

CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES – UNIPTAN

CURSO DE MEDICINA

Letícia Palhares dos Santos

Nathalia Hauck Rabeca

**A EXPOSIÇÃO FETAL PROLONGADA AO ACETAMINOFENO E A INCIDÊNCIA DE
CRIANÇAS COM TRANSTORNOS DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH) E
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA): UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA
LITERATURA**

SÃO JOÃO DEL REI, JUNHO DE 2024

Letícia Palhares dos Santos
Nathalia Hauck Rabeca

**A EXPOSIÇÃO FETAL PROLONGADA AO ACETAMINOFENO E A
INCIDÊNCIA DE CRIANÇAS COM TRANSTORNOS DO DÉFICIT DE
ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH) E TRANSTORNO DO ESPECTRO
AUTISTA (TEA): UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão do Curso,
apresentado para obtenção do grau de
médico no Curso de Medicina do Centro
Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientadora: Larissa Mirelle de Oliveira
Pereira

Colaboradoras: Janaína Teixeira

Coorientadora: Samyra Cecilio

RESUMO

A investigação sobre o uso do acetaminofeno (paracetamol) durante a gestação surge como um ponto crucial. Embora seja amplamente considerado seguro para gestantes e amplamente utilizado como analgésico e antipirético, estudos recentes têm sugerido uma possível associação entre a exposição pré-natal ao acetaminofeno e o aumento do risco de desenvolvimento de TEA e TDAH na prole. Assim, o objetivo da pesquisa foi contribuir para uma melhor compreensão dos fatores que influenciam o desenvolvimento de TEA e TDAH, fornecendo subsídios para orientar práticas clínicas e políticas de saúde pública. A realização do projeto aconteceu na forma de revisão integrativa da literatura, do tipo descritiva e de abordagem quali-quantitativa. Os estudos revisados fornecem evidências consistentes de associações entre a exposição fetal prolongada ao acetaminofeno e o aumento do risco de TDAH e TEA na prole. No entanto, são necessárias pesquisas adicionais para elucidar os mecanismos subjacentes a essas associações, considerando fatores como timing da exposição, diferenças de gênero e interações com outros fatores ambientais e genéticos. Abordagens multidisciplinares e longitudinais são essenciais para capturar a complexidade dessas relações e informar políticas de saúde pública e práticas clínicas, com ênfase na prevenção, diagnóstico precoce e intervenção adequada para mitigar os potenciais riscos à saúde neurológica infantil.

Palavras-chave: Acetaminofeno. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade. Transtorno do espectro autista.

ABSTRACT

Research into the use of acetaminophen (paracetamol) during pregnancy appears as a crucial point. Although it is widely considered safe for pregnant women and widely used as an analgesic and antipyretic, recent studies have suggested a possible association between prenatal exposure to acetaminophen and an increased risk of developing ASD and ADHD in offspring. Thus, the objective of the research was to contribute to a better understanding of the factors that influence the development of ASD and ADHD, providing support to guide clinical practices and public health policies. The project was carried out in the form of an integrative literature review, descriptive and with a qualitative-quantitative approach. The studies reviewed provide consistent evidence of associations between prolonged fetal exposure to acetaminophen and increased risk of ADHD and ASD in offspring. However, additional research is needed to elucidate the mechanisms underlying these associations, considering factors such as timing of exposure, gender differences, and interactions with other environmental and genetic factors. Multidisciplinary and longitudinal approaches are essential to capture the complexity of these relationships and inform public health policies and clinical practices, with an emphasis on prevention, early diagnosis, and appropriate intervention to mitigate potential risks to children's neurological health.

Keywords: Acetaminophen. Attention deficit hyperactivity disorder. Autism spectrum disorder.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
2 METODOLOGIA.....	7
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	8
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	15
REFERÊNCIAS	17

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA), popularmente conhecido como autismo, está incluso no grupo de transtornos do neurodesenvolvimento denominados Transtornos Globais do Desenvolvimento (TGDs) ou Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TIDs)¹. O termo Autismo, vem do grego autós, que significa “de si mesmo”, primeiramente foi atrelado pelo psiquiatra suíço Eugene Bleuler em 1911 a pacientes com esquizofrenia, entretanto mais tardiamente os diagnósticos foram separados e compreendidos em sua magnitude². Os pacientes com essa patologia são marcados por apresentarem déficits na comunicação e nas interações sociais, padrões restritos e repetitivos relacionados ao comportamento, interesses e atividades³.

Epidemiologicamente, o TEA vem apresentando de forma gradual um aumento na população desde o final da década de 1990, não se sabe ao certo a razão específica para o aumento deste diagnóstico, entretanto, alguns estudos o relacionam com a disseminação do conhecimento, ampliação nos métodos diagnóstico e uso de fármacos que expõem a um maior risco fetal³. Algumas patologias, como: esclerose tuberosa, síndrome do X frágil e síndrome da rubéola congênita podem apresentar como comorbidade o transtorno do espectro autista, porém sua associação é de baixa proporção na sociedade fazendo com que a maioria dos casos de TEA seja de origem desconhecida⁴.

Já o Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é de natureza multifatorial, tendo como fator determinante a genética, mas também incluem problemas durante a gestação, o uso de substâncias tóxicas ao feto pela gestante e intercorrências do parto. É uma patologia de caráter crônico, que tem início na primeira infância e pode ter continuação durante a fase adulta, possui alta frequência e implica em grande repercussão social e individual do portador⁵.

O paracetamol (acetaminofeno) é considerado um bom analgésico simples e antipirético, pois consegue reduzir a temperatura corporal interferindo no hipotálamo, sendo a alternativa mais adequada para as gestantes. Seu mecanismo de ação está relacionado com a inibição da síntese de prostaglandinas no sistema nervoso central, possui um discreto efeito sobre as cicloxigenase, mas isso não faz com que o mesmo seja considerado um anti-inflamatório não esteroide ^{6,7}. A posologia usual em gravidas é de 500 miligramas, 1 a 4 vezes ao dia, via oral, com intervalos de 4 a 6 horas entre cada administração. Seu uso não é controlado podendo ser usado sem receita médica, o que a torna uma medicação em potencial uso de abuso. Existem poucas chances de ocorrer

efeitos adversos, porém há aqueles classificados como muito raros: urticaria, prurido, hiperemia, reações alérgicas e aumento das transaminases. A superdosagem do medicamento pode levar a insuficiência hepática. As contraindicações consistem em menores de 12 anos, uso com bebidas alcoólicas e uso em pacientes com deficiências hepáticas⁸.

O Acetaminofeno apresenta 3 vias de metabolismo: glicuronidação, citocromo-P450 e sulfatação. Estudos revelam que o paracetamol tem a capacidade de atravessar a barreira placentária, atingindo a circulação fetal, dessa forma podendo prejudicar o neurodesenvolvimento fetal. Outros estudos também concluíram que crianças com níveis baixos da sulfatação no organismo possuem mais propensão a desenvolverem autismo, já que esta via metabólica aumenta os metabolitos do fármaco a níveis sanguíneos, agindo como agonistas nos receptores do sistema endocanabinoide (CB1 e CB2) que está envolvido na maturação cerebral ^{4,6}.

Dessa maneira, a crescente incidência desses transtornos levanta questões cruciais sobre suas possíveis etiologias e maneiras de mitigar seu impacto na sociedade. Nesse contexto, a investigação sobre o uso do acetaminofeno (paracetamol) durante a gestação surge como um ponto crucial. Embora seja amplamente considerado seguro para gestantes e amplamente utilizado como analgésico e antipirético, estudos recentes têm sugerido uma possível associação entre a exposição pré-natal ao acetaminofeno e o aumento do risco de desenvolvimento de TEA e TDAH na prole⁹.

Assim, este estudo visa identificar e compreender essa possível relação entre o uso abusivo de acetaminofeno durante a gravidez e o desenvolvimento desses transtornos em crianças. Além disso, busca-se explorar os mecanismos biológicos subjacentes a essa associação, como alterações epigenéticas e neurobiológicas.

Dessa forma, este trabalho pretende contribuir para uma melhor compreensão dos fatores que influenciam o desenvolvimento de TEA e TDAH, fornecendo subsídios para orientar práticas clínicas e políticas de saúde pública. Ao identificar os períodos críticos de exposição e os fatores de risco associados ao uso de acetaminofeno durante a gestação, espera-se fornecer insights importantes para a prevenção e o manejo desses transtornos, bem como para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas mais seguras e eficazes.

2 METODOLOGIA

A realização do projeto aconteceu na forma de revisão integrativa da literatura, do tipo descritiva e de abordagem quali-quantitativa com a finalidade de responder à pergunta norteadora: como o uso de acetaminofeno (paracetamol) durante a gestação pode estar relacionado com desenvolvimento do transtorno do espectro autista e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade em crianças?

Foram selecionados artigos nas bases de dados de conteúdo médico-científico da Medline, Lilacs e Portal Regional da BVS, utilizando-se dos seguintes termos-chave: “Acetaminofeno” / “Acetaminophen”, “Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade” / “Attention deficit hyperactivity disorder” e “Transtorno do espectro autista” / “Autism spectrum disorder”, fazendo-se uso dos operadores booleanos AND e NOT para relacioná-los.

Foram incluídas publicações até o ano de 2024, seguindo os seguintes critérios de inclusão: 1) estudos em humanos e animais entre 2010 e 2024; 2) linguagem do artigo em inglês, português ou espanhol; 3) idade das crianças desde o nascimento até os 13 anos de idade.

Os critérios de exclusão considerados foram: 1) artigos não disponíveis ou incompletos; 2) artigos ou textos duplicados; 3) artigos que não abordem o tema “Acetaminofeno”, “TDAH”, “Autismo”, mesmo mencionando tais termos

A pesquisa foi desenvolvida por meio de levantamento bibliográfico realizado em três etapas:

1. Coleta de títulos e resumo de artigos científicos, livros, dissertações teses e relatórios;
2. Leitura e seleção das referências;
3. Análise final dos textos e seleção das citações que fazem parte dessa revisão de literatura.

Para a seleção dos artigos, foi realizada uma primeira busca nos bancos de dados fazendo uso dos termos-chave mencionados. Posteriormente, foi realizado o refinamento dos itens obtidos. Para isso, utilizou-se a combinação das palavras-chave “Acetaminofeno” e “Paracetamol” com os termos secundários “Transtorno do espectro Autista”, “Autismo”, “transtorno do déficit de atenção” e “TDAH” por meio de operadores booleanos.

Os títulos e os resumos de todos os artigos identificados e, inicialmente, selecionados na busca eletrônica foram então, revisados e arquivados vinculados ao respectivo link de acesso e, posteriormente inseridos em tabela do Microsoft Excel para tabulação.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção, foi realizada uma análise quantitativa sobre a quantidade de pesquisas relacionadas ao tópico em foco. A Tabela 1 oferece uma visão abrangente da amplitude das investigações disponíveis sobre o tema, o que possibilita uma compreensão mais ampla do cenário acadêmico e científico nesta área específica. Essa análise quantitativa desempenha um papel crucial na contextualização e fundamentação das discussões subsequentes sobre os resultados e implicações dos estudos selecionados para esta revisão.

Tabela 1 - Número de estudos relacionados ao assunto

Nome da base	Número de estudos
Portal regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)	83
Medline	75
Lilacs	3

Fonte: conforme as bases em mar./2024.

O Quadro 1 destaca os estudos escolhidos para inclusão na revisão, fornecendo informações fundamentais sobre cada pesquisa incluída. Estes estudos foram selecionados com critérios rigorosos baseados em sua relevância, metodologia e contribuição para a compreensão do assunto em questão. Através dessa seleção minuciosa, procurou-se consolidar e resumir o conhecimento atual disponível sobre o tema.

Quadro 1 – Estudos selecionados para a revisão integrativa

	Título do estudo	Pesquisadores	Tipo de método / abordagem	Idioma
1	Exposição in utero ao paracetamol e resultados do neurodesenvolvimento infantil: revisão sistemática e meta-análise	Ricci <i>et al.</i> (2023) ¹⁰	Revisão sistemática de estudos experimentais	Inglês
2	Exposição pré-natal ao paracetamol e risco de TDAH	Ystrom <i>et al.</i> (2017) ¹¹	Estudo de coorte	Inglês
3	Paracetamol (acetaminofeno) e o cérebro em desenvolvimento	Buhrer <i>et al.</i> (2021) ¹²	Estudo experimental	Inglês

4	Exposição pré-natal e pós-natal ao paracetamol em relação ao espectro do autismo e sintomas de déficit de atenção e hiperatividade na infância: meta-análise em seis coortes populacionais europeias	Alemaný <i>et al.</i> (2021) ¹³	Meta-análise	Inglês
5	Associação de biomarcadores plasmáticos do cordão umbilical de exposição in utero ao paracetamol com risco de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e transtorno do espectro do autismo na infância	Ji <i>et al.</i> (2020) ¹⁴	Estudo de coorte	Inglês
6	Associação de exposição pré-natal ao paracetamol medida em mecônio com risco de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade mediado pela conectividade cerebral da rede frontoparietal	Baker <i>et al.</i> (2020) ¹⁵	Estudo de coorte	Inglês
7	Uso de paracetamol na gravidez e neurodesenvolvimento: função da atenção e sintomas do espectro do autismo	Avella-Garcia <i>et al.</i> (2016) ¹⁶	Estudo de coorte	Inglês
8	Biomarcadores maternos do uso de paracetamol e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade na prole	Ji <i>et al.</i> (2018) ¹⁷	Estudo prospectivo	Inglês
9	Uso materno de paracetamol durante a gravidez e risco de transtornos do espectro do autismo na infância: um estudo nacional dinamarquês de coorte de nascimentos	Liew <i>et al.</i> (2016) ¹⁸	Estudo de coorte	Inglês
10	Paracetamol pós-natal e risco potencial de transtorno do espectro do autismo entre homens	Bittker e Bell (2020) ¹⁹	Estudo observacional	Inglês
11	Uma comparação de exposições pré-natais em crianças com e sem diagnóstico de transtorno do espectro do autismo	Saunders (2019) ²⁰	Estudo de caso-controle	Inglês

Fonte: conforme os estudos listados.

Por sua vez, o Quadro 2 apresenta uma análise detalhada das considerações e resultados dos estudos selecionados, oferecendo uma visão mais aprofundada das descobertas e conclusões de cada pesquisa. Esta síntese qualitativa desempenha um papel essencial na identificação de padrões, tendências e lacunas no conhecimento, o que permite uma compreensão mais completa e abrangente do assunto em estudo.

Quadro 2 - Considerações e resultados dos estudos selecionados

Pesquisadores	Considerações / Resultados
Ricci <i>et al.</i> (2023) ¹⁰	A exposição in utero ao paracetamol foi associada a um risco elevado de TDAH, com pouca diferença após ajuste para fatores de confusão, incluindo indicações para uso de paracetamol. Assim, a confusão por indicação não explicou a associação entre a exposição in utero ao paracetamol e o TDAH infantil. Além

	disso, são necessárias pesquisas de alta qualidade sobre este e outros resultados do neurodesenvolvimento.
Ystrom <i>et al.</i> (2017) ¹¹	O uso materno de paracetamol por curto prazo durante a gravidez foi negativamente associado ao TDAH na prole. O uso materno prolongado de paracetamol durante a gravidez foi substancialmente associado ao TDAH, mesmo após ajuste para indicações de uso, risco familiar de TDAH e outros possíveis fatores de confusão.
Buhrer <i>et al.</i> (2021) ¹²	Uma série de diversos estudos epidemiológicos associam a exposição intrauterina (prolongada) ao paracetamol ao TDAH e ao TEA na prole, embora haja poucas evidências de que o paracetamol tomado durante a gravidez esteja associado à função e ao desenvolvimento cerebral em um sentido mais geral. Os estudos epidemiológicos não podem responder à questão de saber se esta associação representa ou não uma interferência causal ou é mediada por fatores de confusão não explicados. As (poucas) investigações experimentais publicadas até à data mostram um impacto do paracetamol em roedores imaturos, mas os mecanismos precisos são desconhecidos. Apesar de décadas de uso para febre e dor, as ações do paracetamol nos neurônios só recentemente foram estudadas em nível molecular, e trabalhos futuros terão que elucidar como o paracetamol pode interferir no desenvolvimento do cérebro.
Alemaný <i>et al.</i> (2021) ¹³	Meninos e meninas apresentaram maiores chances de sintomas de Condições do espectro do autismo e TDAH após a exposição pré-natal, embora essas associações tenham sido ligeiramente mais fortes entre os meninos. A exposição pós-natal ao paracetamol não foi associada a sintomas de Condições do espectro do autismo ou TDAH.
Ji <i>et al.</i> (2020) ¹⁴	Os biomarcadores do cordão umbilical da exposição fetal ao paracetamol foram associados a um risco significativamente aumentado de TDAH e TEA na infância, de forma dose-resposta. Essas descobertas apoiam estudos anteriores sobre a associação entre a exposição pré-natal e perinatal ao paracetamol e o risco de desenvolvimento neurológico infantil e justificam investigações adicionais.
Baker <i>et al.</i> (2020) ¹⁵	Juntamente com a multiplicidade de outros estudos de coorte que mostram o desenvolvimento neurológico adverso associado à exposição pré-natal ao paracetamol, este trabalho sugere que se deve ter cautela na administração de paracetamol durante a gravidez. A investigação sobre estratégias alternativas de tratamento da dor em mulheres grávidas pode ser benéfica.
Avella-Garcia <i>et al.</i> (2016) ¹⁶	A exposição pré-natal ao paracetamol foi associada a um maior número de sintomas do espectro do autismo em homens e mostrou efeitos adversos nos resultados relacionados à atenção em ambos os sexos. Essas associações parecem depender da frequência da exposição.
Ji <i>et al.</i> (2018) ¹⁷	Os biomarcadores plasmáticos maternos do uso de paracetamol, medidos alguns dias após o parto, foram especificamente associados ao risco aumentado de diagnóstico de TDAH na prole, e não a outros distúrbios do desenvolvimento. Esta associação permaneceu após o ajuste para múltiplos fatores de confusão potenciais previamente identificados e possíveis indicações para o uso de paracetamol. Embora nosso estudo forneça a primeira evidência objetiva de biomarcadores da relação entre o uso materno de paracetamol e o diagnóstico de TDAH na prole, não pudemos fornecer suporte definitivo para uma inferência causal dessa relação, dada a natureza observacional deste estudo e as limitações descritas acima. No entanto, nossas evidências extraídas do período perinatal dão suporte adicional à associação entre o uso materno de paracetamol e TDAH na prole, o que foi ilustrado por vários grandes estudos sobre o uso de paracetamol durante a gravidez por meio de informações autorreferidas.
Liew <i>et al.</i> (2016) ¹⁸	Uma duração de uso mais longa (ou seja, uso por > 20 semanas de gestação) aumentou quase duas vezes o risco de TEA ou autismo infantil com sintomas hipercinéticos. O uso materno de paracetamol na gravidez foi associado ao TEA apenas com sintomas hipercinéticos, sugerindo que a exposição ao paracetamol no início da vida fetal pode impactar especificamente esse fenótipo comportamental hiperativo.
Bittker e Bell (2020) ¹⁹	Usando este conjunto de dados, a fração atribuível à população associada ao paracetamol pós-natal foi estimado em cerca de 40% do risco de TEA entre crianças do sexo masculino nos EUA.

	Estes resultados sugerem a possibilidade de que o paracetamol pós-natal possa contribuir significativamente para o risco de TEA entre homens nos EUA.
Saunders (2019) ²⁰	Este estudo fornece evidências preliminares que sugerem que as exposições pré-natais, como o uso de medicamentos, uso de cigarros, idade gestacional no início das vitaminas pré-natais e se um membro da família foi diagnosticado com TEA pode estar associado ao diagnóstico de TEA da criança.

Fonte: conforme os estudos listados.

A exposição fetal prolongada ao acetaminofeno tem sido objeto de considerável debate e investigação devido às implicações potenciais para o desenvolvimento neurológico da prole. Ricci *et al.* (2023)¹⁰ destacaram que a exposição *in utero* ao paracetamol foi associada a um risco elevado de TDAH, mesmo após ajustes para fatores de confusão, o que sugere que a confusão por indicação não explicou completamente essa associação. Essa descoberta ressalta a importância de investigações adicionais para entender melhor os mecanismos subjacentes a essa relação.

A confusão por indicação é um fenômeno que ocorre frequentemente em estudos observacionais e representa um desafio significativo para a interpretação de suas conclusões, especialmente em investigações que envolvem a exposição a medicamentos durante a gravidez e seus efeitos sobre o desenvolvimento infantil. Especificamente, este fenômeno se refere à dificuldade de distinguir se os resultados associados ao uso de uma substância, como o paracetamol, são devidos à própria substância ou às condições médicas para as quais ela foi administrada¹⁰.

No contexto dos estudos mencionados, como o de Ricci *et al.* (2023)¹⁰, a confusão por indicação pode surgir porque o paracetamol é frequentemente usado para tratar sintomas como febre e dor, que podem, por si só, estar associados a um risco aumentado de problemas de desenvolvimento, como o TDAH, independentemente da exposição ao medicamento. Portanto, quando um estudo observa uma associação entre o uso de paracetamol durante a gravidez e um aumento na incidência de TDAH na prole, é crucial considerar se esse resultado é realmente devido ao efeito do paracetamol ou se deve-se às condições subjacentes que levaram ao uso do medicamento.

Para abordar essa questão, os pesquisadores tentam ajustar suas análises para fatores de confusão potenciais. Por exemplo, Ystrom *et al.* (2017)¹¹ e Ji *et al.* (2018)¹⁷ realizaram ajustes em seus modelos estatísticos para incluir variáveis como o risco familiar de TDAH e outras possíveis indicações para o uso de paracetamol. Esses ajustes são essenciais para tentar isolar o efeito do paracetamol dos efeitos das condições que levaram ao seu uso. No entanto, mesmo com esses ajustes, a possibilidade de confusão

residual ainda existe, especialmente se todas as variáveis relevantes não forem conhecidas ou mensuráveis.

Além disso, como apontam Buhner *et al.* (2021)¹², muitos estudos epidemiológicos que encontram associações entre a exposição intrauterina ao paracetamol e desfechos neurológicos não podem definitivamente responder se essa associação é causal ou se é mediada por fatores de confusão não ajustados ou desconhecidos. Isso sublinha a importância de realizar estudos adicionais, incluindo investigações experimentais, que possam oferecer achados sobre os mecanismos biológicos através dos quais o paracetamol pode afetar o desenvolvimento do cérebro.

A investigação de Ji *et al.* (2020)¹⁴ sobre biomarcadores do cordão umbilical da exposição fetal ao paracetamol, demonstrando uma associação significativa e dose-resposta com TDAH e TEA na infância, ressalta a importância de estudos longitudinais para avaliar os impactos a longo prazo dessa exposição. Essas descobertas, corroboradas por estudos anteriores, reforçam a necessidade de uma abordagem cautelosa no uso de acetaminofeno durante a gestação, como sugerido por Baker *et al.* (2020)¹⁵, que argumentaram que estratégias alternativas de tratamento da dor em mulheres grávidas podem ser benéficas.

Além disso, a pesquisa de Avella-Garcia *et al.* (2016)¹⁶ e Ji *et al.* (2018)¹⁷ destacou a importância dos efeitos diferenciais por sexo da exposição pré-natal ao paracetamol, com associações observadas tanto em meninos quanto em meninas, embora as associações fossem ligeiramente mais fortes entre os meninos. Isso sugere a necessidade de considerar fatores de vulnerabilidade específicos de gênero ao avaliar os riscos associados à exposição ao acetaminofeno durante a gestação.

A duração da exposição ao acetaminofeno também emergiu como um fator relevante. Liew *et al.* (2016)¹⁸ observaram que o uso materno prolongado, especialmente durante as primeiras semanas de gestação, estava associado a um aumento significativo no risco de TEA com sintomas hipercinéticos, destacando a importância do timing da exposição na determinação dos resultados neurocomportamentais.

Bittker e Bell (2020)¹⁹ forneceram achados adicionais sobre o impacto do acetaminofeno pós-natal, sugerindo que uma fração significativa do risco de TEA entre crianças do sexo masculino nos EUA pode ser atribuída a essa exposição. Essa descoberta levanta questões sobre as políticas de saúde pública relacionadas ao uso de acetaminofeno em bebês e crianças pequenas, destacando a necessidade de considerar não apenas a exposição durante a gestação, mas também após o nascimento.

No que diz respeito à compreensão do mecanismo biológico subjacente à associação entre a exposição pré-natal ao acetaminofeno e o risco aumentado de transtornos neurológicos na prole, como o TDAH e o TEA, alguns autores fizeram apontamentos com base em evidências experimentais e observacionais, ainda que este ainda não esteja completamente esclarecido.

O acetaminofeno é metabolizado no organismo humano através de três principais vias metabólicas: glicuronidação, citocromo P450 e sulfatação. A compreensão dessas vias é fundamental para elucidar os efeitos potenciais do acetaminofeno no desenvolvimento neurológico fetal, especialmente considerando sua capacidade de atravessar a barreira placentária e alcançar a circulação fetal^{13,14}.

A via de glicuronidação é responsável pela transformação do acetaminofeno em metabólitos que são menos nocivos e mais facilmente excretados, atuando predominantemente na detoxificação do fármaco. No entanto, durante a gravidez, alterações hormonais podem modificar a atividade das enzimas responsáveis pela glicuronidação, o que poderia afetar a eficiência desta via metabólica e, consequentemente, a disposição do fármaco e seus efeitos no organismo materno e fetal^{13,14}.

Por outro lado, a via do citocromo P450 é notável por converter uma fração do acetaminofeno em N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), um metabólito altamente reativo e tóxico. A atividade desta via pode ser influenciada por diversos fatores genéticos e ambientais, que podem aumentar a formação de NAPQI durante a gravidez, elevando o risco de danos ao feto. A toxicidade potencial de NAPQI no desenvolvimento fetal é uma área de preocupação significativa e justifica uma investigação mais aprofundada^{13,14}.

A via metabólica da sulfatação no metabolismo do acetaminofeno desempenha um papel crucial, particularmente sob condições de baixa atividade enzimática, o que pode ter implicações significativas para o desenvolvimento neurológico. Esta via é responsável pela adição de um grupo sulfato ao acetaminofeno, transformando-o em um metabólito mais solúvel em água e, portanto, mais facilmente excretável. No entanto, em situações onde a capacidade de sulfatação é reduzida, ocorre um acúmulo de metabólitos menos solúveis que podem ter efeitos tóxicos, incluindo a atuação como agonistas de receptores específicos¹³.

A implicação desse mecanismo no desenvolvimento de condições neurológicas, como o autismo, é apoiada por diversos estudos que observam uma correlação entre baixos níveis de atividade de sulfatação e uma maior prevalência de transtornos

neurológicos^{13,17}. Crianças com capacidade reduzida de sulfatação podem experimentar níveis elevados de certos metabólitos do acetaminofeno na corrente sanguínea. Estes metabólitos, devido à sua estrutura química e atividade biológica, têm a capacidade de interagir com os receptores do sistema endocanabinoide, especificamente os receptores CB1 e CB2, que são amplamente reconhecidos por seu papel na neurologia e no desenvolvimento cerebral¹³.

Os receptores CB1 e CB2 são parte do sistema endocanabinoide, que desempenha funções vitais na regulação de processos neurológicos, incluindo o desenvolvimento neural, a plasticidade sináptica e a modulação da atividade neuronal. A ativação desses receptores por agonistas exógenos, como os metabólitos do acetaminofeno resultantes de uma sulfatação inadequada, pode levar a alterações nos processos de maturação cerebral. Essas alterações podem desviar o desenvolvimento neural de sua trajetória normal, potencialmente contribuindo para manifestações clínicas de transtornos como o autismo^{13,14}.

Estudos como os realizados por Ji *et al.* (2020)¹⁴ e Alemany *et al.* (2021)¹³ fornecem evidências empíricas que apoiam essa hipótese. Ji *et al.* (2020)¹⁴ encontraram uma associação dose-resposta entre os níveis de biomarcadores de exposição fetal ao acetaminofeno e o risco aumentado de TDAH e TEA na infância. Por sua vez, Alemany *et al.* (2021)¹³ observaram que a exposição pré-natal ao acetaminofeno estava associada a maiores chances de sintomas de condições do espectro do autismo e TDAH, com associações ligeiramente mais fortes entre os meninos.

Além disso, estudos em modelos animais mostraram que o acetaminofeno pode interferir com processos neuroinflamatórios e apoptóticos durante o desenvolvimento cerebral fetal. Essas descobertas apoiam a ideia de que a exposição pré-natal ao acetaminofeno pode desencadear respostas inflamatórias no cérebro em desenvolvimento, levando a alterações na conectividade neuronal e na função cognitiva, como observado em crianças com TDAH e TEA¹⁶.

Outro aspecto importante a considerar é o potencial impacto do acetaminofeno na modulação dos sistemas de neurotransmissores, como a serotonina e a dopamina, que estão implicados na regulação do humor, comportamento e função cognitiva. Estudos em modelos animais sugeriram que a exposição pré-natal ao acetaminofeno pode afetar a expressão gênica relacionada à neurotransmissão, o que poderia contribuir para os sintomas observados em crianças com TDAH e TEA¹⁸.

Ademais, Bittker e Bell (2020)¹⁹, ao destacarem a possibilidade de que o acetaminofeno pós-natal também possa contribuir significativamente para o risco de TEA entre crianças do sexo masculino, indicam que a exposição ao acetaminofeno durante períodos críticos do desenvolvimento neural, tanto pré quanto pós-natal, pode ter efeitos cumulativos sobre a função cerebral e o comportamento.

Enquanto isso, Saunders (2019)²⁰ destacou a complexidade do contexto pré-natal, incluindo o uso de outros medicamentos e fatores como o tabagismo materno, que também podem influenciar o desenvolvimento neurológico da criança. Essa complexidade ressalta a importância de abordagens multidisciplinares e longitudinais na investigação dos determinantes do TEA e TDAH.

Dessa maneira, os estudos revisados fornecem evidências consistentes de associações entre a exposição fetal prolongada ao acetaminofeno e o aumento do risco de TDAH e TEA na prole. No entanto, são necessárias pesquisas adicionais para elucidar os mecanismos subjacentes a essas associações, considerando fatores como timing da exposição, diferenças de gênero e interações com outros fatores ambientais e genéticos. A revisão integrativa da literatura abordou várias perspectivas sobre a associação entre a exposição ao acetaminofeno durante a gestação e a incidência de TDAH e TEA, fornecendo uma visão abrangente dos estudos disponíveis.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão dos estudos disponíveis sobre a exposição fetal prolongada ao acetaminofeno e sua associação com a incidência de transtornos do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e transtorno do espectro autista (TEA) revelou achados significativos sobre os potenciais impactos desse fenômeno no neurodesenvolvimento infantil. Os estudos examinados forneceram evidências consistentes de uma relação entre a exposição pré-natal ao acetaminofeno e um risco aumentado de TDAH e TEA na prole, independentemente de fatores de confusão como indicações para uso de acetaminofeno e histórico familiar de transtornos neuropsiquiátricos.

As descobertas indicam que a exposição fetal ao acetaminofeno pode ter efeitos adversos sobre o desenvolvimento neurológico da criança, com implicações significativas para a saúde pública e a prática clínica. Os estudos observacionais fornecem informações valiosas sobre a associação entre a exposição pré-natal ao acetaminofeno e os resultados neuropsiquiátricos adversos, enquanto estudos experimentais em modelos animais têm

contribuído para uma compreensão mais aprofundada dos possíveis mecanismos biológicos subjacentes a essa relação.

Embora o mecanismo exato ainda não esteja completamente esclarecido, evidências sugerem que o acetaminofeno pode afetar o desenvolvimento neural fetal por meio de sua capacidade de atravessar a barreira placentária e interagir com sistemas neurobiológicos importantes, como o sistema endocanabinoide, processos neuroinflamatórios, modulação da neurotransmissão e resposta apoptótica. Esses mecanismos podem contribuir para alterações na estrutura e função cerebral que estão associadas aos sintomas observados em crianças com TDAH e TEA.

No entanto, é importante reconhecer as limitações dos estudos revisados, incluindo a natureza observacional da maioria dos estudos epidemiológicos, a possibilidade de viés de confusão e a necessidade de considerar fatores de vulnerabilidade específicos, como diferenças de gênero, quando interpretando os resultados. Além disso, embora os estudos em modelos animais forneçam percepções importantes, as diferenças entre espécies limitam a generalização desses achados para humanos.

Considerando essas ponderações, são necessárias pesquisas adicionais para elucidar completamente os mecanismos biológicos subjacentes à associação entre a exposição fetal ao acetaminofeno e os transtornos neuropsiquiátricos na prole. Abordagens multidisciplinares e longitudinais são essenciais para capturar a complexidade dessas relações e informar políticas de saúde pública e práticas clínicas, com ênfase na prevenção, diagnóstico precoce e intervenção adequada para mitigar os potenciais riscos à saúde neurológica infantil.

REFERÊNCIAS

1. Silva M, Mulick JA. Diagnosticando o transtorno autista: aspectos fundamentais e considerações práticas. *Psicol cienc prof* [Internet]. 2009;29(1):116–31. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1414-98932009000100010>.
2. Mercadante MT, Rosário MC. *Autismo e cérebro social*. São Paulo: Segmento Farma, 2009
3. Louis EDM. *Tratado de neurologia / tradução Carlos Henrique de A. Cosendey ... [et al.]*. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.
4. Schultz ST. O autismo pode ser desencadeado pela ativação do paracetamol no sistema endocanabinóide? *Acta Neurobiol Exp (Guerras)*. 2010;70(2):227-31. PMID: 20628445.
5. Carvalho ASM, Albuquerque LFS, Souza KLA, Pereira ES, Souto PF, Lopes VA, Carvalho EF, Araujo PQ, Barros EB, Araújo PFV. O TDAH e as novas diretrizes-Research, Society and Development, v. 11, n. 2, e12311225656, 2022. (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409; DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i2.25656>
6. Melo AJ, Leite JL, Bezerra NM, Araújo PF, Souza MN. Acetaminophen in pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *Journal of Medicine and Health Promotion*. 2017; 2(1):481-492
7. Lüllmann, Heinz. *Farmacologia: texto e atlas [recurso eletrônico] / Heinz Lüllmann, K. M, Lutz H ; tradução e revisão técnica: Augusto Langeloh. – 7. ed. – Porto Alegre: Artmed, 2017*
8. Tylenol: paracetamol. {bula de medicamento}. Responsável técnico Erika D. Rufino. São Paulo: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.
9. Assumpção BF, Bernal MP. High functioning autism and quality of life: perception of the children, family and educator *Bol. - Acad. Paul. Psicol.* vol.38 no.94 São Paulo jan./jun. 2018
10. Ricci C, Carmela Melina Albanese, Pablo LA, Li J, Fatima M, Barrett K, *et al.* In utero acetaminophen exposure and child neurodevelopmental outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2023 Mar 20;37(5):473–84.
11. Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, Knudsen GP, Magnus P, Susser E, *et al.* Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics* [Internet]. 2017 Oct 30;140(5):e20163840. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/140/5/e20163840/tab-figures-data>
12. Bühner C, Endesfelder S, Scheuer T, Schmitz T. Paracetamol (Acetaminophen) and the Developing Brain. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2021 Oct 15;22(20):11156. Available from: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fijms222011156>
13. Alemany S, Avella-García C, Liew Z, García-Esteban R, Inoue K, Cadman T, *et al.* 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*. 2021 May 28;36(10).
14. Ji Y, Azuine RE, Zhang Y, Hou W, Hong X, Wang G, *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* [Internet]. 2019 Oct 30;77(2):1. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/2753512>

15. Baker BH, Lugo-Candelas C, Wu H, Laue HE, Boivin A, Gillet V, *et al.* Association of Prenatal Acetaminophen Exposure Measured in Meconium With Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Mediated by Frontoparietal Network Brain Connectivity. *JAMA Pediatrics* [Internet]. 2020 Nov 1;174(11):1073–81. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2770802>

16. Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J, Rebordosa C, García-Esteban R, Galán IR, *et al.* Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *International Journal of Epidemiology* [Internet]. 2016 Dec 1;45(6):1987–96. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article/45/6/1987/2617189>

17. Ji Y, Riley AW, Li Ching Lee, Hong X, Wang G, Hui Ju Tsai, *et al.* Maternal Biomarkers of Acetaminophen Use and Offspring Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Brain Sciences*. 2018 Jul 3;8(7):127–7.

18. Liew Z, Ritz B, Virk J, Olsen J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. *Autism Research*. 2015 Dec 21;9(9):951–8.

19. Bittker SS, Bell KR. Postnatal Acetaminophen and Potential Risk of Autism Spectrum Disorder among Males. *Behavioral Sciences*. 2020 Jan 1;10(1):26.

20. Saunders A, Woodland J, Gander S. A Comparison of Prenatal Exposures in Children with and Without a Diagnosis of Autism Spectrum Disorder. *Cureus*. 2019 Jul 24;11(7).