

Faculdades Integradas de Patos
Curso de Medicina
v. 2, n. 1, jan./mar 2017, p. 481-492.
ISSN: 2448-1394



ACETAMINOFENO NA GRAVIDEZ E O RISCO DE TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA EM CRIANÇAS

*ACETAMINOPHEN IN PREGNANCY AND THE RISK OF AUTISM SPECTRUM DISORDER IN
CHILDREN*

Ana Joyce Macedo Melo
Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba - Brasil
joycee_melo@hotmail.com

Jéssika Lucena Leite
Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba – Brasil
jessikalucena2009@hotmail.com

Nadine de Morais Bezerra
Faculdades Integradas de Patos - FIP – Patos – Paraíba – Brasil
nadinemoraisb@hotmail.com

Patrícia Ferreira de Araújo
Faculdades Integradas de Patos – FIP - Patos – Paraíba – Brasil
pferreiradearaujo@hotmail.com

Milena Nunes Alves de Sousa
Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba – Brasil
minualsa@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: Avaliar o uso de acetaminofeno durante a gravidez e a existência de relação com o desenvolvimento de transtorno do espectro autista na criança.

Métodos: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, na qual foram selecionados dez artigos na base de dados Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed) a partir dos seguintes critérios de inclusão: artigos publicados na íntegra, no período de 2009 a 2016 em português ou inglês.

Resultados: 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.

Conclusão: Muitas hipóteses plausíveis surgiram para explicar a relação entre a ingestão de acetaminofeno durante a gravidez e risco de desenvolvimento do transtorno do espectro autista, porém estas ainda não foram totalmente confirmadas, o que indica a necessidade de desenvolver mais estudos sobre o referido tema.

Palavras-chave: Acetaminofen. Transtorno do espectro autista. Gravidez.

ABSTRACT

Journal of Medicine and Health Promotion. 2017; 2(1):481-492.

Objective: To evaluate the use of acetaminophen during pregnancy and its possible relation to the development of autism spectrum disorder in children.

Methods: This is an integrative literature review, in which we selected 10 articles in PubMed database from the following inclusion criteria: articles published in full in the period 2009-2016 in Portuguese or English.

Results: It was possible to identify categories to explain the association of paracetamol and autistic spectrum disorder, among them are: Oxidative stress, endocannabinoid system, hyperactivity, greater likelihood of developing male and immunological abnormalities.

Conclusion: Many plausible hypotheses have emerged to explain the relationship between the acetaminophen ingestion during pregnancy and risk of developing autism spectrum disorder, but these have not been fully confirmed, indicating the need for further study on the above subject.

Keywords: Acetaminophen. Autism spectrum disorder. Pregnancy.

1. Introdução

O autismo é uma síndrome que afeta o comportamento e possui origens diversas, assim como também, influencia intensamente na evolução durante a infância¹⁻². Está incluída em um grupo de distúrbios de progressão neurológica conhecido como transtornos invasivos do desenvolvimento (TID), em que estes são identificados pela presença de, principalmente, três déficits, que são: comunicação dificultada, interação social mútua prejudicada e limitada e padrões extensos de condutas ou interesses. Mas, a manifestação desses problemas é alterável dentro da faixa de gravidade, e por vezes varia com a aquisição de outras aptidões de desenvolvimento³.

Por muitas décadas, o diagnóstico do autismo e suas subclassificações foram considerados "esquizofrenia infantil". Entretanto, nos anos 70 já se tinha uma noção de que seria essencial diferenciá-lo entre os outros rigorosos distúrbios mentais, ocorridos na infância, além de outras psicoses das quais suas manifestações são mais tardias⁴. Com isso, o conceito e diagnóstico dessas disfunções foram entendidos no decorrer dos anos para integrar tipos mais leves de autismo⁵.

O termo transtorno do espectro autista (ASDs) é empregado hoje para se referir a três dos cinco transtornos invasivos do desenvolvimento, apresentados no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais⁶.

O acetaminofeno, conhecido como paracetamol, participa das classes de medicamentos analgésicos que realizam ação através da elevação do limiar de dor, e antipiréticos responsáveis pela redução da temperatura corporal por agir no centro hipotalâmico. É considerado um fármaco "over-the-counter", que significa ser vendido isento de prescrição médica e por isso é amplamente utilizado. Na Europa, 67% das mulheres relataram usar esse tipo de medicamento durante período gestacional⁷. Seu efeito tem início 15 a 30 minutos após administração oral, podendo ser encontrado na

forma de drágea, comprimido ou solução e permanece no organismo por um período de 4 a 6 horas⁸.

O paracetamol, quando ingerido por mulheres grávidas, consegue ultrapassar a barreira placentária e, assim, tanto ele quanto seus metabólitos podem ser detectados na urina da criança se a ingestão tiver ocorrido algumas horas antes do parto⁹. Como resultado dessa exposição do feto ao fármaco foi sugerido uma relação com criptorquidia ou asma, porém os dados acessíveis não mostram nenhuma associação conclusiva¹⁰.

Além disso, foi proposta uma hipótese intrigante de que o uso pré-natal de acetaminofeno pode interferir no desenvolvimento imunológico normal do cérebro fetal, levando a distúrbios do desenvolvimento neurológico, como o autismo, em crianças que têm outras predisposições genéticas e imunológicas. Esta hipótese mais tarde recebeu o apoio de discussões teóricas mais detalhadas sobre mecanismos inflamatórios, imunológicos e genéticos que possam levar ao autismo, e a possível contribuição do acetaminofeno nessa patologia¹¹⁻².

De um modo geral, informações quanto à segurança do feto sujeito a certas drogas durante a gestação são muito restritas¹³. Fato corroborado pela análise de 172 medicamentos aprovados nos EUA durante o período de 2000 e 2010, destes 73% não apresentavam dados sobre riscos durante a gravidez apesar de 98% possuírem informações suficientes para avaliar o perigo teratogênico¹⁴. Outra justificativa é que as gestantes, geralmente, são eliminadas dos ensaios clínicos, assim dificulta a obtenção de informações embasada em evidências para esse grupo de pacientes¹⁵.

Portanto, o presente estudo tem como objetivo avaliar o uso de acetaminofeno durante a gravidez e a existência de relação com o desenvolvimento de transtorno do espectro autista na criança.

2. Método

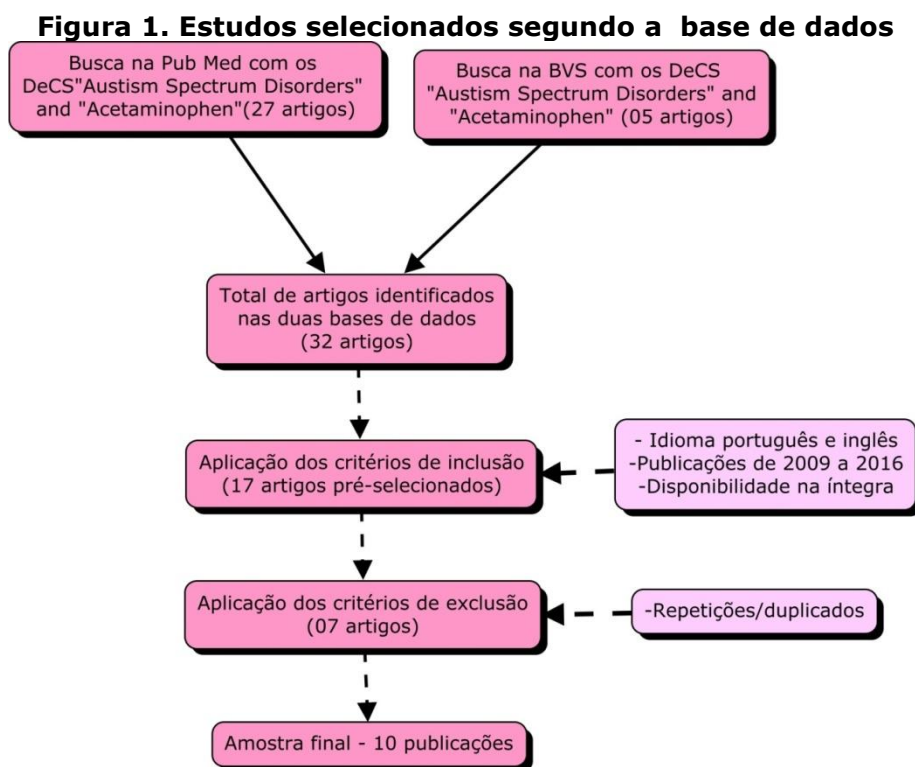
Para a obtenção do objetivo geral, foi escolhido o método de Revisão Integrativa da Literatura (RIL), visto que ele possibilita sintetizar as pesquisas já finalizadas e obter conclusões a partir de um tema central. Uma RIL bem realizada exige os mesmos padrões de rigor e clareza utilizada nos artigos analisados¹⁶.

Na realização da RIL devem-se seguir determinados padrões, que incluem as seguintes etapas: identificação e seleção das questões temáticas, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, exposição das características dos artigos selecionados, categorização dos estudos, análise e interpretação dos resultados e apresentação da revisão¹⁷.

Para guiar a revisão integrativa, formulou-se a seguinte questão: Existe relação entre o uso do acetaminofeno durante a gravidez e o desenvolvimento do transtorno do espectro autista?

O levantamento bibliográfico foi realizado nos bancos de dados online da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed) e da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os seguintes Descritores Controlados em Ciências da Saúde (DeCS): "Autism Spectrum Disorders" (Transtorno do Espectro Autista) e "Acetaminophen" (Paracetamol).

Foram identificados um total de 32 artigos. Os critérios utilizados para a seleção da amostra foram: Artigos publicados na íntegra, no período de 2009 a 2016 em português ou inglês, sendo pré-selecionados 17 artigos. Destes, ainda foram excluídos sete por se apresentarem repetidos, totalizando uma amostra de dez artigos (Figura 1).



Fonte: Elaborado pelos autores, 2016.

Foi desenvolvido um esquema de tabelas para coleta de dados, que foi preenchido para cada artigo da amostra final do estudo. Este permitiu a obtenção de informações sobre identificação do artigo e autores, objetivos, resultados e discussão e a partir da análise destas, selecionou-se algumas categorias relacionadas com o Transtorno do Espectro Autista que são: Estresse oxidativo, hiperatividade, sistema endocanabinóide, anomalias imunológicas, sexo e pesquisa inconclusiva.

Dando continuidade à RIL foi realizada a elaboração da discussão dos resultados e sua conclusão.

3. Resultados

Observa-se que 100% dos estudos foram encontrados no banco de dados PubMed, em que 60% incluem estudos realizados no período de 2014 a 2016 e 40% entre 2009 e 2013, sendo cada um pertencente a periódicos diferentes.

Quadro 1. Informações gerais sobre os artigos selecionados

Nº	Autor(es)	Título do artigo	Periódicos	Ano de publicação
1	Andrade, C	Use of acetaminophen (paracetamol) during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring.	J Clin Psychiatry.	2016
2	Cannell, J	Paracetamol, oxidative stress, vitamin D and autism spectrum disorders	Oxford University Press	2014
3	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 Res	2015
4	Avella-Garcia, CB; Julvez, J; Fortuny, J; Rebordosa, C; García-Esteban, R; Galán, IR; Tardón, A; Rodríguez-Bernal, 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
5	Schultz, ST	Can autism be triggered by acetaminophen activation of the endocannabinoid system?	Acta Neurobiol Exp (Wars)	2010
6	Bauer, AZ; Kriebel, D.	Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link.	Environ Health	2013
7	Becker, KG; Schultz, ST.	Similarities in features of autism and asthma and a possible link to acetaminophen use.	Med Hypotheses	2010
8	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.	Dev Med Child Neurol.	2015
9	Good, P.	Did Acetaminophen Provoke the Autism Epidemic?	Alternative Medicine Review	2009
10	Abdel-Razek, T; Bennisir, H		American journal of pharmtech research	2014

Fonte: Dados de Pesquisa, 2016.

Observa-se ainda um panorama geral acerca dos autores, dos objetivos, dos resultados e do nome dos dez artigos selecionados, que atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos.

Quadro 2. Detalhamento sobre objetivos e resultados dos artigos selecionados

Autores	Objetivo	Resultados
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.
Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J, Rebordosa C, García-Esteban R, Galán IR, Tardón A, Rodríguez-Bernal 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.
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.
Cannell, J.	Documentar o papel prejudicial que a exposição paracetamol gestacional tem no neurodesenvolvimento infância, supostamente devido ao estresse oxidativo.	Paracetamol causa ASD, e se o estresse oxidativo é o mecanismo, em seguida, a capacidade antioxidante da mãe e da criança seria a chave para explicar por que algumas crianças expostas desenvolvem ASD e outros não. Os fatores que aumentam o estresse oxidativo estão implicados na ASD, tais como infecções, toxinas, febre e inflamação. Pode ser que a exposição do paracetamol seja um de vários fatores de estresse oxidativo que provocam o desenvolvimento de ASD em mulheres grávidas e crianças jovens deficientes.
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.
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.
Fays L, Van Malderen K, 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.

Autores	Objetivo	Resultados
Becker HG, 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.
Good, P.	Investigar se a regressão para o autismo é acionado, não pelos sarampo- papeira – rubéola (MMR) , mas por acetaminofeno (Tylenol), administrada por sua febre e dor .	O aumento da regressão para o autismo 18 meses foi devido a uma maior utilização da vacina MMR - parte de um esforço acelerado para erradicar o sarampo, que começou em 1.978. Por outro lado, 1980 foi também a década em que acetaminofeno o em grande parte substituiu a aspirina para lactentes e crianças jovens, sendo que a incidência de autismo aumentou 10 vezes desde o início de 1980
Abdel-Razek, T; Bennisir, H.	Evidenciar acúmulos ligados significativamente ao aumento das taxas de autismo com exposição pré-natal ao uso de acetaminofeno	Evidências sugerem que no pré-natal e/ou exposição precoce ao acetaminofeno pode afetar adversamente o desenvolvimento neurológico, aumentando a incidência de autismo, sendo assim, associada com metabolismo alterado de altas taxas de autismo em crianças nascidas. O uso de acetaminofeno também podem desencadear o autismo, ativando o sistema endocanabinóide, interferindo assim com o desenvolvimento normal.

Fonte: Dados de Pesquisa, 2016.

É possível observar que mais de 30% dos artigos encaixam-se na categoria de anomalias imunológicas enquanto estresse oxidativo, hiperatividade, sistema endocanabinóide e sexo masculino correspondem a 15.3% cada. Já os estudos inconclusivos apresentam-se em 7,6% dos artigos.

Quadro 3. Categorização dos artigos

Categoria	Nome do artigo	Número de artigos	%
Estresse oxidativo	- Paracetamol, oxidative stress, vitamin D and autism spectrum disorders - Use of acetaminophen (paracetamol) during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring	02	15,3
Hiperatividade	- Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms - Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study	02	15,3
Anomalias imunológicas	- Acetaminophen Misuse: A Possible Risk Factor of Autism - Similarities in features of autism and asthma and a possible link to acetaminophen use - Use of acetaminophen (paracetamol) during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring - Did Acetaminophen Provoke the Autism Epidemic?	04	30,7
Inconclusivo	- Use of paracetamol during pregnancy and child neurological development	01	7,6

Categoria	Título do artigo	Número de artigos	%
Sistema endocanabinóide	- Can autism be triggered by acetaminophen activation of the endocannabinoid system? - Acetaminophen Misuse: A Possible Risk Factor of Autism	02	15,3
Sexo masculino	- Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link - Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms	02	15,3

Fonte: Dados de Pesquisa, 2016.

4. Discussão

Tais artigos foram pré-selecionados em categorias, onde foram identificados mecanismos para explicar a influência nociva do acetaminofeno no neurodesenvolvimento. Estas incluem a estimulação do sistema endocanabinóide que poderia afetar a diferenciação neuronal e a variação imunológica¹⁸, a toxicidade devido a capacidade de sulfatação deficitária¹⁹, pois o acetaminofeno possui três vias metabólicas das quais duas são principais que é a glucuronidação, pelo fato da metabolização desse antipirético se dá no fígado pela conjugação com o glucuronídeo, sendo considerada a via metabólica primária em adultos e a sulfatação, onde ocorre a excreção dos metabólitos, e descrita como a via para o metabolismo do paracetamol até os 12 anos de idade²⁰.

Além disso, foi visto a relação do acetaminofeno com o estresse oxidativo²¹ e a capacidade que ele tem de agir no sistema endócrino e afetar a função testicular, juntamente com a produção de andrógenos, podendo, com isso interferir com o desenvolvimento do cérebro fetal²²⁻³. É válido ressaltar que apenas um artigo se mostrou inconclusivo em seus estudos.

Como citado anteriormente, foi visto que acetaminofeno é composto por três vias metabólicas que são a glucuronidação, citocromo-P450 e sulfatação. Com relação a esta última, crianças com propensão a desenvolverem o autismo a possuem em níveis deficitários no organismo. Além disso, mostrou-se também que a via de sulfatação abaixo do normal, aumenta o acetaminofeno a nível sanguíneo, ativando os receptores do sistema endocanabinoide. Eles possuem dois receptores específicos que é o CB1, localizado no sistema nervoso central, e o CB2, nos tecidos imunes e células com função reguladora. Por isso que quando ativados, o primeiro poderá desencadear autismo, por alterações no desenvolvimento cerebral, causando efeitos analgésicos e hipotermia, e o segundo, desregulação do sistema imunológico²⁴⁻⁸.

Mas com relação a essa desregulação do sistema imunológico, observou-se a ocorrência cada vez mais crescente de relatórios sobre as anomalias do sistema imune que podem desempenhar um papel no autismo. Outro fator levantado foi o envolvimento

da febre com o autismo, que segundo estudos, ela melhora tanto o comportamento quanto a linguagem em pacientes autistas²⁹⁻³⁰.

Com relação ao sexo, as diferenças podem ser explicadas pelo metabolismo do acetaminofeno que mostrou uma maior toxicidade em machos do que em fêmeas apesar da dose administrada em ambos ser igual em um estudo com animais³¹. Além disso, no início da vida, o cérebro masculino é mais vulnerável quando exposto a agentes estressores³² e isso pode explicar um maior número de crianças do sexo masculino portadoras de neuropsiquiatrias como a ASD³³⁻⁴.

Outra hipótese levantada foi a ação analgésica do paracetamol relacionada a vários neurotransmissores. Sua atividade pode ser reduzida por antagonistas de serotonina, opióides endógenos, canabinóides endógenos e acetilcolina. Além disso, também pode inibir alguns neurotransmissores como o glutamato, a substância P e possivelmente a noradrenalina³⁵. Também se percebeu desregulação dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) quando em contato com o acetaminofeno. Em uma análise, enfatizou-se o papel da serotonina e do BDNF na manutenção da neuroplasticidade e a interferências nesses dois sistemas pode levar a consequências comportamentais persistentes³⁶.

A interferência na transmissão noradrenérgica também pode ser responsável por alterações no comportamento, já que a noradrenalina está relacionada à ansiedade e participa de processos como atenção, consolidação e recuperação de alguns tipos de memória³⁷.

Com isso, apresentou-se uma estimativa de que uma exposição prolongada de 28 ou mais dias durante a gravidez aumenta o risco de mudanças psicomotoras e comportamentais em quase 70% dos casos³⁸.

Correlacionou-se o paracetamol e efeitos imunomodulares e as respostas de estresse oxidativo, visto que mesmo em doses baixas³⁹, segundo o estudo, o paracetamol induz apoptose e neurotoxicidade. E um cérebro autista supõem-se ser caracterizado por um aumento da apoptose celular⁴⁰⁻¹.

Por fim, a realização da presente revisão integrativa foi limitada pela escassez de estudos referentes ao tema em que a maioria veio a ser disponibilizada por uma única base de dados.

5. Conclusão

Nesta investigação foram encontrados estudos que relacionam o uso de Acetaminofen (Paracetamol) durante a gravidez com o risco de desenvolvimento de transtorno do espectro autista nas crianças.

Os achados indicaram que o paracetamol, em doses terapêuticas, pode afetar o desenvolvimento neurológico sugerindo-se vários mecanismos aceitáveis, entretanto apesar de todas as hipóteses demonstradas há a necessidade de estudos adicionais para total confirmação, análise da relevância clínica dos efeitos observados e a possibilidade de revertê-los, além do surgimento de novas perspectivas para a segurança da prescrição medicamentosa às gestantes.

Referências

- 1-Gillberg C. Autism and pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry*, 1990;31:99-100.
- 2-Rutter M. Autism research: Prospectus and priorities. *J Autism Dev Disord*, 1996;26: 257-75.
- 3-Faras H, Al Ateeqi N, Tidmarsh L. Autism spectrum disorders. *Ann Saudi Med*, 2010; 30(4):295-300.
- 4-Rutter M. Infantilismo. In: Shaffer D, Erhardt A, Greenhill L (Orgs.). *A clinician's guide to child psychiatry* (pp. 48-78). New York (EUA): Free-Press; 1985.
- 5- American Psychiatric Association. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*. 4ª ed. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing, Inc; 2000. pp. 69-84.
- 6- Organização Mundial de Saúde. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde*. 10ª Revisão. OMS; 2007.
- 7- Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ. O uso de medicação durante a gravidez: um estudo transversal, estudo de base web multinacional. *BMJ* Abrir. 2014;4:e004365.
- 8- Coruja CIK. *Intoxicação por paracetamol no Rio Grande do Sul [monografia acadêmica]*. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul/UFRGS; 2012.
- 9- Levy G, Garrettson LK, Soda DM. Letter: Evidência de transferência placentária de acetaminofeno. *Pediatrics*. 1975;55:895.
- 10- Prescire R. Paracetamol durante a gravidez: nenhum perigo particular para a criança. *Prescire Int*. 2012;21:186-7,190.
- 11- Becker KG, Schultz ST. Semelhanças nas características do autismo e asma e uma possível ligação com o uso do acetaminofeno. *Med hipóteses*. 2010;74(1):7-11.
- 12- Bauer AZ, Kriebel D. Pré-natal e a exposição analgésico perinatal e autismo: uma ligação ecológica. *Environ Saúde*. 2013; 12(1):41.
- 13- Thorpe PG, Gilboa SM, Hernandez-Diaz S. Medicamentos no primeiro trimestre da gravidez: exposições mais comuns e lacunas críticas na compreensão risco fetal. *Pharmacoepidemiol Drogas Saf*. 2013;22:1013 - 8.
- 14- Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolução do conhecimento da teratogenicidade de medicamentos na gravidez humana. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157C:175 - 82.

- 15- Charlton R, De Vries C. Visão sistemática de fontes de dados para a Segurança dos medicamentos na gravidez. Research Consultancy EMA / 2010/29 / CN. Preparado para a Agência Europeia de Medicamentos, em junho de 2012. Disponível a partir de: http://www.encepp.eu/structure/documents/Data_sources_for_medicines_in_pregnancy_research.pdf
- 16 - Beyea SC, Nicoll ELH. Writing an integrative review. *Aorn J*, 1998 April; 67(4):877-80.
- 17- Ganong LH. Integrative reviews of nursing research. *Res Nurs Health*, 1987 February; 10(1):1-11.
- 18 - Schultz ST. Can autism be triggered by acetaminophen activation of the endocannabinoid system? *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2010;70:227-31.
- 19- Thiele K, Kessler T, Arck P, Erhardt A, Tiegs G. Acetaminophen and pregnancy: short- and long-term consequences for mother and child. *J Reprod Immunol* 2013; 97:128-39.
- 20- Schultz ST. Can autism be triggered by acetaminophen activation of the endocannabinoid system?. *PubMed*, 2010;70:227-231.
- 21- Ghanizadeh A. Acetaminophen may mediate oxidative stress and neurotoxicity in autism. *Med Hypotheses* 2012 ;78:351
- 22- Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM et al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology* 2010;21:779-85
- 23 - Mazaud-Guittot S, Nicolas Nicolaz C, Desdoits-Lethimonier C et al. Paracetamol, aspirin, and indomethacin induce endocrine disturbances in the human fetal testis capable of interfering with testicular descent. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 ;98:E1757-67
- 24- Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, Redcay E, Buckwalter JA, Kennedy DP et al. Mapping early brain development in autism. *Neuron*, 2007;56:399-413.
- 25-Campolongo P, Trezza V, Palmery M, Trabace L, Cuomo V. Developmental exposure to cannabinoids causes subtle and enduring neurofunctional alterations. *Int Rev Neurobiol*, 2009;85:117-33.
- 26-Drysdale AJ, Platt B. Cannabinoids: mechanisms and therapeutic applications in the CNS. *Curr Med Chem*, 2003;10:2719-732.
- 27-Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int J Dev Neurosci* , 2005;23:183-87.
- 28-Rajesh M, Mukhopadhyay P, Bátkai S, Haskó G, Liaudet L et al. CB2-receptor stimulation attenuates TNF-alpha-induced human endothelial cell activation, transendothelial migration of monocytes, and monocyte-endothelial adhesion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007;293:H2210-H2218.
- 29- Torres AR. Is fever suppression involved in the etiology of autism and

- neurodevelopmental disorders?. *BMC Pediatr.*, 2003;3:9.
- 30- Curran LK, Newschaffer CJ, Lee LC, Crawford SO, Johnston MV, Zimmerman AW. Behaviors associated with fever in children with autism spectrum disorders. *Pediatrics.*, 2007;120(6):e1386–92.
- 31- McConnachie LA, Mohar I, Hudson FN et al. Glutamate cysteine ligase modifier subunit deficiency and gender as determinants of acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Toxicol Sci.*, 2007 ;99:628–36.
- 32- Rutter M, Bishop D, Pine D et al. *Rutter’s Child and Adolescent Psychiatry*. 5th edn. Oxford, UK: Blackwell Publishing. 2008.
- 33- Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr .*, 2007 ;166:117–23.
- 34- Wingate M, Kirby R, Pettygrove S, Cunniff C, Schulz E, Ghosh T. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network. 11 sites, United States., 2010. *MMWR Surveill Summ* 2014;63:1–21.
- 35- Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology.*, 2013; 21: 201–32.
- 36- Homberg JR, Molteni R, Calabrese F, Riva MA. The serotonin-BDNF duo: developmental implications for the vulnerability to psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014; 43: 35–47.
- 37- Blecharz-Klin K, Piechal A, Pyrzanowska J, Joniec-Maciejak L, Kiliszek P, Widy-Tyszkiewicz E. Paracetamol—the outcome on neurotransmission and spatial learning in rats. *Behav Brain Rev*, 2013; 253: 157–64.
- 38- Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman L, et al. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol.*, 2013;42(6):1702–1713.
- 39- Jetten MJ, Gaj S, Ruiz-Aracama A, de Kok TM, van Delft JH et al. Omics analysis of low dose acetaminophen intake demonstrates novel response pathways in humans. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012; 12: 320–328.
- 40- Sheikh AM, Li X, Wen G, Tauqeer Z, Brown WT, Malik M. Cathepsin D and apoptosis related proteins are elevated in the brain of autistic subjects. *Neuroscience.*, 2010; 12: 363- 370.
- 41- Malik M, Sheikh AM, Wen G, Spivack W, Brown WT, Li X. Expression of inflammatory cytokines, Bcl2 and cathepsin D are altered in lymphoblasts of autistic subjects. *Immunobiology.*, 2011; 12: 80–85.