Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.13, 2023
ISSN 2178-6925

TOXICOLOGIA DO PARACETAMOL PARA GESTANTES

TOXICOLOGY OF PARACETAMOL FOR PREGNANT WOMEN

SANDRIELY DA SILVA LUNA

Graduanda em farmácia**,** Centro Universitário Unifavip Wyden

Caruaru-PE, Brasil.

E-mail: lunasandriely@gmail.com

CRISTIANE GOMES LIMA

Docente e Orientadora, Centro Universitário Unifavip Wyden

Caruaru-PE, Brasil.

E-mail: crislimah@hotmail.com

Resumo

O estudo investigou a relação entre o uso de paracetamol durante a gestação e potenciais impactos como autismo e disfunções imunológicas na criança. Evidências apontam uma correlação entre a exposição pré-natal ao paracetamol e aumento do risco de autismo e distúrbios neuropsiquiátricos. Além disso, há sugestões de influência negativa do paracetamol no sistema imunológico infantil. A pesquisa foi conduzida usando fontes da SCIELO e LILACS com recorte temporal entre 2013 e 2023. A complexidade dessas relações ressalta a necessidade de precaução no uso do paracetamol durante a gravidez, enfatizando a importância de pesquisas contínuas para esclarecer os riscos e fornecer orientações claras a gestantes e profissionais de saúde. Esse estudo oferece uma abordagem objetiva sobre as consequências do uso inadequado do paracetamol durante a gestação, promovendo conscientização e cuidado no uso do medicamento, com preferência por alternativas e redução da exposição sempre que possível.

Palavras-chave: Paracetamol, autismo, gestação, acetaminofeno

Abstract

The study investigated the relationship between the use of paracetamol during pregnancy and potential impacts such as autism and immunological dysfunctions in the child. Evidence suggests a correlation between prenatal exposure to paracetamol and an increased risk of autism and neuropsychiatric disorders. Additionally, there are indications of a negative influence of paracetamol on the child's immune system. The research was conducted using sources from SCIELO and LILACS with a temporal scope between 2013 and 2023. The complexity of these relationships underscores the need for caution in paracetamol use during pregnancy, emphasizing the importance of ongoing research to clarify risks and provide clear guidance to pregnant individuals and healthcare professionals. This study offers an objective approach to the consequences of inappropriate paracetamol use during pregnancy, promoting awareness and careful medication use, with a preference for alternatives and minimizing exposure whenever possible.

Keywords:. Paracetamol, autism, pregnancy, acetaminophen

1. Introdução

O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno, é um dos medicamentos mais comuns utilizados para o alívio de dor e redução de febre. Ele foi introduzido no mercado farmacêutico na década de 1950 e desde então se tornou amplamente utilizado em todo o mundo. No Brasil, a Lei dos Medicamentos Isentos de Prescrição (MIPS) foi criada em 2003 e regulamentada em 2004 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) por meio da Resolução RDC nº 138/2003.

O paracetamol é um medicamento que em alta dosagem podem se tornar hepatotóxico ou em pessoas que apresentam problemas no fígado, que é o órgão responsável por metabolizar o medicamento. Em doses excessivas, pode sobrecarrega-lo. Isso pode levar à lesão hepática, e em casos graves, à falência hepática, que pode ser fatal (Freitas; 2017).

No entanto, há preocupações crescentes sobre o uso de paracetamol durante a gravidez e os possíveis riscos para o feto em desenvolvimento. Durante a gravidez, a placenta é responsável por transferir nutrientes, oxigênio e medicamentos da mãe para o feto. Embora o paracetamol seja um medicamento amplamente utilizado, estudos mostram que ele pode afetar negativamente o desenvolvimento fetal, levando a problemas de saúde a curto e longo prazo. A exposição prolongada ou excessiva ao paracetamol pode ser prejudicial para a saúde do feto em desenvolvimento (Castro; 2021).

O uso durante a gravidez pode aumentar o risco de doenças respiratórias, como asma, em crianças. Pode levando a um aumento da produção de peróxido de hidrogênio, que pode causar danos às células do trato respiratório, ele pode interfere também com a produção de prostaglandinas, que são substâncias que regulam a inflamação e a resposta imunológica a produção de prostaglandinas é importante para o desenvolvimento do sistema imunológico e para a proteção contra a asma (Araújo et al; 2013).

Alguns estudos afirmam que o uso excessivo ou prolongado pode afetar a saúde reprodutiva, tanto em homens como em mulheres. Em homens, Estudos têm sugerido que o uso prolongado de paracetamol pode reduzir a produção de testosterona e afetar a qualidade do esperma, o que pode levar à infertilidade

masculina e afetar a função hepática, o que pode levar à diminuição da produção de hormônios sexuais afetando a saúde reprodutiva. Em mulheres, o paracetamol também pode afetar a saúde reprodutiva. Estudos em animais têm sugerido que o paracetamol pode afetar o desenvolvimento do feto feminino, incluindo a função dos ovários paracetamol durante a gravidez tem sido associado a um risco aumentado de aborto espontâneo, parto prematuro e baixo peso ao nascer. O paracetamol também pode afetar a função hepática em mulheres e interferir na produção de hormônios sexuais, o que pode afetar a fertilidade (Holm et al; 2016).

Além disso, a exposição ao paracetamol durante a gravidez pode aumentar o risco de problemas de desenvolvimento neurológico, incluindo transtornos do espectro do autismo (TEA). para a possível associação entre o uso de paracetamol durante a gravidez e o risco de TEA é que o paracetamol pode afetar o desenvolvimento do cérebro fetal. O paracetamol é metabolizado no fígado e, em grandes doses, pode produzir um metabólito tóxico chamado N-acetilbenzoquinona imina (NAPQI), que pode danificar as células do fígado e levar a dano no DNA. Estudos sugerem que o NAPQI pode atravessar a barreira placentária e afetar o desenvolvimento do cérebro fetal, levando a um risco aumentado de TEA (Melo et al;2017).

Considerando a importancia dos efeitos adversos do paracetamol, este trabalho teve por objetivo, revisar os estudos disponíveis sobre a toxicologia do paracetamol durante a gravidez e seus possíveis riscos para o feto em desenvolvimento.

1.1 Objetivos Gerais

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura bibliográfica sobre os efeitos adversos do paracetamol para gestantes os possíveis riscos para o feto. Foram considerados critérios de inclusão os artigos das bases de estudo LILACS e SCIELO que forneciam informações específicas e abrangentes sobre o tema, contribuindo para a compreensão e aprofundamento do assunto em análise. O período analisado compreendeu os anos de 2013 a 2023, permitindo uma análise ampla e atualizada dos estudos disponíveis na literatura científica foram critérios de exclusão artigos que não tinha conteúdo concreto sobre evidências

proposta para esse tema e artigos com mais de 10 anos, assim permitimos um assunto mais atual e com informações importantes.

2. Revisão da Literatura

Autor	Título	Objetivo	Principais Desfechos
ANDRADE C. (2016)	Use of acetaminophen (paracetamol) during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring.	Descrever a exposição ao paracetamol durante a gravidez e como isso pode influenciar as respostas inflamatórias, bem como os mecanismos do sistema imunológico que podem aumentar a susceptibilidade ao estresse oxidativo.	Dois estudos baseados em observações de grupos populacionais indicaram que as tendências na utilização de paracetamol estão relacionadas às tendências na ocorrência do autismo; um desses estudos focou especialmente no uso de paracetamol durante a gravidez.
VAN DEN DRIESCHE et al., (2015)	Prolonged exposure to acetaminophen reduces testosterone production by the human fetal testis in a xenograft model	Investigar a ligação do prolongado de paracetamol durante a gravidez ao aumento do risco de criptorquidim em crianças do sexo masculino.	O estudo indicou que a exposição de tecido testicular fetal humano transplantado a um regime terapêutico de paracetamol, semelhante ao utilizado em humanos, por uma semana, levou a uma diminuição na produção de testosterona. No entanto, quando o paracetamol foi administrado por um curto período (um dia), não houve supressão prolongada da produção de testosterona.
BECKER, K.G; SCHULTZ, ST (2010)	Similarities in features of autism and asthma and a possible link to acetaminophen use.	Comparar os aspectos relacionados ao sistema imunológico e genético e explorar como o uso de acetaminofeno está ligado à asma, considerando a	O uso de paracetamol no final da gravidez e no primeiro ano de vida pode aumentar o risco de asma e alergias na infância, possivelmente devido aos efeitos do paracetamol no

		possibilidade de uma conexão entre o acetaminofeno e anormalidades no sistema imunológico que podem estar relacionadas ao autismo.	sistema imunológico.
BAUER et al., (2021)	Paracetamol use during pregnancy — a call for precautionary action	Correlacionar o uso do paracetamol conforme as instruções com os estudos experimentais e epidemiológicos que indicam que a exposição ao paracetamol durante a gravidez pode afetar o desenvolvimento do feto, potencialmente aumentando o risco de distúrbios neurológicos, reprodutivos e urogenitais.	Recomenda-se ações preventivas, como pesquisas direcionadas e conscientização de profissionais de saúde e gestantes, em relação ao uso de paracetamol (APAP) durante a gravidez. Embora o APAP seja importante, a sugestão é que gestantes evitem seu uso, a menos que seja essencial, consultem um profissional de saúde se tiverem dúvidas e utilizem a menor dose eficaz pelo menor tempo possível. O foco está na busca de alternativas e na redução da exposição durante a gravidez.
FREITAS et al., (2017)	Medicamentos isentos de prescrição: perfil de consumo e os riscos tóxicos do paracetamo	Este trabalho teve por objetivo identificar, dentre os Medicamentos Isentos de Prescrição ou de venda livre (MIPs), os mais vendidos e causadores de intoxicações, destacando o risco tóxico do paracetamol isoladamente ou em associação com outros fármacos.	Em virtude do risco tóxico do paracetamol, isoladamente ou em associação, há que se promover o acompanhamento farmacêutico a fim de minimizar a automedicação e o consumo em excesso deste medicamento tão amplamente utilizado, levando-se em consideração os fatores que promovem aumento

			da hepatotoxicidade decorrente de sua utilização, como o uso crônico de álcool, o tabagismo, a interação com outros fármacos, a dengue e a utilização do paracetamol em associação com outros fármacos.
AVELLA-GARCIA (2016)	Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms	Analisar se a exposição pré-natal ao acetaminofeno está relacionada de forma negativa com os resultados do desenvolvimento neurológico em crianças de 1 e 5 anos de idade.	No total, 43% das crianças avaliadas aos 1 ano e 41% das crianças avaliadas aos 5 anos estavam incluídas no estudo. Mais de 40% das mães relataram ter usado paracetamol durante a gravidez. As crianças expostas ao paracetamol tiveram maior probabilidade de mostrar sintomas acentuados de hiperatividade e impulsividade, além de apresentarem um desempenho neurológico inferior.atenção.
SORDILLO et al., (2015)	Exposição pré-natal e infantil ao acetaminofeno e ibuprofeno e o risco de sibilos e asma em crianças.	Examinar se o consumo de acetaminofeno e ibuprofeno durante a gravidez e no primeiro ano de vida de uma criança está ligado a problemas respiratórios, como asma, tanto antes como depois de levar em consideração o impacto das infecções respiratórias iniciais na	O modelo inicial indicou um maior risco de asma na infância relacionado ao uso de acetaminofeno e ibuprofeno. No entanto, quando consideramos o efeito das infecções respiratórias, o impacto do acetaminofeno foi reduzido. Além disso, o uso de acetaminofeno durante a gravidez mostrou associação com um aumento no risco de asma no início

		vida da criança.	da infância, mas não durante a fase intermediária da infância.
LIPIEC et al., (2018)	Associação entre uso de paracetamol e risco de asma, rinite e eczema na população polonesa.	Analisar e descrever a relação entre o uso de paracetamol e a ocorrência de asma, rinite alérgica e sintomas de eczema atópico na população da Polônia.	Foi observada uma conexão significativa e proporcional à quantidade de paracetamol usado com um aumento no risco de manifestar sintomas de asma em todas as faixas etárias examinadas.
CANNELL (2014)	Paracetamol, oxidative stress, vitamin D and autism spectrum disorders	Registrar o efeito danoso da exposição ao paracetamol durante a gravidez no desenvolvimento neurológico da criança, possivelmente devido ao estresse oxidativo.	O paracetamol pode estar ligado ao Transtorno do Espectro Autista (ASD), e se o mecanismo for o estresse oxidativo, a capacidade antioxidante da mãe e da criança pode ser fundamental. Vários fatores, como infecções, toxinas, febre e inflamação, que aumentam o estresse oxidativo, estão relacionados ao ASD. O paracetamol pode ser um dos fatores de estresse oxidativo que contribuem para o ASD em mulheres grávidas e crianças com predisposição.
FAYS et al., (2015)	Use of paracetamol during pregnancy and child neurological development.	Investigar a potencial relação entre a exposição pré-natal ao paracetamol e o desenvolvimento de Transtorno de Déficit de Atenção e	Estudos em animais indicam que doses terapêuticas de paracetamol durante o desenvolvimento precoce podem afetar cognição e comportamento. No

		Hiperatividade (TDAH) ou Transtorno Hipercinético.	entanto, a tradução desses resultados para o risco em seres humanos que usam paracetamol na gravidez é incerta, devido a evidências em animais adultos, e conclusões firmes ainda não podem ser tiradas.
LO et al., (2016)	Risco de exacerbação da asma na infância associado a fármacos anti-inflamatórios não esteróides.	Avaliar a relação entre o uso de aspirina e medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e o risco de exacerbação da asma em crianças asmáticas.	A taxa de exacerbação da asma foi mais elevada no grupo do índice em comparação com o grupo de referência, o que levou a hospitalizações. O uso a curto prazo de aspirina, ibuprofeno e diclofenaco provavelmente apresentou uma correlação com a exacerbação da asma.
BAUER et al., (2018)	Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review.	Buscar mais provas para investigar a possibilidade de que o uso de paracetamol durante a gravidez ou nos primeiros anos de vida possa ser um fator de risco para o Transtorno do Espectro Autista (ASD).	Foi observada uma correlação entre o consumo médio de paracetamol pré-natal de um país e a prevalência de autismo/ASD. Antes do uso generalizado de paracetamol para a circuncisão (nascidos antes de 1995), a relação média entre prevalência de autismo/ASD entre homens e mulheres era de 3,9 para 1. Após 1995, essa relação aumentou para 5,6 para 1.

MELO et al., (2017)	Acetaminofeno na gravidez e o risco de transtorno do espectro autista em crianças.	Examinar a utilização de paracetamol durante a gestação e sua possível associação com o surgimento de Transtorno do Espectro Autista (TEA) na criança.	Foram identificadas categorias que ajudam a explicar a ligação entre o paracetamol e o Transtorno do Espectro Autista (TEA), incluindo estresse oxidativo, sistema endocanabinóide, hiperatividade, maior incidência em indivíduos do sexo masculino e disfunções imunológicas. A análise dessas categorias sustenta a conexão entre o uso de paracetamol e o autismo.

Os estudos presentes nos artigos escolhidos abordam como o acetaminofeno pode afetar o desenvolvimento do sistema neural e apresentam hipóteses sobre sua relação com distúrbios. Quando ocorre toxicidade, isso pode levar a mudanças no sistema imunológico. (BECKER, 2010).

Ao examinar o uso inadequado ou o excesso deste medicamento em estudo, pode resultar em problemas na função das mitocôndrias, o que, por sua vez, provoca um aumento no estresse oxidativo nas mitocôndrias, agravando ainda mais seu mau funcionamento. Em algumas situações, isso pode levar a alterações na permeabilidade das membranas das mitocôndrias, eventualmente causando o colapso completo delas (FREITAS, 2017).

Segundo alguns escritores, o estresse oxidativo, quando ocorre, pode ter um impacto direto no sistema endócrino, potencialmente afetando as funções dos testículos. Isso pode aumentar as probabilidades de impactos no desenvolvimento em indivíduos do sexo masculino e também pode influenciar o desenvolvimento cerebral de forma adequada. Essas observações foram feitas por Andrade (2016).

A descoberta de que o paracetamol afeta mais o sexo masculino surgiu a partir de estudos em camundongos, onde os machos mostraram maior toxicidade quando expostos à mesma dose do medicamento. Isso sugere que o cérebro masculino pode ser mais suscetível a fatores estressores durante as fases iniciais da vida, possivelmente contribuindo para a explicação de por que diversos

distúrbios neuropsiquiátricos na infância são mais prevalentes em meninos (ALVELLA- GARCIA et al, 2016).

Conforme apontado por Lipiec et al. (2018) seu estudo demonstrou que o uso frequente de paracetamol em crianças com asma brônquica está associado a um risco variável, dependendo da quantidade usada, de desenvolver sintomas de asma e, posteriormente, de desenvolver doenças alérgicas na pele e rinite, também de acordo com a pesquisa mencionada, foi observado que o uso frequente de paracetamol em crianças, principalmente com uma ingestão considerável, está associado a um aumento no risco de desenvolver sintomas de asma, como sibilos, em todas as faixas etárias estudadas.

A correlação mais forte entre asma, sintomas e o uso frequente de paracetamol (pelo menos uma vez por mês) foi encontrada em crianças. Além disso, um estudo de liderado por Sordillo et al. (2015) revelou que a ingestão de paracetamol estava ligada à ocorrência recorrente de sibilância, sendo que o acetaminofeno também estava associado à sensibilização a alérgenos.

O estudo de LO et al. (2016) oferece evidências de que o uso de doses terapêuticas de paracetamol durante o desenvolvimento inicial pode ter impacto na cognição e no comportamento. No entanto, a aplicação direta desses resultados aos riscos em seres humanos que utilizam paracetamol durante a gravidez permanece incerta. Isso ocorre devido à existência de evidências provenientes de estudos em animais adultos e à falta de conclusões definitivas nesse momento. Essa incerteza destaca a complexidade de traduzir descobertas de estudos em animais para seres humanos, especialmente quando se trata de exposição a substâncias durante a gravidez. Portanto, é essencial continuar a pesquisa para esclarecer completamente os riscos potenciais associados ao uso de paracetamol durante a gestação e fornecer orientações claras para mulheres grávidas e profissionais de saúde.

3. Considerações Finais

Os estudos analisados destacam preocupações significativas sobre o uso de paracetamol durante a gravidez e seus potenciais impactos no desenvolvimento neurológico e imunológico das crianças. As evidências sugerem correlações entre a exposição pré-natal ao paracetamol e riscos como autismo, distúrbios neuropsiquiátricos, asma e alterações no sistema endócrino.

A discussão enfatiza a complexidade dessas relações, incluindo possíveis mecanismos como estresse oxidativo, influência no sistema endócrino, efeito diferenciado entre os sexos, especialmente no desenvolvimento cerebral masculino. Além disso, destaca-se a importância de pesquisas contínuas para esclarecer completamente esses riscos e fornecer orientações precisas para gestantes e profissionais de saúde.

Dessa forma, a necessidade de precaução no uso de paracetamol durante a gravidez é ressaltada, com ênfase na busca por alternativas e na redução da exposição sempre que possível. Recomenda-se a conscientização de profissionais de saúde e gestantes, promovendo uma abordagem cuidadosa e informada diante do uso desse medicamento, ponderando os potenciais benefícios e riscos.

Referências

BRANDLISTUEN, Ragnhild Eek et al. *Paracetamol use in pregnancy and child outcomes: analysis of observational studies.* 2013.

KRISTENSEN, DM et al. *Paracetamol use in pregnancy: effects on fetal germ cell development.* 2016.

NOURJAH, P. et al. *Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis.* 2015.

EMAUS, MJ et al. *Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a review.* 2019.

ANDRADE, Chittaranjan. Use of acetaminophen (paracetamol) during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 77, n. 2, p. 329, 2016.

AVELLA-GARCIA, Claudia B. et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *International Journal of Epidemiology*, v. 45, n. 6, p. 1987-1996, 2016.

BAUER, A.Z. et al. Paracetamol use during pregnancy — a call for precautionary action. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 17, p. 757–766, 2021. DOI: 10.1038/s41574-021-00553-7.

BAUER, Ann Z et al. 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.

BECKER, Kevin G.; SCHULTZ, Stephen T. Similarities in features of autism and asthma and a possible link to acetaminophen use. *Medical Hypotheses*, v. 74, n. 1, p. 7-11, 2010.

CANNELL, JJ. Paracetamol, oxidative stress, vitamin D and autism spectrum disorders. *International Journal of Epidemiology*, v. 43, n. 3, p. 974-975, 2014. DOI: 10.1093/ije/dyu004.

FAYS, L. et al. Use of paracetamol during pregnancy and child neurological development. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 57, n. 8, p. 718-724, 2015. DOI: 10.1111/dmcn.12745.

FREITAS, Jhonattas Alexandre Barbosa et al. Medicamentos isentos de prescrição: perfil de

consumo e os riscos tóxicos do paracetamol. *Revinter*, v. 10, n. 3, p. 134-154, 2017.

LIPIEC, et al. The association between paracetamol use and the risk of asthma, rhinitis and eczema in the Polish population. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, v. 25, n. 3,

LO, P. et al. Risk of childhood asthma exacerbation associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Medicine*, v. 95, n. 41, 2016. Disponível em: \<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5072955/>.

MELO, A. J. M. et al. 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.

SORDILLO, et al. Prenatal and Infant Exposure to Acetaminophen and Ibuprofen and the Risk for Wheeze and Asthma in Children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 2, n. 135, p. 441-448, 2015. Disponível em: \<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091674914012779>.

VAN DEN, D. et al. Prolonged exposure to acetaminophen reduces testosterone production by the human fetal testis in a xenograft model. *Science Translational Medicine*, v. 7, n. 288, 2015. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa4097.

HOLM, Jacob Bak, et al. A exposição intrauterina ao paracetamol e à anilina prejudica o desenvolvimento reprodutivo feminino, reduzindo as reservas foliculares e a fertilidade. *Ciências Toxicológicas*, v. 150, n. 1, 2016, p. 178-188.

SILVA, Mariana de Souza. Associação entre paracetamol e asma na infância: uma revisão de literatura. 2022.

CASTRO, Caroline Tianeze de. Uso de paracetamol durante a gestação e desenvolvimento de desfechos perinatais. 2021.

VIEIRA, Ariane Lombarde; FRANÇA, Gustavo Galvão. As consequências no consumo indiscriminado do paracetamol e orientação farmacêutica à promoção ao uso racional. *Revista Acadêmica Oswaldo Cruz*, São Paulo, v. 6, n. 6, p. 1-12, 2015.

ARAÚJO, Cristina Abreu de. Efeitos dos pré-tratamentos com paracetamol e ibuprofeno na fertilidade. 2019. Tese de Doutorado, Brasil