

O uso do paracetamol na gestação associado ao risco de desenvolvimento do espectro autista em crianças: uma revisão de literatura

The use of paracetamol in pregnancy associated with the risk of development of the autism spectrum in children: a literature review

DOI:10.34119/bjhrv6n3-335

Recebimento dos originais: 09/05/2023

Aceitação para publicação: 14/06/2023

Joselita Camila Bianor Farias Cansação

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: Al 101 Norte, 9383, Jacarecica Maceió, Alagoas, CEP: 57038-640

E-mail: camilafariasb@hotmail.com

Larissa Ferreira Rodrigues Silva

Pós-Graduação em Direito Internacional Público

Instituição: Faculdade de Medicina de Olinda (FMO)

Endereço: Rua Olímpio Ferreira Chaves, 99, Casa Caiada, Olinda – PE, CEP: 53130-460

E-mail: larissafrrs@gmail.com

Andrezza Soares Souto

Pós-Graduada em Sistemas Construtivos Estruturais

Instituição: Faculdade de Medicina de Olinda (FMO)

Endereço: Rua Desembargador Jerônimo de Albuquerque, 225, Edf. Paulo VI, Ponta Verde, Maceió – AL, CEP: 57035-020

E-mail: andrezzasouto@hotmail.com

Mirella Braga Rezende

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: Av. Julio Marques Luz, 122, Jatiúca, Maceió – AL, CEP: 57035-700

E-mail: mirellabrezende@gmail.com

Lavynne Ferreira Rodrigues Alcântara

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina de Olinda (FMO)

Endereço: Rua Olímpio Ferreira Chaves, 99, Casa Caiada, Olinda – PE, CEP: 53130-460

E-mail: lavynnealcantara@hotmail.com

Laryssa Thompson Vieira Caires

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: R. Jonathas de Vasconcelos, 316, Boa Viagem, Recife – PE, CEP: 51021-140

E-mail: laryssa.thompson2@gmail.com

Igor Gabriel Oliveira Costa

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Rua Jacobina, 45, Graças Recife - PE, CEP: 52011-180

E-mail: igorgabrieloc@hotmail.com

Laura Mendes Vilar

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: R. Jonathas de Vasconcelos, 316, Boa Viagem, Recife – PE, CEP: 51021-140

E-mail: lauravilarg@gmail.com

Brenda Luiza Carvalho

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Rua Coronel Anízio Rodrigues Coelho, 461, CEP: 51021-130

E-mail: breendacarvalho01@hotmail.com

Maria Eduarda Vieira dos Santos Perez

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Rua Cardeal Arcoverde, 85, CEP: 52011-240

E-mail: duda.perez2312@gmail.com

Maria Clara de Moraes Campelo Costa

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Rua Cardeal Arcoverde, 85, CEP: 52011-240

E-mail: Moraesclara876@gmail.com

Sophia Crysthina Ferreira de Castro

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Rua Guedes Pereira, 114, Edifício Paula Dias, 702, CEP: 52060-150

E-mail: fificrysthina@gmail.com

Vanessa da Silva Farias

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Edifício Vita Praia, Torre Mare, 1001, Avenida Ayrton Senna Da Silva,
CEP: 54410-240

E-mail: vanessafarias.s@outlook.com

Adriana Costa Santos Bezerra

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Rua Do Futuro, 361, Graças, Recife - PE, CEP: 52050-005

E-mail: dricacs@gmail.com

Andreza Leite Marques de Sá Souza

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

Endereço: Rua Amália Bernardino de Souza, 710, CEP: 51021-150

E-mail: andreza.marques.fps@gmail.com

Jéssica Barros de Oliveira

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Rua Francisco Berenguer, 535, Campo Grande, Recife, CEP: 52040-070

E-mail: jessicabarros0809@gmail.com

José Luís Perez Rodriguez Neto

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

Endereço: Rua Engenho Poeta, 193, CEP: 50800-180

E-mail: jlperezrn@gmail.com

RESUMO

Popularmente conhecido como autismo, Transtorno do Espectro Autista (TEA), é uma síndrome que tem diversas origens que afetam o comportamento e tem influência direta na evolução da criança, afetando o seu desenvolvimento neurológico. Por décadas, o TEA tinha como principal diagnóstico um tipo de "esquizofrenia infantil", porém com o avanço da medicina, começou a diferir este transtorno entre distúrbios mentais. Utilizam-se também os termos ASDs ou DEA para referenciar as Desordens do Espectro Autista, onde estes são empregados para referir 3 de 5 transtornos do desenvolvimento que são invasivos. Nos últimos anos, tem sido notado um aumento considerável de nascimentos de crianças com TEA ao redor de todo o mundo. O paracetamol (acetaminofeno), como é conhecido popularmente, são responsáveis por inibir a síntese de prostaglandinas por meio do ácido araquidônico, inibindo a ciclooxigenase (COX), gerando ação anestésica e antipirética, por ocorrerem a nível do sistema nervoso central, este medicamento ao ser ingerido por gestantes, ultrapassa a barreira placentária, é muito utilizado no período gestacional para o combate de febre, desta forma, tornou-se o objeto importante de estudo, quando relacionado à pesquisa de TEA. O objetivo do trabalho é apresentar uma possível hipótese do uso do paracetamol durante a gestação, onde este uso pode interferir no desenvolvimento neurológico da criança, gerando o Transtorno do Espectro Autista, em crianças com predisposições genéticas e imunológicas.

Palavras-chave: paracetamol na gestação, Síndrome do Espectro Autista, desenvolvimento neurológico fetal.

ABSTRACT

Popularly known as autism, Autistic Spectrum Disorder (ASD) is a syndrome that has several origins that affect behavior and has a direct influence on the child's evolution, affecting their neurological development. For decades, ASD had a type of "childhood schizophrenia" as its main diagnosis, but with the advancement of medicine, this disorder began to be differentiated between mental disorders. The terms ASDs or ASD are also used to refer to Autistic Spectrum Disorders, where these are used to refer to 3 of 5 developmental disorders that are pervasive. In recent years, a considerable increase in the births of children with ASD has been noted around the world. Paracetamol (acetaminophen), as it is popularly known, are responsible for inhibiting the synthesis of prostaglandins by means of arachidonic acid, inhibiting cyclooxygenase

(COX), generating anesthetic and antipyretic action, as they occur at the level of the central nervous system, this medicine at the same time being ingested by pregnant women, it crosses the placental barrier, is widely used during pregnancy to combat fever, thus becoming an important object of study when related to ASD research. The objective of this work is to present a possible hypothesis of the use of paracetamol during pregnancy, where this use can interfere in the neurological development of the child, generating the Autistic Spectrum Disorder, in children with genetic and immunological predispositions.

Keywords: paracetamol during pregnancy, Autism Spectrum Syndrome, fetal neurological development.

1 INTRODUÇÃO

Popularmente conhecido como autismo, Transtorno do Espectro Autista (TEA), é uma síndrome que tem diversas origens que afetam o comportamento e tem influência direta na evolução da criança, afetando o seu desenvolvimento neurológico (MEGREMI et al, 2013). Em contextos gerais, pessoas portadoras de TEA interagem com dificuldade com a sociedade, não conseguem se expressar da maneira esperada, não apresentam características físicas especiais, porém tem uma capacidade diferente de assimilação e aprendizado (BAIO et al, 2018).

Por décadas, o TEA tinha como principal diagnóstico um tipo de ‘‘esquizofrenia infantil’’, porém como o avanço da medicina, começou a diferir este transtorno entre distúrbios mentais que ocorriam na infância e apresentariam outras manifestações tardias, com isso foi possível avaliar níveis e tipos de autismo (DO NASCIMENTO ARAÚJO et al, 2022).

Utilizam-se também os termos ASDs ou DEA para referenciar as Desordens do Espectro Autista, onde estes são empregados para referir 3 de 5 transtornos do desenvolvimento que são invasivos, sendo apresentados no Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (OMS, 2007).

Nos últimos anos, tem sido notado um aumento considerável de nascimentos de crianças com TEA ao redor de todo o mundo (OMS, 2020). Epidemiologicamente a síndrome corresponde a aproximadamente 1 a 5 casos a cada 10.000 crianças no mundo, onde a proporção para homens é de 2 a 3, enquanto para mulheres é de 1 (DE LIMA REIS et al, 2019).

A partir disto, incessantes tem sido as buscas e pesquisas para a explicação desordenada deste aumento tão relevante, associando relações entre diferentes exposições a substâncias que podem gerar o desenvolvimento do transtorno.

O paracetamol (acetaminofeno), como é conhecido popularmente, não é um medicamento que necessita de receita, bem como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) por exemplo, são responsáveis por inibir a síntese de prostaglandinas por meio do ácido

araquidônico, inibindo a ciclooxigenase (COX), gerando ação anestésica e antipirética, por ocorrerem a nível do sistema nervoso central (FREITAS et al, 2017).

Este medicamento ao ser ingerido por gestantes, ultrapassa a barreira placentária, podendo ser detectado na urina da criança se a ingestão ocorrer algumas horas antes do parto, e como resultado da exposição do feto a este fármaco correlacionaram como criptorquidia ou asma, porém estes dados ainda não são conclusivos (MELO et al, 2017).

O acetaminofeno, é muito utilizado no período gestacional para o combate de febre, desta forma, tornou-se o objeto importante de estudo, quando relacionado à pesquisa de TEA, mesmo que utilizado apenas em doses terapêuticas, existem relatos de toxicidade em superdosagem de forma fatal ou não (BAUER et al, 2018).

O objetivo do trabalho é apresentar uma possível hipótese do uso do paracetamol durante a gestação, onde este uso pode interferir no desenvolvimento neurológico da criança, gerando o Transtorno do Espectro Autista, em crianças com predisposições genéticas e imunológicas.

2 MATERIAL E MÉTODO

O método utilizado para o atual trabalho foi de Revisão de Literatura, onde é possível a síntese de diversas pesquisas anteriormente finalizadas e a obtenção de conclusões em um determinado tema central. Houve uma rígida seleção de artigos, onde a predileção foi de artigos originais e mais atualizados, sendo utilizadas o material das bases de dados PubMed, LILACS, MEDLINE e Scielo.

Na realização deste trabalho foram seguidos alguns padrões que incluíram as etapas de identificação e seleção do tema abordado, foi estabelecido critérios de inclusão e exclusão, referências dos artigos utilizados e selecionados, categorização de estudo, análises e interpretações das conclusões, além da apresentação da revisão.

A principal questão do trabalho foi baseada na hipótese de que existe uma relação do uso do paracetamol no percurso da gestação e como ele pode atuar com o desenvolvimento do TEA.

Os principais descritores utilizados para o desenvolvimento do atual trabalho foram: “desenvolvimento do espectro autista”, “utilização do acetaminofeno na gestação”, “medicamentos que ultrapassam a barreira placentária”, “uso do paracetamol e risco do espectro autista”.

Foram encontrados mais de 30 artigos, onde foram selecionados os mais recentes, artigos publicados completos e na íntegra entre os anos de 2007 a 2022, disponíveis em

português e inglês, 15 destes 30 artigos foram escolhidos e os demais foram excluídos apenas por conter informações repetidas ou desatualizadas.

Após a revisão de literatura elaborou-se por meio de discussão os resultados e conclusão do trabalho.

3 RESULTADOS

No quadro a seguir, observa-se dados gerais dos artigos selecionados para o desenvolvimento do trabalho.

Quadro 1. Informações sobre os artigos selecionados

Nº	Autor(es)	Título do artigo	Periódico	Ano de Publicação
01	Andrade, C	Use of acetaminophen (paracetamol) during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring.	J Clin Psychiatry.	2016
02	Avella-Garcia, CB; Julvez, J; Fortuny, J; Rebordosa, C; García-Esteban, R; Galán, IR; Tardón, A; RodríguezBernal, CL; Iñiguez, C ;Andiarena, A; Santa-Marina, L; Sunyer, J	Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms.	Int J Epidemiol	2016
03	Baio, J.	Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network	11 sites, United States	2014
04	Bauer, AZ; Kriebel, D.	Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link.	Environ Health	2013
05	Bauer, A. Z., Kriebel, D., Herbert, M. R., Bornehag, C. G., & Swan, S. H	Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review.	<i>Hormones and behavior</i>	2018
06	Becker, KG; Schultz, ST.	Similarities in features of autism and asthma and a possible link to acetaminophen use.	Med Hypotheses	2010
07	de Lima Reis, D. D., Neder, P. R. B., da Conceição Moraes, M., & Oliveira, N. M	Perfil epidemiológico dos pacientes com Transtorno do Espectro Autista do Centro Especializado em Reabilitação.	<i>Pará Research Medical Journal</i>	2019
08	do Nascimento Araújo, M. F., dos Santos Barbosa, I. K., de Holanda, A. T. P., de Moura, C. S., de Barros Santos, J. B., da Silva, dos Santos, I.T, Santos, J.K.B, da Silva, V.S, da Silva, A.G, Silva, E.M.N.	Autismo, níveis e suas limitações: uma revisão integrativa da literatura.	<i>PhD Scientific Review</i>	2022

09	El-Boshy, M., BaSalamah, M. A., Ahmad, J., Idris, S., Mahbub, A., Abdelghany, A. H., Almainani, R.A., Almasmoum, H., Ghaith, M.M., Elzubier, M., Refaat, B.	Vitamin D protects against oxidative stress, inflammation and hepatorenal damage induced by acute paracetamol toxicity in rat.	<i>Free Radical Biology and Medicine</i>	2019
10	Fays, L; Van Malderen, K; De Smet, K; Sawchik, J; Verlinden, V; Hamdani, J; Dogné, JM; Dan, B	Use of paracetamol during pregnancy and child neurological development.	<i>Dev Med Child Neurol.</i>	2015
11	Freitas, J. A. B., de França Fonteles, M. M., de Sousa Lima, M. E., Bachur, T. P. R., & Carvalho, T. M. D. J. P.	Medicamentos isentos de prescrição: perfil de consumo e os riscos tóxicos do paracetamol.	<i>Revinter</i>	2017
12	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	<i>Autism Res</i>	2016
13	Megremi, A. S	Is fever a predictive factor in the autism spectrum disorders?	<i>Medical hypotheses</i>	2013
14	Melo, A. J. M., Leite, J. L., de Moraes Bezerra, N., de Araújo, P. F., & de Sousa, M. N. A	Acetaminofeno na gravidez e o risco de transtorno do espectro autista em crianças.	<i>Journal of Medicine and Health Promotion</i>	2017
15	Schultz, ST	Can autism be triggered by acetaminophen activation of the endocannabinoid system?	<i>Acta Neurobiol Exp (Wars)</i>	2010

Fonte: Dados de pesquisa, 2023.

O próximo quadro (2) foi construído com intuito a simplificar a visualização dos principais objetivos e resultados de cada estudo selecionado.

Quadro 2. Detalhes de objetivos e resultados dos autores.

Nº	Autor(res)	Objetivo	Resultados
01	Andrade, C	Relatar a exposição gestacional ao acetaminofeno e as influências inflamatórias assim como os mecanismos imunológicos que podem predispor ao estresse oxidativo	Dois estudos ecológicos sugeriu que as tendências de nível de população na utilização de acetaminofeno foram associados com tendências na incidência / prevalência do autismo ; um desses estudos examinou especificamente o uso do acetaminofeno durante a gravidez.
02	Avella-Garcia, CB; Julvez, J; Fortuny, J; Rebordosa, C; García-Esteban, R; Galán, IR; Tardón, A; RodríguezBernal, CL; Iñiguez, C ;Andiarena, A; Santa-Marina, L; Sunyer, J	Avaliar se a exposição pré-natal ao acetaminofeno é negativamente associado com resultados do desenvolvimento neurológico em 1 e 5 anos de idade.	Ao todo, 43% das crianças avaliadas em 1 idade e 41% das pessoas avaliadas possuíam 5 anos de idade. Mais de 40 % das mães relataram o uso de paracetamol. As crianças expostas tiveram maiores riscos de apresentar maiores sintomas de hiperatividade/ impulsividade, além de apresentarem pior função de atenção. Além disso, crianças do

			sexo masculino, persistentemente expostas apresentaram ainda mais sintomas do espectro autista.
03	Baio, J.	Fornecer as estimativas de prevalência de TEA mais recentes disponíveis da Rede ADDM com base nos critérios DSM-IV-TR e DSM-5 e afirma a necessidade de monitoramento futuro das tendências de prevalência de TEA e esforços para melhorar a identificação precoce de TEA.	Com a prevalência de TEA atingindo quase 3% em algumas comunidades e representando um aumento de 150% desde 2000, o TEA é uma preocupação urgente de saúde pública que poderia se beneficiar de estratégias aprimoradas para ajudar a identificar o TEA mais cedo; determinar possíveis fatores de risco; e atender às crescentes necessidades comportamentais, educacionais, residenciais e ocupacionais dessa população.
04	Bauer, AZ; Kriebel, D.	Procurar evidências adicionais para testar a hipótese de que o uso de paracetamol durante a gravidez ou no início da infância pode ser um fator de risco para ASD.	Consumo de paracetamol pré-natal médio de um país foi encontrado para ser correlacionada com a sua prevalência do autismo / ASD. Em todos os estudos em nível de país antes do uso generalizado de paracetamol para a circuncisão (todos nascidos antes de 1995), o autismo média ponderada / ASD rácio entre homens e prevalência do sexo feminino foi de 3,9 para 1. Para o grupo pós 1995, essa taxa aumentou para 5,6 para 1.
05	Bauer, A. Z., Kriebel, D., Herbert, M. R., Bornehag, C. G., & Swan, S. H	Conduzir uma revisão das publicações relatando associações entre o uso pré-natal de paracetamol (APAP) e os resultados do neurodesenvolvimento da prole.	A duração mais longa do uso de APAP foi associada a um risco aumentado. As associações foram mais fortes para hiperatividade e resultados relacionados à atenção. Pouca modificação de associações por indicação de uso foi relatada. Estudos sugerem um risco aumentado de resultados adversos do neurodesenvolvimento após a exposição pré-natal ao APAP.
06	Becker, KG; Schultz, ST.	Comparar aspectos imunológicos e genéticos do autismo e descrever a ligação do acetaminofeno à asma, sugerindo uma ligação com acetaminofeno a anomalias imunológicas no autismo.	Os autores sugeriram que há fortes evidências de que o uso do acetaminofeno no final da gravidez e / ou no primeiro ano de vida aumenta o risco de, posteriormente, a aquisição de asma na infância e doenças alérgicas relacionadas, devido aos efeitos sobre vias imunológicas ou efeitos secundários. A febre foi demonstrada ter um efeito de modificação no comportamento no autismo, e acetaminofeno é amplamente usada para tratar a febre infância. Além disso, foi proposto que o uso generalizado de acetaminofeno no final da gravidez ou na infância podem alterar significativamente os processos

			imunes sutis, aumentando o risco para o autismo.
07	de Lima Reis, D. D., Neder, P. R. B., da Conceição Moraes, M., & Oliveira, N. M	tem como objetivo caracterizar o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com TEA.	O perfil epidemiológico dos pacientes consiste na predominância de indivíduos do sexo masculino, entre 5-8 anos de idade e frequentando o ensino fundamental. Observou-se que a maioria dos pacientes faz uso de alguma medicação e apresenta comorbidades como TDAH, deficiência intelectual e perda auditiva.
08	do Nascimento Araújo, M. F., dos Santos Barbosa, I. K., de Holanda, A. T. P., de Moura, C. S., de Barros Santos, J. B., da Silva, dos Santos, I.T, Santos, J.K.B, da Silva, V.S, da Silva, A.G, Silva, E.M.N.	Esse estudo tem como objetivo identificar na literatura científica os níveis do transtorno do espectro autista, bem como suas limitações em sociedade hoje.	O profissional e a família devem manter cuidados e uma visão holística, analisando o indivíduo como um todo e aplicando boas maneiras de forma ética, a fim de promover progresso dentro da limitação de cada pessoa com transtorno do espectro autista.
09	El-Boshy, M., BaSalamah, M. A., Ahmad, J., Idris, S., Mahbub, A., Abdelghany, A. H., Almaimani, R.A, Almasmoum, H., Ghaith, M.M., Elzubier,M., Refaat, B.	Medir prováveis efeitos de toxicidade aguda do paracetamol.	Concordam que o estresse oxidativo do paracetamol é grande, porém são necessários mais estudos para determinar uma cascata de eventos moleculares quanto as respostas imunes.
10	Fays, L; Van Malderen, K; De Smet, K; Sawchik, J; Verlinden, V; Hamdani, J; Dogné, JM; Dan, B	Averiguar possível associação entre a exposição ao paracetamol no útero e de déficit de atenção, hiperatividade / transtorno hipercinético.	Tomados em conjunto, a evidência a partir de estudos não clínicos mostram que a cognição e o comportamento pode ser afetado por doses terapêuticas de paracetamol durante o desenvolvimento precoce. Isto é apoiado pelas descobertas em ratinhos neonatais, correspondente ao terceiro trimestre da gravidez em humanos. Os outros estudos que discutimos, no entanto, relatam efeitos observados em animais adultos. É difícil traduzir esses achados em risco humano para uso paracetamol durante a gravidez, e atualmente nenhuma conclusão firme pode ser tirada em relação à relevância destas observações para humanos.
11	Freitas, J. A. B., de França Fonteles, M. M., de Sousa Lima, M. E., Bachur, T. P. R., & Carvalho, T. M. D. J. P.	Este trabalho teve por objetivo identificar, dentre os Medicamentos Isentos de Prescrição ou de venda livre (MIPs), os mais vendidos e causadores de intoxicações, destacando o risco tóxico do	Em virtude do risco tóxico do paracetamol, isoladamente ou em associação, há que se promover o acompanhamento farmacêutico a fim de minimizar a automedicação e o consumo em excesso deste medicamento tão amplamente utilizado, levando-se em

		paracetamol, isoladamente ou em associação com outros fármacos.	consideração os fatores que promovem aumento da hepatotoxicidade decorrente de sua utilização, como o uso crônico de álcool, o tabagismo, a interação com outros fármacos, a dengue e a utilização do paracetamol em associação com outros fármacos.
12	Liew, Z; Ritz, B; Virk, J; Olsen, J	Investigar se o uso do acetaminofeno na gravidez está associada a um risco aumentado de Transtorno do Espectro Autista (ASD) na prole .	O uso materno de paracetamol durante a gravidez foi associado com ASD com apenas sintomas hipercinéticos, sugerindo exposição precoce ao acetaminofeno na vida fetal pode impactar especificamente este fenótipo comportamental hiperativo.
13	Megremi, A. S	existe a possibilidade de a febre ser usada como um preditor do desfecho do transtorno autista e se essa pessoa atingirá um nível aceitável de funcionalidade no futuro?	Caso se confirme que as crianças autistas com febre alta apresentam maior funcionalidade, é possível desenvolver programas de intervenção preventiva onde as crianças sejam expostas ao mínimo possível de intervenção medicamentosa química (antipiréticos, antibióticos, etc.) ou mesmo vacinação selectiva.
14	Melo, A. J. M., Leite, J. L., de Moraes Bezerra, N., de Araújo, P. F., & de Sousa, M. N. A	Avaliar o uso de acetaminofeno durante a gravidez e a existência de relação com o desenvolvimento de transtorno do espectro autista na criança.	Foi possível identificar categorias para explicar a associação do paracetamol e o transtorno do espectro autista, entre elas estão: O estresse oxidativo, sistema endocanabinóide, hiperatividade, maior probabilidade de desenvolvimento no sexo masculino e anomalias imunológicas. A análise de tais categorias possibilitou afirmar a relação entre paracetamol e autismo.
15	Schultz, ST	Determinar se há provas para apoiar a hipótese de que o uso de paracetamol pode provocar o autismo pela ativação do sistema endocanabinóide.	A hipótese apresentada é que o uso de paracetamol pode provocar o autismo, ativando o sistema endocanabinóide interferindo assim com o normal desenvolvimento.

Fonte: Dados de pesquisa, 2023.

Pode-se observar que mais de 65% dos artigos estudados demonstram um sentido de falha do adequado desenvolvimento neurológico a partir de um estresse oxidativo, por meio da utilização do acetaminofeno durante a gestação, e os demais 30% foram utilizados como análise dos fatores de risco do TEA bem como seu perfil epidemiológico, restando claro uma maior probabilidade de desenvolvimento no sexo masculino.

Quadro 3. Categorização dos artigos.

Categoria	Título do artigo	Nº de artigos (%)
TEA e Fatores de risco	<ul style="list-style-type: none"> - Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network - Perfil epidemiológico dos pacientes com Transtorno do Espectro Autista do Centro Especializado em Reabilitação. - Autismo, níveis e suas limitações: uma revisão integrativa da literatura. - Is fever a predictive factor in the autism spectrum disorders? 	04 (26,64)
Estresse Oxidativo	<ul style="list-style-type: none"> - Use of acetaminophen (paracetamol) during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring. - Vitamin D protects against oxidative stress, inflammation and hepatorenal damage induced by acute paracetamol toxicity in rat. - Medicamentos isentos de prescrição: perfil de consumo e os riscos tóxicos do paracetamol. - Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth - Acetaminofeno na gravidez e o risco de transtorno do espectro autista em crianças. 	05 (33,33)
Desenvolvimento neurológico	<ul style="list-style-type: none"> - Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. - Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link - Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review. - Similarities in features of autism and asthma and a possible link to acetaminophen use. - Use of paracetamol during pregnancy and child neurological development. - Can autism be triggered by acetaminophen activation of the endocannabinoid system? 	06 (33,96)

Fonte: Dados de pesquisa, 2023.

4 DISCUSSÃO

Os artigos selecionados a partir da questão inicial, explicam os mecanismos que o acetaminofeno pode influenciar o desenvolvimento neural e as hipóteses que sugerem um direcionamento de transtornos. A partir de uma toxicidade que gera uma variação imunológica, o paracetamol utiliza 3 vias de metabolização sendo 2 destas as principais, são elas a glucuronidação e sulfactação (SCHULTZ, 2010).

A análise da utilização indevida ou de superdosagem do fármaco aqui estudado, pode causar uma disfunção mitocondrial, o que termina por gerar um estresse oxidativo mitocondrial aumentando sua disfunção. Por vezes pode gerar alterações de permeabilidade de membrana que leva a seu colapso total (FREITAS, 2017).

Alguns autores relatam sobre esta questão do estresse oxidativo, que acaba por atingir diretamente no sistema endócrino, podendo afetar funções testiculares, por conta disto são maiores as chances de desenvolvimento no sexo masculino, além de interferir também no desenvolvimento cerebral adequado (ANDRADE, 2016).

Estes efeitos do paracetamol mais presentes no gênero masculino, foi descoberto a partir de estudos em camundongos que apresentaram maior toxicidade nos machos ao receberam a mesma dose do medicamento, o que resta claro que o cérebro masculino encontra-se com maior vulnerabilidade a estressores na fase inicial da vida, e explica diversos transtornos neuropsiquiátricos da infância com a maior prevalência do sexo masculino (ALVELLA-GARCIA et al, 2016).

5 CONCLUSÃO

A partir dos quadros apresentados, é possível notar que em geral os resultados ainda são inconclusivos, necessitando de mais estudos e pesquisa. Porém mostram direcionamentos quanto aos problemas neurológicos desenvolvidos em categorias de anomalias imunológicas por conta de um estresse oxidativo, hiperatividade, sistema endocanabinoide e a maior prevalência no sexo masculino, os estudos agregam tais situações a resultados de estados febris nas gestantes, uso de medicamentos sem prescrição, superdosagem ou de forma inadequada de utilização do fármaco por parte deste grupo de paciente.

REFERÊNCIAS

1. ANDRADE, Chittaranjan. Use of acetaminophen (paracetamol) during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 77, n. 2, p. 329, 2016.
2. AVELLA-GARCIA, Claudia B. et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. **International journal of epidemiology**, v. 45, n. 6, p. 1987-1996, 2016.
3. BAIO, Jon et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. **MMWR Surveillance Summaries**, v. 67, n. 6, p. 1, 2018.
4. BAUER, Ann Z.; KRIEBEL, David. Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link. **Environmental Health**, v. 12, p. 1-13, 2013.
5. BAUER, Ann Z. et al. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review. **Hormones and behavior**, v. 101, p. 125-147, 2018.
6. BECKER, Kevin G.; SCHULTZ, Stephen T. Similarities in features of autism and asthma and a possible link to acetaminophen use. **Medical hypotheses**, v. 74, n. 1, p. 7-11, 2010.
7. DE LIMA REIS, Deyvson Diego et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com Transtorno do Espectro Autista do Centro Especializado em Reabilitação. **Pará Research Medical Journal**, v. 3, n. 1, p. 0-0, 2019.
8. DO NASCIMENTO ARAÚJO, Marielle Flávia et al. Autismo, níveis e suas limitações: uma revisão integrativa da literatura. **PhD Scientific Review**, v. 2, n. 05, p. 8-20, 2022.
9. EL-BOSHY, Mohamed et al. Vitamin D protects against oxidative stress, inflammation and hepatorenal damage induced by acute paracetamol toxicity in rat. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 141, p. 310-321, 2019.
10. DE FAYS, Laurence et al. Use of paracetamol during pregnancy and child neurological development. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 57, n. 8, p. 718-724, 2015.
11. FREITAS, Jhonattas Alexandre Barbosa et al. Medicamentos isentos de prescrição: perfil de consumo e os riscos tóxicos do paracetamol. **Revinter**, v. 10, n. 3, p. 134-154, 2017.
12. LIEW, Zeyan et al. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: AD anish national birth cohort study. **Autism Research**, v. 9, n. 9, p. 951-958, 2016.
13. MEGREMI, Amalia SF. Is fever a predictive factor in the autism spectrum disorders?. **Medical hypotheses**, v. 80, n. 4, p. 391-398, 2013.

14. MELO, Ana Joyce Macedo et al. Acetaminofeno na gravidez e o risco de transtorno do espectro autista em crianças. **Journal of Medicine and Health Promotion**, v. 2, p. 481-492, 2017.
15. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Autism spectrum disorders, 2020.
16. Organização Mundial de Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10ª Revisão. OMS; 2007.
17. SCHULTZ, Stephen T. Can autism be triggered by acetaminophen activation of the endocannabinoid system?. **Acta neurobiologiae experimentalis**, v. 70, n. 2, p. 227-231, 2010.