

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA VIDA**  
**GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**Isabella Lorrane Seiffert Goveia**

**Uso de paracetamol durante a gestação e os possíveis efeitos no  
neurodesenvolvimento infantil**

Governador Valadares

2024

**Isabella Lorrane Seiffert Goveia**

**Uso de paracetamol durante a gestação e os efeitos no neurodesenvolvimento infantil**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia do Instituto de Ciências da Vida da Universidade Federal de Juiz de Fora - *Campus* Governador Valadares, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Meneghin Mendonça

Governador Valadares

2024

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Lorrane Seiffert Goveia, Isabella.

Uso de paracetamol durante a gestação e os efeitos no neurodesenvolvimento infantil / Isabella Lorrane Seiffert Goveia. -- 2024.

26 f.

Orientador: Leonardo Meneghin Mendonça  
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Avançado de Governador Valadares, Instituto de Ciências da Vida - ICV, 2024.

1. Toxicologia. 2. Neurotoxicidade. 3. Recém-Nascido. I. Meneghin Mendonça, Leonardo, orient. II. Título.

**Isabella Lorrane Seiffert Goveia**

**Uso de paracetamol durante a gestação e os efeitos no neurodesenvolvimento infantil**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia do Instituto de Ciências da Vida da Universidade Federal de Juiz de Fora - *Campus* Governador Valadares, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Aprovada em:

**BANCA EXAMINADORA**

---

Leonardo Meneghin Mendonça  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Michel Rodrigues Moreira.  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Emanuel Almeida Moreira de Oliveira  
Hospital Municipal de Governador Valadares

## RESUMO

O paracetamol é frequentemente utilizado para tratar a febre e é considerado seguro durante a gestação. No entanto, devido à sua passagem transplacentária e aos metabólitos transferidos para o feto após o uso materno, há a necessidade de estudos adicionais para avaliar os possíveis riscos ao desenvolvimento fetal. O objetivo deste estudo é analisar e discutir pesquisas que abordam o uso do paracetamol durante o período gestacional e suas possíveis implicações na saúde da criança. Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa, com artigos retirados das bases de dados eletrônicas Scielo, PubMed e ScienceDirect, publicados em português e inglês entre 2013 e 2024. Foi observado que evidências crescentes de estudos epidemiológicos e experimentais sugerem que a exposição ao paracetamol durante a gestação pode ter consequências adversas para o neurodesenvolvimento fetal, incluindo um aumento no risco de transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), transtorno do espectro autista (TEA) e comprometimentos cognitivos. Existe uma necessidade clara de mais pesquisas sobre o tema, especialmente estudos clínicos, que são uma limitação considerável ao se estudar esta população.

**Palavras-chave:** Paracetamol; Toxicidade; Recém-Nascido.

## **ABSTRACT**

Acetaminophen is frequently used to treat fever and is considered safe during pregnancy. However, due to its transplacental passage and the metabolites transferred to the fetus following maternal use, there is a need for further studies to evaluate the potential risks to fetal development. This study aims to analyze and discuss research on the use of acetaminophen during pregnancy and its possible implications for child health. To this end, an integrative literature review was conducted, sourcing articles from the electronic databases Scielo, PubMed e ScienceDirect. published in Portuguese and English between 2013 and 2024. Increasing evidence from epidemiological and experimental studies suggests that exposure to acetaminophen during pregnancy may have adverse consequences for fetal neurodevelopment, including an increased risk of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorders (ASD), and cognitive impairments. There is a clear need for more research on this topic, particularly clinical studies, which pose a considerable challenge when studying this population.

**Keywords:** Acetaminophen; Toxicity; Newborn.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
<b>2 MÉTODOS</b>	<b>8</b>
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>9</b>
3.1 Aspectos gerais do paracetamol	9
3.2 Uso do paracetamol por gestantes	13
3.3 Evidências de potenciais efeitos no neurodesenvolvimento	14
<b>4 CONCLUSÃO</b>	<b>21</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>22</b>

# Uso de paracetamol durante a gestação e os efeitos no neurodesenvolvimento infantil

*Use of paracetamol during pregnancy and effects on child neurodevelopment*

Isabella Lorrane Seiffert Goveia; Leonardo Meneghin Mendonça\*

Universidade Federal de Juiz de Fora, campus Governador Valadares, Instituto de Ciências da Vida, Departamento de Farmácia.

\**Autor correspondente*: Leonardo Meneghin Mendonça. ORCID: 0000-0001-7351-6356. Universidade Federal de Juiz de Fora Campus Governador Valadares. R. Manoel Byrro, 241 - Vila Bretas, Gov. Valadares - MG, CEP 35032-620. E-mail: [leonardo.mendonca@ufjf.br](mailto:leonardo.mendonca@ufjf.br). Telefone: +55 (33) 9 9871- 3303.

*Data de Submissão*: XX/XX/20XX; *Data do Aceite*: XX/XX/20XX.

Citar: GOVEIA, I.L.S; MENDONÇA, L.M. Efeitos do paracetamol no neurodesenvolvimento infantil. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. X, n. X, p. X - X, 202 X. DOI: <https://doi.org/XXXXXXX>.

## 1 INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos por mulheres durante a gestação é uma prática comum. Durante esse período, os medicamentos podem influenciar tanto a saúde do feto em desenvolvimento quanto a saúde futura da criança. É essencial observar os padrões de uso de medicamentos durante o pré-natal para identificar práticas potencialmente inadequadas e promover o uso seguro dos fármacos, evitando a administração de medicamentos com potenciais efeitos tóxicos. Assim, esse tema se configura como um importante problema de saúde pública (LUTZ, 2020).

Após a ampla repercussão dos graves efeitos teratogênicos associados ao uso da talidomida por gestantes para o tratamento de náuseas e vômitos, a utilização de medicamentos durante a gravidez passou a exigir regulamentos criteriosos. A avaliação rigorosa do uso de fármacos durante o período gestacional deve ser constantemente enfatizada devido aos potenciais riscos ao feto (PAPASEIT et al., 2013).

O paracetamol é um medicamento isento de prescrição (MIP), e consolidou-se como um dos medicamentos de venda livre mais utilizados para dores de pequena intensidade. Faz parte da classe de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), apresentando efeitos analgésicos e antipiréticos (RITTER et al., 2022).

No que concerne ao seu uso durante a gravidez, é frequentemente utilizado para tratar a febre, tendo seu uso considerado seguro durante o período gestacional (BAUER et al, 2018). Entretanto, novos estudos têm sugerido que a exposição prolongada ou excessiva ao paracetamol pode ser prejudicial para a saúde do feto (CASTRO, 2021). O aumento na preocupação com o uso do fármaco durante a gestação, se deve especialmente pela passagem transplacentária de paracetamol e seus metabólitos para o feto após o uso materno, e estudos que relacionam esta exposição fetal a ocorrência dos distúrbios do neurodesenvolvimento (NITSCHKE et al., 2017).

O paracetamol utilizado durante a gestação para combater a febre tem sido objeto de estudos devido ao seu possível impacto negativo no neurodesenvolvimento e à relação com a ocorrência de distúrbios do neurodesenvolvimento, como transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) e transtorno do espectro autista (TEA) (CANSANÇÃO et al., 2023; CENDEJAS-HERNANDEZ et al., 2022; MOITA et al., 2022).

Tendo em vista a necessidade de maiores estudos sobre a ação dos medicamentos durante a gestação e seus possíveis efeitos negativos na saúde infantil, o presente trabalho tem por objetivo analisar e discutir estudos que abordam o uso do paracetamol durante o período gestacional e suas possíveis implicações na saúde da criança.

## **2 MÉTODOS**

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica de cunho narrativo, que busca a análise de artigos para responder à pergunta de pesquisa definida como: O uso do paracetamol durante a gestação afeta o neurodesenvolvimento infantil?

Para isso, a busca de artigos foi efetuada nas bases eletrônicas de dados Scielo, PubMed e *ScienceDirect*. Como descritores foram utilizados os termos em português: paracetamol”; “Acetaminofeno”; “Toxicidade”; “Gravidez” e “recém-nascido”, e em inglês: “paracetamol”; “*Acetaminophen*”; “*Toxicity*”; “*Pregnancy*” and “*newborn*”, retirados da lista de descritores em Ciência da Saúde (DeCS/MeSH).

Os critérios de inclusão deste trabalho foram, estudos disponibilizados como trabalhos completos, artigos publicados em português e inglês nos últimos 11 anos, utilizando o recorte de tempo 2013 a abril de 2024. Após a análise do título e leitura do resumo, foram selecionados apenas os artigos que estivessem abordando assuntos dentro da temática. Consideraram-se como critérios de exclusão, os estudos não disponibilizados

como trabalhos completos, resumos, publicados em outros idiomas que não os dois mencionados, e estudos publicados antes do ano de 2013.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **3.1 Aspectos gerais do paracetamol**

O paracetamol, ou acetaminofeno, é um para-aminofenol derivado do metabolismo da fenacetina, desenvolvido em 1852 com o propósito de proporcionar alívio da dor e redução da febre. Recebeu aprovação para uso como um antipirético e analgésico, indicado para o tratamento de dores leves a moderadas, somente em 1951 (RITTER et al., 2022; ZANARDO et al., 2020;).

No Brasil é um medicamento de venda livre e amplamente utilizado por crianças e gestantes (LUIZ et al., 2023). É encontrado em diversas formas farmacêuticas, como, soluções, gotas, xaropes, comprimidos, cápsulas, pós e pastilhas, podendo ou não estar associado a outros ativos, além disso, é um medicamento de baixo custo (FREITAS et al., 2020).

Este medicamento exerce seus efeitos farmacológicos devido à inibição da ciclooxigenase (COX), uma enzima expressa em diversos tecidos do corpo humano. Seu efeito anti-inflamatório é considerado pequeno devido à fraca inibição das ciclooxigenases. É adicionado à categoria dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), mesmo que não possua efeitos anti-inflamatórios (SILVA, 2020).

O efeito analgésico e antipirético do paracetamol é atribuído, em grande parte, à sua capacidade de inibir a síntese de prostaglandinas. A enzima prostaglandina H2 sintase (PGHS) é crucial neste processo, consistindo em um sítio de ciclooxigenase (COX) e um sítio de peroxidase (POX). A COX converte o ácido araquidônico em prostaglandina G2 (PGG2), que é então reduzida à prostaglandina H2 (PGH2) pelo

POX. A PGH2 serve como precursor para várias prostaglandinas e tromboxanos biologicamente ativos, que estão envolvidos na mediação da dor e da febre. O paracetamol atua como um co-substrato redutor no sítio de peroxidase da PGHS, diminuindo a taxa de conversão de PGG2 para PGH2, e assim, reduzindo a produção de prostaglandinas (BÜHRER et al., 2021).

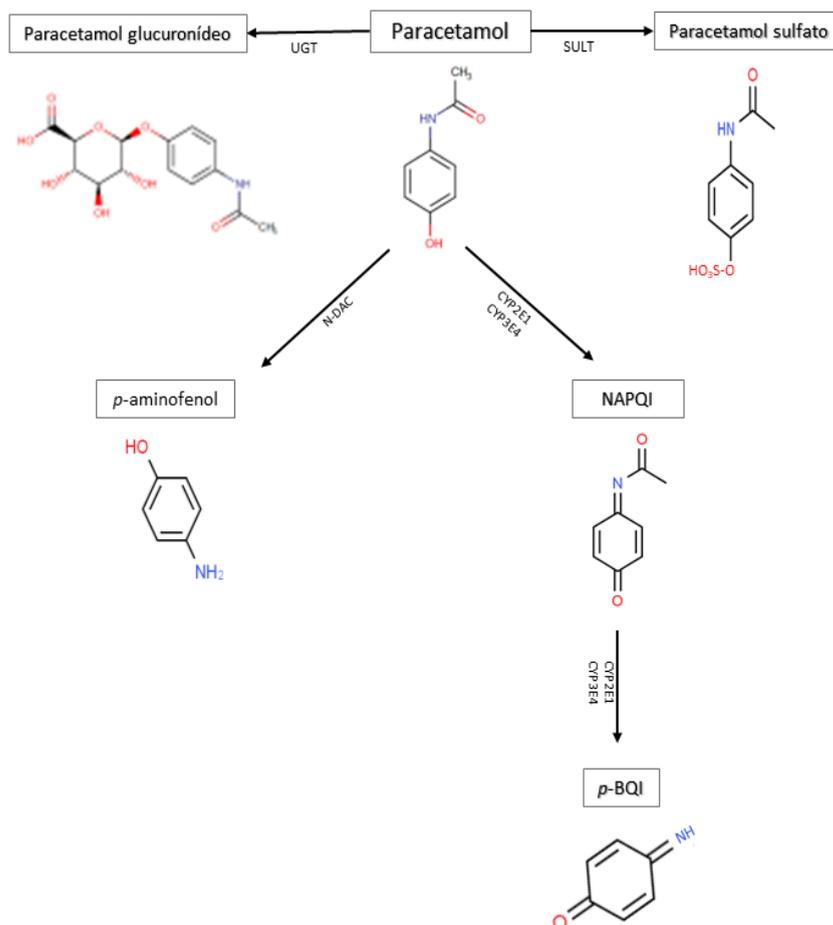
A metabolização do paracetamol é realizada majoritariamente pelo fígado, onde a maior parte do medicamento passa por processos de glucuronidação e sulfatação, Aproximadamente 85% do paracetamol é conjugado com ácido glucurônico e sulfúrico, formando metabólitos não tóxicos (paracetamol glucuronídeo e paracetamol sulfato, respectivamente) sendo posteriormente excretados na urina (BÜHRER et al., 2021; LI et al, 2023). Uma pequena proporção de paracetamol (até 5%) permanece inalterada e é excretada pela urina (LI et al, 2023). E cerca de 10% do paracetamol sofre metabolismo oxidativo pelas enzimas do citocromo P450, levando à formação de N-acetil-p-benzoquinona-imina (NAPQI), um intermediário tóxico capaz de causar a lesão celular. O citocromo P450 2E1 (CYP2E1), codificado pelo gene CYP2E1, é a principal enzima responsável pela conversão metabólica do paracetamol em NAPQI (BÜHRER et al., 2021; LI et al, 2023).

A hepatotoxicidade é o efeito nocivo mais conhecido do paracetamol. O NAPQI é normalmente inativado por conjugação com glutathiona nas células hepáticas, mas em casos de superdosagem de paracetamol, as reservas de glutathiona podem ser esgotadas, resultando em lesão celular e estresse oxidativo, e em casos graves, em necrose hepática aguda (GOLAN, 2014). Além disso, este metabólito é capaz de ultrapassar a barreira placentária, sendo detectado na urina do recém-nascido (MELO et al, 2017).

O paracetamol pode ser desacetilado para formar p-aminofenol, que é metabolizado em p-benzoquinona (p-BQI), outro composto tóxico. Ambos, NAPQI e p-BQI, podem

induzir estresse oxidativo, fragmentação do DNA nuclear e morte celular (BÜHRER et al., 2021). Na Figura 1 pode-se observar as vias de formação dos principais metabólitos provenientes do metabolismo do paracetamol.

Figura 1 - Formação de metabólitos do paracetamol



Fonte: Adaptado de BÜHRER et al. (2021)

Conings et al. (2019) investigaram a transferência transplacentária do paracetamol e de seus metabólitos através de um modelo de perfusão de placenta humana *ex vivo*. O estudo mostrou que tanto o paracetamol quanto seus metabólitos atravessam a barreira placentária em ambas as direções, e que há uma passagem placentária significativamente mais lenta de fetal-materno (F-M) do que do tipo materno-fetal (M-F) para os metabólitos. A capacidade do paracetamol de atravessar a placenta,

mesmo em doses terapêuticas, vem sendo investigada, assim como a possibilidade de seus efeitos afetarem negativamente a gestante e o feto (NITSCHE et al., 2017). Mesmo quando administrado em doses terapêuticas, há relatos de toxicidade para o feto, assim como sua superdosagem pode ser fatal (BAUER et al, 2018).

### **3.2 Uso do paracetamol por gestantes**

Os estudos sobre o uso de medicamentos durante o período gestacional ainda são bastante restritos devido às implicações éticas relacionadas à inclusão de gestantes em estudos clínicos, fazendo com que as informações sobre a segurança do uso de medicamentos durante a gestação e seus efeitos na mulher e no feto só sejam obtidas após a comercialização dos medicamentos (VORSTENBOSCH et al., 2019).

A classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) é utilizada com frequência por gestantes, destacando-se o paracetamol, por ser um medicamento de fácil acesso, adquirido sem necessidade de apresentação de prescrição médica (GOU et al., 2019; BANDOLI et al., 2020). Apesar das limitações em estudos, é possível observar que o uso de medicamentos durante a gravidez vem se intensificando (LUPATTELLI et al., 2014). Segundo Haas et al. (2018), nos Estados Unidos da América, 97,1% das mulheres fizeram uso de no mínimo um medicamento durante a gestação. De acordo com Li et al. (2023), cerca de 65% das gestantes dos Estados Unidos da América relatam ter feito uso do paracetamol durante a gestação, das quais 48% fizeram uso no terceiro trimestre.

Em 1979 a *Food and Drug Administration* (FDA), realizou uma classificação dos medicamentos, dividindo-os em cinco categorias: A, B, C, D e X. O paracetamol é enquadrado na classe B, significando que os estudos em animais não demonstraram risco fetal, porém, não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou ainda que, os

estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas, podendo ser também classificado como classe D se utilizado em dosagem alta, o que indica que o fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano; no entanto, os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existam outras drogas mais seguras (BRASIL, 2010).

Em dezembro de 2014, a FDA apresentou novas normas para a classificação de risco do uso de medicamentos na gravidez e na lactação, introduzindo novas regras para a inserção de dados na bula sobre gestação, exigindo informações descritivas mais detalhadas sobre o perfil de segurança do medicamento, requerendo dos profissionais de saúde a realização uma avaliação mais criteriosa antes de prescrever medicamentos. Nesta nova classificação, além dos riscos de malformação fetal, o FDA exige a especificação e a atualização das informações na bula, abrangendo também os impactos durante o parto e no nascimento (FDA, 2014; CRFMG, 2022).

Embora o paracetamol seja amplamente considerado seguro para uso durante a gravidez, estudos apontam possíveis riscos fetais, sugerindo uma associação entre o uso de paracetamol durante a gestação e um maior risco de prejuízos no neurodesenvolvimento fetal e infantil, com maior possibilidade de desenvolvimento de distúrbios hipercinéticos e comportamentais semelhantes ao transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) , e ao transtorno do espectro autista (TEA) (LIEW et al., 2014; BÜHRER et al., 2021).

### **3.3 Evidências de potenciais efeitos no neurodesenvolvimento**

Por muito tempo, o uso de paracetamol por mulheres grávidas foi considerado seguro. No entanto, surgem evidências de que seus efeitos a longo prazo podem ser negativos para a criança. Bauer et al. (2021) encontraram vinte e seis estudos com associação

positiva entre a exposição ao paracetamol durante a gravidez e a ocorrência de distúrbios do neurodesenvolvimento, como o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e o transtorno do espectro autista (TEA). O Quadro 1 apresenta a síntese das principais pesquisas realizadas em humanos que abordam o tema, e em sequência, serão detalhados alguns dos estudos que evidenciam a associação entre a exposição do feto ao paracetamol durante a gestação e os distúrbios do neurodesenvolvimento.

**Quadro 1:** Síntese das principais evidências em humanos dos efeitos do paracetamol no neurodesenvolvimento.

<b>Autores (Ano)</b>	<b>Principais achados</b>
Liew et al. (2015)	Estudo de coorte longitudinal de base populacional. O estudo acompanhou 64.322 crianças e mães por uma média de 12,7 anos, investigando a associação entre o uso materno de paracetamol durante a gestação e o risco de TEA. Concluiu-se que as exposições pré-natais ao paracetamol estão associadas a um risco elevado de transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), transtorno do espectro autista (TEA)
Liew et al. (2016)	Estudo de coorte prospectivo. O estudo realizou avaliação psicológica de 1.491 crianças, de 5 anos de idade e, relacionando a exposição intrauterina ao paracetamol, foi observado que aquelas com a exposição confirmada

	<p>apresentavam cognição e quociente de inteligência (QI) menores do que aquelas não expostas.</p>
Ji et al. (2020)	<p>Estudo de coorte. O estudo analisou 996 amostras de plasma de cordão umbilical em busca de metabólitos de paracetamol para avaliar a associação com distúrbios do neurodesenvolvimento. Concluiu-se que a exposição fetal ao paracetamol está significativamente associada a um risco aumentado de transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) na infância e transtorno do espectro autista (TEA).</p>
Baker et al. (2021)	<p>Estudo de coorte prospectivo. Avaliou amostras de mecônio de 345 crianças, realizando acompanhamento e avaliação das mesmas até os 11 anos de idade. O estudo concluiu que o uso de paracetamol durante a gestação está associado ao surgimento de transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), além de sugerir que possa também estar ligado ao transtorno do espectro autista (TEA) e demais implicações no neurodesenvolvimento.</p>
Li et al. (2023)	<p>Estudo de coorte prospectivo. Analisou os metabólitos do paracetamol no plasma do cordão umbilical de 570 crianças e sua associação com a metilação do DNA do gene CYP2E1. Os autores apontaram que a exposição da mãe ao paracetamol no final da gestação é capaz de afetar o desenvolvimento do feto.</p>

Ahlqvist et al. (2024)	Estudo de coorte de base populacional. Realizou análise de controle entre irmãos, avaliando 2.480.797 crianças nascidas entre 1995 e 2019 na Suécia. Os autores concluíram que o uso de paracetamol durante a gravidez não foi associado ao risco de autismo, TDAH ou deficiência intelectual em crianças nas análises com controle entre irmãos.
------------------------	---

O estudo de Liew et al. (2015) utilizou dados da Coorte Nacional de Nascimentos da Dinamarca, onde 64.322 mulheres grávidas foram recrutadas entre os anos de 1996 e 2002. As participantes passaram por três entrevistas via telefone sobre o uso de paracetamol durante a gestação, e seus filhos foram acompanhados através de registros hospitalares, nos quais foram identificados os diagnósticos de TEA ou TDAH. Os autores encontraram aumento moderado do risco de diagnóstico de TDAH em crianças que foram expostas ao medicamento durante a gestação, sendo que os riscos aumentaram ainda mais quando o uso foi superior a 20 semanas. O risco de TEA também aumentou com a exposição durante os 3 trimestres da gestação. Em uma pequena sub-coorte realizada por Liew et al. (2016) com 1.491 crianças avaliadas aos 5 anos de idade por psicólogos treinados, a exposição intrauterina ao paracetamol também foi relacionada a medidas mais baixas de desenvolvimento intelectual na infância, com a redução do quociente de inteligência (QI), bem como na cognição e atenção das crianças avaliadas.

Bührer et al. (2021) analisando estudos epidemiológicos observou que o uso de paracetamol durante a gravidez foi associado a resultados adversos, entre eles impactos no neurodesenvolvimento. Corroborando com Liew et al., (2015; 2016), os autores

relacionaram a exposição prolongada de fetos ao paracetamol ao TDAH e ao TEA em crianças.

Um estudo de coorte realizado em Boston (EUA) analisou sangue coletado de 570 cordões umbilicais, avaliando a associação entre medidas dos metabólitos de paracetamol e a metilação do DNA do gene CYP2E1 (enzima principal responsável pela conversão do paracetamol em seu metabólito tóxico) no sangue do cordão umbilical. Entre os 570 recém-nascidos incluídos neste estudo, 96 (17%) apresentaram paracetamol detectável no plasma do cordão umbilical, e aumento na metilação do DNA do gene CYP2E1. Os autores sugerem que esse efeito aumenta a produção de NAPQI no feto, conseqüentemente aumentando seus efeitos nocivos (LI et al., 2023).

Ji et al. (2020) analisaram 996 amostras de plasma do cordão umbilical coletadas no nascimento e as associações prospectivas entre a presença de metabólitos de paracetamol no plasma do cordão umbilical e o diagnóstico de TDAH e TEA. A exposição fetal ao paracetamol foi associada a um risco significativamente aumentado de TDAH e TEA na infância de forma dose-resposta.

No estudo conduzido por Baker et al. (2021), foram coletadas amostras de meconio de 345 crianças, e estas crianças foram avaliadas aos 6-7 anos de idade quanto ao TDAH e TEA, e aos 9-11 anos, as crianças foram avaliadas quanto à conectividade cerebral em estado de repouso, por ressonância magnética. Os autores detectaram a presença de paracetamol em 57,7% das amostras, das quais 9,6% das crianças apresentaram diagnóstico de TDAH. A que detecção de paracetamol no meconio foi associada a maiores chances de TDAH em comparação com a ausência do medicamento. Além disso, a presença do fármaco foi associada ao aumento da hiperatividade. Os autores também apontam que possa haver ligação com TEA e demais doenças relacionadas ao neurodesenvolvimento.

Além dos estudos epidemiológicos, alguns estudos em animais têm buscado a investigação dos possíveis mecanismos envolvidos no comprometimento do neurodesenvolvimento pelo paracetamol. O estudo de Koehn et al. (2020) investigou os efeitos do paracetamol na placenta de ratos e no cérebro fetal, utilizando a injeção de doses do fármaco em ratas prenhas, analisando a transferência, distribuição e efeitos da droga no cérebro e no líquido cefalorraquidiano dos fetos. O sequenciamento de RNA revelou um grande número de genes regulados para cima ou para baixo em placentas de animais tratados aguda ou cronicamente em comparação aos controles. Destacou-se a regulação para baixo de três proteínas plasmáticas, a  $\alpha$ -fetoproteína, transferrina, transtirretina, e a regulação acentuada de genes relacionados ao sistema imunológico, particularmente citocinas. Estes achados sugerem implicações potenciais negativas para o neurodesenvolvimento.

Um dos mecanismos propostos para os efeitos do paracetamol no neurodesenvolvimento é perturbação do sistema endócrino. Em uma revisão sistemática, Bauer et al., (2021) encontraram evidências em estudos *in vivo*, *in vitro* e *ex vivo* de que o paracetamol perturba diretamente os processos dependentes de hormônios, levando a distúrbios no neurodesenvolvimento. Além disso, como mencionado anteriormente, o paracetamol é um AINE e seu mecanismo de ação ocorre pela inibição de prostaglandinas, que desempenham papéis cruciais no desenvolvimento cerebral, fazendo com que sua inibição interfira em tais sistemas do organismo (BAUER et al., 2021).

Addo et al. (2021), investigaram como o paracetamol afeta a expressão gênica, os níveis de proteína e a síntese hormonal nas células placentárias humanas. Os autores observaram que a exposição a altas concentrações de paracetamol resulta na alteração

gênica das células placentárias, sugerindo uma interrupção potencial na esteroidogênese e na regulação hormonal crítica para o desenvolvimento do cérebro do feto.

Ahlqvist et al. (2024) analisaram 2.480.797 crianças nascidas entre 1995 e 2019 na Suécia, acompanhando até 31 de dezembro de 2021. A exposição ao paracetamol durante a gestação foi relatada por meio de entrevistas estruturadas e registros médicos, os autores também examinaram a exposição de dose, com base na dose prescrita cumulativa dispensada durante a gravidez, além do paracetamol o estudo levou em consideração outras variáveis, como dados sociodemográficos, uso de outros medicamentos, como psicolepticos, antidepressivos, anticonvulsivantes, anti-inflamatórios não esteroides e outros. Os autores concluíram que o uso do paracetamol durante a gravidez não apresentou associação direta com o risco de autismo, TDAH ou deficiência intelectual nas análises de controle por irmãos, indicando que as associações encontradas em modelos sem controle por irmãos podem ter sido influenciadas por fatores de confusão.

A placenta sintetiza dois importantes hormônios esteroides: o estrogênio e progesterona. A síntese de hormônios esteroides é predominantemente realizada pelas famílias de enzimas hidroxisteróide desidrogenase (HSD) e citocromo (CYP). Em doses aumentadas, o paracetamol alterou a expressão de vários genes envolvidos na síntese de hormônios na placenta, reduzindo a expressão gênica da CYP19A1 e aumentou a expressão da HSD17B1. Estes efeitos foram acompanhados por uma diminuição significativa, na secreção de estradiol. O estradiol desempenha um papel importante no desenvolvimento dos órgãos reprodutivos e do cérebro do feto em desenvolvimento. Seus efeitos no desenvolvimento do cérebro são geralmente permanentes e variam desde a masculinização das vias neurais, neurodesenvolvimento e resultados de saúde ao longo da vida, incluindo anormalidades na reprodução de tecidos como o cérebro

fetal. A interrupção do estrogênio durante o desenvolvimento fetal tem sido associada a distúrbios neurocognitivos, como transtorno do espectro autista e TDAH (ADDO et al., 2021).

Os estudos realizados trazem informações relevantes ao tema, mas suas limitações devem ser citadas, Liew et al. (2015) e Liew et al. (2016) dependem das entrevistas realizadas e por consequência da fidedignidade dos dados relatados pelas gestantes influenciando diretamente nos resultados dos estudos, por outro lado Ji et al. (2020) e Baker et al. (2021), encontram limitações com o tamanho e a composição da amostra podem ter introduzido viés de seleção ou limitado a generalização dos resultados para populações mais amplas, impactando a validade externa do estudo, assim como não foram exploradas as interações potenciais entre diferentes fatores de risco. Por se tratar de um tema delicado para a realização de estudos o uso de animais é uma forma de se avaliar os mecanismos do medicamento, porém as diferenças fisiológicas e variabilidades entre espécies podem ser vistas como fatores limitantes para o sucesso de tais estudos.

Holm et al. (2015), realizaram a exposição intrauterina de camundongos administrando anilina ou paracetamol por gavagem desde o 7º dia gestacional até o parto, conduzindo experimentos *ex vivo* com o íleo e o cólon para investigar os efeitos da exposição ao paracetamol na produção de hormônios esteroides. A exposição à anilina levou à rápida conversão em paracetamol, prejudicando o desenvolvimento reprodutivo masculino ao alterar os níveis de esteroides e encurtar a distância anogenital, um marcador dos níveis de andrógenos fetais. Os autores demonstram que machos adultos expostos ao paracetamol na idade fetal apresentaram alterações nos níveis hormonais, sugerindo comprometimento das vias de esteroidogênese. Além disso, os autores ressaltam que a alteração na produção dos hormônios esteroides na idade fetal, poderia estar associada a

um neurodesenvolvimento comprometido, influenciando em distúrbios neurocognitivos, como transtorno do espectro autista e TDAH.

A crescente evidência de estudos epidemiológicos e experimentais sugere que a exposição ao paracetamol durante a gestação pode ter consequências adversas para o neurodesenvolvimento fetal, incluindo um aumento no risco de TDAH, TEA e comprometimentos cognitivos. Os achados destacam a importância de maiores pesquisas sobre o assunto, uma vez que as evidências que se tem atualmente são inconclusivas quanto ao uso do paracetamol na gestação, sendo necessário compreender melhor os mecanismos subjacentes aos efeitos de neurodesenvolvimento (BÜHRER et al., 2021).

#### **4 CONCLUSÃO**

Os estudos analisados indicam que o uso do paracetamol durante a gestação está associado a um maior risco de distúrbios do neurodesenvolvimento, como o TDAH e TEA. Também foi observado que há comprovação da passagem placentária dos metabólitos do paracetamol, e consequente exposição fetal. Pesquisas experimentais têm sugerido que os metabólitos do paracetamol podem interferir com o sistema endócrino no feto, causando as alterações no neurodesenvolvimento. Entretanto, as limitações dos estudos clínicos específicos para gestantes são evidentes, portanto, são necessárias mais pesquisas sobre o tema, para comprovação de que o paracetamol possa causar os distúrbios do neurodesenvolvimento. Assim, o uso do paracetamol por gestantes deve ser cuidadosamente monitorado para evitar que esse fármaco cause efeitos adversos nos fetos em desenvolvimento, refletindo no crescimento e saúde do indivíduo.

## CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar

## REFERÊNCIAS

ADDO, K.A.; PALAKODETY, N.; FRY, R.C. Acetaminophen modulates the expression of steroidogenesis-associated genes and estradiol levels in human placental JEG-3 cells. **Toxicological Sciences**, v. 179, n. 1, p. 44-52, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa160>.

AHLQVIST, V. H; SJÖQVIST, H; DALMAN, C; KARLSSON, H; STEPHANSSON, O; JOHANSSON, S; MAGNUSSON, C; GARDNER, R. M; LEE, B. K. Acetaminophen Use During Pregnancy and Children's Risk of Autism, ADHD, and Intellectual Disability. **JAMA**, v. 331, n. 14, p. 1205-1214, 2024. DOI:10.1001/jama.2024.3172.

BAKER, B.H.; LUGO-CANDELAS, C.; WU, H.; LAUE, H.E.; BOIVIN, A.; GILLET, V.; AW, N.; RAHMAN, T.; LEPAGE, J.F.; WHITTINGSTALL, K.; BELLENGER, J.P.; POSNER, J.; TAKSER, L.; BACCARELLI, A.A. Association of prenatal acetaminophen exposure measured in meconium with risk of attention-deficit/hyperactivity disorder mediated by frontoparietal network brain connectivity. **JAMA pediatrics**, v. 174, n. 11, p. 1073-1081, 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.3080.

BANDOLI, G.; PALMSTEN, K.; CHAMBERS, C. Acetaminophen use in pregnancy: Examining prevalence, timing, and indication of use in a prospective birth cohort. **Paediatric and perinatal epidemiology**, v. 34, n. 3, p. 237-246, 2020. DOI: 10.1111/ppe.12595.

BAUER, A.Z.; KRIEBEL, D.; HERBERT, M.R.; BORNEHAG, C.G.; SWAN, S.H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review. **Hormones and behavior**, v. 101, p. 125-147, 2018. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2018.01.003.

BAUER, A.Z., SWAN, S.H., KRIEBEL, D. et al. Paracetamol use during pregnancy — a call for precautionary action. **Nature Reviews Endocrinology**, v.17, p. 757-766, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00553-7>

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 60, de 17 de dezembro de 2010. Estabelece frases de alerta para princípios ativos e excipientes em bulas e rotulagem de medicamentos. Brasília, Disponível em: [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: 20 abr. 2024

BÜHRER, C.; ENDESFELDER, S.; SCHEUER, T.; SCHMITZ, T. Paracetamol (acetaminophen) and the developing brain. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 20, p. 11156, 2021. DOI: 10.3390/ijms222011156.

CANSANÇÃO, J. C. B. F.; SILVA, L. F. R.; SOUTO, A. S.; REZENDE, M. B.; ALCÂNTARA, L. F. R.; CAIRES, L. T. V.; COSTA, I. G. O.; VILAR, L. M.; CARVALHO, B. L.; PEREZ, M. E. V. S.; COSTA, M. C. M. C.; CASTRO, S. C. F.; FARIAS, V. S.; BEZERRA, A. C. S.; SOUZA, A. L. M. S.; OLIVEIRA, J. B.; NETO, J. L. P. R. O uso do paracetamol na gestação associado ao risco de desenvolvimento do espectro autista em crianças: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 3, p. 12714-12727, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n3-335.

CASTRO, C.T. **Uso de paracetamol durante a gestação e desenvolvimento de defechos perinatais**. 2021. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva). Universidade Federal da Bahia. Vitória da Conquista.

CENDEJAS-HERNANDEZ, J.; SARAFIAN, J. T.; LAWTON, V. G.; PALKAR, A.; ANDERSON, L. G.; LARIVIÈRE, V.; PARKER, W. Paracetamol (acetaminophen) use in infants and children was never shown to be safe for neurodevelopment: a systematic review with citation tracking. **European Journal of Pediatrics**, v. 181, n. 5, p. 1835-1857, 2022. DOI: 10.1007/s00431-022-04407-w.

CONINGS, S.; TSEKE, F.; VAN DEN BROECK, A.; QI, B.; PAULUS, J.; AMANT, F.; ANNAERT, P.; VAN CALSTEREN, K. Transplacental transport of paracetamol and its phase II metabolites using the ex vivo placenta perfusion model. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 370, p. 14-23, 2019. DOI: 10.1016/j.taap.2019.03.004.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA-MG. **Nota técnica 014-22**: classificação de risco de utilização de medicamentos na gestação. 2022. Disponível em: [https://www.crfmg.org.br/site/uploads/areaTecnica/20220930\[123824\]Nota\\_Tecnica\\_014-22\\_Classificacao\\_de\\_risco\\_da\\_utilizacao\\_de\\_medicamentos\\_na\\_gestacao.pdf](https://www.crfmg.org.br/site/uploads/areaTecnica/20220930[123824]Nota_Tecnica_014-22_Classificacao_de_risco_da_utilizacao_de_medicamentos_na_gestacao.pdf). Acesso em: 22 ago. 2024.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products**: requirements for pregnancy and lactation labeling. 2014. Disponível em: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2014-12-04/pdf/2014-28241.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2024.

FREITAS, K. B.; SOUZA, A. H; FREITAS, L. M. Uso indiscriminado do paracetamol no Rio Grande do Sul: perfil de uma década. **Saúde e Desenvolvimento Humano**, v. 8, n. 2, p. 45-53, 2020. DOI: 10.18316/sdh.v8i2.6265.

GOLAN, D.E. **Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacologia**. 3<sup>a</sup> ed. Grupo GEN, 2014. *E-book*. ISBN 978-85-277-2600-9. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2600-9/>. Acesso em: 21 dez. 2023

GOU, X.; WANG, Y.; TANG, Y.; QU, Y.; TANG, J.; SHI, J.; XIAO, D.; MU, D. Association of maternal prenatal acetaminophen use with the risk of attention deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 53, n. 3, p. 195-206, 2019. DOI: 10.1177/0004867418823276.

HAAS, David M. et al. Prescription and other medication use in pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**, v. 131, n. 5, p. 789-798, 2018.

HAAS, D. M.; MARSH, D. J.; DANG, D. T.; PARKER, C. B.; WING, D. A.; SIMHAN, H. N.; GROBMAN, W. A.; MERCER, B. M.; SILVER, R. M.; HOFFMAN, M. K.; PARRY, S.; IAMS, J. D.; CARITIS, S. N.; WAPNER, R. J.; ESPLIN, M. S.; ELOVITZ, M. A.; PEACEMAN, A. M.; CHUNG, J.; SAADE, G. R.; REDDY, U. M. Aniline is rapidly converted into paracetamol impairing male reproductive development. **Toxicological Sciences**, v. 148, n. 1, p. 288-298, 2015. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002579.

JI, Y.; AZUINE, R. E.; ZHANG, Y.; HOU, W.; HONG, X.; WANG, G.; RILEY, A.; PEARSON, C.; ZUCKERMAN, B.; WANG, X. Association of cord plasma biomarkers of in utero acetaminophen exposure with risk of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in childhood. **JAMA psychiatry**, v. 77, n. 2, p. 180-189, 2020. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3259

KOEHN, L. M.; HUANG, Y.; HABGOOD, M. D.; KYSENIUS, K.; CROUCH, P. J.; DZIEGIELEWSKA, K. M.; SAUNDERS, N. R. Effects of paracetamol (acetaminophen) on gene expression and permeability properties of the rat placenta and fetal brain. **F1000Research**, v. 9, p.573, 2020. DOI: 10.12688/f1000research.24119.2.

LI, Y.; HONG, X.; LIANG, L.; WANG, X.; LADD-ACOSTA, C. Association between acetaminophen metabolites and CYP2E1 DNA methylation level in neonate cord blood in the Boston Birth Cohort. **Clinical Epigenetics**, v. 15, n. 1, p. 132, 2023. DOI: 10.1186/s13148-023-01551-4.

LIEW, Z.; RITZ, B.; REBORDOSA, C.; LEE, P. C.; OLSEN, J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. **JAMA pediatrics**, v. 168, n. 4, p. 313-320, 2014.

LIEW, Z.; RITZ, B.; VIRK, J.; OLSEN, J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: AD anish national birth cohort study. **Autism Research**, v. 9, n. 9, p. 951-958, 2015. DOI: 10.1002/aur.1591.

LIEW, Z.; RITZ, B.; VIRK, J.; ARAH, O.A.; OLSEN, J. Prenatal use of acetaminophen and child IQ: a Danish cohort study. **Epidemiology**, v. 27, n. 6, p. 912-918, 2016. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000540.

LUIZ, H.D.S.; GUIMARÃES, L.; BAIENSE, A.S.R. O uso indiscriminado do paracetamol. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 11, p. 2002-2017, 2023. DOI: 10.51891/rease.v9i11.12589.

LUPATTELLI, A.; SPIGSET, O.; TWIGG, M.J.; ZAGORODNIKOVA, K.; MÅRDBY, A.C.; MORETTI, M.E.; DROZD, M.; PANCHAUD, A.; HÄMEEN-ANTTILA, K.; RIEUTORD, A.; GJERGJA JURASKI, R.; ODALOVIC, M.; KENNEDY, D.; RUDOLF, G.; JUCH, H.; PASSIER, A.; BJÖRNSDÓTTIR, I.; NORDENG, H.

Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. **BMJ open**, v. 4, n. 2, p. e004365, 2014. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004365.

LUTZ, B.H. **Uso de Medicamentos durante a Gestação e Lactação na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015**. 2020. Tese (Doutorado em Epidemiologia). Universidade Federal de Pelotas. Pelotas.

MELO, A.J.M.; LEITE, J.L.; DE MORAIS BEZERRA, N.; DE ARAÚJO, P.F.; DE SOUSA, M.N.A. Acetaminofeno na gravidez e o risco de transtorno do espectro autista em crianças. **Journal of Medicine and Health Promotion**, v. 2, p. 481-492, 2017.

MOITA, S.M; MORAIS, Y.B; ARAGÃO, G.F. Mecanismo de toxicidade do acetaminofeno como indutor do transtorno do espectro autista: uma revisão narrativa. In: ARAGÃO, Gislei Frota (org.). **Transtorno do espectro autista: concepção atual e multidisciplinar na saúde**. 2. ed. Campina Grande: Amplla, 2022. Cap. 15. p. 202-217.

NITSCHKE, J.F.; PATIL, A.S.; LANGMAN, L.J.; PENN, H.J.; DERLETH, D.; WATSON, W.J.; BROST, B.C. Transplacental passage of acetaminophen in term pregnancy. **American journal of perinatology**, v. 34, n. 06, p. 541-543, 2017. DOI: 10.1055/s-0036-1593845

PAPASEIT, E.; GARCÍA-ALGAR, O.; FARRÉ, M.. Talidomida: una historia inacabada. **Anales de Pediatría (Barcelona)**, v. 78, n. 5, p. 283-328, 2013. DOI: 10.1016/j.anpedi.2012.11.022

RITTER, James M. *et al.* **Rang & Dale: farmacologia**. 9. ed. Rio de Janeiro: Gen, 2022. Tradução de: Rang & Dale: pharmacology

SILVA, Penildon. **Farmacologia**. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2020, p.441-453

VORSTENBOSCH, S.; TE WINKEL, B.; VAN GELDER, M. M. J.; KANT, A.; ROELEVELD, N.; VAN PUIJENBROEK, E. Aim and design of pregnant, the dutch pregnancy drug register. **Drug Safety**, v. 42, n. 1, p. 1-12, 2019.