

# Maneig farmacològic de la pacient embarassada a la consulta dental

TREBALL FINAL DE GRAU

Laura López Estévez

Universitat de Barcelona

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

Grau en Odontologia

Juny 2017



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

Facultat de Medicina  
i Ciències de la Salut



## RESUM

---

L'embaràs és una condició normal i saludable que causa alteracions en la fisiologia de la pacient, resultat de l'augment de les necessitats maternes i fetals. L'increment de la secreció hormonal i el creixement fetal indueixen determinades variacions que afecten significativament la farmacocinètica dels diferents medicaments. Així, la prescripció d'aquests durant el període gestacional no s'ha de basar només en l'etiologia de la malaltia, sinó també en l'efecte del fàrmac sobre l'embrió, ja que pot ser tòxic i/o donar lloc a lesions irreversibles. L'objectiu d'aquest treball és revisar la literatura a la cerca de respostes basades en l'evidència pel que fa als dilemes freqüents entre els dentistes en relació amb la farmacoteràpia dental de les dones embarassades. Es donarà èmfasi específic als fàrmacs freqüentment prescrits pels odontòlegs: anestèsics locals, analgèsics i antiinflamatoris, antimicrobians, ansiolítics i medicaments d'emergència. D'aquesta revisió es pot concloure que els fàrmacs comunament utilitzats en odontologia són segurs durant l'embaràs. Nogensmenys, els dentistes han d'avaluar acuradament els riscos i els beneficis de prescriure o administrar qualsevol medicament a una pacient gestant, i la decisió apropiada ha de reflectir l'evidència actual. En alguns casos, la dosificació ha de ser modificada o fins i tot, el medicament pot estar contraindicat; tanmateix, hi ha ocasions en que no és necessari cap tipus d'ajustament.

## ABSTRACT

---

Pregnancy is a normal and healthy condition that causes alterations in the physiology of the patient, resulting from the increase of maternal and fetal needs. The augment of hormonal secretion and fetal growth induce certain changes that affect significantly the pharmacokinetics of different medicines. Thus, the prescription of drugs during the gestation period must be based not only on the etiology of the disease but also on the drug's effect on the embryo, which may be toxic, possibly leading to irreversible lesions. The aim of this work is to review the literature for evidence-based answers with regard to the frequent dilemmas of dentists concerning dental pharmacotherapy of pregnant women. Specific emphasis will be given to the drugs commonly given by dentists: local anesthetics, analgesics and anti-inflammatories, antimicrobials, sedatives and emergency medications. From this review it can be concluded that commonly used drugs in dentistry are safe in pregnancy. Nevertheless, dentists must evaluate carefully the risks versus the benefits of prescribing or administering any drug to a pregnant patient, and the appropriate decision should reflect current evidences. In some cases medication dosing should be altered or even the drug may be contraindicated; however, there are occasions when it is unnecessary to do any adjustment.

# ÍNDEX

---

Resum .....	2
Índex .....	4
1. Introducció .....	5
1.1 Abordatge del risc teratogènic: situació actual .....	7
2. Objectius.....	9
3. Disseny.....	10
4. Materials i mètodes.....	11
4.1 Estratègia de cerca .....	11
5. Resultats i discussió.....	13
5.1 Anestèsics locals .....	13
5.2 Analgèsics i antiinflamatoris .....	15
5.3 Antimicrobians.....	18
5.4 Ansiolítics.....	22
5.5 Medicaments d'emergència .....	24
6. Conclusions.....	27
7. Referències.....	29

# 1. INTRODUCCIÓ

---

Tot i els avenços en l'estudi dels defectes de naixement relacionats amb l'exposició de diferents agents durant l'embaràs (teratogènesi), l'ús de medicaments durant la gestació segueix causant ansietat en la població i els professionals de la salut -entre ells, l'odontòleg-. Per aquest motiu, és essencial entendre les adaptacions induïdes per la secreció hormonal i el creixement fetal de l'embaràs per així optimitzar la farmacoteràpia en les dones gestants i limitar la morbiditat maternofetal.

La farmacocinètica descriu el curs temporal de la concentració de fàrmac en el cos. Es tracta de l'avaluació de la seva absorció, distribució, metabolisme i eliminació. Durant l'embaràs, aquests processos es poden veure afectats (Taula 1). Entre els principals canvis es poden destacar un augment del volum de distribució i de l'aclariment renal – fet que comporta una disminució de la concentració de fàrmac en sang-, i una disminució a la unió de proteïnes plasmàtiques –augment de la concentració de fàrmac lliure-. La reducció d'aquesta unió no és suficient per compensar la disminució de la concentració del fàrmac lliure causada pels dos primers factors comentats.

Coneixent les propietats farmacocinètiques dels medicaments i com aquestes varien durant la gestació es pot arribar a una millora en el tractament i en les estratègies de dosificació, optimitzant, d'aquesta manera, l'eficàcia del tractament i reduint els riscos materns i fetals.

**Taula 1. Conseqüències i consideracions a tenir en compte degudes als canvis fisiològics de la dona embarassada (1–18).** Es mostren en detall els canvis fisiològics produïts durant l'embaràs que alteren els paràmetres farmacocinètics dels medicaments. També es descriuen algunes consideracions encaminades a millorar l'eficàcia dels tractaments i a limitar els riscos materns i fetals.

## Canvis fisiològics i impacte farmacocinètic

## Consideracions i estratègies de dosificació

<p><b>Biodisponibilitat (<i>F</i>)</b> – fracció o percentatge de fàrmac actiu que arriba intacte a la circulació sistèmica per qualsevol via</p>	<p>↑ progesterona i estrogen fa ↓ buidatge gàstric i ↓ motilitat intestinal → ↓ <i>F</i></p> <p>Ampliació fetal produeix nàusees i vòmits → ↓ <i>F</i></p> <p>↓ producció àcid gàstric fa ↑ secreció de moc i ↑ pH gàstric, provocant ↑ ionització d'àcids febles (àc. acetilsalicílic -AAS-) → ↓ <i>F</i></p>	<p>La ↓ <i>F</i> es tradueix en menors concentracions plasmàtiques del fàrmac: preocupant pels medicaments de dosi única, en els quals es vol un inici d'acció ràpid.</p> <p>Els fàrmacs orals s'han d'administrar quan les nàusees són mínimes.</p>
<p><b>ABSORCIÓ</b></p>	<p>↑ filtració glomerular (FG) fa ↑ producció de renina-angiotensina-aldoesterona provocant retenció de sodi i aigua → ↑ d'aigua corporal total i ↑ volum plasmàtic → ↑ <i>V<sub>d</sub></i> de substrats hidròfils</p> <p>↑ volum plasmàtic fa ↓ concentració d'albumina i d' α<sub>1</sub>-acidglicoproteïna → ↑ fracció lliure d'alguns fàrmacs → ↑ <i>V<sub>d</sub></i></p> <p>↑ reserves de greix → ↑ <i>V<sub>d</sub></i> de substrats lipòfils</p> <p>Grau de transferència del fàrmac a través de la placenta → ↑ <i>V<sub>d</sub></i></p>	<p>Clínicament, un ↑ <i>V<sub>d</sub></i> podria requerir una major dosi inicial i de manteniment dels medicaments per obtenir concentracions plasmàtiques terapèutiques.</p> <p>L' ↑ fracció lliure d'alguns fàrmacs provoca un ↑ en la bioactivitat, eficàcia i/o toxicitat del fàrmac (digoxina, midazolam, fenitoïna i àcid valproic són alguns exemples de medicaments amb alta afinitat per les proteïnes plasmàtiques).</p>
<p><b>Volum de distribució (<i>V<sub>d</sub></i>)</b> – volum teòric que ocuparia un fàrmac administrat si es distribueix de manera uniforme a una concentració observada en plasma</p>	<p>↑ despesa cardíaca fa ↑ flux sanguini hepàtic → ↑ <i>Cl</i> hepàtic</p> <p>↑ activitat enzims hepàtics CYP2A6, CYP2D6 (codeïna i metoprolol), CYP2C9 i CYP3A4 (glibenclàmida, nifedipina i indinavir) i d'uridina 5'-difosfat glucuroniltransferasa (UGT1A4) → ↑ <i>Cl</i> hepàtic de fàrmacs metabolitzats per aquests</p> <p>↓ activitat enzims hepàtics CYP1A2 (cafeïna) i CYP2C19 → ↓ <i>Cl</i> hepàtic de fàrmacs metabolitzats per aquests</p>	<p>L' ↑ <i>Cl</i> hepàtic pot causar la ↓ d'entre el 12% al 55% dels nivells plasmàtics màxims de la concentració del fàrmac.</p> <p>L' ↑ metabolisme de la codeïna -profàrmac- provoca un ↑ de la toxicitat per opioïdes ja que es converteix en morfina en el fetge. Aquest és un problema particular durant la lactància, perquè la morfina es passa al nadó a través de la llet materna → mala elecció per a dones lactants.</p>
<p><b>Aclariment (<i>Cl</i>)</b> – volum de sang/plasma que queda lliure de fàrmac per unitat de temps</p>	<p><b>Cl hepàtic</b></p>	<p>Els fàrmacs que s'eliminen per via renal (liti, ampicil·lina, atenolol, metformina, morfina, heparina, etc.) poden arribar a concentracions sub-terapèutiques per la seva ràpida eliminació → es necessitarien dosis augmentades.</p>
<p><b>METABOLISME</b></p>	<p><b>Cl renal</b></p> <p>↑ despesa cardíaca fa ↑ flux sanguini renal → ↑ <i>Cl</i> renal</p> <p>↑ volum plasmàtic fa ↑ FG i aclariment de la creatinina → ↑ <i>Cl</i> renal</p>	
<p><b>EXCRECIÓ</b></p>	<p>↑ activitat de P-glicoproteïna → ↑ secreció tubular (digoxina)</p>	

## 1.1 Abordatge del risc teratogènic: situació actual

Per produir un defecte congènit ha de tenir lloc la transferència placentària del teratogen<sup>1</sup> durant un moment crític pel desenvolupament de l'embrió o fetus. El període de màxima vulnerabilitat i de major risc fetal és el comprès entre les setmanes 3 a 8 després de la concepció, quan té lloc l'organogènesi, on la majoria d'òrgans i sistemes pateixen un o més processos decisius en el seu desenvolupament i en els quals la seva interferència pot ser fatal (18–23).

L'objectiu en la prescripció durant l'embaràs és equilibrar els riscos dels possibles efectes adversos del fàrmac amb el benefici pel tractament de la malaltia. Tot i així, assessorar les dones embarassades sobre aquests riscos o la seguretat dels tractaments farmacològics sovint és arriscat degut a la falta d'informació sobre l'existència d'un risc teratogènic demostrat en humans (18,21,22,24).

Els mètodes actuals per avaluar la teratogenicitat<sup>2</sup> consisteixen principalment en estudis en models animals, estudis de cohorts, i registres d'exposició a medicaments durant l'embaràs<sup>3</sup>. El prospecte -o etiquetatge oficial dels fàrmacs- és la principal font d'informació sobre aquests factors pels pacients i pels professionals sanitaris, tot i que és convenient que aquests darrers cerquin dades en altres punts d'informació. S'ha de tenir en compte, però, que la majoria dels autors coincideixen en què la informació sobre la seguretat dels medicaments durant l'embaràs és limitada (20,24–26).

Aquest fet succeeix degut a que les barreres ètiques per a la realització d'assajos controlats aleatoris en dones embarassades dificulten la determinació de les taxes d'efectes adversos dels medicaments (1,10). A més, de manera freqüent, es detecten els fàrmacs teratògens després de la seva aprovació per la EMA (*European Medicine Agency*) o la FDA (*Food and Drug Administration*) per ser comercialitzats. No obstant, pot succeir que la incorporació d'aquesta informació als prospectes sigui retardada o, malauradament, que no s'arribi a afegir (20,28).

---

<sup>1</sup> Agent -virus, factor ambiental, producte químic o fàrmac terapèutic- que actua alterant irreversiblement el creixement, l'estructura o la funció en el desenvolupament de l'embrió o fetus (20).

<sup>2</sup> Potencial d'un medicament per a provocar malformacions fetals durant qualsevol de les seves etapes de desenvolupament (21).

<sup>3</sup> Estudis d'investigació que recapten la informació de dones que reben vacunes o prenen medicines per prescripció mèdica durant l'embaràs (21).



D'altra banda, s'han creat sistemes de classificació del risc en diversos països (Estats Units, Austràlia i Suècia) per informar i advertir sobre el consum de fàrmacs durant el període gestacional; però aquestes classificacions contenen ambigüitats que sovint són difícils d'interpretar i d'utilitzar amb precisió (27,29,30). Actualment, el sistema de classificació de la FDA dels Estats Units -introduït l'any 1979- per l'avaluació del risc en l'embaràs és el més acceptat a nivell internacional i l'utilitzat com a referència en aquest treball. Consisteix en categories designades amb lletres en ordre creixent de risc estimat i inclou directrius per a la prescripció amb seguretat dels fàrmacs durant l'embaràs (Taula 2) (29–32).

Categoria	Definició
A	Els estudis controlats en dones no evidencien risc per al fetus durant el primer trimestre i la possibilitat de dany fetal apareix remota.
B	Els estudis en animals no indiquen risc per al fetus i no existeixen estudis controlats en humans. O bé, els estudis en animals sí indiquen un efecte advers per al fetus però en estudis ben controlats en dones gestants no s'ha demostrat risc fetal.
C	Els estudis en animals han demostrat efectes adversos en el fetus però no existeixen estudis comparatius en embarassades o no es disposa d'estudis ni en animals ni en dones.
D	Existeix evidència positiva de dany fetal en humans a partir de dades de recerca, estudis comparatius o observacionals, però els beneficis potencials poden justificar el seu ús en dones gestants malgrat el seu risc.
X	Els estudis en animals o humans han demostrat anomalies fetals i/o existeix evidència positiva de dany fetal en humans, i el risc potencial supera clarament els possibles beneficis. Contraïndicat durant l'embaràs.

**Taula 2. Classificació del risc de l'embaràs de la FDA dels Estats Units.**

Format anunciat originalment en el Butlletí Farmacològic de la FDA de setembre de 1979.

Tot i que el canvi es preveu lent i progressiu, l'any 2014 es va aprovar un nou reglament anomenat *Pregnancy and Lactation Labeling Rule* (PLLR), efectiu des de l'1 de juliol de 2015. Aquesta nova norma elimina les 5 categories anteriors amb l'objectiu d'establir un contingut més complet, actual i útil per a la presa de decisions (26,33–36).

## 2. OBJECTIUS

---

Aquesta revisió narrativa pretén realitzar una compilació actualitzada de les dades teratogèniques sobre els medicaments prescrits amb més freqüència pels odontòlegs a dones embarassades: anestèsics locals, analgèsics i antiinflamatoris, antimicrobians, ansiolítics i medicaments d'emergència.

També intenta proporcionar algunes consideracions per facilitar al professional la tria del fàrmac a prescriure segons aquestes dades.

### 3. DISSENY

---

Per a la realització de l'estudi, s'ha dut a terme una revisió narrativa amb la finalitat de sintetitzar la informació científica disponible per permetre al professional adquirir i actualitzar els seus coneixements respecte la farmacoteràpia odontològica en la pacient embarassada.

## 4. MATERIALS I MÈTODES

---

La metodologia emprada per a la realització de la present revisió consisteix en una recerca bibliogràfica de la literatura, durant el període de temps comprès entre octubre del 2016 i març del 2017, de les principals fonts i bases de dades biomèdiques: *MEDLINE/Pubmed*, *The Cochrane Library*, *Google Scholar* i *ScienceDirect*. Els criteris de cerca varen ser: revisions narratives, sistemàtiques i metaanàlisis més rellevants publicats en llengua anglesa, amb disponibilitat *Free Full Text* o pertanyents a revistes subscrietes a la Universitat de Barcelona i amb publicació inferior a 5 anys d'antiguitat. Les paraules clau han estat: *pregnancy*, *teratogenicity*, *fetotoxicity*, *risk assessment*, *medication*, *dentistry*, i *dental treatment*, en les quals es va activar el terme de cerca "MeSH" (*Medical Subject Headings*) per no crear confusions en el buscador. Tenint en compte aquests descriptors, es va obtenir la bibliografia usant "AND" i "OR" com operadors booleans.

### 4.1 Estratègia de cerca

En el procés de selecció dels estudis es van diferenciar dues fases (Figura 1).

La primera fase es va limitar a la cerca de publicacions que tractessin les diferents teràpies farmacològiques aplicades en el camp de l'odontologia en les dones embarassades. Un cop obtingudes les publicacions, es van poder determinar els fàrmacs més freqüentment emprats en aquesta branca. El resultat de la recerca dels darrers 5 anys (publicacions a partir del 2011) era escassa i insuficient per redactar una revisió amb suficient evidència, per aquest motiu es va ampliar el límit a 10 anys (publicacions a partir del 2006).

Una vegada elaborat el llistat definitiu dels fàrmacs d'interès en odontologia, durant la segona fase es va ampliar la cerca als estudis d'aquests fàrmacs en dones gestants però en altres camps clínics. Les publicacions de la segona fase segueixen el criteri de 5 anys d'antiguitat, a excepció d'un estudi d'interès publicat l'any 2006.

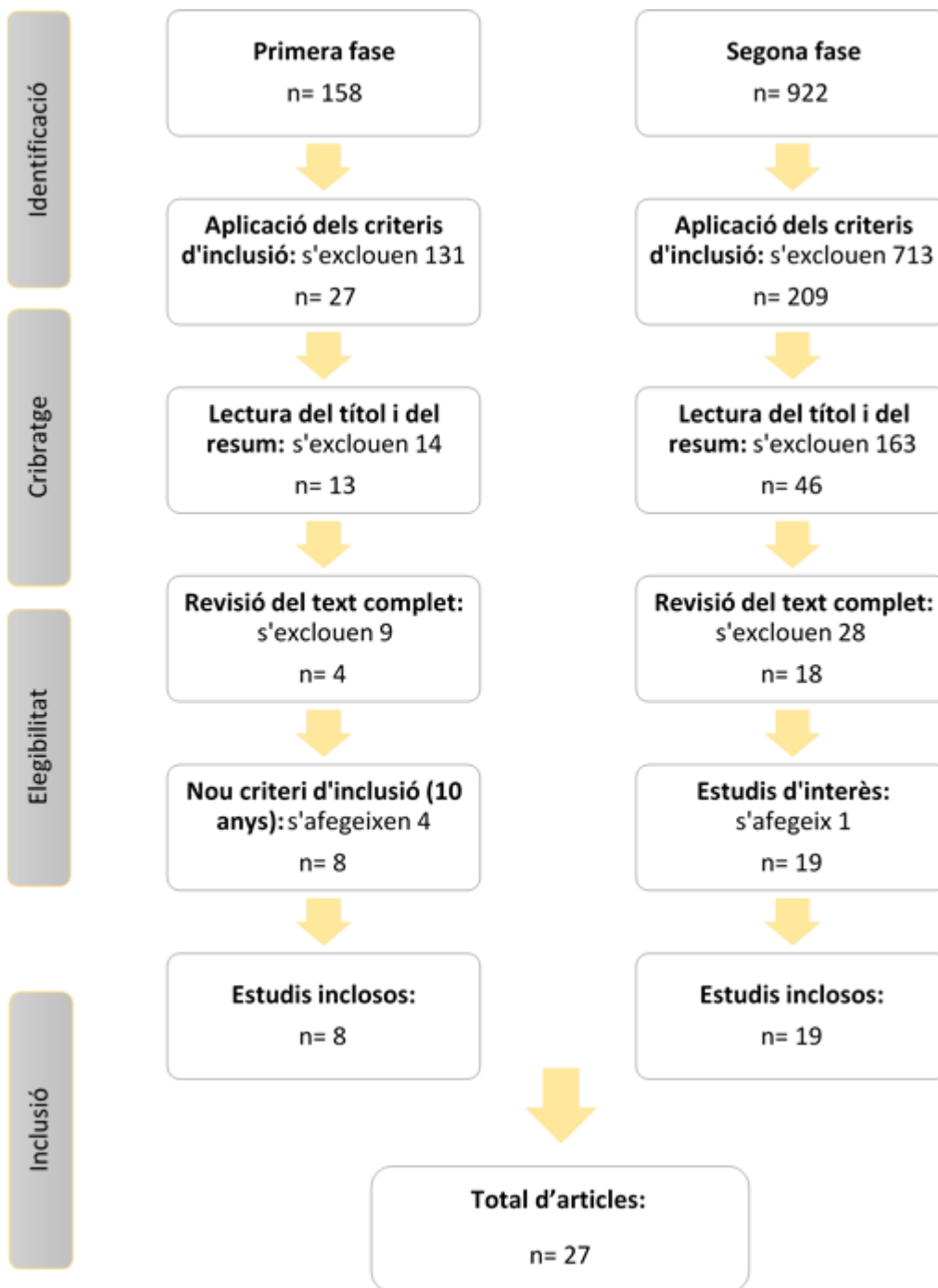


Figura 1. Procés de selecció dels estudis inclosos en la revisió narrativa.

## 5. RESULTATS I DISCUSSIÓ

---

Els medicaments que comunament s'utilitzen en odontologia es poden dividir en cinc classes: anestèsics locals, analgèsics i antiinflamatoris, antimicrobians, ansiolítics i medicaments d'emergència (2–6,37,38). Els suplementes de fluor o fàrmacs per tractar la xerostomia (tals com la pilocarpina) representen altres medicaments addicionals miscel·lanis receptats en aquesta branca de la salut (5,6,37).

### 5.1 Anestèsics locals

Els anestèsics locals (AL) són els agents farmacèutics d'ús més freqüent en odontologia, amb una mitjana d'aproximadament 1.700 carpules d'anestèsic administrats per dentista i any (3,4). Aquests fàrmacs, juntament amb els vasoconstrictors usats en el camp dental, es consideren segurs durant l'embaràs, encara que els canvis fisiològics que es donen durant la gestació -en particular, la disminució d'unió a proteïnes plasmàtiques- poden augmentar el risc de toxicitat (16). Per aquesta raó, Donaldson i Goodchild, en la seva revisió de l'any 2012, destaquen la recomanació d'evitar l'ús d'AL d'acció prolongada (tals com la bupivacaïna) per tal de reduir al mínim el risc d'exposició fetal (37). D'altra banda, la bupivacaïna també ha demostrat tenir un risc incrementat de produir bradicàrdia fetal, així com la mepivacaïna (2,37).

D'aquesta manera, i segons la FDA, la lidocaïna, la prilocaïna i l'etidocaïna es consideren els AL més segurs per a les dones embarassades (Taula 3) (2–4,37).

Respecte l'articaïna, que correspon als AL més emprats a Europa, no existeixen estudis disponibles sobre el seu ús en dones gestants. Com no s'ha establert la seva seguretat en el desenvolupament fetal, es recomana administrar-la després d'una avaluació rigorosa i personalitzada del benefici/risc.

S'ha de tenir en compte que, en el nostre entorn, la prilocaïna acostuma a anar formulada amb la felipressina (un vasoconstrictor derivat de la vasopressina). Tot i que els articles més recents no fan referència a aquest fet, és ben sabut que la felipressina

té un potencial d'acció oxitocíctic, actuant sobre les parets del múscul llis uterí i estimulant les contraccions uterines. Aquest fet pot precipitar un avortament o un part prematur. Encara que aquest efecte és poc probable per la baixa dosi de felipressina utilitzada en els AL emprats en odontologia, és millor evitar el seu ús durant l'embaràs, especialment des de que s'ha demostrat que la prilocaïna -amb la qual es comercialitza la felipressina- pot causar metahemoglobinèmia fetal (explicada més endavant).

Qualsevol preocupació referent als efectes adrenèrgics dels vasoconstrictors sobre la disminució tant del flux sanguini uterí com de l'activitat muscular uterina ha resultat ser especulativa; no s'ha demostrat cap dany fetal en el seu ús sempre i quan s'eviti la injecció intravascular a través d'una aspiració acurada i es mantingui la dosificació dins dels rangs terapèutics (3-5,37,38). D'altra banda, el seu ús és beneficiós i justificat per retardar l'absorció sistèmica -minimitzant així la probabilitat de toxicitat de l'AL-, augmentar l'eficàcia, perllongar la durada de l'agent anestèsic i disminuir el sagnat en el lloc d'administració (3,37).

Els anestèsics tòpics d'ús comú en odontologia (benzocaïna i tetracaïna) i la prilocaïna -d'administració subcutània- s'han associat a la metahemoglobinèmia adquirida i a la hipoxèmia, possible tant en la mare com en el fetus (37). Aquesta malaltia es produeix per l'oxidació de l'ió ferrós ( $Fe^{2+}$ ) a ió fèrric ( $Fe^{3+}$ ) dins de la molècula d'hemoglobina, alterant la capacitat per transportar oxigen. L'absorció cutània d'agents oxidants -tals com els AL tòpics- o el metabòlit produït per la prilocaïna en la seva biotransformació hepàtica -la O-toluidina- són els responsables de l'oxidació de l'hemoglobina. Per aquestes raons, el professional ha de tenir compte a l'hora d'utilitzar aquests fàrmacs i evitar el seu ús en les pacients que tenen una història de metahemoglobinèmia congènita o adquirida (37). La capacitat d'inducció de metahemoglobinèmia per la lidocaïna no està ben demostrada, de manera que el seu ús sembla més segur (37).

Agent	Categoria de risc FDA	Ús durant l'embaràs	Observacions
<b>Amides</b>			
Articaïna	C	Sí	No s'ha establert la seva seguretat
Bupivacaïna	C	Amb precaució	Risc de bradicàrdia fetal
Lidocaïna	B	Sí	Al 2% i amb 1:100.000 d'adrenalina es considera l'agent ideal
Mepivacaïna	C	Amb precaució	Risc de bradicàrdia fetal
Prilocaïna	B	Amb precaució	Risc de metahemoglobinèmia
Etidocaïna	B	Sí	
Lidocaïna (tòpic)	B	Sí	
<b>Èsters</b>			
Benzocaïna (tòpic)	C	Amb precaució	Risc de metahemoglobinèmia
Tetracaïna (tòpic)	C	Amb precaució	Risc de metahemoglobinèmia
Procaïna	C	Amb precaució	

Taula 3. Ús d'anestèsics locals en la pacient dental embarassada.

## 5.2 Analgèsics i antiinflamatoris

Els analgèsics són emprats en la pràctica odontològica per tractar la simptomatologia dolorosa durant períodes aguts (generalment de 2 a 3 dies). L'ús adequat en les pacients embarassades és, en general, segur (Taula 4).

L'analgèsic etiquetat com el més segur i, conseqüentment, el més prescrit durant l'embaràs és el paracetamol -o acetaminofèn en els Estats Units- (3–5,15,37,39). No obstant, estudis recents han demostrat que, al considerar-se un disruptor endocrí<sup>4</sup>, l'ús prolongat d'aquest fàrmac durant l'embaràs pot estar associat amb problemes de desenvolupament neurològic i de comportament (40,41). És per aquest motiu que es veu necessària la comprensió de la farmacocinètica i la transferència placentària d'aquest fàrmac: convé correlacionar l'administració materna del paracetamol amb l'exposició fetal i els resultats clínics. L'estudi de Nitsche et al. d'enguany, demostra

<sup>4</sup>Substància o mescla exògena que altera la funció del sistema endocrí i, per tant, causa efectes adversos sobre la salut de l'organisme, en la seva progènie o en la població. Aquests trastorns poden causar tumors cancerosos, defectes de naixement i altres trastorns del desenvolupament.



que els nivells del fàrmac en els compartiments fetals són gairebé idèntics als nivells materns, de manera que els nivells materns poden ser utilitzats com un substitut per valorar el grau d'exposició fetal (42). Tot i els resultats d'aquestes publicacions i sense deixar de banda el potencial de toxicitat hepàtica, la presa de paracetamol de 500-1000 mg cada quatre hores amb un màxim de quatre grams per dia i durant un període d'administració curt es considera segura en la pacient embarassada (3,5,39). Burdan et al. insisteixen, contràriament, en una administració controlada i, fins i tot, considerar l'aplicació d'altres fàrmacs tals com l'íbuprofè degut a aquestes últimes evidències (39).

En el cas dels antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs) existeix un consens en considerar-los contraindicats en l'últim trimestre de l'embaràs. Administrats durant aquest període poden afectar al part causant contraccions ineficaces i augmentant el risc d'hemorràgia en cas d'administració contínua -degut a l'activitat antiplaquetària-. També poden produir la contracció del conducte arteriós donant lloc a hipertensió pulmonar materna (2-6,37,39,41). A més, la seva prescripció durant el primer trimestre podria estar implicada en un augment en la incidència d'avortament involuntari i teratogenicitat fetal (3,16). D'aquesta manera, es recomana la utilització controlada d'AINEs en la pacient embarassada, amb la mínima dosi efectiva durant un període de temps tan curt com sigui possible i evitant la seva administració durant el tercer trimestre.

Com a alternativa als AINEs i en dolors dentals de moderats a severos, és habitual la prescripció d'algun narcòtic en combinació amb el paracetamol o l'àcid acetilsalicílic (3-5). Dins d'aquesta categoria, el fàrmac considerat el més segur durant l'embaràs és l'oxicodona, desplaçant la codeïna com a narcòtic d'elecció. Estudis recents descriuen un major risc de malformacions congènites, incloent llaví leporí i altres malformacions cardíques i circulatòries, causades per l'administració de codeïna (3,4,37). Tot i així, i com esdevé habitualment en el tractament dental, els analgèsics opioides poden ser prescrits amb precaució a la pacient embarassada en dosis baixes i de curta durada. Per contra, el seu ús crònic s'associa amb dependència fetal, part prematur, depressió respiratòria neonatal i retard en el creixement (3-5).

En algunes ocasions s'utilitzen els glucocorticoides, tals com la prednisona i la dexametasona, per obtenir un efecte analgèsic. Durant l'embaràs, però, estan contraindicats ja que s'han associat amb malformacions orals quan s'administren durant el primer trimestre d'embaràs (37).

Agent	Categoria de risc FDA	Ús durant l'embaràs	Observacions
<b>Analgèsics</b>			
Paracetamol	B	Sí	No està lliure de possibles reaccions adverses
<b>Antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs)</b>			
Àcid acetilsalicílic	C/D <sup>i</sup>	No en el 3r trimestre	
Diflunisal	C/D	No en el 3r trimestre	
Ibuprofèn	B/D	No en el 3r trimestre	
Ketoprofèn	B/D	No en el 3r trimestre	
Naproxèn	B/D	No en el 3r trimestre	
Flurbiprofèn	B/D	No en el 3r trimestre	
Ketorolac	B/D	No en el 3r trimestre	
Etodolac	B/D	No en el 3r trimestre	
<b>Opiàics i opioïdes</b>			
Codeïna	C	Sí, amb precaució	El menys indicat dins d'aquest grup
Oxicodona	B	Sí, amb precaució	El d'elecció dins d'aquest grup
Propoxifèn	C	Sí, amb precaució	
Hidrocodona	C	Sí, amb precaució	
Meperidina o petidina	B	Sí, amb precaució	
<b>Glucocorticoides</b>			
Dexametasona	C	Evitar	
Prednisolona	C	Evitar	

<sup>i</sup>En cas de B/D o C/D, la primera lletra es refereix a la categoria per al 1<sup>r</sup> i 2<sup>n</sup> trimestre d'embaràs i la segona lletra es refereix a la categoria per al 3<sup>r</sup> trimestre.

**Taula 4. Ús d'analgèsics i antiinflamatoris en la pacient dental embarassada.**

### 5.3 Antimicrobians

En odontologia, l'ús d'antimicrobians està indicat en diversos casos sent, en general, segurs durant l'embaràs (Taula 5). Una excepció la comporten les tetraciclins i els seus derivats, ja que poden travessar la membrana placentària i dipositar-se en els ossos de l'embrió, les dents i en les localitzacions de calcificació activa (2,4,6,23,38,43,44). Per aquest motiu, s'ha d'evitar la seva prescripció durant el període gestacional. Un factor més a tenir en compte és la seva associació amb defectes congènits, en casos de dosis altes i en relació a la toxicitat hepàtica materna (23,44). No obstant, l'exposició a la doxiciclina en el primer trimestre té molt poc o cap efecte teratogènic (23).

Per contra, i entre tots els antibiòtics, la penicil·lina V i l'amoxicil·lina són els fàrmacs més segurs i més prescrits durant l'embaràs (3,4,6,38,43,44). Degut a la seva toxicitat altament selectiva, tot i travessar la placenta i arribar a nivells significatius a la sang fetal i al líquid amniòtic, es consideren la teràpia antibiòtica de primera línia durant el període gestant (6,43). Amb tot, les penicil·lines també poden causar reaccions adverses; les més importants engloben trastorns gastrointestinals i d'hipersensibilitat (43). Nahum et al., en la seva revisió del 2006, suggereixen un interval de dosificació menor i/o un augment de la dosi en l'administració d'amoxicil·lina i de penicil·lina V en les dones embarassades per la menor concentració circulat del fàrmac mesurada en aquesta població (45).

L'opció terapèutica per dones embarassades al·lèrgiques a les penicil·lines correspon a la clindamicina, que dins del grup de les lincosamides és l'única indicada durant l'embaràs (3,23,43,44). Les clindamicines tenen un espectre similar al de les penicil·lines, amb l'avantatge de ser actives contra les soques productores de betalactamases (43). La literatura no ha associat efectes teratogènics coneguts amb la clindamicina tòpica ni amb l'oral, de tal manera que es recolza l'ús segur d'aquest fàrmac durant l'embaràs (23,43,44).

El grup dels macròlids també mostra un espectre d'activitat similar al de les penicil·lines. En el camp de l'odontologia, l'eritromicina, l'azitromicina i la claritromicina s'indiquen per als pacients al·lèrgics a la penicil·lina. Tot i que la

literatura ha considerat un ús segur de l'eritromicina en la seva forma base<sup>5</sup> durant l'embaràs, els estudis més recents afirmen que ja no es considera l'alternativa preferida dins del grup dels macròlids per la sospita de poder causar una major prevalença de malaltia cardíaca congènita i estenosi pilòrica en la descendència (3,44). Per tant, se suggereix una utilització amb precaució i únicament quan els beneficis superen els riscos. Hi ha poques dades -o aquestes són contradictòries- sobre la claritromicina i l'azitromicina. En general, s'han d'utilitzar amb cautela fins a l'espera de més resultats. Sobretot en el cas de la claritromicina, on s'ha detectat un augment significatiu del risc d'avortament involuntari en les dones embarassades exposades a aquest fàrmac i anomalies cardíques congènites en models animals (23,37,44).

El metronidazol és àmpliament utilitzat en odontologia, sobretot en associació amb l'amoxicil·lina per al tractament de malalties periodontals (3,43). Alguns autors l'han associat amb un major risc de part prematur, teratogènesi i danys en el fetus quan és administrat durant el primer trimestre d'embaràs (3,38,43,44). Però molts estudis recents han donat suport a l'ús d'aquest fàrmac durant l'embaràs per no poder demostrar aquests fets (3,5,23). Tant és així que el seu ús, amb precaució i en casos necessaris, es considera adequat.

Dins del grup de les quinolones, la ciprofloxacina és l'únic fàrmac utilitzat en el camp dental, especialment per tractar la malaltia periodontal associada amb l'*Actinobacillus actinomycetemcomitans* (5). La seva administració durant l'embaràs, però, s'ha restringit per estar associada a efectes adversos en el desenvolupament del cartílag del fetus en estudis amb animals (5,23,44). De totes maneres, l'evidència és incerta i es requereixen més estudis controlats per entendre completament les associacions entre les quinolones i els defectes de naixement.

Nahum et al. afirmen que, de la mateixa manera que succeïa amb la penicil·lina o l'amoxicil·lina, les concentracions circulants de les fluoroquinolones són més baixes durant el període gestacional (45). Tot i això, no disposen de dades farmacocinètiques concretes per la ciprofloxacina i desconeixen si són necessaris ajustos en la seva dosi (45). L'estudi de Donaldson de l'any 2012 recomana utilitzar majors règims de dosis

---

<sup>5</sup> L'estolat d'eritromicina, en canvi, ha demostrat poder causar hepatitis colestàsica, hepatotoxicitat general i alteracions gastrointestinals (3-6,23,43,44).

tant de les penicil·lines com de les cefalosporines pel fet d'eliminar-se del sistema més ràpidament, degut a l'augment en la taxa de filtració glomerular durant l'embaràs (37). Per a la resta d'antibiòtics, suggereix rebre la dosi de l'adult i la duració habitual del tractament durant la gestació (37).

Pel que fa als antifúngics, l'aparició de la candidiasi oral pot fer necessari l'ús d'aquests fàrmacs. En aquests casos, la nistatina és considerat com el fàrmac d'elecció i com el més segur durant l'embaràs (3,4,37). Pilmis et al, en la seva publicació de l'any 2015, refereixen un lleuger augment del risc d'hipospàdies<sup>6</sup> en els fetus exposats a la nistatina (46). Com a conseqüència d'aquest fet, recomanen evitar el seu ús entre les setmanes 8 i 14 de gestació -període considerat com a crític per a aquesta malformació- (46). El fluconazole és un agent oral igualment eficaç, però les dosis superiors a 300mg estan contraindicades durant l'embaràs a causa de l'efecte teratogènic vist en múltiples estudis (23,37,46,47). Les dosis inferiors d'aquest fàrmac no augmenten el risc de trastorns congènits en els dos últims trimestres de gestació, però sí que s'ha d'evitar el seu ús durant el primer trimestre (46,47). Finalment, el ketoconazol ha demostrat ser teratogènic a dosis altes (80 mg/kg/dia) en animals i també podria afectar a la diferenciació dels òrgans sexuals en el fetus (46,47). Administrat en forma tòpica, però, no mostra evidència de teratogenicitat en models animals (47).

---

<sup>6</sup> Anomalia de naixement (congènita), en la qual l'obertura de la uretra està ubicada a la cara inferior del penis.

Agent	Categoria de risc FDA	Ús durant l'embaràs	Observacions
<b>Penicil·lines</b>			
Amoxicil·lina	B	Sí	Se suggereixen majors règims de dosis per assolir concentracions plasmàtiques terapèutiques
Amoxicil·lina + àc. clavulànic	B	Sí	
Penicil·lina	B	Sí	Se suggereixen majors règims de dosis per assolir concentracions plasmàtiques terapèutiques
Cloxacil·lina	B	Sí	
<b>Macròlids</b>			
Azitromicina	B	Sí	
Claritromicina	C	Amb precaució	
Eritromicina	B	Amb precaució	No utilitzar la forma estolada
<b>Cefalosporines</b>			
Cefalexina	B	Sí	Se suggereixen majors règims de dosis per assolir concentracions plasmàtiques terapèutiques
<b>Tetraciclines</b>			
Tetraciclina	D	No	
Doxiciclina	D	No	
<b>Quinolones</b>			
Ciprofloxacina	C	No	L'evidència de risc teratogènic és incerta
<b>Altres</b>			
Clindamicina	B	Sí	
Metronidazol	B	Amb precaució	Després del 1r trimestre només de 24 a 72 hores
Cloramfenicol			
Clorhexidina (tòpica)	B	Sí	
<b>Antifúngics</b>			
Clotrimazole (tòpic)	B	Sí	
Fluconazole	C – dosis baixes (150mg/dia) D – dosis altes (400-600mg/dia)	Amb precaució (dosis única)	Dosis >300mg contraindicades durant tot l'embaràs, evitar l'ús del fàrmac durant el primer trimestre de gestació
Nistatina	B – tòpica C – oral	Sí	Es recomana evitar el seu ús entre les setmanes 8 i 14 de gestació pel possible risc d'hipospàdies
Terconazole (tòpic)	B	Sí	
Ketoconazole	C	Amb precaució	Toxicitat fetal a dosis altes administrat per via oral

Taula 5. Ús d'antimicrobians en la pacient dental embarassada.

## 5.4 Ansiolítics

Els ansiolítics més emprats, que s'administren amb la finalitat de tractar casos de por, ansietat o tensió significatives en les dones gestants, són les benzodiazepines i l'òxid nítrós ( $N_2O$ ) (3).

Les benzodiazepines administrades durant la fase d'organogènesi de l'embaràs estan vinculades a malformacions i avortaments fetals, dèficits funcionals, mutagènesi i carcinogènesi (3,37). Altrament, el seu ús prolongat està contraindicat per causar símptomes de dependència i abstinència neonatal (3,16,37). Respecte els defectes craniofacials com el llavi leporí i la fenedura palatina causats per les benzodiazepines àmpliament citats a la literatura, Ouanounou i Haas, en la seva revisió del 2016, no refereixen cap vinculació amb aquests fàrmacs (3). Tanmateix a aquests fets, en la sedació aplicada en odontologia, la seva administració és única, de manera que no existeix el risc per a aquestes situacions i poden ser utilitzades amb precaució en la dona gestant (3).

Ansari et al., en el seu treball de l'any 2016, van estudiar els models farmacocinètics de les benzodiazepines (16). Els seus resultats mostren que, degut als canvis farmacocinètics de la dona embarassada, el pic de concentració del midazolam és inferior envers al de la dona no embarassada després de la seva administració tant oral com parenteral, amb la vida mitja del fàrmac sense canvis. A més, la relació fetal-materna de la concentració de midazolam es troba dins del rang de 0.15-0.66, mentre que per a la majoria de les benzodiazepines és a prop d'1. Aquests resultats fan del midazolam el fàrmac d'elecció durant l'embaràs dins d'aquesta família (16).

El zaleplon i el zolpidem pertanyen al grup de "fàrmacs Z", els quals són anàlegs de les benzodiazepines -agonistes del receptor de les benzodiazepines,  $GABA_A$ - que també produeixen els seus efectes sedants i hipnòtics (37,48-51). Representen els fàrmacs més freqüentment prescrits per a l'insomni (també en la població gestant) i és que, des de la seva sortida al mercat, hi ha hagut una reducció en la prescripció de benzodiazepines en favor a aquests medicaments (50,51). Aquest fet és degut principalment al seu menor potencial addictiu respecte les benzodiazepines i, en el cas del període de gestació, al suport de la seva seguretat en termes de teratogenicitat

(49,51). La majoria dels estudis que han examinat l'ús del zaleplon i el zolpidem en l'embaràs no han presentat resultats adversos sobre l'augment de risc de malformacions congènites (48–51). A més a més, la FDA considera aquests fàrmacs preferibles envers les benzodiazepines en situacions d'ansietat de la pacient embarassada en la consulta dental donant-los-hi una categoria de risc d'embaràs C (Taula 6) (2). Malauradament, és cert que hi ha una escassetat de dades publicades sobre els efectes dels fàrmacs Z durant el període gestacional (48,51).

L'ús de l' $N_2O$  per via inhalada durant l'embaràs és controvertit: s'ha relacionat amb la reducció del flux sanguini uterí i d'efectes teratogènics quan és utilitzat en altes concentracions (4). Aquestes conseqüències adverses són associades a grans dosis (concentracions més altes del 50% de  $N_2O$ ) i a exposicions de llarga durada. Respecte l'administració de l' $N_2O$  a la clínica dental -la qual és de curt termini- no ha demostrat causar cap efecte advers en dones embarassades i es considera segura en combinació amb almenys el 50% d'oxigen i durant un temps inferior a 30 minuts (3–6). Per contra, alguns autors recomanen evitar el seu ús durant el primer trimestre d'embaràs fins que estigui disponible més informació i reservar la seva administració en casos totalment necessaris (2,3,5).

Agent	Categoria de risc FDA	Ús durant l'embaràs	Observacions
Òxid nítrós	No classificat	Amb precaució	Evitar durant el primer trimestre
Barbitúrics	D	No	
Hidroxicina	C	Amb precaució	
Zaleplon	C	Amb precaució	Preferibles envers les benzodiazepines
Zolpidem	C	Amb precaució	Preferibles envers les benzodiazepines
<b>Benzodiazepines</b>			
Diazepam	D	Amb precaució	
Lorazepam	D	Amb precaució	
Triazolam	X	Amb precaució	
Midazolam	D	Amb precaució	La benzodiazepina d'elecció

*Taula 6. Ús d'ansiolítics en la pacient dental embarassada.*



## 5.5 Medicaments d'emergència

L'exercici de la professió dins del consultori dental porta, per al professional de la salut, freqüents circumstàncies inesperades per a les quals ha d'estar convenientment preparat a fi d'afrontar-les de la manera més adequada possible. En els casos en els que són les pacients embarassades les involucrades en situacions d'emergències, es requereix d'una acció immediata i eficaç que assegurï tant la salut de la mare com la del fetus, així com els mínims riscos possibles en relació al benefici esperat.

Una patologia d'urgència que pot afectar fins a un 8% de les dones embarassades, és l'asma. En exacerbacions agudes, pot donar lloc a broncospasmes aguts, com també els provocarien situacions d'anafilaxi (37). En ambdós casos, l'avaluació de la urgència ha de ser similar a la d'altres pacients amb asma, iniciant el tractament sense demora (52). Els agonistes  $\beta_2$  hi tenen un paper fonamental, sent els broncodilatadors inhalats més eficaços per relaxar els músculs llisos bronquials i inhibir els mediadors químics alliberats durant les reaccions d'hipersensibilitat (37,52). El salbutamol -o albuterol en els Estats Units- es considera el broncodilatador més segur, tot i que hi ha controvèrsia sobre possibles malformacions congènites secundàries a la seva administració (37,52).

En situacions de crisis asmàtiques agudes que no s'alleugen amb els agonistes dels receptors adrenèrgics  $\beta_2$ , o de reaccions al·lèrgiques agudes que produeixen manifestacions cardiovasculars i respiratòries, es requereix de l'administració d'adrenalina injectable (37,53). La preocupació en l'ús de l'adrenalina es troba en el seu potencial per reduir el flux sanguini úter-placentari a l'augmentar la resistència vascular uterina a través de l'efecte vasoconstrictor; tot i que també s'incrementa la despesa cardíaca i, amb aquesta, la perfusió uteroplacentària (53).

En els casos de reaccions al·lèrgiques més lleus o manifestades de manera tardana, els bloquejadors d'histamina resulten ser la millor opció per al seu control (37). L'ús de la difenhidramina ha anat en augment i, de fet, és l'antihistamínic més freqüentment utilitzat en aquests casos (54). Aquests fàrmacs són considerats segurs pel que fa al risc fetal, tot i que Li Qian et al., en el seu estudi publicat l'any 2013, fan referència a associacions positives respecte la difenhidramina i defectes específics de naixement: fenedura palatina, llaví leporí i defectes del tub neural, entre altres (54). No obstant

això, els mateixos autors no donen suport a aquestes associacions després d'haver comparat l'exposició de la difenhidramina entre nadons amb malformacions específiques (casos) i sense (controls), conclouent el seu estudi amb la sospita que aquestes connexions poden ser troballes casuals i afirmant que el medicaments antihistamínics d'ús comú semblen ser relativament segurs en termes de teratogenicitat (54).

Com s'ha dit anteriorment, l'odontòleg pot decidir administrar analgèsics opioides en dolors dentals de moderats a severos i també benzodiazepines per induir una ansiolisi. En tals casos, la unitat farmacològica bàsica d'emergències ha de contenir els seus respectius antídots (antagonistes específics d'aquests fàrmacs), els quals són la naloxona i el flumazenil. La naloxona reverteix la depressió respiratòria que poden provocar els opioides (37). Tanmateix, s'han reportat esdeveniments adversos respecte aquest fàrmac: crisis hipertenses, síndromes d'abstinència, inducció del part prematur i sofriment fetal (55). En conseqüència, la seva administració ha d'estar clarament indicada per salvar la vida de la mare (37,55). En el cas d'administració d'altres dosis de benzodiazepines, el flumazenil reverteix la sedació i la depressió respiratòria resultant. Malauradament, se sap poc sobre el seu risc teratogènic (37,55).

Finalment, la nitroglicerina és utilitzada a la consulta dental en situacions agudes de crisis hipertenses i anginoses ja que, gràcies a la seva potent propietat vasodilatadora, és capaç de reduir la resistència vascular sistèmica i normalitzar aquestes situacions (37).

És evident que per a la supervivència fetal es requereix la supervivència materna, per tant, l'administració de tots els medicaments d'emergència prèviament exposats està fortament indicada si els beneficis per a la mare superen els riscos per al fetus (Taula 7) (37,52,53,55).

<b>Agent</b>	<b>Categoria de risc FDA</b>	<b>Ús durant l'embaràs</b>	<b>Observacions</b>
Salbutamol	C	Amb precaució	
Adrenalina	C	Amb precaució	Administrar sempre que els beneficis de la mare superin els riscos per al fetus.
Difenhidramina	B	Sí	
Naloxona	C	Amb precaució	
Flumazenil	C	Amb precaució	
Nitroglicerina	C	Amb precaució	

**Taula 7. Medicació per emergències mèdiques: classificació del risc teratogènic i recomanacions d'ús.**

## 6. CONCLUSIONS

---

1. Els medicaments d'ús comú en odontologia són generalment segurs durant l'embaràs, però els dentistes han d'avaluar acuradament els riscos per al fetus en comparació amb els beneficis per la mare abans de prescriure o administrar qualsevol medicament.
2. Dels anestèsics locals més emprats a Europa, la lidocaïna es considera l'agent ideal, tenint en compte que la prilocaïna se sol formular juntament amb la felipressina, i que no s'ha establert la seguretat de l'articaïna en el desenvolupament fetal. L'ús dels vasoconstrictors adrenèrgics és considerat segur, beneficiós i justificat.
3. La prescripció d'analgèsics i antiinflamatoris en dosis baixes i de curta durada es considera segura. L'ús perllongat no està lliure de possibles reaccions adverses. S'ha d'evitar l'ús dels antiinflamatoris no esteroïdals en l'últim trimestre de l'embaràs i dels glucocorticoides durant tot el període gestacional.
4. La teràpia antibiòtica de primera línia en dones embarassades correspon a la penicil·lina V i a l'amoxicil·lina, suggerint una alteració en la seva dosificació per assolir concentracions plasmàtiques terapèutiques. Les tetraciclins estan contraindicades.
5. La sedació única aplicada en odontologia pot ser utilitzada amb precaució en la dona gestant per assolir una ansiolisi, sent els fàrmacs de primera elecció el zaleplon, el zolpidem i el midazolam.
6. En situacions d'emergència és necessària l'administració del fàrmac d'ús comú més indicat per cada circumstància específica.
7. Són necessaris més estudis que avaluïn l'efecte de la farmacoteràpia dental sobre la incidència de successos teratogènics.

## CONCLUSIONS

---

1. Medication commonly used in dentistry are safe in pregnancy, but dentists must weigh the risks to the fetus versus the benefits to the mother of prescribing or administering any drug.
2. Among most commonly used local anesthetics in Europe, lidocaine is considered the ideal agent, considering that prilocaine is usually formulated conjointly with felypressin, and the safety of articaine in fetal development has not been established. The use of adrenergic vasoconstrictors is considered safe, beneficial and justified.
3. Low dose and short duration prescription of analgesics is considered safe. Possible adverse reactions are not free in prolonged uses. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs should be avoided during the third trimester of pregnancy, as well as glucocorticoids throughout all the period.
4. Penicillin V and amoxicillin are the first line antibiotic therapy in pregnant women, suggesting an altered dosing to obtain therapeutic plasma drug concentrations. Tetracyclines are contraindicated during pregnancy.
5. A single dose sedation for dentistry may be used with caution in pregnant women to achieve peacefulness; zaleplon, zolpidem and midazolam are the first line medication for this purpose.
6. In emergency situations, the administration of the most commonly recommended drug for each specific circumstance is necessary.
7. More clinical trials are needed to evaluate the effect of dental pharmacotherapy on the occurrence of future teratogenic events.

## 7. REFERÈNCIES

---

1. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol.* 2014;65(5):1–5.
2. Kurien S, Kattimani VS, Sriram RR, Sriram SK, Rao VK, Bhupathi A, et al. Management of pregnant patient in dentistry. *J Int Oral Heal.* 2013;5(1):88–97.
3. Ouanounou A, Haas D. Drug therapy during pregnancy: Implications for dental practice. *Br Dent J.* 2016;220(8):413–7.
4. Dellinger TM, Livingston HM. Pregnancy: Physiologic changes and considerations for dental patients. *Dent Clin North Am.* 2006;50(4):677–97.
5. Giglio JA, Lanni SM, Laskin DM, Giglio NW. Oral health care for the pregnant patient. *J Can Dent Assoc.* 2009;75(1):43–8.
6. Cengiz SB. The pregnant patient: Considerations for dental management and drug use. *Quintessence Int.* 2007;38(3):133–42.
7. Hodge LS, Tracy TS. Alterations in drug disposition during pregnancy: Implications for drug therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2007;3(4):557–71.
8. Tan EK, Tan EL. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013;27(6):791–802.
9. Suresh L, Radfar L. Pregnancy and lactation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97(6):672–82.
10. Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP. Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: A review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(2):244–55.
11. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015;39(7):512–9.

12. Haas DM, D'Alton M. Pharmacogenetics and other reasons why drugs can fail in pregnancy: Higher dose or different drug? *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):1176–9.
13. Jeong H. Altered drug metabolism during pregnancy: Hormonal regulation of drug-metabolizing enzymes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6(6):689–99.
14. Tasnif Y, Morado J, Hebert MF. Pregnancy-related pharmacokinetic changes. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100(1):53–62.
15. Zhao Y, Hebert MF, Venkataramanan R. Basic obstetric pharmacology. *Semin Perinatol.* 2014;38(8):475–86.
16. Ansari J, Carvalho B, Shafer SL, Flood P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in pregnancy and parturition. *Anesth Analg.* 2016;122(3):786–804.
17. Wilffert B, Altena J, Tijink L, van Gelder MM, de Jong-van den Berg LT. Pharmacogenetics of drug-induced birth defects: What is known so far? *Pharmacogenomics.* 2011;12(4):547–58.
18. Thomas HL, Yates LM. Prescribing without evidence - pregnancy. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(4):691–7.
19. Eltonsy S, Martin B, Ferreira E, Blais L. Systematic procedure for the classification of proven and potential teratogens for use in research. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106(4):285–97.
20. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: part 1. Teratology. *Obstet Gynecol.* 2009;113(1):166–88.
21. Henderson E, Mackillop L. Prescribing in pregnancy and during breast feeding: Using principles in clinical practice. *Postgrad Med J.* 2011;87(1027):349–54.
22. Webster WS, Freeman JA. Prescription drugs and pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4(6):949–61.

23. Millsop JW, Heller MM, Murase JE. Safety classification systems used in dermatological medication risk counseling of pregnant and lactating patients: A case for an evidence-based approach. *Dermatol Ther.* 2013;26(4):347–53.
24. Sinclair SM, Miller RK, Chambers C, Cooper EM. Medication safety during pregnancy: Improving evidence-based practice. *J Midwifery Womens Health.* 2016;61(1):52–67.
25. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157(3):175–82.
26. Mehta N, Chen K, Powrie RO. Prescribing for the pregnant patient. *Cleve Clin J Med.* 2014;81(6):367–72.
27. Wilmer E, Chai S, Kroumpouzou G. Drug safety: Pregnancy rating classifications and controversies. *Clin Dermatol.* 2016;34(3):401–9.
28. Tassinari MS, Sahin L, Yao LP. Assessing congenital malformation risk from medications used in pregnancy: The contribution of NBDPS in pregnancy labeling of prescription drug products. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015;103(8):718–20.
29. Gallego-Úbeda M, Delgado-Téllez L, Campos-Fernández L, Lorenzo-Pinto A, Tutau-Gómez F. An update in drug use during pregnancy: Risk classification. *Farm Hosp.* 2014;38(4):364–78.
30. Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: Are they a reliable source of information? *Drug Saf.* 2000;23(3):245–53.
31. Traynor K. Changes coming to pregnancy labeling. *Am J Heal Syst Pharm.* 2015;72(3):175–6.
32. Mosley JF, Smith LL, Dezan MD. An overview of upcoming changes in pregnancy and lactation labeling information. *Pharm Pract.* 2015;13(2):1–4.
33. Sahin L, Nallani SC, Tassinari MS. Medication use in pregnancy and the pregnancy and lactation labeling rule. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100(1):23–5.



34. Greene MF. FDA drug labeling for pregnancy and lactation drug safety monitoring systems. *Semin Perinatol*. 2015;39(7):520–3.
35. Ramoz LL, Patel-Shori NM. Recent changes in pregnancy and lactation labeling: Retirement of risk categories. *Pharmacotherapy*. 2014;34(4):389–95.
36. Lindstrom JA. Sources of drug information: FDA-approved labeling and other official FDA sources. *Dermatol Ther*. 2009;22(3):246–56.
37. Donaldson M, Goodchild JH. Pregnancy, breast-feeding and drugs used in dentistry. *J Am Dent Assoc*. 2012;143(8):858–71.
38. Ahtari MD, Georgakopoulou EA, Afentoulide N. Dental care throughout pregnancy: What a dentist must know. *Oral Heal Dent Manag*. 2012;11(4):169–76.
39. Burdan F, Starosawska E, Szumio J. Prenatal tolerability of acetaminophen and other over-the-counter non-selective cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep*. 2012;64(3):521–7.
40. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr*. 2014;168(4):313–20.
41. Tiegs G, Karimi K, Brune K, Arck P. New problems arising from old drugs: Second-generation effects of acetaminophen. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7(5):655–62.
42. Nitsche JF, Patil AS, Langman LJ, Derleth D, Watson WJ, Brost BC, et al. Transplacental passage of acetaminophen in term pregnancy. *Am J Perinatol*. 2017;34(6):541–3.
43. Lodi KB, Carvalho LF, Koga-Ito CY, Carvalho VA, Rocha RF. Rational use of antimicrobials in dentistry during pregnancy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14(1):E15–9.
44. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2015;35(11):1052–62.
45. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: What is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol*. 2006;107(5):1120–38.

46. Pilmis B, Jullien V, Sobel J, Lecuit M, Lortholary O, Charlier C. Antifungal drugs during pregnancy: An updated review. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(1):14–22.
47. Cottreau JM, Barr VO. A review of antiviral and antifungal use and safety during pregnancy. *Pharmacotherapy.* 2016;36(6):668–78.
48. Wikner BN, Källén B. Are hypnotic benzodiazepine receptor agonists teratogenic in humans? *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(3):356–9.
49. Askaa B, Jimenez-Solem E, Poulsen HE, Andersen JT. Maternal characteristics of women exposed to hypnotic benzodiazepine receptor agonist during pregnancy. *Obstet Gynecol Int.* 2014;14(945621):1-5.
50. Reichner CA. Insomnia and sleep deficiency in pregnancy. *Obstet Med.* 2015;8(4):168–71.
51. Okun ML, Ebert R, Saini B. A review of sleep-promoting medications used in pregnancy. *Am J Obs Gynecol.* 2015;212(4):428–41.
52. Maselli DJ, Adams SG, Peters JI, Levine SM. Management of asthma during pregnancy. *Ther Adv Respir Dis.* 2013;7(2):87–100.
53. Hepner DL, Castells M, Dewachter P. Anaphylaxis in the clinical setting of obstetric anesthesia: A literature review. *Anesth Analg.* 2013;117(6):1357–67.
54. Li Q, Mitchell AA, Werler MM, Yau W, Hernández-Díaz S. Antihistamine use in early pregnancy and risk of birth defects. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(6):666–74.
55. Zelner I, Matlow J, Hutson JR, Wax P, Koren G, Brent J, et al. Acute poisoning during pregnancy: Observations from the toxicology investigators consortium. *J Med Toxicol.* 2015;11(3):301–8.

