

EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO PARACETAMOL E NEURODESENVOLVIMENTO INFANTIL: REVISÃO NARRATIVA CRÍTICA

PRENATAL EXPOSURE TO PARACETAMOL AND CHILD
NEURODEVELOPMENT: A CRITICAL NARRATIVE REVIEW

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 18/10/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/792265862](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/792265862)

Alanna Elda Costa Amorim¹

Nayralline Carreiro Lima Araújo²

Jonas Rodrigues Sanches³

Ivana Leticia Santos Souza⁴

Carlos Andres Pereira Carmona⁵

Nathalee Liberal Xavier Carmona⁶

RESUMO

O paracetamol é amplamente utilizado para o tratamento da dor e da febre durante a gestação, embora sua possível associação com alterações do neurodesenvolvimento infantil permaneça em discussão. Este estudo analisa criticamente as evidências sobre a exposição pré-natal ao paracetamol e os desfechos do neurodesenvolvimento infantil, considerando limitações metodológicas e mecanismos biológicos propostos. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com buscas no PubMed/MEDLINE, SciELO e Google Acadêmico, contemplando estudos observacionais, experimentais e revisões da literatura. A síntese identifica associações entre exposição pré-natal e sintomas ou diagnósticos de transtorno do espectro autista e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em parte dos estudos observacionais. Entretanto, essas associações não persistem em determinadas análises com controle entre irmãos, sugerindo a influência de fatores familiares compartilhados. As hipóteses mecanísticas incluem estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e alterações na sinalização endocanabinoide, sustentadas predominantemente por evidências experimentais, cuja extrapolação para a exposição gestacional humana requer cautela. A heterogeneidade na mensuração da exposição e dos desfechos, o confundimento por indicação e as diferenças no controle de fatores familiares limitam a interpretação causal. Conclui-se que a literatura examinada não permite estabelecer relação causal entre exposição pré-natal ao paracetamol e transtornos do neurodesenvolvimento. Seu uso deve ser clinicamente indicado e orientado por profissional de saúde, considerando os benefícios terapêuticos e as incertezas existentes.

Palavras-chave: Paracetamol; Gravidez; Transtornos do neurodesenvolvimento.

ABSTRACT

Paracetamol is widely used to treat pain and fever during pregnancy, although its potential association with childhood neurodevelopmental outcomes remains debated. This study critically examines the evidence on prenatal paracetamol exposure and childhood neurodevelopmental outcomes, considering methodological limitations and proposed biological mechanisms. A narrative literature review was conducted through searches of PubMed/MEDLINE, SciELO, and Google Scholar, encompassing observational and experimental studies and literature reviews. The synthesis identifies associations between prenatal exposure and symptoms or diagnoses of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in some observational studies. However, these associations do not persist in certain sibling-controlled analyses, suggesting the influence of shared familial factors. Proposed mechanisms include oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and alterations in endocannabinoid signaling, supported predominantly by experimental evidence whose extrapolation to human gestational exposure requires caution. Heterogeneity in exposure and outcome measurement, confounding by indication, and differences in the control of familial factors limit causal interpretation. The reviewed literature does not establish a causal relationship between prenatal paracetamol exposure and neurodevelopmental disorders. Its use should be clinically indicated and guided by a healthcare professional, considering therapeutic benefits and remaining uncertainties.

Keywords: Paracetamol; Pregnancy; Neurodevelopmental disorders.

1. INTRODUÇÃO

O paracetamol, ou acetaminofeno, é um dos fármacos mais utilizados mundialmente, por conta das suas propriedades analgésicas e antipiréticas. Esse fármaco é amplamente utilizado para o tratamento da dor e da febre durante a gestação. Seu emprego permanece respaldado por recomendações obstétricas, que orientam a utilização quando clinicamente indicada, considerando os benefícios terapêuticos e as condições individuais da gestante (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2025).

Estudos observacionais investigaram associações entre a exposição pré-natal ao paracetamol e desfechos do neurodesenvolvimento infantil, especialmente sintomas ou diagnósticos de transtorno do espectro autista (TEA) e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Uma análise de seis coortes europeias identificou maiores odds de sintomas dessas condições entre crianças expostas durante a gestação, sem estabelecer uma relação causal (Alemany et al., 2021). Esses achados motivaram investigações sobre a duração e o momento da exposição, além de hipóteses mecanísticas. Estudos experimentais, como o de Philippot et al. (2022), observaram alterações comportamentais e respostas relacionadas ao estresse oxidativo após exposição neonatal em camundongos. Contudo, diferenças entre espécies, períodos de desenvolvimento e condições de exposição limitam a extrapolação desses resultados para o uso materno durante a gravidez.

Embora o paracetamol apresente perfil de segurança favorável quando utilizado nas doses recomendadas, a superdosagem pode causar lesão hepática grave e insuficiência hepática aguda, não sendo adequado estender sua segurança terapêutica às exposições supratrapêuticas (Chiew; Buckley, 2021). Sua hepatotoxicidade

envolve a formação do metabólito reativo N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), produzido por enzimas do citocromo P450 e normalmente detoxificado pela glutathione. Na superdosagem, a formação excessiva desse metabólito pode comprometer as reservas hepáticas de glutathione e favorecer sua ligação covalente a proteínas, especialmente mitocondriais, desencadeando estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e necrose hepatocelular (Jaeschke; Ramachandran, 2024). Esses mecanismos, bem caracterizados na toxicidade hepática, devem ser distinguidos das hipóteses sobre possíveis efeitos da exposição pré-natal no neurodesenvolvimento: sua descrição não constitui, isoladamente, evidência de lesão cerebral fetal após o uso materno em doses terapêuticas.

A interpretação das associações epidemiológicas depende do controle de fatores relacionados tanto ao consumo do medicamento quanto aos desfechos infantis. Febre, infecções, dor e características de saúde materna podem contribuir para confundimento por indicação, enquanto fatores familiares compartilhados podem influenciar as estimativas. Na coorte sueca de Ahlqvist et al. (2024), as pequenas associações observadas nos modelos populacionais não persistiram nas comparações entre irmãos. Esses resultados ressaltam a importância do delineamento e do controle de confundidores, embora permaneçam limitações na mensuração da dose, da duração e do momento de uso. Adicionalmente, diferenças entre avaliações de sintomas e diagnósticos clínicos dificultam a comparação direta dos estudos.

Diante de uma literatura composta por delineamentos heterogêneos, a contribuição de uma revisão narrativa deve ultrapassar a descrição de resultados positivos ou negativos e examinar sua consistência, suas limitações e sua aplicabilidade

clínica. Uma síntese publicada em 2026 não identificou evidência de aumento clinicamente importante de TEA, TDAH ou deficiência intelectual nas condições avaliadas, reforçando a necessidade de atualizar e contextualizar a discussão (D'Antonio et al., 2026). Assim, esta revisão tem como objetivo analisar criticamente as evidências sobre a associação entre exposição pré-natal ao paracetamol e desfechos do neurodesenvolvimento infantil, considerando o controle de confundidores, a mensuração da exposição e dos desfechos e os mecanismos biológicos propostos.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre a exposição pré-natal ao paracetamol e suas possíveis associações com desfechos do neurodesenvolvimento infantil. A abordagem foi adotada para integrar evidências epidemiológicas e experimentais, discutir mecanismos biológicos propostos e examinar limitações metodológicas relevantes à interpretação dos achados.

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases PubMed/MEDLINE e SciELO, com busca complementar no Google Acadêmico. Foram empregados descritores e termos relacionados ao paracetamol, à gestação e ao neurodesenvolvimento, em português e inglês, incluindo “paracetamol”, “*acetaminophen*”, “*pregnancy*”, “*neurodevelopment*”, “*autism spectrum disorder*” e “*attention deficit hyperactivity disorder*”. Os termos foram combinados mediante operadores booleanos AND e OR, conforme os recursos de cada plataforma.

Critérios de Inclusão: artigos científicos, revisões sistemáticas e metanálises publicadas nos últimos 10 anos, nos idiomas português

e inglês, disponíveis na íntegra e que abordem a temática proposta, especificamente no que se refere ao uso de paracetamol em gestantes e sua relação com o neurodesenvolvimento fetal. Foram aceitos estudos clínicos, epidemiológicos e experimentais, desde que apresentassem relevância para a discussão do trabalho.

Crítérios de Exclusão: trabalhos duplicados, resumos expandidos, trabalhos de conclusão de curso, monografias, dissertações, teses, editoriais, cartas ao editor e estudos que embora mencionassem o paracetamol, não representou relação direta com a segurança gestacional ou do neurodesenvolvimento. Selecionar estudos pertinentes à pergunta da revisão.

A seleção da literatura considerou a pertinência ao objetivo da revisão, mediante leitura dos títulos, resumos e, posteriormente, dos textos completos. Foram examinadas publicações em português e inglês que abordassem a exposição gestacional ao paracetamol e os desfechos do neurodesenvolvimento na infância, bem como estudos experimentais pertinentes aos mecanismos biológicos propostos. Estudos observacionais, revisões sistemáticas e metanálises foram utilizados para discutir as associações epidemiológicas; estudos experimentais e revisões mecanísticas subsidiaram a análise da plausibilidade biológica. Publicações sobre orientação profissional e uso de medicamentos na gestação foram consideradas como fontes complementares de contextualização, sem serem tratadas como evidência direta de efeitos sobre o neurodesenvolvimento.

As informações foram organizadas em quadro descritivo, contemplando autoria, ano de publicação, delineamento, população ou modelo experimental, características da exposição, desfechos e

principais resultados. A síntese foi conduzida de forma qualitativa e temática, distinguindo achados em humanos, resultados experimentais e hipóteses mecanísticas. A apreciação crítica considerou as diferenças na mensuração da exposição e dos desfechos, o controle de fatores de confusão, a duração do acompanhamento e os limites de extrapolação entre modelos experimentais e exposição gestacional humana.

Por seu caráter narrativo, a revisão não pretendeu identificar exhaustivamente todas as publicações disponíveis nem produzir estimativas quantitativas combinadas. A interpretação dos resultados considerou as limitações da seleção bibliográfica e a heterogeneidade dos estudos, evitando atribuir causalidade às associações observacionais.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

O Quadro 1 apresenta uma síntese dos estudos centrais à discussão sobre a exposição pré-natal ao paracetamol e os desfechos do neurodesenvolvimento infantil, incluindo evidências experimentais pertinentes aos mecanismos biológicos propostos. São descritos o delineamento, a população ou o modelo investigado, as características da exposição, os desfechos avaliados, os principais resultados e as limitações relevantes à inferência causal. Essa organização permite comparar as evidências e contextualizar as divergências entre os achados, sem pressupor recuperação exaustiva da literatura.

Autor/Ano	Delineamento e população	Exposição e desfechos	Principais Resultados	Limitações e contribuição para a
-----------	--------------------------	-----------------------	-----------------------	----------------------------------

				inferência causal
Kwok <i>et al.</i> , 2022	Umbrella review (revisão de revisões sistemáticas e metanálises). Cinco revisões sistemáticas e metanálises englobando mais de 220.000 pares mãe-filho	Uso pré-natal de analgésicos, principalmente acetaminofeno	Todos os estudos revisados encontraram associação significativa entre uso materno de acetaminofeno e aumento de risco de TDAH (RR entre 1,08 e 1,34). Alguns indicaram relação dose-dependente e influência do momento da exposição (início vs fim da gestação). Heterogeneidade atribuída a diferenças em dosagem e tempo de uso. Autores recomendam minimizar o uso gestacional.	Associação observacional, não demonstra causalidade.
Jones III <i>et al.</i> , 2024	Revisão teórica e analítica (com base em múltiplas linhas de evidência).	Exposição a acetaminofeno em bebês, crianças e gestantes	Em uma população virtual de 120.000 indivíduos, cuja construção pressupôs que	Afirma causalidade, mas sem base experimental direta em humanos;

	Compilação de evidências em humanos, animais e dados temporais	50% dos casos simulados de TEA decorreriam da interação entre paracetamol e cofatores de suscetibilidade, os autores observaram que o ajuste desses cofatores em modelos de Cox reduziu ou anulou a associação estimada com o medicamento. A subnotificação simulada da exposição também reduziu as estimativas de risco. Os resultados ilustram a dependência das estimativas em relação às premissas do modelo, sem demonstrar causalidade em populações humanas.	altamente controverso.
--	---	--	-------------------------------

Philippot <i>et al.</i> , 2022	Estudo experimental em modelo animal. Camundongos neonatos (dia pós-natal 10), grupos controle e tratados	Administração de 30 + 30 mg/kg de paracetamol, 4h de intervalo	Camundongos expostos apresentaram alterações comportamentais persistentes (menor exploração, déficits de memória e aprendizagem no teste do labirinto aquático de Morris) e alterações no padrão de habituação. Também observaram aumento de marcadores de estresse oxidativo. Não houve diferenças na sinaptofisina nas regiões avaliadas. Conclusão: mesmo doses terapêuticas podem gerar efeitos neurotóxicos duradouros.	Sim, causal em modelo animal (evidência experimental).
Ahlqvist <i>et al.</i> , 2024	Coorte nacional com análise entre irmãos.	Exposição a acetaminofeno durante a gestação (dados de	Nos modelos sem controle entre irmãos, a exposição pré-natal ao	Não identificou associação nas análises entre

	2.480.797 crianças suecas nascidas entre 1995– 2019	prontuários e prescrições)	paracetamol apresentou associações de pequena magnitude com TEA (HR=1,05; IC95%: 1,02– 1,08), TDAH (HR=1,07; IC95%: 1,05– 1,10) e deficiência intelectual (HR=1,05; IC95%: 1,00– 1,10). Essas associações não persistiram nas comparações entre irmãos: TEA (HR=0,98; IC95%: 0,93– 1,04), TDAH (HR=0,98; IC95%: 0,94– 1,02) e deficiência intelectual (HR=1,01; IC95%: 0,92– 1,10). Não foi identificado padrão de dose-resposta nessas análises, sugerindo influência de confundiment o familiar nas	irmãos, sugerindo confundime nto familiar nas associações populacionai s.
--	--	----------------------------------	---	--

			associações populacionais.	
Gustavson et al. (2021)	Estudo com 26.613 crianças de 12.902 famílias participantes do estudo prospectivo norueguês de coorte de mães, pais e filhos	Uso de acetaminofeno (paracetamol) durante a gestação.	O uso por 29 dias ou mais apresentou associação com TDAH na análise convencional — HR ajustada de 2,02 (IC95%: 1,17–3,25). Entretanto, a comparação entre irmãos apresentou estimativa próxima de 1 e intervalo amplo: HR 1,06 (IC95%: 0,51–2,05). Os resultados sugerem participação de fatores familiares no vínculo observado, embora a imprecisão limite as conclusões	
Bérard <i>et al.</i> , 2025	Revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais (coortes e caso-controle)	Uso de acetaminofeno (paracetamol) durante a gestação; variáveis: tempo de uso,	O uso de acetaminofeno durante a gravidez foi associado a um pequeno aumento no risco de TDAH (OR = 1,17;	Não há evidência causal definitiva, associação observada é fraca e possivelmente

	16 estudos incluídos, totalizando mais de 2,6 milhões de participantes (gestantes e filhos)	trimestre, frequência e dose (quando disponível)	IC95% = 1,08–1,27). Não houve associação significativa com autismo (OR = 1,10; IC95% = 0,98–1,24) ou outros transtornos do neurodesenvolvimento. A análise de sensibilidade mostrou que o risco observado pode ser parcialmente explicado por confundidores não mensurados (<i>E-value</i> = 1,61).	influenciada por viés de confusão e classificação incorreta da exposição.
Damkier <i>et al.</i> , 2025	Revisão crítica e perspectiva clínica Revisão de 9 estudos originais e 3 metanálises	Uso de acetaminofeno durante a gravidez	Identificou que estudos com controle por fatores familiares e genéticos reduzem ou anulam a associação entre acetaminofeno e TEA e TDAH. Muitos estudos positivos sofrem de viés de confusão e seleção.	Não estabelece causalidade e destaca limitações das associações observacionais.

			Conclusão: não há evidência clínica robusta de que o uso gestacional cause neurodesordens. Recomenda cautela, mas não mudanças nas diretrizes atuais.	
Alemany <i>et al.</i> , 2021	Meta-análise (6 coortes europeias) com 73.881 pares mãe-filho	Exposição pré-natal e pós-natal ao paracetamol	Exposição pré-natal associada a maior risco de sintomas de autismo (OR=1,19) e TDAH (OR=1,21); exposição pós-natal sem associação. Efeito mais evidente em meninos.	Associação consistente, mas não causal (possíveis confundidores).
Prada <i>et al.</i> , 2025	Revisão sistemática com metodologia a Navigation Guide 46 estudos observacionais (humanos)	Uso pré-natal de paracetamol e desfechos de TDAH, TEA e outros transtornos do neurodesenvolvimento	27 estudos com associação positiva; 9 nula; 4 negativa. Evidência robusta de associação consistente entre exposição e	Evidência consistente com causalidade, segundo critérios de triangulação.

			Transtornos do neurodesenvolvimento, como TEA e TDAH	
Cramer, 2024	Carta crítica / análise de coorte sueca (Ahlqvist <i>et al.</i> , 2024) Registro de nascimentos (Suécia, 1995–2019)	Uso de paracetamol durante a gestação	Critica subnotificação da exposição e uso de controle entre irmãos. Sugere precaução, sem excluir possível risco.	Não demonstra causalidade, mas indica hipótese plausível.
Thapa <i>et al.</i> , 2024	Estudo transversal (survey). 120 dispensadores de medicamentos (Nepal)	Nível de conhecimento sobre segurança de medicamentos durante a gestação	55,8% reconhecem paracetamol como seguro, mas há incertezas sobre aspirina e ibuprofeno. Conhecimento limitado sobre fármacos teratogênicos e suplementos. Associação significativa entre formação em saúde e maior conhecimento ($p<0,05$).	Não avalia causalidade clínica, apenas percepção/conhecimento.
Khan <i>et al.</i> , 2022	Revisão sistemática.	Uso pré e/ou pós-natal de	A maioria dos estudos indica associação	Apresenta associação, porém com

	19 estudos observacionais (coorte, caso-controle, transversais)	paracetamol e autismo	positiva entre exposição precoce ao paracetamol e maior risco de TEA. Alguns estudos apontam associação dose-dependente. Mecanismos propostos: estresse oxidativo, depleção de glutatona, e interferência neuroendócrina.	limitação causal.
Ji <i>et al.</i> , 2020	Coorte prospectiva. 996 pares mãe-filho (Boston Birth Cohort, EUA)	Níveis de metabólitos de paracetamol no cordão umbilical e risco de TDAH e TEA	Exposição fetal medida por biomarcadores esteve associada a maior risco de TDAH (OR até 2,86) e TEA (OR até 3,62), com relação dose-resposta. Resultados mantiveram-se após ajuste para fatores confundidores.	Evidência forte de associação, com sugestão de causalidade biológica, mas ainda sem confirmação definitiva.
D'Antonio <i>et. al</i> , 2026	Revisão sistemática e meta-análise. 43	Exposição pré-natal ao paracetamol	Incluiu 43 estudos na revisão sistemática e	As evidências atuais não indicam um

	estudos na revisão sistemática e 17 estudos na meta-análise.		17 na metanálise. Nas comparações entre irmãos, não identificou associação entre exposição pré-natal ao paracetamol e TEA (OR=0,98; IC95%: 0,93–1,03), TDAH (OR=0,95; IC95%: 0,86–1,05) ou deficiência intelectual (OR=0,93; IC95%: 0,69–1,24). Os resultados permaneceram sem associação nas análises restritas a estudos com baixo risco de viés e seguimento superior a cinco anos.	aumento clinicamente significativo na probabilidade de transtorno do espectro autista, TDAH ou deficiência intelectual em filhos de gestantes que utilizam paracetamol conforme as instruções, corroborando as recomendações existentes sobre sua segurança.
Gram et al. (2026)	Coorte populacional baseada em registros nacionais de saúde da	A dispensação de pelo menos uma prescrição de paracetamol	Na comparação entre crianças expostas e não expostas, não foram identificadas	A dispensação de prescrições não confirma o consumo

	Dinamarca, incluindo crianças nascidas vivas de gestações únicas entre outubro de 2014 e dezembro de 2021 e suas respectivas mães.	durante a gestação. Diagnósticos clínicos de transtorno do espectro autista (TEA) e transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) na primeira infância, com acompanhamento até os 6 anos.	associações estatisticamente significativas com TEA (RR ajustado: 1,15; IC95%: 0,96–1,39) ou TDAH (1,09; IC95%: 0,85–1,40). Utilizando como comparador o uso materno antes, mas não durante a gestação, as estimativas foram de 1,01 para ambos os desfechos: TEA (IC95%: 0,76–1,32) e TDAH (IC95%: 0,67–1,53).	efetivo nem caracteriza integralmente a exposição
--	--	--	---	---

Quadro 1. Quadro de estudos selecionados para leitura na íntegra. Os trabalhos foram divididos segundo autor/ano, tipo de estudo, amostra e/ou populações, intervenção/variável, principais resultados detalhados e causalidade/correlação. Fonte: Autora, 2026.

3.1. Evidências Epidemiológicas Sobre Exposição Pré-Natal e Neurodesenvolvimento Infantil

A literatura examinada apresenta resultados divergentes quanto à associação entre exposição pré-natal ao paracetamol e desfechos do neurodesenvolvimento infantil. Essas diferenças devem ser interpretadas considerando o delineamento, a mensuração da

exposição, os instrumentos utilizados para avaliar os desfechos e o controle de fatores de confusão. A identificação de associações em estudos observacionais constitui um sinal para investigação, mas não demonstra, isoladamente, que o medicamento seja responsável pelo desenvolvimento das condições avaliadas.

Na análise de seis coortes europeias, envolvendo 73.881 pares mãe-filho, Alemany et al. (2021) encontraram associação entre exposição pré-natal ao paracetamol e maiores odds de sintomas de transtorno do espectro autista (TEA) e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). A interpretação requer distinguir sintomas identificados por questionários de diagnósticos clínicos. Além disso, aumentos relativos das odds não correspondem diretamente a aumentos equivalentes da probabilidade absoluta de apresentar uma condição. Embora tenham sido realizados ajustes para características maternas e infantis, a natureza observacional mantém a possibilidade de confundimento residual.

Uma abordagem diferente foi empregada por Ji et al. (2020), que avaliaram metabólitos do paracetamol no plasma do cordão umbilical de 996 crianças. Em comparação ao primeiro tercil da medida de exposição, o terceiro apresentou maiores odds de diagnóstico de TDAH (OR=2,86; IC95%: 1,77–4,67) e TEA (OR=3,62; IC95%: 1,62–8,60). A mensuração por biomarcadores reduz a dependência exclusiva do relato materno, mas não caracteriza integralmente a dose, a duração e o momento do uso ao longo da gestação. Consequentemente, a associação com concentrações medidas ao nascimento não deve ser interpretada como demonstração de um efeito causal da exposição cumulativa gestacional.

Na revisão sistemática e metanálise de Bérard et al. (2025), observou-se associação discreta com TDAH (OR=1,17; IC95%: 1,08–1,27), enquanto não foi identificada associação estatisticamente significativa com TEA quando considerados diagnósticos médicos (OR=1,10; IC95%: 0,98–1,24). Os autores reconheceram que fatores não mensurados e erros de classificação poderiam influenciar os resultados. Assim, a significância estatística encontrada para TDAH não elimina explicações alternativas nem estabelece relevância clínica por si só.

3.2. Confundimento por Indicação e Estudos com Comparação Entre Irmãos

O confundimento por indicação constitui uma questão central nessa literatura. Condições que motivam o consumo de paracetamol, como febre, infecções, cefaleia e dor, podem estar relacionadas a características maternas que também influenciam os desfechos infantis. Comparar gestantes usuárias e não usuárias sem caracterizar adequadamente essas condições pode atribuir ao medicamento uma associação decorrente, ao menos parcialmente, da doença subjacente ou de outros fatores.

Ahlqvist et al. (2024) investigaram 2.480.797 crianças em uma coorte sueca. Nos modelos populacionais, observaram associações de pequena magnitude com TEA, TDAH e deficiência intelectual. Entretanto, essas associações não persistiram nas análises entre irmãos: os hazard ratios foram 0,98 para TEA (IC95%: 0,93–1,04), 0,98 para TDAH (IC95%: 0,94–1,02) e 1,01 para deficiência intelectual (IC95%: 0,92–1,10). Também não foi identificado padrão de dose-resposta nessas análises. Esses achados sugerem participação de

fatores familiares compartilhados nas associações observadas nos modelos convencionais.

O estudo de Gustavson et al. (2021) contribui para a interpretação das associações entre exposição pré-natal ao paracetamol e TDAH. Embora o uso por 29 dias ou mais tenha sido associado ao desfecho na análise convencional (HR ajustada: 2,02; IC95%: 1,17–3,25), essa associação se atenuou na comparação entre irmãos (HR: 1,06; IC95%: 0,51–2,05). Esse resultado sugere que fatores familiares compartilhados podem explicar, ao menos parcialmente, a associação observada. Entretanto, a amplitude do intervalo de confiança indica imprecisão e impede interpretar a ausência de significância estatística como demonstração de ausência de efeito. Assim, uma associação com maior duração da exposição, isoladamente, não estabelece causalidade.

Gram et al. (2026) acrescentam evidências sobre a influência do confundimento na associação entre exposição pré-natal ao paracetamol e alterações do neurodesenvolvimento. Na coorte dinamarquesa, a dispensação de paracetamol durante a gestação não apresentou associação estatisticamente significativa com TEA ou TDAH diagnosticados até os 6 anos. Ao utilizar como comparador o uso materno antes, mas não durante a gravidez, as estimativas se aproximaram da unidade, sugerindo participação de condições maternas subjacentes nas associações observadas. As análises com exposição paterna como controle negativo também apontaram possível confundimento familiar. Entretanto, a mensuração por prescrições dispensadas e o acompanhamento restrito à primeira infância limitam a interpretação, sobretudo quanto ao consumo efetivo e aos diagnósticos posteriores.

A comparação entre irmãos melhora o controle de características familiares, mas não elimina todas as fontes de viés. Condições maternas específicas de cada gestação podem diferir, e registros de dispensação ou relatos de consumo não reproduzem necessariamente a exposição real. Por isso, resultados nulos devem ser interpretados dentro das condições investigadas, sem serem convertidos em afirmações de segurança absoluta.

D'Antonio et al. (2026) incluíram 43 estudos na revisão sistemática e 17 na metanálise. Nas análises de comparação entre irmãos, não identificaram associação com TEA (OR=0,98; IC95%: 0,93–1,03), TDAH (OR=0,95; IC95%: 0,86–1,05) ou deficiência intelectual (OR=0,93; IC95%: 0,69–1,24). A ausência de associação também foi observada nas análises restritas a estudos com baixo risco de viés e maior acompanhamento. Esses resultados reforçam a importância da qualidade metodológica na interpretação da literatura. Entretanto, a insuficiência de dados estratificados limita conclusões sobre doses, frequência e períodos específicos de exposição.

3.3. Mecanismos Biológicos Propostos e Limites da Evidência Experimental

Estudos experimentais contribuem para investigar a plausibilidade biológica, mas seus resultados devem ser apresentados separadamente das evidências clínicas. O desenvolvimento cerebral, a farmacocinética e as condições de administração variam entre espécies, dificultando a transposição direta de resultados animais para a exposição gestacional humana.

Philippot et al. (2022) administraram paracetamol a camundongos no décimo dia pós-natal e identificaram alterações

comportamentais posteriores, além de aumento transitório da razão de transcrição Nrf2/Keap1 no hipocampo, compatível com resposta relacionada ao estresse oxidativo. Entretanto, não encontraram diferenças nos níveis de sinaptofisina nas regiões hipocampais avaliadas. Não foram observadas diferenças nos níveis de sinaptofisina nas regiões hipocampais avaliadas, limitando a atribuição das alterações comportamentais a modificações nesse marcador sináptico.

A formação de N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), a depleção de glutathione e a disfunção mitocondrial são mecanismos bem caracterizados na hepatotoxicidade por superdosagem de paracetamol (Jaeschke; Ramachandran, 2024). Contudo, o reconhecimento desses mecanismos no fígado não demonstra sua ocorrência no cérebro fetal após exposição materna terapêutica. Para sustentar essa extrapolação, seriam necessárias evidências sobre concentrações alcançadas, metabolismo local, resposta celular e correspondência entre exposição e desfecho.

Dessa maneira, mecanismos propostos devem ser tratados como hipóteses explicativas, cuja contribuição depende de confirmação nas condições relevantes à gestação humana. A convergência entre achados experimentais e epidemiológicos pode orientar pesquisas, mas não substitui o controle de confundidores nem comprova uma relação causal.

3.4. Implicações Clínicas e Limitações da Revisão

A interpretação clínica deve considerar conjuntamente a evidência disponível e os benefícios do tratamento da dor e da febre. O *American College of Obstetricians and Gynecologists* (2025)

mantém o paracetamol como analgésico e antipirético de escolha durante a gestação quando clinicamente indicado. Essa recomendação não significa ausência de qualquer risco, mas expressa uma avaliação dos benefícios e das alternativas disponíveis. A orientação profissional deve contemplar a indicação, o tempo de utilização e o uso concomitante de outros produtos que contenham paracetamol.

O farmacêutico pode contribuir mediante revisão dos medicamentos utilizados, identificação de duplicidade terapêutica e orientação sobre o uso adequado. Na comunicação com gestantes, é necessário diferenciar associações em investigação de efeitos adversos comprovados, evitando atribuir responsabilidade individual pelo desenvolvimento de TEA ou TDAH a partir de evidências observacionais.

Esta revisão apresenta limitações inerentes à seleção narrativa da literatura, que não assegura recuperação exhaustiva dos estudos e pode estar sujeita a viés de seleção. A inclusão de diferentes delineamentos amplia a discussão, mas exige distinguir dados originais de interpretações secundárias. Além disso, revisões podem compartilhar estudos primários; portanto, sua quantidade não representa necessariamente confirmação independente dos achados.

Em conjunto, a literatura examinada não estabelece relação causal entre exposição pré-natal ao paracetamol e os transtornos avaliados. Persistem questões sobre a caracterização da exposição e determinados padrões de utilização, que demandam estudos com melhor mensuração de dose e duração, controle de condições maternas e acompanhamento adequado dos desfechos infantis.

Diante do exposto, percebe-se que o uso do paracetamol durante a gestação continua sendo um tema de ampla discussão e extrema importância para a saúde pública. Embora esse fármaco seja considerado uma das opções mais seguras para o alívio da dor e da febre em gestantes, as evidências mais recentes apontam para a necessidade de uma reavaliação crítica de sua segurança, especialmente durante os períodos mais sensíveis do desenvolvimento fetal. Os resultados de diferentes estudos demonstram que a exposição ao paracetamol pode estar associada a alterações no neurodesenvolvimento, sugerindo possíveis riscos aumentados ao TEA.

Apesar dessas observações, os dados ainda são inconclusivos. Parte das divergências entre os estudos pode ser explicada por fatores como diferenças metodológicas, variações na dose e no tempo de exposição, além de características genéticas e ambientais que influenciam o metabolismo do medicamento. Modelos com controle entre irmãos, por exemplo, demonstraram que a associação entre o uso de paracetamol e os transtornos de neurodesenvolvimento pode não ser causal, mas sim reflexo de fatores familiares compartilhados. Isso evidencia que, embora existam indícios biológicos plausíveis, como estresse oxidativo e disfunção neuroendócrina, a relação direta entre o uso do medicamento e essas condições ainda não pode ser totalmente confirmada.

Dessa forma, é possível concluir que o tema requer uma abordagem cautelosa. O paracetamol continua sendo uma opção terapêutica relevante na gestação, mas deve ser usado apenas quando necessário e com orientação profissional. Ao mesmo tempo, torna-se essencial o investimento em pesquisas longitudinais, com maior controle de variáveis e diversidade populacional, a fim de esclarecer

os reais impactos da exposição fetal ao medicamento. O debate reforça a importância da prudência clínica e da busca por evidências que garantam a segurança materno-infantil, destacando o papel do farmacêutico na orientação e no uso racional do medicamento.

4. CONCLUSÃO

Diante do exposto, o uso do paracetamol durante a gestação permanece um tema relevante para a saúde materno-infantil. A análise da literatura examinada não permite estabelecer relação causal entre a exposição pré-natal ao medicamento e os transtornos do neurodesenvolvimento infantil. Parte das divergências entre os estudos pode ser explicada por diferenças metodológicas, limitações na mensuração da dose e do tempo de exposição e pelo controle de fatores maternos e familiares. A seleção narrativa da literatura também limita a abrangência desta revisão, devendo ser considerada na interpretação dos achados.

O paracetamol continua sendo uma opção terapêutica relevante para o alívio da dor e da febre durante a gestação, devendo ser utilizado quando clinicamente indicado e com orientação profissional. A prudência clínica deve considerar os benefícios do tratamento, as condições individuais da gestante e as incertezas existentes. Torna-se necessário aprofundar as pesquisas com melhor caracterização da exposição e controle dos fatores de confusão. Nesse contexto, destaca-se o papel do farmacêutico na orientação e no uso racional do medicamento, contribuindo para decisões fundamentadas nas evidências disponíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDI, Sayed Aliul Hasan *et al.* Potential of paracetamol for reproductive disruption: molecular interaction, dynamics, and mm-pbsa based in-silico assessment. **Toxicology Mechanisms And Methods**, [S.l.], v. 33, 2022.

AHLQVIST, Viktor H.; SJÖQVIST, Hugo; DALMAN, Christina; KARLSSON, Håkan; STEPHANSSON, Olof; JOHANSSON, Stefan; MAGNUSSON, Cecilia; GARDNER, Renee M.; LEE, Brian K.. Acetaminophen Use During Pregnancy and Children's Risk of Autism, ADHD, and Intellectual Disability. **Jama**, [S.L.], v. 331, abr. 2024.

ALEMANY, Silvia; AVELLA-GARCÍA, Claudia; LIEW, Zeyan; GARCÍA-ESTEBAN, Raquel; INOUE, Kosuke; CADMAN, Tim; LÓPEZ-VICENTE, Mònica; GONZÁLEZ, Llúcia; GALÁN, Isolina Riaño; ANDIARENA, Ainara. Prenatal and postnatal exposure to acetaminophen in relation to autism spectrum and attention-deficit and hyperactivity symptoms in childhood: meta-analysis in six european population-based cohorts. **European Journal Of Epidemiology**, [S.L.], v. 36, 28 maio 2021.

ALHAZMI, Abdulhakim M; A ELMUTTALUT, Mohammed; ELMAHDI, Faris M; MAHROUS, Joman M; ALAHMADI, Seba M; ABUTOWAIMAH, Shahad e. Assessment of Self-Medication Awareness During Pregnancy Among Saudi Women in Madinah: a cross-sectional study. **Cureus**, [S.l.], v. 12, 2025.

ALSAEED, Maryam Jamal; ELMAGHRABY, Dalia Ahmed. Assessing the Knowledge of Analgesic Drugs Utilization during Pregnancy among Women in Saudi Arabia: A Cross-Sectional

Study. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.I.], v. 20, 2021.

AMES, Jennifer L *et al.* Effects of Early-life PFAS Exposure on Child Neurodevelopment: a review of the evidence and research gaps. **Current Environmental Health Reports**, [S.L.], v. 12, jan. 2025

AYOUB, Samir S.; FLOWER, Roderick J.. Loss of hypothermic and anti-pyretic action of paracetamol in cyclooxygenase-1 knockout mice is indicative of inhibition of cyclooxygenase-1 variant enzymes. **European Journal Of Pharmacology**, [S.I.], v. 861, 2019.

BAUER, Ann Z. *et al.* Paracetamol use during pregnancy — a call for precautionary action. **Consensus Statement**, [S.I.], v. 7, 2021.

BENSON, John C *et al.* Pituitary volume changes in pregnancy and the post-partum period. **The Neuroradiology Journal**, [S.L.], v. 37, ago. 2023.

BÉRARD, Anick *et al.* Systematic Review and Meta-Analysis: acetaminophen use during pregnancy and the risk of neurodevelopmental disorders in childhood. **Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry**, [S.L.], out. 2025.

BEZERRA, Ana Raísa Salles; VILANOVA, Laura Zamboni; BARBOSA, Luís Eduardo Rodrigues; ZAPATA, Hugo Rodrigo Llatas; MEDEIROS, Petrônio Guimarães Alves; PEDROS, Eduardo Andrade Lima da Cunha; GUEDES, Rafael Campos; MORAIS, Juliana Medeiros; SANTOS, Priscila Regina Cocenzo de Carvalho Schueler; PASCHOAL, Luiz Eduardo de Menezes. Manifestações clínicas e diagnóstico de intoxicação por paracetamol (acetaminofeno) em crianças e

adolescentes. **Journal Of Medical And Biosciences Research**, [S.I.], v. 2, 2025.

BHATIA, Anmol; SHATANOF, Rachel A.; BORDONI, Bruno. **Embryology, Gastrointestinal**. [S.I]: Statpearls Publishing, 2023.

BORGES, Rosivaldo *et al.* AVANÇOS QUÍMICOS NO PLANEJAMENTO E DESENVOLVIMENTO DE DERIVADOS DO PARACETAMOL. **Química Nova**, [S.L.], set. 2018.

BÜHRER, Christoph; ENDESFELDER, Stefanie; SCHEUER, Till; SCHMITZ, Thomas. Paracetamol (Acetaminophen) and the Developing Brain. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.I.], v. 22, 2021.

BULLETTI, Carlo *et al.* Progesterone: the key factor of the beginning of life. **International Journal Of Molecular Sciences**, Italia, v. 23, 2022.

BYRNE, John J.; SAUCEDO, Alexander M.; SPONG, Catherine Y.. Evaluation of Drug Labels Following the 2015 Pregnancy and Lactation Labeling Rule. **Jama Network Open**, [S.L.], v. 3, 2020.

CENDEJAS-HERNANDEZ, Jasmine; SARAFIAN, Joshua T.; LAWTON, Victoria G.; PALKAR, Antara; ANDERSON, Lauren G.; LARIVIÈRE, Vincent; PARKER, William. 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**, [S.I.], v. 181, 2022.

CHIEW, Angela L.; BUCKLEY, Nicholas A.. Acetaminophen Poisoning. **Critical Care Clinics**, [S.I.], v. 37, 2021.

CHU, Stephanie; WOODFIN, Seth; BAYLISS, Emily; SMITH, Merritt; FULP, Alan; MIRABELLI, Ersilia; MOORE, William. Acetaminophen's Role in Autism and ADHD: A Mitochondrial Perspective. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.I.], v. 26, set. 2025.

ÇÖPÜR, Mazlum; ÇÖPÜR, Sidar. ROLE OF PARACETAMOL IN THE PATHOGENESIS OF AUTISM SPECTRUM DISORDER: a growing perspective. **International Journal Of Medical Reviews And Case Reports**, [s. I], v. 7, n. 7, p. 77-83, dez. 2020.

COSTANTINE, Maged M.. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. **Frontiers In Pharmacology**, [S.I.], v. 5, 2014.

CRAMER, Daniel W.. Acetaminophen Use During Pregnancy. **Jama**, [S.L.], v. 332, jul. 2024.

CREANGA, Andreea A.; BERG, Cynthia J.; KO, Jean Y.; FARR, Sherry L.; TONG, Van T.; BRUCE, F. Carol; CALLAGHAN, William M.. Maternal Mortality and Morbidity in the United States: where are we now?. **Journal Of Women'S Health**, [S.L.], v. 23, jan. 2014.

CSABAI, Timea; PALLINGER, Eva; KOVACS, Arpad F.; MIKO, Eva; BOGNAR, Zoltan; SZEKERES-BARTHO, Julia. Altered Immune Response and Implantation Failure in Progesterone-Induced Blocking Factor-Deficient Mice. **Frontiers In Immunology**, [S.I.], v. 11, 2020.

D'ANTONIO, Francesco et al. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Obstetrics, Gynaecology, & Women's Health*, v. 2, n. 3, p. e190-e198, 2026.

DAMKIER, Per; GRAM, Erika B.; CEULEMANS, Michael; PANCHAUD, Alice; CLEARLY, Brian; CHAMBERS, Christina; WEBER-SCHOENDORFER, Corinna; KENNEDY, Debra; HODSON, Ken; GRANT, Kimberly S.. Acetaminophen in Pregnancy and Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder. **Obstetrics & Gynecology**, [S.L.], v. 145, 5 dez. 2024.

ESH, Christopher J.; CHRISMAS, Bryna C. R.; MAUGER, Alexis R.; TAYLOR, Lee. Pharmacological hypotheses: is acetaminophen selective in its cyclooxygenase inhibition?. **Pharmacology Research & Perspectives**, [S.L.], v. 9, n. 4, 18 jul. 2021.

FARIAS, Manoel Thomáz de; CAVALCANTI, Carlos Humberto Marques; ALBUQUERQUE, José Rodrigo Alves; FALCÃO FILHO, Álvaro Sérgio Soares; ARAÚJO, Paola Xavier; MELO, Alanna Barbosa Mendonça; JESUS, Robson de. Aspectos moleculares e citotóxicos do paracetamol: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S.I.], v. 13, 2021.

FREO, Ulderico *et al.* Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. **Journal Of Clinical Medicine**, [S.I.], v. 10, 2021.

FUHLER, G.M.. The immune system and microbiome in pregnancy. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, [S.L.], v. 44-45, 2020.

GANGAKHEDKAR, Gauri R; KULKARNI, Atul P. Physiological Changes in Pregnancy. **Indian Journal Of Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 25, jan. 2022.

GBAGBO, Fred Yao; NKRUMAH, Jacqueline. Implications of self-medication in pregnancy for Safe Motherhood and Sustainable Development Goal-3 in selected Ghanaian communities. **Public Health In Practice**, [S.L.], v. 1, 2020.

GHERSI-EGEA, Jean-François; SAUDRAIS, Elodie; STRAZIELLE, Nathalie. Barriers to Drug Distribution into the Perinatal and Postnatal Brain. **Pharmaceutical Research**, [S.L.], v. 35, mar. 2018.

GOASDOUÉ, Kate; MILLER, Stephanie M.; COLDITZ, Paul B.; BJÖRKMAN, S. Tracey. Review: the blood-brain barrier; protecting the developing fetal brain. **Placenta**, [S.L.], v. 54, jun. 2017.

GRAHAM, Garry G.; DAVIES, Michael J.; DAY, Richard O.; MOHAMUDALLY, Anthoulla; SCOTT, Kieran F.. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. **Inflammopharmacology**, [S.L.], v. 21, 2013.

GRAM, MD Erika B. et al. Prescription Use of Paracetamol During Pregnancy and Risk of Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Early Childhood. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2026.

GRANDJEAN, Philippe; LANDRIGAN, Philip J. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. **The Lancet Neurology**, [S.L.], v. 13, 2014.

GUSTAVSON, Kristin et al. Acetaminophen use during pregnancy and offspring attention deficit hyperactivity disorder—a longitudinal sibling control study. *JCPP advances*, v. 1, n. 2, p. e12020, 2021.

HENRICHS, Jens; GHASSABIAN, Akhgar; PEETERS, Robin P.; TIEMEIER, Henning. Maternal hypothyroxinemia and effects on cognitive functioning in childhood: how and why?. **Clinical Endocrinology**, [S.L.], v. 79, maio 2013.

HUDSON, Rachel E. *et al.* Drug exposure during pregnancy: current understanding and approaches to measure maternal-fetal drug exposure. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 14, 2023.

JAESCHKE, Hartmut; RAMACHANDRAN, Anup. Acetaminophen hepatotoxicity: paradigm for understanding mechanisms of drug-induced liver injury. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, v. 19, n. 1, p. 453-478, 2024.

JI, Yuelong *et al.* 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**, [S.L.], v. 77, fev. 2020.

JONES III, John P. et al. Evaluating the role of susceptibility inducing cofactors and of acetaminophen in the etiology of autism spectrum disorder. *Life*, v. 14, n. 8, p. 918, 2024.

KAZMA, Jamil M.; ANKER, John van Den; ALLEGAERT, Karel; DALLMANN, André; AHMADZIA, Homa K.. Anatomical and physiological alterations of pregnancy. **Journal Of Pharmacokinetics And Pharmacodynamics**, [S.L.], v. 47, 6 fev. 2020.

KHAN, Farhana Yaqoob *et al.* A Systematic Review of the Link Between Autism Spectrum Disorder and Acetaminophen: a mystery to resolve. **Cureus**, [S.L.], jul. 2022.

KWOK, Janell; LUEDECKE, Emily; HALL, Hildigunnur Anna; MURRAY, Aja Louise; AUYEUNG, Bonnie. Analgesic drug use in pregnancy and neurodevelopment outcomes: an umbrella review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S.L.], v. 136, 2022.

LUIZ, Helena da Silva; ANDRADE, Leonardo Guimarães de; BAIENSE, Alex Sandro Rodrigues. O USO INDISCRIMINADO DO PARACETAMOL. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S.L.], v. 9, 2023.

MAATUF, Yossef; KUSHNIR, Yishai; NEMIROVSKI, Alina; GHANTOUS, Mariana; ISKIMOV, Ariel; BINSHTOK, Alexander M.; PRIEL, Avi. The analgesic paracetamol metabolite AM404 acts peripherally to directly inhibit sodium channels. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 122, 2025.

MALLET, Christophe; DESMEULES, Jules; PEGAHI, Rassa; ESCHALIER, Alain. An Updated Review on the Metabolite (AM404)-Mediated Central Mechanism of Action of Paracetamol (Acetaminophen): experimental evidence and potential clinical impact. **Journal Of Pain Research**, [S.L.], v. 16, 2023.

MAO, Qingcheng; CHEN, Xin. An update on placental drug transport and its relevance to fetal drug exposure. **Medical Review**, [S.L.], v. 2, 1 out. 2022

MASARWA, Reem *et al.* Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk for Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autistic

Spectrum Disorder: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Cohort Studies. **Oxford University Press On Behalf Of The Johns Hopkins Bloomberg School Of Public Health**, [S.I.], v. 10, dez. 2018.

MIODOVNIK, Amir *et al.* Endocrine disruptors and childhood social impairment. **Neurotoxicology**, [S.L.], v. 32, mar. 2011.

MODABBERNIA, Amirhossein; VELTHORST, Eva; REICHENBERG, Abraham. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. **Molecular Autism**, [S.L.], v. 8, mar. 2017.

MORTON, Adam; TEASDALE, Stephanie. Physiological changes in pregnancy and their influence on the endocrine investigation. **Clinical Endocrinology**, [S.L.], v. 96, nov. 2021.

MURAMATSU, Shun; SHIRAISHI, Seiji; MIYANO, Kanako; SUDO, Yuka; TODA, Akiko; MOGI, Masayuki; HARA, Mayumi; YOKOYAMA, Akinobu; KAWASAKI, Yoshihiko; TANIGUCHI, Mikio. Metabolism of AM404 From Acetaminophen at Human Therapeutic Dosages in the Rat Brain. **Anesthesiology And Pain Medicine**, [S.L.], v. 6, 2016.

NECA, Cinthia Silva Moura; SILVA, Fernanda Alves da; MEDEIROS, Kaita Nattiely Duarte; GOMES, Lorena Ribeiro de Oliveira; MORAIS, Patricia Almeida; COSTA, Samuel Martins. Perigo da automedicação irresponsável do Paracetamol: uma revisão de literatura. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 11, 2022.

NWABUOBI, Chinedu; ARLIER, Sefa; SCHATZ, Frederick; GUZELOGLU-KAYISLI, Ozlem; LOCKWOOD, Charles; KAYISLI, Umit.

HCG: biological functions and clinical applications. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 18, set. 2017.

PARISI, F *et al.* The pathophysiological role of estrogens in the initial stages of pregnancy: molecular mechanisms and clinical implications for pregnancy outcome from the periconceptional period to end of the first trimester. **Human Reproduction Update**, [S.L.], v. 29, jun. 2023.

PATEL, Esha *et al.* The safety of pediatric use of paracetamol (acetaminophen): a narrative review of direct and indirect evidence. **Minerva Pediatrics**, [S.L.], v. 74, jan. 2023.

PEREIRA, Gabriela; SURITA, Fernanda Garanhani; FERRACINI, Amanda Canato; MADEIRA, Cinthia de Souza; OLIVEIRA, Letícia Silva; MAZZOLA, Priscila Gava. Self-Medication Among Pregnant Women: prevalence and associated factors. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 12, dez. 2021.

PHILIPPOT, Gaëtan *et al.* Paracetamol (Acetaminophen) and its Effect on the Developing Mouse Brain. **Frontiers In Toxicology**, [S.L.], v. 4, mar. 2022.

PHILIPPOT, Gaëtan *et al.* Paracetamol (acetaminophen) and its effect on the developing mouse brain. *Frontiers in Toxicology*, v. 4, p. 867748, 2022.

PRZYBYŁA, Grzegorz W.; SZYCHOWSKI, Konrad A.; GMIŃSKI, Jan. Paracetamol – An old drug with new mechanisms of action. **Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology**, [S.L.], v. 48, 2020.

RAGHUPATHY, Raj; SZEKERES-BARTHO, Julia. Progesterone: a unique hormone with immunomodulatory roles in pregnancy. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, 2022.

RAYBURN, William F.. Over-The-Counter Drugs and Pregnancy. **Obstet Gynecol Clin N Am**, [S.I.], v. 50, 2023.

SAADEH, Alaa; JARADAT, Roa'a; JARAB, Anan s; SAADEH, Noura. Assessment of Jordanian community pharmacists' confidence to provide health services and advice on self-medication for women during pregnancy and breastfeeding. **International Journal Of Pharmacy Practice**, [S.L.], v. 31, 2023.

SAUNDERS, Norman R.; DZIEGIELEWSKA, Katarzyna M.; MØLLGÅRD, Kjeld; HABGOOD, Mark D.. Recent Developments in Understanding Barrier Mechanisms in the Developing Brain: drugs and drug transporters in pregnancy, susceptibility or protection in the fetal brain?. **Annual Review Of Pharmacology And Toxicology**, [S.L.], v. 59, n. 1, p. 487-505, 6 jan. 2019.

SHARMA, Chhaya *et al.* First evidence of the conversion of paracetamol to AM404 in human cerebrospinal fluid. **Journal Of Pain Research**, [S.L.], v. 10, 2017.

SHAW, William. Hypothesis: 2 Major Environmental and Pharmaceutical Factors—Acetaminophen Exposure and Gastrointestinal Overgrowth of Clostridia Bacteria Induced By Ingestion of Glyphosate-Contaminated Foods—Dysregulate the Developmental Protein Sonic Hedgehog and Are Major Causes of Autism. **Integrative Medicine •**, [S.I.], v. 23, 2024.

SKOGLER, Johannes; MOBERG, Tilda; TANCREDI, Luca; STYRMISDÓTTIR, Lea; HEDAYATI, Ehsan; ALARCON-RUIZ, Christoper A.; KHAMIS, Assem; PERSAD, Emma; ISKANDARANI, Ghida; HANSSON, Stefan R. Association between human chorionic gonadotropin (hCG) levels and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Pregnancy Hypertension**, [S.L.], v. 34, dez. 2023.

SOUSA, L. M. N. *et al.*, A metodologia de revisão integrativa em enfermagem. *Revista Investigação em Enfermagem*, v. 2, n. 21, p. 17-26, 2017

THAPA, Rahi Bikram *et al.* KNOWLEDGE OF PRACTICING DRUG DISPENSERS ABOUT MEDICATION SAFETY DURING PREGNANCY. **European Journal Of Biomedical And Pharmaceutical Sciences**, [S.I.], v. 10, fev. 2024.

TORRES, Luciana V.; OLIVEIRA, Patrícia S.; MACÊDO, Cibério L.; WANDERLEY, Thaísa L. R.. HEPATOTOXICIDADE DO PARACETAMOL E FATORES PREDISPOONENTES. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, [S.L.], v. 17, 2019.

VALASSI, Elena. Pituitary disease and pregnancy. **Endocrinología, Diabetes y Nutrición**, [S.I.], v. 2, dez. 2021.

VARSHAVSKY, Julia; SMITH, Anna; WANG, Aolin; HOM, Elizabeth; IZANO, Monika; HUANG, Hongtai; PADULA, Amy; WOODRUFF, Tracey J.. Heightened susceptibility: a review of how pregnancy and chemical exposures influence maternal health. **Reproductive Toxicology**, [S.L.], v. 92, 2020.

ZAFEIRI, Aikaterini *et al.* Over-the-counter analgesics during pregnancy: a comprehensive review of global prevalence and offspring safety. **Human Reproduction Update**, [S.L.], v. 27, 2020.

¹ Discente do Curso Superior do Centro Universitário UNDB. E-mail:
[acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

² Discente do Curso Superior do Centro Universitário UNDB. E-mail:
[acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

³ Docente do Curso Superior do Centro Universitário UNDB. E-mail:
[acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁴ Discente do Curso Superior da Universidade Federal do Maranhão.
E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁵ Discente do Curso Superior da Universidade Federal do Maranhão.
E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁶ Docente do Curso Superior do Centro Universitário UNDB. E-mail:
[acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)