



## USO DO PARACETAMOL DURANTE A GRAVIDEZ E O DESENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO INFANTIL

Glauber Pablo Soriano De Carvalho Filho<sup>1</sup>, Robson Salaroli<sup>2</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p4665-4676>

Artigo recebido em 11 de Setembro e publicado em 31 de Outubro

### RESUMO

O paracetamol é amplamente utilizado para tratar dor e febre e é considerado seguro para uso durante a gravidez. Contudo, pesquisas recentes apontam que a exposição pré-natal a este medicamento pode estar relacionada a mudanças no desenvolvimento neurológico infantil. Essas alterações incluem um risco aumentado para transtornos como TDAH (Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade) e TEA (Transtornos do Espectro Autista). Estudos epidemiológicos e experimentais sugerem que o uso do paracetamol durante a gravidez pode afetar fatores neurobiológicos, como a expressão do BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) e a regulação do sistema endocanabinoide. Pesquisas, como as de Liew et al. (2014) e Brandlistuen et al. (2013), indicam que o uso prolongado do paracetamol aumenta o risco de TDAH em crianças expostas ao medicamento. Modelos animais também reforçam a hipótese de que o paracetamol pode interferir na formação neural, afetando a cognição e o comportamento social. Apesar desses achados, as pesquisas apresentam limitações, incluindo o controle insuficiente de fatores de confusão e a dependência de relatos maternos, que podem ser tendenciosos. Além disso, as diferenças nas doses e períodos de uso dificultam a determinação de uma relação causal. Revisões sistemáticas mostram que, embora a associação seja significativa, o efeito é moderado, sugerindo que fatores genéticos e ambientais também desempenham papel relevante. Portanto, embora exista uma possível associação entre o uso de paracetamol na gestação e desfechos neurológicos adversos, a causalidade ainda não é clara. É recomendável cautela no uso deste medicamento durante a gravidez, empregando a menor dose possível e por tempo limitado, sempre com orientação médica. Estudos longitudinais de alta qualidade são necessários para compreender melhor esses riscos e orientar a prática clínica.

**Palavras-chave:** Paracetamol; desenvolvimento neurológico; gravidez; transtornos infantis.

## **USE OF PARACETAMOL DURING PREGNANCY AND CHILD NEUROLOGICAL DEVELOPMENT**

### **ABSTRACT**

Paracetamol is widely used to treat pain and fever and is considered safe for use during pregnancy. However, recent research suggests that prenatal exposure to this medication may be related to changes in children's neurological development. These changes include an increased risk for disorders like ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) and ASD (Autism Spectrum Disorders). Epidemiological and experimental studies suggest that the use of paracetamol during pregnancy may affect neurobiological factors, such as BDNF (brain-derived neurotrophic factor) expression and endocannabinoid system regulation. Research, such as that by Liew et al. (2014) and Brandlistuen et al. (2013), indicates that prolonged paracetamol use increases the risk of ADHD in exposed children. Animal models also support the hypothesis that paracetamol can interfere with neural formation, affecting cognition and social behavior. Despite these findings, the research has limitations, including insufficient control for confounding factors and reliance on maternal reports, which may be biased. Additionally, variations in dosages and usage periods make it difficult to establish a causal relationship. Systematic reviews show that while the association is significant, the effect is moderate, suggesting that genetic and environmental factors also play a significant role. Therefore, although there is a possible association between paracetamol use during pregnancy and adverse neurological outcomes, causality remains unclear. It is advisable to exercise caution with this medication during pregnancy, using the lowest effective dose for a limited time and always under medical guidance. High-quality longitudinal studies are necessary to better understand these risks and inform clinical practice.

**Keywords:** Paracetamol; neurological development; pregnancy; childhood disorders.

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup>Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Caratinga – UNEC. E-mail: glauberpscavl@gmail.com. <sup>2</sup>Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Caratinga – UNEC. E-mail: robsonsalaroli@hotmail.com.

**Autor correspondente:** Robson Salaroli [robsonsalaroli@hotmail.com](mailto:robsonsalaroli@hotmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## INTRODUÇÃO

O paracetamol, ou acetaminofeno, é amplamente utilizado para aliviar dores e reduzir a febre, sendo um dos medicamentos mais prescritos para gestantes devido ao seu perfil de segurança em comparação com outros analgésicos, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Por não possuir efeitos adversos conhecidos nos períodos de gestação e ser considerado seguro para o uso materno, o paracetamol é frequentemente escolhido como o medicamento de primeira linha para o alívio de sintomas comuns durante a gravidez, como dores de cabeça e lombalgias. No entanto, nos últimos anos, surgiram preocupações sobre os potenciais impactos desse uso durante a gestação, especialmente no que diz respeito ao desenvolvimento neurológico infantil.

Embora seja amplamente utilizado, estudos indicam que o paracetamol pode atravessar a barreira placentária, atingindo o feto em concentrações similares às encontradas na circulação materna e influenciando processos biológicos cruciais para o desenvolvimento fetal, como a neurogênese e a função dos sistemas endocanabinoides .

Estudos observacionais e revisões sistemáticas recentes identificaram uma possível associação entre o uso de paracetamol durante a gravidez e o aumento do risco de desenvolvimento de transtornos do neurodesenvolvimento, como Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e Transtornos do Espectro Autista (TEA). A pesquisa de Liew et al. (2014) destacou que crianças cujas mães fizeram uso de paracetamol durante a gestação apresentavam um risco significativamente maior de serem diagnosticadas com TDAH. Além disso, estudos como os de Caroline Tianeze de Castro (2021) sugerem que a exposição ao paracetamol no período gestacional pode estar relacionada a desfechos perinatais desfavoráveis, como parto prematuro e baixo peso ao nascer.

Desse modo, esses achados revelam a necessidade de uma análise criteriosa dos riscos potenciais do uso de paracetamol durante a gravidez, considerando os possíveis impactos a longo prazo sobre o desenvolvimento infantil. A prevalência do uso de paracetamol durante a gestação é alta, atingindo até 65% das gestantes em algumas regiões . Isso reflete a percepção generalizada de segurança do medicamento e sua

disponibilidade em diversas formas farmacêuticas, muitas vezes sem a necessidade de receita médica. A facilidade de acesso ao paracetamol contribui para uma alta taxa de automedicação entre gestantes, o que pode levar ao uso inadequado do medicamento e ao aumento da exposição fetal. Assim, é essencial compreender os mecanismos pelos quais o paracetamol poderia influenciar o desenvolvimento neurológico do feto, de modo a orientar melhor as práticas clínicas e o uso consciente do medicamento por gestantes.

Outrossim, estudos com modelos animais têm oferecido pistas sobre os possíveis mecanismos biológicos que poderiam explicar a relação entre o uso de paracetamol e os efeitos no desenvolvimento neurológico infantil. Pesquisas sugerem que o paracetamol pode interferir na expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), um importante mediador da neurogênese e da plasticidade sináptica. Alterações nesse fator podem influenciar a formação e a organização dos circuitos neurais, afetando o desenvolvimento cognitivo e comportamental da criança. Além disso, há indícios de que o paracetamol poderia interagir com o sistema endocanabinoide, essencial para a regulação do desenvolvimento cerebral durante a gestação. Modificações nesse sistema de sinalização podem impactar o desenvolvimento de comportamentos sociais e emocionais, potencialmente aumentando o risco de condições como TEA.

Contudo, as limitações metodológicas dos estudos disponíveis dificultam a determinação de uma relação causal definitiva entre o uso de paracetamol e os desfechos neurológicos observados. Muitas das pesquisas dependem de dados autorrelatados sobre o uso de medicamentos durante a gestação, o que pode introduzir vieses de memória. Além disso, é complexo controlar variáveis de confusão, como infecções maternas e outras condições médicas que poderiam influenciar tanto a necessidade de uso do paracetamol quanto o desenvolvimento neurológico da criança.

O estudo de Castro (2021), por exemplo, sublinha a importância de se considerar variáveis socioeconômicas e clínicas no momento da análise dos efeitos do paracetamol sobre os desfechos perinatais, como parto prematuro e baixo peso ao nascer, ressaltando a necessidade de um controle rigoroso em estudos futuros para melhor compreensão dessa relação.

Diante dessa complexidade, o presente trabalho visa revisar as evidências científicas sobre a relação entre o uso de paracetamol durante a gravidez e os efeitos no desenvolvimento neurológico infantil, oferecendo uma análise crítica de estudos epidemiológicos e experimentais. Além disso, busca-se compreender os mecanismos biológicos propostos que possam explicar tais associações e discutir as implicações desses achados para a prática clínica. A discussão desses aspectos é relevante não apenas para orientar profissionais de saúde e gestantes, mas também para embasar futuras pesquisas que possam esclarecer os riscos envolvidos e contribuir para a promoção do uso racional do paracetamol durante a gravidez, protegendo tanto a saúde materna quanto o desenvolvimento saudável do feto.

## **METODOLOGIA**

A metodologia adotada nesta revisão de literatura compreende a análise de estudos publicados entre 2013 e 2023, selecionados a partir das bases de dados SCIELO, PubMed, LILACS e Web of Science. Foram incluídos artigos que tratam do uso de paracetamol durante a gravidez e seus efeitos sobre o desenvolvimento neurológico infantil, assim como revisões sistemáticas e metanálises que investigam desfechos perinatais como parto prematuro e baixo peso ao nascer.

Estudos como a revisão sistemática realizada por Castro (2021), que seguiu rigorosamente o protocolo MOOSE e foi registrada no PROSPERO, serviram como referência central para a análise .

Foram aplicados critérios de inclusão e exclusão rigorosos, considerando apenas estudos que forneceram dados específicos sobre a exposição ao paracetamol e que apresentaram delineamentos metodológicos robustos, como coortes prospectivas e revisões com controle de vieses. A análise qualitativa e quantitativa dos estudos buscou identificar padrões de risco e as variáveis de controle que impactam a associação entre o uso de paracetamol e os desfechos de neurodesenvolvimento em crianças. Foram também consideradas as classificações de risco da Food and Drug Administration (FDA) para medicamentos durante a gravidez .

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O uso de medicamentos durante a gravidez é uma prática comum e necessária em muitos casos, sendo o paracetamol amplamente recomendado para o alívio de dores e febre. Classificado como um analgésico e antipirético seguro pela FDA para gestantes, o paracetamol é utilizado em todo o mundo, especialmente por mulheres grávidas, devido ao seu perfil relativamente favorável em comparação com outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), que estão associados a riscos mais elevados de complicações. Contudo, apesar dessa percepção de segurança, estudos recentes indicam que o uso prolongado de paracetamol durante a gestação pode estar relacionado a efeitos adversos no desenvolvimento fetal, particularmente no desenvolvimento neurológico infantil.

Pesquisas epidemiológicas e experimentais têm investigado os potenciais impactos do paracetamol no desenvolvimento neurológico do feto, levantando questões importantes sobre a sua segurança em longo prazo. Liew et al. (2014), em um estudo abrangente com mais de 60 mil crianças, apontaram um aumento significativo no risco de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) entre aquelas expostas ao paracetamol durante a gravidez. Esse estudo controlou fatores como histórico de infecções maternas e uso de outros medicamentos, buscando minimizar a influência de variáveis de confusão. No entanto, a dependência de autorrelatos maternos sobre o uso do medicamento limitou a acurácia dos dados, destacando um desafio metodológico comum nas pesquisas sobre o tema.

Outro estudo relevante foi conduzido por Brandlistuen et al. (2013), que utilizou uma abordagem metodológica diferente, adotando um modelo de controle de irmãos. Esse tipo de estudo é particularmente útil para isolar os efeitos do paracetamol ao controlar fatores genéticos e ambientais que poderiam influenciar o desenvolvimento da criança. Os resultados mostraram uma associação entre o uso prolongado de paracetamol e problemas comportamentais em crianças, sugerindo que o medicamento pode ter um impacto direto no desenvolvimento cerebral durante a gestação. Essa pesquisa reforça a hipótese de que a exposição prolongada ao paracetamol pode interferir em processos cruciais do desenvolvimento neurológico.

Além dos estudos epidemiológicos, os modelos animais têm fornecido evidências importantes sobre os possíveis mecanismos biológicos por trás dos efeitos do paracetamol no desenvolvimento cerebral. Viberg et al. (2014) demonstraram, em estudos com camundongos, que a exposição a doses terapêuticas de paracetamol durante o desenvolvimento resultou em alterações comportamentais e cognitivas na fase adulta. Esses resultados sugerem que o paracetamol pode interferir em processos essenciais, como a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a regulação dos sistemas endocanabinoides. Tais sistemas são críticos para a formação de sinapses e a plasticidade neural, fundamentais para o desenvolvimento cognitivo normal. Embora esses resultados tenham sido obtidos em animais, eles levantam a possibilidade de que mecanismos semelhantes possam ocorrer em fetos humanos, o que justifica a preocupação crescente com o uso do paracetamol durante a gestação.

Outro mecanismo potencialmente implicado nos efeitos adversos do paracetamol envolve a interferência na produção de prostaglandinas, substâncias que desempenham um papel fundamental na resposta inflamatória e no desenvolvimento neurológico. Durante a gravidez, as prostaglandinas são essenciais para a manutenção do ambiente uterino e para o desenvolvimento do sistema nervoso do feto. O paracetamol, ao inibir a síntese de prostaglandinas, pode afetar adversamente esses processos, especialmente em períodos críticos de desenvolvimento, como o segundo e o terceiro trimestres da gestação. Isso pode explicar, em parte, a associação observada em vários estudos entre o uso de paracetamol e o risco aumentado de transtornos neurológicos, como o TDAH e o Transtorno do Espectro Autista (TEA).

No entanto, apesar dessas evidências preocupantes, os efeitos do paracetamol não são universalmente negativos. Castro (2021), em uma revisão sistemática e metanálise sobre o uso de paracetamol durante a gestação, explorou sua relação com desfechos perinatais, como parto prematuro e baixo peso ao nascer. Embora tenha sido identificado um risco aumentado de parto prematuro em algumas populações, a revisão também encontrou evidências de que o uso de paracetamol estava associado a uma redução no risco de baixo peso ao nascer em certos contextos. No entanto, esses resultados foram inconsistentes entre diferentes populações e países, o que sugere que fatores como a dosagem, a frequência de uso e comorbidades maternas podem desempenhar um papel importante nos desfechos observados.



Por exemplo, em coortes brasileiras, foi observada uma prevalência maior de partos prematuros entre gestantes que utilizaram paracetamol, sugerindo a necessidade de um controle mais rigoroso sobre o uso desse medicamento durante a gestação. Esses achados ressaltam a importância de se considerar o contexto local e as características específicas das populações ao avaliar os riscos e benefícios do uso do paracetamol durante a gravidez.

Contudo, a interpretação dos resultados de muitos desses estudos enfrenta desafios metodológicos importantes. A dificuldade em determinar com precisão a dose de paracetamol utilizada, a frequência de uso e o momento exato da exposição ao longo da gestação são limitações comuns que podem introduzir vieses nos resultados. Além disso, a maioria dos estudos epidemiológicos depende de autorrelatos maternos, o que pode introduzir um viés de memória e comprometer a validade dos dados. A variabilidade nos critérios de inclusão e nas populações estudadas também torna difícil a generalização dos achados.

Apesar dessas limitações, as evidências disponíveis até o momento são suficientes para justificar uma abordagem cautelosa em relação ao uso de paracetamol durante a gestação. Muitos especialistas recomendam que o uso do medicamento seja limitado a casos em que não há alternativas seguras e que se utilize a menor dose eficaz possível, especialmente durante o segundo e o terceiro trimestres, períodos críticos para o desenvolvimento neurológico do feto. Essa abordagem de precaução é respaldada pela falta de consenso definitivo sobre a magnitude dos riscos associados ao uso prolongado do paracetamol e pela necessidade de mais pesquisas para esclarecer os mecanismos subjacentes a esses efeitos adversos.

Além disso, é importante considerar que o paracetamol pode, em alguns casos, desempenhar um papel benéfico ao reduzir a febre materna, que por si só pode ser prejudicial para o feto. Febres prolongadas durante a gestação estão associadas a um aumento no risco de defeitos do tubo neural e outras complicações graves, o que justifica o uso controlado do paracetamol para tratar febre em gestantes. A revisão de Fell et al. (2015) demonstrou que o controle da febre durante a gravidez é crucial para minimizar esses riscos, e o paracetamol, quando utilizado adequadamente, pode ser uma ferramenta importante para esse fim.



Dessa forma, embora o paracetamol seja amplamente considerado seguro para uso durante a gestação em doses terapêuticas e por curtos períodos, as evidências emergentes sugerem que a exposição prolongada e em altas doses pode estar associada a riscos significativos para o desenvolvimento neurológico do feto, além de aumentar o risco de complicações perinatais, como parto prematuro. Dessa forma, é essencial que os profissionais de saúde adotem uma abordagem criteriosa ao prescrever ou recomendar o uso de paracetamol para gestantes, equilibrando os riscos potenciais com os benefícios do tratamento sintomático. A orientação para que o medicamento seja utilizado apenas quando estritamente necessário, em doses mínimas eficazes e sob supervisão médica, parece ser uma medida prudente até que mais evidências estejam disponíveis para esclarecer os riscos envolvidos.

## REFERÊNCIAS

ANDRADE, C. Acetaminophen use in pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2016.

BAKER, B. H., Gupta, A. K., Shalabi, D. A., & Oskouian, R. J. Paracetamol exposure in utero and child neurodevelopmental outcomes: A literature review. *Neurosurgical Review*, 2020, 43(3), 827-835. <https://doi.org/10.1007/s10143-019-01177-w>.

BAUER, A. Z. et al. Paracetamol use during pregnancy: A precautionary approach. *Nature Reviews Endocrinology*, 2021.

BRANDLISTUEN, R. E. et al. Prenatal paracetamol exposure and neurodevelopmental outcomes: A sibling-controlled cohort study. *International Journal of Epidemiology*, 2013.

CASTRO, C. T. de. Paracetamol use during pregnancy and perinatal outcomes. Master's Dissertation, Universidade Federal da Bahia, 2021.

FAYS, L. et al. Paracetamol use during pregnancy and neurological development in children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2015.

FELL, D. B., Dodds, L., King, W. D., & Armson, B. A. Maternal flu vaccination and



reduced fever illness in newborns: Cohort study. *Vaccine*, 2015, 33(28), 3269-3275. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.05.053>.

GALATO, D. et al. Medication use profile among postpartum women in a Brazilian hospital. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, 2015.

LIEW, Z. et al. Acetaminophen during pregnancy, behavioral outcomes, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatrics*, 2014.

MOSHA, D. et al. Medication exposure in pregnancy: Pilot pharmacovigilance using demographic and health surveillance data. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2014.

REBORDOSA, C., Kogevinas, M., Sorensen, H. T., & Olsen, J. Prenatal paracetamol exposure and wheezing/asthma risk in children: Birth cohort study. *International Journal of Epidemiology*, 2009, 38(3), 619-627. <https://doi.org/10.1093/ije/dyn357>.

THOMPSON, J. M., Waldie, K. E., Wall, C., Murphy, R., & Mitchell, E. A. Acetaminophen use in pregnancy and ADHD symptoms in children at ages 7 and 11. *Pediatrics*, 2016, 138(5), e20154681. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4681>.

VIBERG, H., Eriksson, P., Gordh, T., & Fredriksson, A. Neonatal paracetamol effects on cognitive function and analgesic/anxiolytic response in adult male mice. *Toxicological Sciences*, 2014, 138(1), 139-147. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft314>.