive por gestantes. Devido à sua reconhecida eficácia analgésica e antipirética, ao fácil acesso e ao baixo custo, o fármaco é frequentemente prescrito em contextos de emergência obstétrica, muitas vezes sem o conhecimento adequado dos profissionais que atuam no pré-natal sobre os riscos fetais envolvidos e sem considerar a vulnerabilidade particular do terceiro trimestre, mesmo diante das recomendações das principais agências regulatórias, que indicam uso cauteloso ou restrito.

No grupo paracetamol, foram identificados quatro casos de constrição ductal, todos classificados como leves e sem repercussão hemodinâmica significativa. A redução do IP nesses fetos, entretanto, foi de magnitude semelhante à observada no grupo dipirona, sugerindo que, embora menos frequente, a constrição associada ao paracetamol pode atingir intensidade comparável. Cabe ressaltar que, no grupo dipirona, predominou o uso de doses  $\geq 1$  g, enquanto apenas cinco gestantes no grupo paracetamol receberam essa dose, reforçando o papel da exposição cumulativa e da dose na incidência e gravidade do efeito constrictor.

Esses achados contribuem para uma interpretação mais equilibrada do perfil de segurança do paracetamol: o uso breve, em doses terapêuticas, tende a ser seguro no terceiro trimestre, mas não exclui a possibilidade de repercussões sutis, especialmente diante de exposições repetidas, doses elevadas ou associação a outros fatores vasoconstritores do DA.

A literatura recente reforça essa dualidade. Em uma análise sistemática de 25 casos publicados, Allegaert *et al.* (2019) classificaram quatro estudos como de causalidade certa, 11 como provável e nove como possível, sustentando a plausibilidade biológica dessa associação. Relatos adicionais, como o de Schierz *et al.* (2018), descreveram constrição ductal fetal em contextos de exposição a paracetamol associada ao uso repetido no terceiro trimestre, com

hipertensão pulmonar neonatal reversível após o nascimento, corroborando a plausibilidade fisiopatológica dessa associação.

Por outro lado, estudos populacionais e coortes de maior escala não confirmaram essa correlação. Hutson *et al.* (2021) não observaram aumento da incidência de constrição ductal com o uso de paracetamol de curto prazo no terceiro trimestre, e a coorte brasileira NISAMI (CASTRO *et al.*, 2022) tampouco encontrou associação com parto prematuro, baixo peso ao nascer ou restrição de crescimento. Estudos farmacocinéticos corroboram esses resultados, demonstrando que as concentrações fetais alcançadas após o uso materno são inferiores às descritas para induzir fechamento do ducto em neonatos, sugerindo baixo risco clínico nas doses recomendadas.

Uma síntese de dados de Hauben *et al.* (2020) propôs que o paracetamol pode exercer efeito constrictor em circunstâncias específicas, possivelmente pela inibição parcial das isoformas COX-2 e COX-3, afetando a homeostase de PGs também no feto. Nessa linha, Allegaert *et al.* (2021) recomendam uma postura de prudência, com uso restrito a situações clinicamente justificadas, na menor dose eficaz e pelo menor tempo possível, além de sugerirem monitoramento ecocardiográfico fetal quando houver necessidade de uso repetido ou prolongado.

Um dos achados mais relevantes deste estudo foi a reversibilidade funcional da constrição ductal após a suspensão da exposição ao fármaco. Dos 18 casos diagnosticados, 14 (77,8%) apresentaram resolução completa no segundo exame (T2), enquanto 4 (22,2%) persistiram apenas com sinais atenuados, todos pertencentes ao grupo exposto à dipirona. Esse comportamento reforça que, na maioria das vezes, a constrição induzida por analgésicos é transitória e potencialmente reversível, desde que identificada precocemente e manejada com a interrupção do agente causal.

Em nossa coorte, o IP mostrou-se reduzido ( $< 1,9$ ) em todos os casos identificados de constrição, confirmando sua sensibilidade diagnóstica e sustentando esse ponto de corte como parâmetro funcional relevante para o rastreamento e a monitorização da constrição ductal fetal. A correlação entre a melhora clínica e o aumento subsequente do IP após a suspensão do fármaco reforça o papel desse índice como marcador dinâmico da recuperação da complacência ductal e da normalização hemodinâmica.

A análise de risco demonstrou de forma consistente a associação entre o uso materno de dipirona e a ocorrência de constrição ductal fetal. Globalmente, a exposição esteve associada a um risco mais que duplicado em relação ao grupo controle ( $RR = 2,08$ ), e os subgrupos confirmaram que tanto a exposição recente ( $<48$  horas) quanto as doses mais elevadas ( $\geq 1$  g) ampliaram significativamente esse risco nas análises bivariadas.

Esses achados foram aprofundados pela regressão logística multivariada, que demonstrou que apenas a dose de dipirona superior a 1 g manteve-se como preditor independente de constrição ductal fetal, independentemente da idade gestacional. Já a exposição recente ( $<48$  horas) apresentou tendência ao aumento do risco, sem significância estatística após o ajuste. Esses resultados indicam que o risco de constrição não depende apenas da presença da exposição, mas aumenta de forma importante com a magnitude da dose administrada, reforçando um padrão de resposta dose-dependente. A observação de reversibilidade funcional após a suspensão do fármaco, associada à ausência de repercussões estruturais, reforça o caráter farmacodinâmico e transitório da constrição induzida pela dipirona.

Nesse contexto, o ecocardiograma fetal assume papel central como ferramenta de monitorização em gestantes expostas, permitindo a detecção precoce de alterações hemodinâmicas e orientando condutas clínicas mais seguras no terceiro trimestre.

Por outro lado, no grupo paracetamol, não se observou associação significativa em nenhuma das análises realizadas. Tanto os riscos relativos quanto os modelos multivariados não evidenciaram relação consistente com a constrição, possivelmente refletindo o baixo número de eventos.

No nosso estudo, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros indiretos de hemodinâmica pulmonar fetal (PMAP e relação TA/TE) entre os grupos avaliados. Esses achados indicam que, embora a dipirona tenha induzido constrição ductal, seu impacto sobre a circulação pulmonar fetal parece ter sido limitado e possivelmente transitório.

Resultados diferentes foram relatados por Zielinsky *et al.* (2021), que observaram elevação significativa da PMAP em fetos com constrição ductal e melhora progressiva dos índices de hipertensão e maturidade pulmonar após a suspensão da exposição. Essa divergência pode refletir diferenças no grau de constrição, no tempo de acompanhamento - mais prolongado naquele estudo - ou na sensibilidade dos parâmetros utilizados.

De modo geral, a ausência de repercussões consistentes sobre a hemodinâmica pulmonar no presente estudo sugere que a vasoconstrição induzida pela dipirona se restringe predominantemente ao DA, sem provocar elevação sustentada da resistência vascular pulmonar, reforçando seu caráter funcional e reversível.

Os achados de correlação ajudam a esclarecer a fisiopatologia da constrição ductal fetal. No grupo exposto à dipirona, observou-se correlação significativa entre a redução do IP e o aumento das velocidades sistólica e diastólica do DA, além da relação AP/Ao, indicando diminuição da complacência vascular ductal. Essa associação, aliada à correlação positiva entre a idade gestacional e as velocidades de fluxo, sugere que, em fetos mais maduros, a exposição à dipirona pode potencializar o tônus contrátil do ducto, possivelmente pela inibição da síntese de PGs em um período de maior sensibilidade vascular.

A relação positiva entre as velocidades ductais e a razão VD/VE reforça o impacto funcional da constrição sobre o VD, refletindo aumento da resistência à ejeção. Paralelamente, a forte correlação negativa entre a PMAP e a relação TA/TE, observada de forma consistente nos grupos avaliados, reproduz o padrão descrito por Räsänen *et al.* (1996) e Habli *et al.* (2010), confirmando que o aumento da resistência vascular pulmonar fetal se expressa ecograficamente pela redução do tempo de aceleração em relação à ejeção.

Esses resultados demonstram que a análise integrada dos parâmetros ductais e pulmonares permite não apenas caracterizar a constrição, mas também identificar precocemente ajustes hemodinâmicos compensatórios. Ainda que exploratórios, esses achados apontam para um possível continuum fisiopatológico entre a constrição intrauterina e a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, com implicações relevantes para o monitoramento e a conduta frente à exposição materna a analgésicos no final da gestação.

Em relação às características clínicas da casuística, as queixas mais frequentes que motivaram o uso dos analgésicos foram cefaleia e dor lombar, sintomas geralmente de intensidade leve a moderada. A maioria das gestantes relatou uso oral e por automedicação, com doses compatíveis com o tratamento sintomático habitual. No grupo exposto à dipirona, observou-se maior frequência de doses elevadas ( $\geq 1$  g), o que possivelmente reflete seu emprego em situações de dor mais intensa, como lombalgia e infecção urinária, nas quais o fármaco é culturalmente percebido como mais potente.

Um aspecto particularmente relevante identificado durante as entrevistas foi a ampla desinformação das gestantes sobre os riscos fetais do uso de analgésicos, tanto por prescrição médica quanto por iniciativa própria. Essa percepção de segurança e a consequente banalização do uso intermitente ou repetido ao longo da gestação reforçam a necessidade de estratégias educativas voltadas à prescrição racional e à conscientização sobre os potenciais efeitos fetais, especialmente no terceiro trimestre.

Entre as limitações do estudo, destacam-se o caráter unicêntrico, a variabilidade intraobservador, inerente às medidas ecocardiográficas fetais, e o tempo de seguimento restrito, sem dados da evolução neonatal, o que limita a extração dos achados para desfechos clínicos tardios. É possível ainda que fatores residuais, como variações nutricionais maternas e condições clínicas leves não relatadas, tenham influenciado parcialmente os resultados.

Ainda assim, a consistência dos achados, especialmente quanto à sensibilidade do IP para detectar constrição ductal e à reversibilidade das alterações hemodinâmicas após a suspensão dos fármacos, confere relevância prática ao estudo. Tais evidências reforçam a necessidade de campanhas educativas sobre o uso racional de analgésicos durante a gestação e de vigilância ecocardiográfica fetal criteriosa quando seu uso se fizer necessário no terceiro trimestre, especialmente em países como o Brasil, onde o consumo desses medicamentos é disseminado.

Investigações multicêntricas, com amostras maiores e seguimento até o período neonatal, são necessárias para esclarecer a real repercussão da constrição ductal induzida por dipirona e o possível papel do paracetamol como fator de risco.

## 10-CONCLUSÃO

Este estudo, pioneiro por investigar na mesma população os efeitos maternos da dipirona e do paracetamol sobre o ducto arterioso fetal no terceiro trimestre, demonstrou que a dipirona está associada a aumento significativo do risco de constrição ductal, mesmo em doses habitualmente consideradas seguras. O efeito mostrou-se dose-dependente e reversível após a suspensão, indicando um mecanismo farmacológico compatível com inibição da síntese de prostaglandinas e aumento da sensibilidade ductal no final da gestação.

O paracetamol, por sua vez, apresentou um perfil de segurança relativo, com apenas alterações hemodinâmicas leves e transitórias, sem significância estatística nas variáveis avaliadas. Ainda assim, a existência de relatos de constrição leve em fetos expostos reforça que seu uso deve ser pautado pela prudência, sobretudo em doses repetidas ou em gestantes com risco fetal aumentado.

Não foram observadas alterações consistentes na pressão arterial pulmonar média ou na maturidade vascular pulmonar, sugerindo impacto limitado dessas medicações sobre a hemodinâmica pulmonar fetal.

Nossos achados reforçam que o uso de analgésicos no final da gestação requer avaliação criteriosa, devendo-se sempre privilegiar a menor dose eficaz pelo menor tempo possível. Além disso, destacam o papel do ecocardiograma fetal como ferramenta essencial de monitorização, especialmente em gestantes expostas a analgésicos de uso rotineiro. Por fim, evidenciam a necessidade de novos estudos prospectivos, com amostras ampliadas e correlação farmacocinética-ecocardiográfica, para elucidar de forma mais abrangente os efeitos hemodinâmicos e o impacto cardiovascular fetal dessas substâncias.

## 11- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHLQVIST VH, SJÖQVIST H, DALMAN C, KARLSSON H, STEPHANSSON O, JOHANSSON S, MAGNUSSON C, GARDNER RM, LEE BK. Acetaminophen use during pregnancy and children's risk of autism, ADHD, and intellectual disability. *JAMA*. 2024;331(15):1294-1304. doi:10.1001/jama.2024.3172.

ALLEGERT K, MIAN P, LAPILLONNE A, VAN DEN ANKER JN. Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction or closure: a case series analyses. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:245–25. doi:10.1111/bcp.1377.

ALLEGERT K, CEULEMANS M, VAN DER ANKER J. Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus closure: adding pieces to the scenery. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(12):1935–1936.

ALVAREZ SGV, MACBRIENA A. Ductus Arteriosus and Fetal Echocardiography: Implications for Practice. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23:285–291. doi:10.1016/j.siny.2018.03.001.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG). Response to Consensus Statement on Paracetamol Use During Pregnancy. ACOG Newsroom; 2021. Disponível em: <https://www.acog.org/news/news-articles/2021/09/>. Acesso em 26/05/2025.

ANDRADE S, BARTELS DB, LANGE R, SANDFORD L, GURWITZ J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(5):459-477. doi:10.1111/jcpt.12422.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Consultas – Bulário Eletrônico. 2025. Disponível em: Consultas – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Acesso em 10/03/2025.

ARAGÃO FF, TOBIAS AF. Pharmacological treatment of pain in pregnancy. *BrJP*. 2019;2(4):374-380. doi:10.5935/2595-0118.20190068.

ARRUZA GL, CORREDERA SÁNCHEZ A, MONTALVO MONTES J, DE MARCO GUILARTE E, MORO SERRANO M. Intrauterine closure of the ductus arteriosus probably associated with the taking of metamizole during the third trimester. *An Pediatr*. 2008;68(6):582–585. doi:10.1157/13123300.

BAR-OZ B, CLEMENTI M, DI GIANTONIO E, GREENBERG R, BEER M, *et al*. Metamizol (dipyrone, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2005;119:176–179.

BENGUIGUI L, ATALLAH A, JOLY H, COTTIN J, CLARIS O, BUTIN M. Prenatal constriction of ductus arteriosus following inadvertent maternal exposure to topical non-steroidal

anti-inflammatory drug. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021;58(5):780-781. doi:10.1002/uog.23622.

BROWN DL, BENSON CB. The S-shaped ductus arteriosus. Ultrasound Obstet Gynecol. 1995;6(5):372. doi:10.1046/j.1469-0705.1995.06050372x.

BRUNE K, RENNER B, TIEGS G. Acetaminophen/paracetamol: a history of errors, failures and false decisions. European Journal of Pain. 2014;19(7):953–965. doi:10.1002/ejp.621.

BUCKLAND CC, POTTS JE, MAWSON JBM, CULHAM JAG. Ductus arteriosus: more than just the patent ductus arteriosus. Pediatric Radiology. 2022;52:1426–1436. doi:10.1007/s00247-022-05387-7.

BIAŁY ŁH, RACZYŃSKA M, KIEŁBASIŃSKI M, SZYMKIEWICZ-DANGEL J. Prevalence of cardiovascular functional anomalies in large-for-gestational-age fetuses with normal anatomy. J Clin Med. 2025;14(13):4500. doi:10.3390/jcm14134500.

CALIS P, VOJTECH L, HLADIK F, GRAVETT MG. A review of ex vivo placental perfusion models: an underutilized but promising method to study maternal-fetal interactions. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(25):8823-8835. doi:10.1080/14767058.2021.1910382.

CASTRO CT, PEREIRA M, DOS SANTOS DB. Association between paracetamol use during pregnancy and perinatal outcomes: Prospective NISAMI cohort. PLoS One. 2022;17(4):e0267270. doi:10.1371/journal.pone.0267270.

CAVALCANTI JS; QUEIROZ AC; TAVARES DS; ANDRADE LPA; MOREIRA IE; RIETRA PH; OLIVEIRA ML. Estudo morfológico do ducto arterioso em humanos. Rev Bras Ciênc Morfol. 1994;11(1):89-92.

CECCALDI PF, MANDELBROT L, FARINOTTI R, FORESTIER F, GIL S. Apports de la perfusion ex vivo du cotylédon humain dans l'étude du passage placentaire des médicaments. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2010;39(8):601-605. doi:10.1016/j.jgyn.2010.06.010.

COCEANI F, OLLEY PM. The response of the ductus arteriosus to prostaglandins. Can J Physiol Pharmacol. 1973;51:220-225.

CONINGS S, AMANT F, ANNAERT P, VAN CALSTEREN K. Placental transfer of paracetamol and its metabolites: ex vivo perfusion experiments in human placenta. Drug Metab Dispos. 2019;47(6):592–598. doi:10.1124/dmd.118.084541.

CROCKETT SL, BERGER CD, SHELTON EL, REESE J. Molecular and mechanical factors contributing to ductus arteriosus patency and closure. Congenit Heart Dis. 2019;14:15–20. doi:10.1111/chd.12714.

COSTA DB, COELHO HLL, SANTOS DB. Utilização de medicamentos antes e durante a gestação: prevalência e fatores associados. Cad Saúde Pública. 2017;33(2):1-14. doi:10.1590/0102-311X00126215.

CURVELLO KD, GARCIA HO, SEMPÉ TS, DA SILVA RAMF, PEDROTTI G, VIANNA FSL, DAL PIZZOL TS. Use of dipyrone during pregnancy and risk of congenital anomalies: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2025;81(1):35-44. doi:10.1007/s00228-024-03769-4. Epub 2024 Oct 24.

DABESTANI A, MAHAN G, GARDIN JM, TAKENAKA K, BURN C, ALLFIE A, HENRY WL. Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed Doppler echocardiography. Am J Cardiol. 1987;59:662–668.

DAL PIZZOL TS, SCHULER-FACCINI L, MENGUE SS, FISCHER MI. Dipyrone use during pregnancy and adverse perinatal events. Arch Gynecol Obstet. 2009;279(3):293-297. doi:10.1007/s00404-008-0707-3.

DATHE K, SCHAEFER C, FIETZE E, CLEMENTI M, ELEFTHERIOU G, GARNE E, *et al.* Negligible risk of prenatal ductus arteriosus closure or fetal ductal constriction: a prospective observational cohort. BJOG. 2019;126(6):712–719. doi:10.1111/1471-0528.15872.

DONOFRIO MT, MOON-GRADY AJ, HORNBERGER LK, COPEL JA, SKLANSKY MS, ABUHAMAD A, ET AL. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2014;129(21):2183-2242. doi:10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d.

DZIAŁOWSKI EM. Comparative physiology of the ductus arteriosus among vertebrates. Semin Perinatol. 2018;42(4):203–211. doi:10.1053/j.semperi.2018.05.002.

ENZENSBERGER C, WIENHARD J, KAWECKI A, DEGENHARDT J, VOGEL M, AXT-FLIEDNER R. Idiopathic constriction of the fetal ductus arteriosus: three cases and review of the literature. J Ultrasound Med. 2012;31(11):1775–1780. doi:10.7863/jum.2012.31.11.1775.

EPI INFO™ (VERSION 7.2.6.0) [Computer software]. Atlanta (GA): CDC; 2024. Available from: <https://www.cdc.gov/epiinfo>.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Metamizole Article-31 referral – Annex III. EMA/PRAC/842760/2018. 2018 Dec 13. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-article-31-referral-annex-iii\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-article-31-referral-annex-iii_en.pdf). Acesso em 31/05/2025.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Draft Guidance for Industry on Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format; Availability. 2020. Docket number: FDA-2014-D-1551.

FONSECA MRCC, FONSECA BE, BERGSTEN-MENDES AG. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica. *Rev Saúde Pública*. 2002;36(2):205-212.

GENOVES F, MARILI I, BENINTENDE G, *et al*. Diagnosis and management of fetal ductus arteriosus constriction-closure. *J Neonatal Perinatal Med*. 2015;8:57-62. doi:10.3233/NPM-15814031.

HABLI M, RÄSÄNEN J, HUHTA JC, WEINER S, LUDOMIRSKY A, SKLANSKY M, WOOD DC. Fetal pulmonary artery Doppler indices as predictors of neonatal respiratory morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(5):459.e1-9. doi:10.1016/j.ajog.2010.06.043.

HAN T, JIN XD, YANG JF, TANG Y. Clinical analysis of fetal lung development index and pregnancy outcome in pregnant women with gestational diabetes mellitus with satisfactory blood glucose control. *Contrast Media Mol Imaging*. 2022;2022:5777804. <https://doi.org/10.1155/2022/5777804>.

HAUBEN M, BAI S, HUNG E, LOBELLO K, TRESSLER C, ZUCAL VP. Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction/closure: comprehensive signal evaluation using the Austin Bradford Hill criteria. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77:1019–1028.

HERNÁNDEZ-DÍAZ S, VAN MARTER LJ, WERLER MM, LOUIK C, MITCHELL AA. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 2007;120(2):e272–e282. doi:10.1542/peds.2006-3037.

HUNDSCHEID T, BROEK MCD, VAN DER LEE R, BOODE WP. Understanding the pathobiology in patent ductus arteriosus in prematurity — beyond prostaglandins and oxygen. *Pediatric Research*. 2019;86:28-38. doi:10.1038/s41390-019-0387-7.

HUHTA JC, MOISE KJ, FISHER DJ, SHARIF DS, WASSERSTRUM N, MARTIN C. Detection and quantitation of constriction of the fetal ductus arteriosus by Doppler echocardiography. *Circulation*. 1987;75(2):406-412. doi:10.1161/01.CIR.75.2.406.

HUTSON JR, LURIE A, EASTABROOK G, DE VRIJER G, GARCIA-BOURNISSEN F. Acetaminophen in late pregnancy and potential for in utero closure of the ductus arteriosus — a pharmacokinetic evaluation and critical review of the literature. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021;3(1):100288. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100288.

ISHIDA H, KAWASU Y, KAYATANI F, INAMURA N. Prognostic factors of premature closure of the ductus arteriosus in utero: a systematic literature review. *Cardiol Young*. 2017;27:634–638. doi:10.1017/S1047951116000871.

IQBAL M, AUDETTE MC, PETROPOULOS S, GIBBS W, MATTHEWS SG. Placental drug transporters and their role in fetal protection. *Placenta*. 2012;33(3):137-142. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2012.01.008>.

JASP TEAM. JASP (Version 0.18.1) [Computer software]. Amsterdam: University of Amsterdam; 2024. Available from: <https://jasp-stats.org>.

JOSHI AA, VAIDYA S, ST-PIERRE MV, *et al.* Placental ABC transporters: biological impact and pharmaceutical significance. *Pharm Res.* 2016;33:2847–2878. doi:10.1007/s11095-016-2028-8.

KESELMAN HJ, ALGINA J, KOWALCHUK RK. The analysis of repeated measures designs: a review. *Br J Math Stat Psychol.* 2001;54(Pt 1):1-20. doi:10.1348/000711001159357.

KHOURY E, RIAZ A, HASSAN H, *et al.* Doppler evaluation of fetal pulmonary circulation: correlation of flow parameters with neonatal outcome. *J Ultrasound Med.* 2020;39(4):741–750. doi:10.1002/jum.15160.

KOREN G, ORNOY A. The role of the placenta in drug transport and fetal drug exposure. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2018;11(4):373–385. doi:10.1080/17512433.2018.1425615.

KOREN G, FLORESCU A, COSTEI AM, BOSKOVIC R, MORETTI ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2006;40(5):824-829. doi:10.1345/aph.1G428.

KRICHENKO A, BENSON LN, BURROWS P, MÖES CAF, MCLAUGHLIN P, FREEDOM RM. Angiographic classification of persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. *Am J Cardiol.* 1989;63:877–880.

LEVY M, ZYLBER-KATZ E, ROSENKRANZ B. Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites. *Clin Pharmacokinet.* 1995;28:216–234. doi:10.2165/00003088-199528030-00004.

LINO GM, ISHIBASHI FS, CONRADO GAM, BRESANI-SALVI CC, GALVÃO PVM. Adverse effects of dipyrone (metamizole) use during pregnancy on offspring health: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2025;25:760. doi:10.1186/s12884-025-07872-x.

LOPES LM, CARRILHO MC, FRANCISCO RPV, LOPES MAB, KREBS VLJ, ZUGAIB M. Fetal ductus arteriosus constriction and closure: analysis of the causes and perinatal outcome related to 45 consecutive cases. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(4):638–645. doi:10.3109/14767058.2015.1015413.

LUCHESE S, MANICA JL, ZIELINSKY P. Intrauterine ductus arteriosus constriction: analysis of a historic cohort of 20 cases. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81(4):405-410. doi:10.1590/S0066-782X2003001200007.

LUPATTELLI A, SPIGSET O, TWIGG MJ, *et al.* Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open*. 2014;4:e004365. doi:10.1136/bmjopen-2013-004365.

LYNCH MM, AMOOZEGAR JB, MCCLURE EM, SQUIERS LB, BROUSSARD CS, LIND JN, POLEN KN, FREY MT, GILBOA SM, BIERMANN J. Improving safe use of medications during pregnancy: the roles of patients, physicians, and pharmacists. *Qual Health Res*. 2017;27(13):2071-2080. doi:10.1177/1049732317732027.

MAY LA, MASAND PM, QURESHI AM, JADHAV SP. The ductus arteriosus: a review of embryology to intervention. *Pediatric Radiology*. 2023;53:509–522. doi:10.1007/s00247-022-05518-0.

MARTINHO S, ADÃO R, LEITE-MOREIRA AF, BRÁS-SILVA C. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Pathophysiological Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches. *Front Pediatr*. 2020;8:342. doi:10.3389/fped.2020.00342.

MENGUE SS, SCHENKEL EP, DUNCAN BB, SCHMIDT MI. Uso de medicamentos por gestantes em seis cidades brasileiras. *Rev Saúde Pública*. 2001;35(5):415-420. doi:10.1590/S0034-89102001000500002.

MIELKE G, PEUKERT U, KRAPP M, SCHNEIDER-PUNGS J, GEMBRUCH U. Fetal and transient neonatal right heart dilatation with severe tricuspid valve insufficiency in association with abnormally S-shaped kinking of the ductus arteriosus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;5:338–341.

MIELKE G, BENDA N. Reference ranges for two-dimensional echocardiographic examination of the fetal ductus arteriosus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;5:219–225. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00078.x.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO RDC nº 60, de 17 de dezembro de 2010. [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/rdc0060\\_17\\_12\\_2010.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/rdc0060_17_12_2010.pdf). Acesso em 08/04/2025.

MOISE KJ. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(5):1350–1353. doi:10.1016/S0002-9378(11)90763-7.

MOMMA K, TAKEUCHI H. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Prostaglandins*. 1983;26(4):631-643. doi:10.1016/0090-6980(83)90200-9.

MOMMA K, TOYONO M. The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats. *Pediatr Res*. 1999;46(3):311-315. doi:10.1203/00006450-199909000-00010.

MOON-GRADY AJ, DONOFRIO M, *et al.* Guidelines and recommendations for performance of the fetal echocardiogram: an update from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2023;37(7):679-723. doi:10.1016/j.echo.2023.04.014.

MURPHY JD, RABINOVITCH M, GOLDSTEIN JD, REID LM. The structural basis of persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. *J Pediatr.* 1981;98(6):962-967. doi:10.1016/S0022-3476(81)80605-1.

OBLADEN M. History of the ductus arteriosus: 1. Anatomy and spontaneous closure. *Neonatology.* 2011;99:83–89. doi:10.1159/000308367.

OBLADEN O. History of the ductus arteriosus: 2. Persisting patency in the preterm infant. *Neonatology.* 2011;99:163–169. doi:10.1159/000308448.

OVALI F. Molecular and mechanical mechanisms regulating ductus arteriosus closure in preterm infants. *Front Pediatr.* 2020;8:516. doi:10.3389/fped.2020.00516.

PACIFICI GM. Clinical pharmacology of paracetamol in neonates: a review. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2021;95:100634. doi:10.1016/j.curtheres.2021.100634.

PEDRA SRFF, ZIELINSKY P, BINOTTO CN, MARTINS CN, FONSECA ESVB, GUIMARÃES ICB, *et al.* Brazilian Fetal Cardiology Guidelines — 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(5):600-648. doi:10.5935/abc.20190075.

PHILIP R, RUSH W, WALLER BR, AGRAWEL V, *et al.* Morphologic characterization of the patent ductus arteriosus in the premature infant and the choice of transcatheter occlusion device. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87(2):310-317. doi:10.1002/ccd.26287.

PRICE HR, COLLIER AC. Analgesics in pregnancy: an update on use, safety and pharmacokinetic changes in drug disposition. *Current Pharmaceutical Design.* 2017;23(40):6098–6114. doi:10.2174/138161282366170825123754.

PUGNALONI F, DONI D, LUCENTE M, FOICCHI S, CAPOLUPO I. Ductus arteriosus in fetal and perinatal life. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2024;11(4):113. doi:10.3390/jcdd11040113.

RÄSÄNEN J, WOOD DC, WEINER S, LUDOMIRSKY A, HUHTA JC. Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation.* 1996;94(5):1068-1073. doi:10.1161/01.CIR.94.5.1068.

REESE J. Towards a greater understanding of the ductus arteriosus. *Semin Perinatol.* 2018;42(4):199–202. doi:10.1053/j.semperi.2018.05.001.

RYCHIK J, ACHARVA G, BRAVO-VALENZUELA NJM, CARVALHO NJM, CARVALHO JS, CRISPI F, GIBSON J, *et al.* ISUOG practice guidelines (updated): fetal cardiac screening and diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(3):276-291. doi:10.1002/uog.26174.

RUDOLPH AM. Congenital cardiovascular malformations and the fetal circulation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2010;95:F132–F136. doi:10.1136/adc.2007.128777.

SCHIESSL B, SCHNEIDER KT, ZIMMERMANN A, KAINER F, FRIESE K, OBERHOFFER R. Prenatal constriction of the fetal ductus arteriosus — related to maternal pain medication? *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2005;209(2):65–68. doi:10.1055/s-2005-864116.

SCHIERZ IAM, GIUFFRÈ M, PIRO E, LA PLACA S, CORSELLO G. A case of cardiomyopathy due to premature ductus arteriosus closure: the flip side of paracetamol. *Pediatrics*. 2018;141(2):e20163850. doi:10.1542/peds.2016-3850.

SCHNEIDER DJ, MOORE JW. Prostaglandins and oxygen tension in ductus arteriosus. *Am J Physiol*. 1978;234:H540-H544.

SCHNEIDER DJ, MOORE JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation*. 2006;114:1873–1882. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592063.

SCHWEITZER K. Acetaminophen use in pregnancy — study author explains the data. *JAMA*. 2025 Sep 29. doi:10.1001/jama.2025.19345.

SOSA-OLAVARRIA A, ZURITA-PERALTA J, SCHENONE CV, SCHENONE MH, PRIETO F. Doppler evaluation of the fetal pulmonary artery pressure. *J Perinat Med*. 2019;47:218–221. doi:10.1515/jpm-2018-0112.

SUAG A, WOOD DC, BISULLI M, BOGANA G, NIMBALKAR M, BAXTER JK, BERGHELLA V, WEINER S. Self-medicated acetaminophen and ibuprofen in the third trimester of pregnancy can cause constriction of the fetal ductus arteriosus (DA): a report of 2 cases. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2008;3:406-406.

TODA K. Is acetaminophen safe in pregnancy? *Scand J Pain*. 2017;17:445-446. doi:10.1016/j.sjpain.2017.09.007.

TREVETT TN JR; COTTON J. Idiopathic constriction of the fetal ductus arteriosus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(5):517-519. doi:10.1002/uog.980.

TULZER G, GUDMUNDSSON G, SHARKEY AM, WOOD DC, COHEN AW, HUHTA JC. Doppler echocardiography of fetal ductus arteriosus constriction versus increased right ventricular output. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(2):532-536. doi:10.1016/0735-1097(91)90611-C.

VANE JR, BOTTING RM. The mechanism of action of antipyretic agents and analgesics. *Am J Med*. 1998;104(3A):2S-8S. doi:10.1016/S0002-9343(97)00203-9.

VAN HOVE R, MATHIESEN L, FRERIKSEN JJM, GREUPINK R. Placental transfer and vascular effects of pharmaceutical drugs in the human placenta *ex vivo*: a review. *Placenta*. 2022;122:29–44. doi:10.1016/j.placenta.2022.03.128.

VAN MARTER LJ, LEVITON A, ALLRED EN, *et al*. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drug consumption during pregnancy. *Pediatrics*. 1996;97(5):658–663.

WEICHERT J, HARTGE DR, AXT-FLIEDNER R. The fetal ductus arteriosus and its abnormalities — a review. *Congenit Heart Dis*. 2010;5(5):398-408. doi:10.1111/j.1747-0803.2010.00424.x.

WEINTRAUB A, MANKUTA D. Dipyrone-induced oligohydramnios and ductus arteriosus restriction. *Israel Medical Association Journal*. 2006;8(10):722-723.

WEN J, GUO X, CAI S, XU D, ZHANG G, BAI X. Fetal ductus arteriosus premature constriction. *Int Heart J*. 2022;63(4):722-728. doi:10.1536/ihj.21-723.

WESLEY BD, SEWELL CA, CHANG CY, HATFIELD KP, NGUYEN CP. Prescription medications for use in pregnancy — perspective from the US Food and Drug Administration. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(1):21-32. doi:10.1016/j.ajog.2021.02.032.

YOKOYAMA U, WATSUBO K, UMEMURA M, FUJITA T, ISHIKAWA Y. The prostanoid EP4 receptor and its signaling pathway. *Pharm Rev*. 2013;65:1010-1052. doi:10.1124/pr.112.007195.

YAMASHITA M, MARKERT UR. Overview of drug transporters in human placenta. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):13149. doi:10.3390/ijms222313149.

YARBORO MT, BOATWRIGHT N, SEKULICH DC, HOOPER CW, WONG T, *et al*. A novel role for PGE2-EP4 in the developmental programming of the mouse ductus arteriosus: consequences for vessel maturation and function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2023;325:687-701. doi:10.1152/ajpheart.00294.2023.

ZAFEIRI A, MITCHELL RT, HAY DCH, FOWLER PA. Over-the-counter analgesics during pregnancy: a comprehensive review of global prevalence and offspring safety. *Human Reproduction Update*. 2021;27(1):67-95.

ZI-YUN X, RUO-LIN Z, YUE-WUI X, TAO B. Efficacy and safety of oral acetaminophen for premature infants with patent ductus arteriosus: a meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;12:696417. doi:10.3389/fphar.2021.696417.

ZIELINSKY P, PICCOLI JR AL, MANICA JL, NICOLOSO LH, VIAN L, BENDER L, PIZZATO P, PIZZATO M, SWAROWSKY F, *et al*. Reversal of fetal ductal constriction after maternal restriction of polyphenol-rich foods: an open clinical trial. *J Perinatol*. 2012;32(8):574-579. doi:10.1038/jp.2011.153.

ZIELINSKY P, MAGALHÃES GA, ZURITA-PERALTA J, SOSA-OLAVARRIA A, *et al.* Improvement in fetal pulmonary hypertension and maturity after reversal of ductal constriction: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58(3):420-427. doi:10.1002/uog.23599.

ZIELINSKY P, SULIS NM, MARTINS CM, ZUCARRI KP, BONAMIGO ER, VIAN I. Fetal ductal constriction in the third trimester of pregnancy: a prevalence study. *J Perinatol.* 2024;44(3):444-445. doi:10.1038/s41372-023-01844-9.

## **APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Deve ser assinado pelos participantes da pesquisa que são maiores de idade e capazes.)

Eu, Isaura Elaine Gonçalves Moreira Rocha, RG 5583082 SSP/PE, Professora Assistente da Universidade Federal do Cariri-UFCA, estou realizando uma pesquisa intitulada **CONSTRIÇÃO INTRA UTERINA DO DUCTO ARTERIOSO POR USO MATERNO DE DIPIRONA E PARACETAMOL**, que tem como objetivo testar a hipótese de que o uso de dipirona em gestantes pode alterar a dinâmica de um vaso sanguíneo chamado ducto arterioso, que é parte essencial na circulação do feto. Para isso, iremos estudar esse vaso através da realização de um ecocardiograma fetal, em um estudo que consta das seguintes etapas: iremos avaliar três grupos de gestantes no segundo e terceiro trimestre : O Grupo I será o controle, ou seja gestantes que não usaram dipirona durante a gestação e Grupo II gestantes que fizeram uso recente de dipirona , por conta própria ou por prescrição médica e o Grupo III gestantes que fizeram uso recente de paracetamol, por conta própria ou por indicação médica. Por essa razão, o(a) Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar dessa pesquisa. Os procedimentos envolvidos em sua participação são: responder a um questionário sobre as condições de sua gestação, realizar um ecocardiograma fetal para avaliar o coração do seu filho detalhadamente, com estudo minucioso do ducto arterioso, incluindo a documentação com fotos e vídeos, se for necessário, que poderão ilustrar o trabalho científico. Em todos os casos, um outro exame será realizado entre 7 a 10 dias como controle. O ecocardiograma fetal é um exame realizado de rotina no pré-natal, por via abdominal, que utilizada ultrassom para uma avaliação detalhada da anatomia e circulação do feto intra útero, sendo considerado o método padrão ouro para diagnóstico de malformações cardíacas estruturais e funcionais antes do nascimento. O exame geralmente é bem tolerado pela gestante, podendo trazer algum desconforto transitório, com queda leve na pressão arterial pela posição de decúbito dorsal adotada , o que é minimizado por uso de elevação dos membros com coxins e mudança para o decúbito lateral. O exame é seguro para o feto, não sendo documentado qualquer dano decorrente do exame. A descrição dos resultados da pesquisa envolve o risco de quebra de confidencialidade (algum dado que possa identificar a gestante ser exposto publicamente). Para minimizar esse risco, nenhum dado que possa identificar a senhora

como nome, codinome, iniciais, registros individuais, informações postais, números de telefones, endereços eletrônicos, fotografias, figuras, partes do corpo, entre outros serão utilizadas sem sua autorização. Fotos, figuras ou outras características morfológicas que venham a ser utilizadas serão devidamente cuidadas (camufladas, escondidas) para não identificar a gestante ou o feto.

Nos casos em que os procedimentos utilizados no estudo tragam algum desconforto ou sejam detectadas alterações que necessitem de assistência imediata ou tardia, eu Isaura Elaine Gonçalves Moreira Rocha serei responsável pelo encaminhamento ao obstetra que realiza o pré-natal ou para um serviço de emergência em obstetrícia para a condução e orientações necessárias. Os benefícios resultantes da sua participação, além da avaliação criteriosa do coração do seu filho em vida fetal, será contribuir para avaliar a segurança do uso de dipirona e paracetamol em gestantes, pois essas medicações amplamente usadas no Brasil para tratamento de dor e febre, inclusive bastante utilizadas como automedicação, e sua ação sobre o coração do feto é desconhecida. Dessa forma, a pesquisa poderá contribuir para o aumento do conhecimento sobre esse assunto, e se aplicável, a segurança da droga ou o risco potencial, desconhecido por grande parte dos profissionais que realizam o pré-natal, poderá ser melhor estabelecido, beneficiando futuras gestantes. Todas as informações que o(a) Sr.(a) nos fornecer serão utilizadas somente para esta pesquisa. Suas respostas e os dados técnicos do ecocardiograma fetal serão confidenciais e seu nome não aparecerá no questionário, clipes e fotos nem quando os resultados forem apresentados. A sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Caso o(a) Sr.(a) aceite participar, não receberá nenhuma compensação financeira. Também não sofrerá qualquer prejuízo se não aceitar ou se desistir após ter iniciado a entrevista ou o ecocardiograma fetal. Se tiver alguma dúvida a respeito dos objetivos da pesquisa e/ou dos métodos utilizados, pode procurar Dra Isaura Elaine Gonçalves Moreira Rocha, pelo telefone 88 23117100 / 988417536, endereço Rua Elísio Gonçalves, 120, bairro Triângulo, Juazeiro do Norte –CE e/ou pelo e-mail elaine.goncalves@ufca.edu.br) nos seguintes horários segunda à sexta: 7:00hs às 18:00hs e sábados das 7:00 às 13 horas. Se desejar obter informações sobre os seus direitos e os aspectos éticos envolvidos na pesquisa poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa - CEP, da Universidade Regional do Cariri, localizado à Rua Coronel Antônio Luiz, 1161, 1º andar, Bairro Pimenta, CEP 63.105-000, telefone (88) 3102.1212, ramal 2424, Crato CE. Se o(a) Sr.(a) estiver de acordo em participar deverá preencher e assinar o Termo de Consentimento Pós-esclarecido que se segue, e receberá uma cópia deste Termo.

## MODELO DO TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr.(a) \_\_\_\_\_ declara que, após leitura minuciosa do TCLE, teve oportunidade de fazer perguntas, esclarecer dúvidas que foram devidamente explicadas pelos pesquisadores, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido e, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO em participar voluntariamente desta pesquisa. E, por estar de acordo, assina o presente termo.

Juazeiro do Norte-CE, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.  
\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

OU  
\_\_\_\_\_  
Representante legal

Eu, Isaura Elaine Gonçalves Moreira Rocha, declaro cumprir as exigências contidas nos itens IV.3 e IV.4, da Resolução nº 466/2012 MS.  
\_\_\_\_\_

## APÊNDICE B – PROTOCOLO DE PESQUISA

### PROJETO DE PESQUISA – UPFE/ UFCA PROTOCOLO DE PESQUISA

**Uso de dipirona e paracetamol durante a gestação e o efeito constrictor do ducto arterial em fetos saudáveis : um estudo de Coorte prospectiva**

#### Questionário Gestantes

<b>Identificação(CÓDIGO)</b>	
<b>Idade materna</b>	
<b>Idade gestacional</b>	
<b>Grupo Dipirona</b>	<p>(Se sim, marcar com X)            Dose total acima de 1g ( )            Dose total abaixo de 1g ( )</p> <p>Período de uso:            Há mais de 48h ( )            Há menos de 48h ou atual ( )</p>
<b>Grupo Paracetamol</b>	<p>(Se sim, marcar com X)            Dose total acima de 1g ( )            Dose total abaixo de 1g ( )</p> <p>Período de uso:            Há mais de 48h ( )            Há menos de 48h ou atual ( )</p>
<b>Indicação</b>	<p>1- ( ) cefaleia            2- ( ) cólica / dor pélvica            3- ( ) ITÚ            4- ( ) amigdalite            5- ( ) febre            6- ( ) outros</p>
<b>Indicação</b>	<p>1- ( ) automedicação            2- ( ) prescrição médica</p>
<b>Critérios de exclusão</b>	<p>(Se sim, marcar com x)            HAS descontrolada ( )            Pré -eclampsia ou eclampsia ( )            DM em uso de insulina ( )            Gemelaridade ( )            Gestante cardíopata ( )            Uso de drogas ilícitas/ álcool/ tabaco ( )            Trabalho de parto em andamento ou ruptura de membranas ( )            Infecção atual por HIV, toxoplasmose , CMV ( )            Feto com mal formação cardíaca ou extracardíaca ( )</p>
<b>Uso de AINE ou aspirina em dose antiinflamatória?</b>	<p>(Se sim):            Qual:            Dose:            Período de uso:</p>
<b>Consumo elevado de polifenóis durante o terceiro trimestre:</b> <small>(acima de 100ml/dia chá verde, erva mate, suco de uva, chá preto, chimarrão, chocolate amargo e café)</small>	

Critérios de exclusão fetal

Má formação cardíaca ou extracardíaca	
Restrição de crescimento intrauterino ou macrossomia	
Arritmia fetal	
Hidropsia fetal	
Outros	

Variáveis ecocardiográficas do canal arterial (DA)

Índice de pulsatilidade (IP)	
Velocidade Ductal Sistólica (VDS)	
Velocidade Ductal Diastólica (VDD)	
Relação VD/VE	
Relação AP/AO	
Abaulamento septal à esquerda	
Regurgitação tricúspide	
PMAP	
Relação TA/TE	

Doppler da pressão média da artéria pulmonar (PMAP =  $(90 - (0,62 \times AT))$ )

TA= Tempo de aceleração do fluxo

TE= Tempo de ejeção do fluxo arterial pulmonar

## ANEXO A-PARECER COMITE DE ÉTICA E PESQUISA

UNIVERSIDADE REGIONAL DO  
CARIRI - URCA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** CONSTRIÇÃO INTRA UTERINA DO DUCTO ARTERIOSO POR USO MATERNO DE DIPIRONA

**Pesquisador:** ISaura Elaine Goncalves Moreira Rocha

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 69655723.0.0000.5055

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DO CARIRI-UFCA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.177.392

#### Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa que propõe contribuir para avaliar a segurança do uso de dipirona em gestantes, que é uma medicação amplamente utilizada na prática obstétrica no Brasil, inclusive como automedicação, e que não tem sua segurança completamente estabelecida nesta população. Tem como objetivo testar a hipótese do uso em segundo e terceiro trimestre de gestação para tratar emergências de dor e febre em gestantes, pode alterar a dinâmica do ducto arterioso em fetos normais, com prejuízos na hemodinâmica da circulação fetal e potencial risco de hipertensão arterial pulmonar no neonato. Pretende-se com o estudo contribuir com uma informação relevante e significativa para estabelecer a indicação segura ou não da medicação, diante da escassez de informações sobre o tema, haja visto que a dipirona é proscrita em países Europeus e Norte-americano. O estudo seguirá a metodologia científica preconizada, será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos e as pacientes elegíveis assinarão um termo de consentimento livre e esclarecido para participarem da pesquisa. O estudo poderá fornecer uma relevante contribuição na indicação mais segura da medicação no pré-natal.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:**

Testar a hipótese de que o uso de dipirona em gestantes pode alterar a dinâmica do canal arterial em fetos normais, através de critérios de constrição ductal avaliados por ecocardiográfica fetal.

**Endereço:** Rua Cel. Antônio Luiz, nº 1161

**Bairro:** Pimenta

**CEP:** 63.105-000

**UF:** CE

**Município:** CRATO

**Telefone:** (88)3102-1212

**Fax:** (88)3102-1291

**E-mail:** cep@urca.br

Página 01 de 04

Continuação do Parecer: 6.177.392

Objetivo Secundário: Descrever a freqüência relativa, a apresentação e a evolução de fetos expostos à dipirona comparados ao grupo controle; Testar a hipótese de que a resolução da constrição ductal fetal é seguida por queda da PMAP e aumento da maturidade vascular pulmonar; Contribuir para estabelecer a segurança da droga ou o risco potencial desconhecido por grande parte dos profissionais que realizam o pré-natal.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:** Riscos: Considerando que toda pesquisa com seres humanos envolve algum grau de risco, nesse caso, a pesquisa apresenta o risco mínimo de exposição de dados, mas que será reduzida pelo anonimato, confidencialidade e guarda dos dados coletados. A realização do ecocardiograma fetal, exame de rotina no pré-natal e realizado há mais de 40 anos, não oferece riscos para a gestante ou feto, mesmo quando realizado múltiplas vezes durante a gestação. O caráter da pesquisa é observacional, portanto a indicação do uso da medicação em estudo, no caso a dipirona, não será feita pelo pesquisador ou equipe, mas por médicos assistentes que desconhecem a pesquisa, evitando-se viés de seleção. As pesquisas envolvendo seres humanos serão admissíveis o risco se justifique pelo benefício esperado e no caso de pesquisas experimentais da área da saúde, o benefício seja maior, ou, no mínimo, igual às alternativas já estabelecidas para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento. Benefícios: No plano coletivo, espera-se contribuir com informações relevantes sobre as ações da dipirona no coração fetal e estabelecer a segurança ou não da medicação para o tratamento de dor e febre em gestantes. Individualmente, as participantes terão o benefício direto de ter um exame complementar realizado com fins de monitorização, seguindo o rigor técnico estabelecido, que pode oferecer um diagnóstico até então desconhecido que potencialmente poderia comprometer o bem estar fetal.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Ética e relevante.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- 1) Folha de rosto apresentada e adequada.
- 2) Carta de anuência da instituição onde será realizada a pesquisa apresentada e adequada.
- 3) Termo de Fiel Depositário apresentado e adequado.

**Endereço:** Rua Cel. Antônio Luiz, nº 1161

**Bairro:** Pimenta

**CEP:** 63.105-000

**UF:** CE

**Município:** CRATO

**Telefone:** (88)3102-1212

**Fax:** (88)3102-1291

**E-mail:** cep@urca.br

UNIVERSIDADE REGIONAL DO  
CARIRI - URCA



Continuação do Parecer: 6.177.392

- 4) Carta de compromisso assinada pela pesquisadora apresentada e adequada.
- 5) Orçamento corrigido apresentado e adequado.
- 6) Instrumento de coleta de dados corrigido apresentado e adequado.
- 7) Cronograma corrigido apresentado e adequado.
- 8) TCLE para as participantes corrigido apresentado e adequado.

**Recomendações:** Passar o projeto e todos os documentos por revisão criteriosa de português e de formatação pelas regras da ABNT, antes de entregar às participantes.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A pesquisadora dirimiu todas as pendências identificadas em pareceres anteriores. O relatório final da pesquisa deverá ser enviado ao CEP/URCA, conforme artigo 28 da Resolução 510/2016.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJECTO_2132526.pdf	22/06/2023 08:13:32		Aceito
Brochura Pesquisa	protocolo.pdf	22/06/2023 08:12:38	ISAURA ELAINE GONCALVES MOREIRA ROCHA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	termofielddepositario.pdf	22/06/2023 08:10:50	ISAURA ELAINE GONCALVES MOREIRA ROCHA	Aceito
Declaração de concordância	termodecompromisso.pdf	22/06/2023 08:09:27	ISAURA ELAINE GONCALVES MOREIRA ROCHA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacoletadedados.pdf	22/06/2023 08:07:34	ISAURA ELAINE GONCALVES MOREIRA ROCHA	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	22/06/2023 08:05:50	ISAURA ELAINE GONCALVES MOREIRA ROCHA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetopesquisa.pdf	22/06/2023 08:03:07	ISAURA ELAINE GONCALVES MOREIRA ROCHA	Aceito

**Endereço:** Rua Cel. Antônio Luiz, nº 1161  
**Bairro:** Pimenta **CEP:** 63.105-000  
**UF:** CE **Município:** CRATO  
**Telefone:** (88)3102-1212 **Fax:** (88)3102-1291 **E-mail:** cep@urca.br

UNIVERSIDADE REGIONAL DO  
CARIRI - URCA



Continuação do Parecer: 6.177.392

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	22/06/2023 08:02:07	ISAURA ELAINE GONCALVES MOREIRA ROCHA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	11/05/2023 08:25:45	ISAURA ELAINE GONCALVES MOREIRA ROCHA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CRATO, 12 de Julho de 2023

Assinado por:

**CRISTIANE RODRIGUES VIEIRA**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Rua Cel. Antônio Luiz, nº 1161  
**Bairro:** Pimenta **CEP:** 63.105-000  
**UF:** CE **Município:** CRATO  
**Telefone:** (88)3102-1212 **Fax:** (88)3102-1291 **E-mail:** cep@urca.br

## ANEXO B-PARECER COMITE DE ÉTICA E PESQUISA EMENDA

UNIVERSIDADE REGIONAL DO  
CARIRI - URCA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** USO DE DIPIRONA E PARACETAMOL NA GESTAÇÃO E O EFEITO CONSTRITOR DO DUCTO ARTERIOSO EM FETOS SAUDÁVEIS: UM ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVA

**Pesquisador:** ISAURA ELAINE GONCALVES MOREIRA ROCHA

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 69655723.0.0000.5055

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DO CARIRI-UFCA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 7.455.221

#### Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa que se propõe em contribuir para avaliar a segurança do uso de dois analgésicos muito utilizados como automedicação e na clínica obstétrica para tratar dor e febre em gestantes, a dipirona e o paracetamol, e que não têm a segurança completamente estabelecida nesta população. O objetivo do estudo será testar a hipótese que o uso desses fármacos em terceiro trimestre, poderá alterar a dinâmica do ducto arterioso em fetos normais, com prejuízos na hemodinâmica da circulação fetal e potencial risco de hipertensão arterial pulmonar no neonato. Pretende-se contribuir com informações relevantes para estabelecer a indicação segura ou não das medicações, diante da escassez de informações sobre o tema. O estudo poderá fornecer uma contribuição relevante na indicação mais segura de analgesia no pré-natal.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Testar a hipótese de que o uso de dipirona e paracetamol em gestantes em terceiro trimestre pode alterar a dinâmica do canal arterial em fetos normais, através de critérios de constrição ductal avaliados por ecocardiográfica fetal.

Objetivo Secundário: Descrever a freqüência relativa, a apresentação e a evolução de fetos expostos à dipirona e ao paracetamol, comparados ao grupo controle; Testar a hipótese de que a resolução da constrição ductal fetal é seguida por queda da PMAP e aumento da

**Endereço:** Rua Cel. Antônio Luiz, nº 1068 - Campus Pimenta - Unidade Madre Feitosa

**Bairro:** Pimenta

**CEP:** 63.105-000

**UF:** CE

**Município:** CRATO

**Telefone:** (88)3102-1291

**E-mail:** cep@urca.br

Página 01 de 04

Continuação do Parecer: 7.455.221

maturidade vascular pulmonar-Contribuir para estabelecer a segurança da droga ou o risco potencial desconhecido por grande parte dos profissionais que realizam o pré-natal.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Considerando que toda pesquisa com seres humanos envolve algum grau de risco, nesse caso, a pesquisa apresenta o risco mínimo de exposição de dados, mas que será reduzida pelo anonimato, confidencialidade e guarda dos dados coletados. A realização do ecocardiograma fetal, exame de rotina no pré-natal e realizado há mais de 40 anos, não oferece riscos para a gestante ou feto. O exame geralmente é bem tolerado pela gestante, podendo trazer algum desconforto transitório, com queda leve na pressão arterial pela posição de decúbito dorsal adotada, o que é minimizado por uso de elevação dos membros com coxins e mudança para o decúbito lateral. O exame é seguro para o feto, não sendo documentado qualquer dano decorrente do exame mesmo quando realizado múltiplas vezes durante a gestação. O caráter da pesquisa é observacional, portanto a indicação do uso da medicação em estudo, no caso a dipirona, não será feita pelo pesquisador ou equipe, mas por médicos assistentes que desconhecem a pesquisa, evitando -se viés de seleção. As pesquisas envolvendo seres humanos serão admissíveis o risco se justifique pelo benefício esperado e no caso de pesquisas experimentais da área da saúde, o benefício seja maior, ou, no mínimo, igual às alternativas já estabelecidas para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento.

Benefícios: No plano coletivo, espera-se contribuir com informações relevantes sobre as ações da dipirona e do paracetamol no coração fetal e estabelecer a segurança ou não da medicação para o tratamento de dor e febre em gestantes. Individualmente, as participantes terão o benefício direto de ter um exame complementar realizado com fins de monitorização, seguindo o rigor técnico estabelecido, que pode oferecer um diagnóstico até então desconhecido que potencialmente poderia comprometer o bem estar fetal.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco em parceria com a Universidade Federal do Cariri relevante.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- 1) Folha de rosto corrigida apresentada e adequada.
- 2) Carta de anuência corrigida apresentada e adequada.
- 3) Orçamento apresentado e adequado.
- 4) Cronograma corrigido apresentado e adequado.

**Endereço:** Rua Cel. Antônio Luiz, nº 1068 - Campus Pimenta - Unidade Madre Feitosa  
**Bairro:** Pimenta **CEP:** 63.105-000  
**UF:** CE **Município:** CRATO  
**Telefone:** (88)3102-1291 **E-mail:** cep@urca.br

Continuação do Parecer: 7.455.221

5) Termo de compromisso da pesquisadora apresentado e acatado. 6) Instrumentos de coleta/geração de dados apresentados e adequados. 7) TCLE para participantes maiores de idade corrigido apresentado e adequado. 8) Termo de fiel depositário corrigido apresentado e adequado. 9) Projeto apresentado.

**Recomendações:**

Passar o projeto e todos os documentos que vão ser entregues aos participantes por rigorosa revisão ortográfica, gramatical e de formatação conforme as regras da ABNT.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:** A pesquisadora dirimiu todas as pendências de pareceres anteriores. Quando o trabalho for defendido, deverá enviar o relatório final ao CEP/URCA, conforme artigo 28 da Resolução 510/2016. Ver modelo em <http://www.urca.br/cep/modelos-de-documentos/>

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇOES_BASICAS_2413269_E1.pdf	11/03/2025 10:39:08		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	11/03/2025 10:37:17	ISAURA ELAINE GONCALVES MOREIRA ROCHA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetorevisado2025.pdf	11/03/2025 10:36:19	ISAURA ELAINE GONCALVES MOREIRA ROCHA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	fielddepositari.pdf	05/03/2025 09:54:41	ISAURA ELAINE GONCALVES MOREIRA ROCHA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termoanuencia.pdf	05/03/2025 09:53:01	ISAURA ELAINE GONCALVES MOREIRA ROCHA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termodecompromisso.pdf	12/02/2025 18:19:32	ISAURA ELAINE GONCALVES MOREIRA ROCHA	Aceito
Declaração de concordância	termodeanuencia.pdf	12/02/2025 18:18:11	ISAURA ELAINE GONCALVES MOREIRA ROCHA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	12/02/2025	ISAURA ELAINE	Aceito

**Endereço:** Rua Cel. Antônio Luiz, nº 1068 - Campus Pimenta - Unidade Madre Feitosa

**Bairro:** Pimenta

**CEP:** 63.105-000

**UF:** CE

**Município:** CRATO

**Telefone:** (88)3102-1291

**E-mail:** cep@urca.br

UNIVERSIDADE REGIONAL DO  
CARIRI - URCA



Continuação do Parecer: 7.455.221

Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	18:13:58	GONCALVES MOREIRA ROCHA	Aceito
Outros	questionarioparacetamol.pdf	21/10/2024 16:59:17	ISAURA ELAINE GONCALVES MOREIRA ROCHA	Aceito
Brochura Pesquisa	protocolo.pdf	22/06/2023 08:12:38	ISAURA ELAINE GONCALVES MOREIRA ROCHA	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	22/06/2023 08:05:50	ISAURA ELAINE GONCALVES MOREIRA ROCHA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CRATO, 21 de Março de 2025

Assinado por:  
Célida Juliana de Oliveira  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cel. Antônio Luiz, nº 1068 - Campus Pimenta - Unidade Madre Feitosa  
Bairro: Pimenta CEP: 63.105-000  
UF: CE Município: CRATO  
Telefone: (88)3102-1291 E-mail: cep@urca.br