

# Paracetamolul în sarcină: cât este de sigur?

Mihaela Boț,  
Adriana Tecuci,  
Aida Petca,  
Mona Zvâncă,  
Simona  
Vlădăreanu

Universitatea de Medicină  
și Farmacie „Carol Davila”,  
Spitalul Universitar  
de Urgență „Elias” București

Autor de corespondență:  
Dr. Mihaela Boț  
E-mail: mihaelabot@yahoo.com

## Abstract

Acetaminophen (paracetamol) is the most commonly used analgesic and antipyretic during pregnancy. Research suggests that acetaminophen use in pregnancy is associated with abnormal fetal neurodevelopment (an increased risk for neurodevelopmental impairment – ADHD, autism and hyperactivity symptoms). Paracetamol causes language delay (less than 50 words at 30 months of age). Other recent studies describe the association of urogenital male malformations after prenatal paracetamol exposure.

**Keywords:** paracetamol, fetal neurodevelopment, ADHD, language delay

## Rezumat

Acetaminofenul (paracetamolul) este cel mai utilizat analgezic și antitermic în cursul sarcinii. Cercetările sugerează că utilizarea acetaminofenului în sarcină este asociată cu neurodezvoltare anormală (risc crescut de ADHD, autism și hiperactivitate). Paracetamolul determină întârzierea vorbirii (mai puțin de 50 de cuvinte rostite la 30 de luni). Alte cercetări recente descriu asocierea cu malformațiile urogenitale la descendenții de sex masculin după expunerea intrauterină la paracetamol.

**Cuvinte-cheie:** paracetamol, neurodezvoltare fetală, ADHD, întârzierea vorbirii

Submission date:  
22.04.2018  
Acceptance date:  
5.05.2018

## Paracetamol during pregnancy: how safe is it?

Suggested citation for this article: Boț M, Vlădăreanu S, Tecuci A, Petca A, Petca R, Mehedințu C, Zvâncă M, Veduță A, Berceanu C. Paracetamol during pregnancy: how safe is it? *Ginecologia.ro*. 2018;20(2):30-32.

Paracetamolul (acetaminofenul) reprezintă cel mai utilizat medicament analgezic și antipiretic în timpul sarcinii<sup>(1-3)</sup> și este considerat de către Food and Drug Administration ca fiind de categoria B în ceea ce privește siguranța administrării lui în sarcină<sup>(4)</sup>. Paracetamolul este un derivat de para-aminofenol din clasa anilidelor, cu acțiune analgezică și antipiretică. Acțiunea sa anti-inflamatoare este foarte redusă, însă poate fi utilizat împotriva durerilor cauzate de inflamații<sup>(5)</sup>.

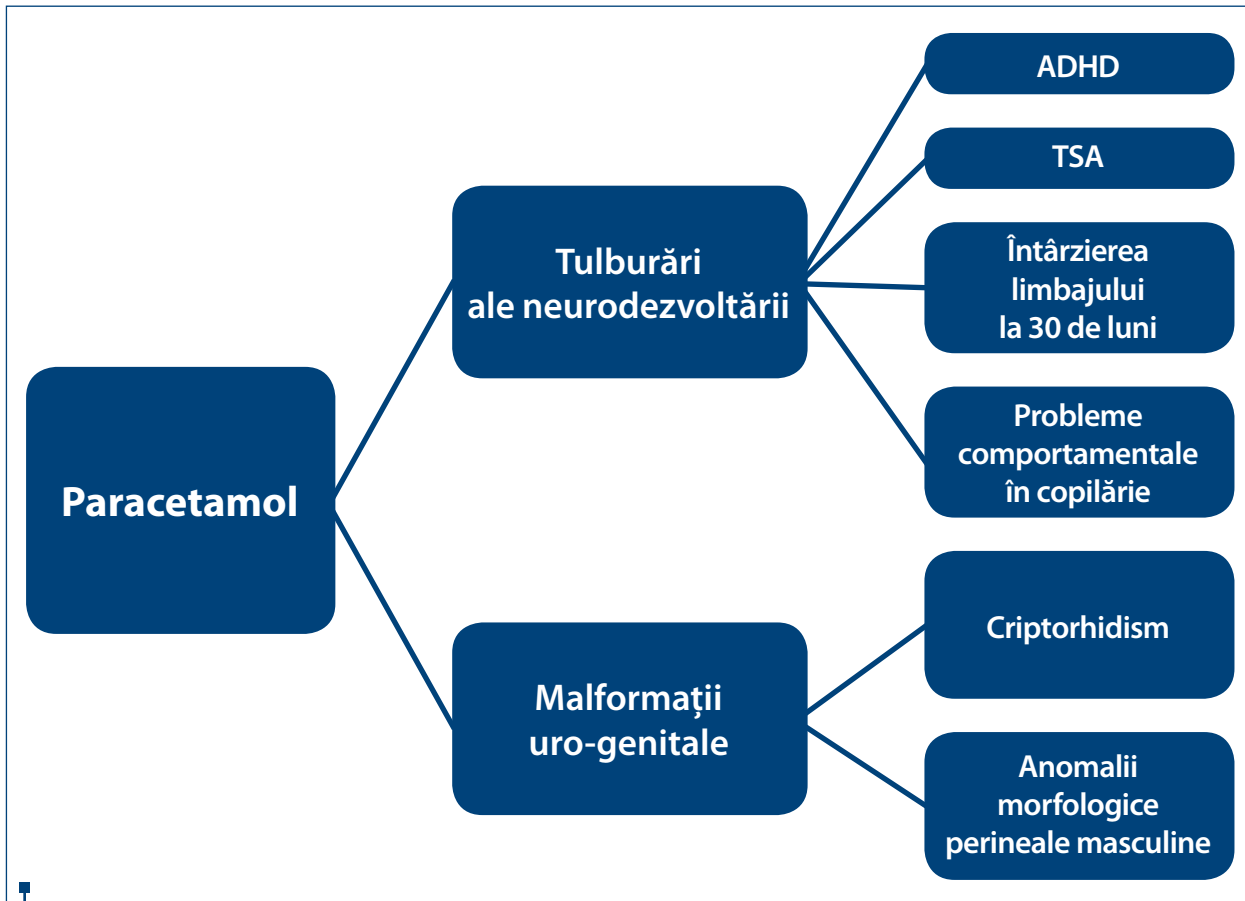
În ultimii ani, expunerea la acetaminofen în timpul sarcinii a fost intens studiată, devenind, totodată, un subiect extrem de controversat. Diferite studii au raportat o serie de efecte nocive în copilăria timpurie, chiar și după expunerea intrauterină la doze terapeutice. O metaanaliză recent publicată (2018) a inclus printre efectele nocive fetale<sup>(1)</sup>: predispoziție la astm<sup>(2,6)</sup>, toxicitate testiculară cu risc crescut de criptorhidism<sup>(7-9)</sup>, anomalii morfologice perineale masculine, cu scăderea distanței anogenitale, care poate influența potențialul reproductiv<sup>(2)</sup>, tulburări ale neurodezvoltării<sup>(10-16)</sup> (figura 1).

Printre efectele adverse ale paracetamolului asupra neurodezvoltării se numără: tulburarea hiperkinetică cu deficit de atenție – ADHD<sup>(1,2)</sup>, tulburările din spectrul autist (TSA)<sup>(10,12,15,17,18)</sup>, afectarea dezvoltării neurologice<sup>(14,15)</sup>, probleme comportamentale în copilărie<sup>(2)</sup>. Studiile<sup>(1)</sup> au arătat că chiar și doze mici de acetaminofen pot afecta neurodezvoltarea și că efectele pot deveni vizibile după o perioadă variabilă față de momentul expunerii.

Corelația între creșterea explozivă a incidenței cazurilor de ADHD și TSA în copilărie și utilizarea uzuală pe scară largă a acetaminofenului în timpul sarcinii au condus la ipoteza asocierii celor două condiții<sup>(3,14)</sup>. Rezultatele

raportate privind această asociere sunt însă insuficiente, cu putere statistică variabilă, adesea scăzută, unele studii neidentificând nicio relație de cauzalitate<sup>(1,14,19)</sup>. Integrearea lor însă în cadrul unei metaanalize a demonstrat o legătură semnificativă între administrarea de acetaminofen în sarcină și anomaliile în neurodezvoltare<sup>(1,2)</sup>. Studiile au fost efectuate prin chestionar ante- și postnatal și au demonstrat că acetaminofenul a fost administrat între 18 și 32 de săptămâni, cu o medie de 5 comprimate la un episod febril, cefalee, viroză respiratorie, gripă cu o durată medie a expunerii de 4-7 zile (maximum 28 de zile)<sup>(1,11)</sup>.

Analiza dovezilor disponibile indică faptul că administrarea de paracetamol în timpul sarcinii este asociată cu un risc crescut cu 20-30% pentru tulburări ale neurodezvoltării<sup>(1)</sup>. S-a sugerat că tulburările de neurodezvoltare observate ca urmare a expunerii *in utero* la paracetamol sunt consecința distrucțiilor neuronale. Studiile pe șoareci sugerează că utilizarea acetaminofenului în timpul sarcinii poate avea consecințe asupra dezvoltării creierului neonatal, cu afectarea funcției cognitive, prin scăderea nivelurilor de BDNF (brain-derived neurotrophic factor) în creier<sup>(14,20)</sup>. La om, acetaminofenul poate interfera cu eliberarea hormonilor materni tiroidieni și sexuali și cu mecanismele de acțiune ale acestora la fătul în curs de dezvoltare<sup>(1,8,21)</sup>, efectele fiind dependente de doză<sup>(1)</sup> și de vârsta gestațională. O altă teorie este aceea că acetaminofenul perturbă dezvoltarea creierului prin stresul oxidativ<sup>(14)</sup>. Studiile efectuate la adulți sugerează că utilizarea pe termen lung a acetaminofenului reduce antioxidanții serici și distruge echilibrul oxidant-antioxidant<sup>(22)</sup>. La făt, cantități crescute de oxidanți pot conduce la distrucție neuronală în momentele critice din timpul neurodezvoltării<sup>(23)</sup>.



**Figura 1.** Principalele efecte nocive după expunerea intrauterină la paracetamol

În ceea ce privește riscul de ADHD, cel mai recent studiu efectuat de Ystrom și colab. demonstrează că utilizarea acetaminofenului în timpul sarcinii pe o durată mai mică de 8 zile nu a fost asociată cu un risc crescut, iar expunerea pentru 22-28 de zile crește riscul<sup>(24)</sup>. Observații similare a adus și Stergiakouli în metaanaliza sa din 2016, demonstrând că utilizarea acetaminofenului în timpul trimestrelor II și III de sarcină este asociată cu un risc mai mare de tulburări hiperkinetice și hiperactivitate asociată cu deficit de atenție<sup>(11,14)</sup>. Acest lucru a fost raportat după studiul unui eșantion foarte mare de copii, alături de mamele lor, recrutați din registrul național de naștere danez<sup>(11,14)</sup>. Utilizarea preconcepțională maternă nu a fost asociată cu ADHD. Utilizarea preconcepțională paternă însă poate conduce la ADHD la descendenți printr-un mecanism încă neclar, supozițiile fiind de afectare germinală epigenetică, prin disfuncție endocrină testiculară<sup>(14,25,26)</sup>.

Expunerea la acetaminofen prenatal la 32 de săptămâni de amenoree a fost asociată, de asemenea, cu apariția problemelor de ordin emoțional la descendenți<sup>(14)</sup>.

Rezultatele trebuie însă interpretate cu prudență, deoarece studiile analizate sunt heterogene și au design observațional, cu posibile rezultate eronate în ceea ce privește includerea pacienților în studiu (probabilitate

crescută de a fi implicați și alți cofactori ai tulburărilor în neurodezvoltare – genetici, de mediu). Administrarea concomitentă de acetaminofen cu alte substanțe într-un episod febril/infecțios din sarcină, evident, poate spori tulburările în neurodezvoltare, crescând riscul prin dubla expunere. De asemenea, infecția maternă și febra pot avea efecte negative asupra neurodezvoltării, ceea ce creează confuzii la includerea subiecților în lotul de studiu. Studiile sugerează inclusiv o legătură între hipertermia maternă și tulburările de comportament/TSA din copilărie<sup>(27)</sup>.

Studiul efectuat de Garcia în 2016 pe 2644 de subiecți (pereche mamă-copil), cu status socioeconomic variat, recrutați în timpul sarcinii, efectuat prin chestionarea antenatală și postnatală a mamei și cu evaluarea clinică a copiilor între 1 și 5 ani, a subliniat faptul că expunerea la acetaminofen în cursul sarcinii poate crește simptomele tulburărilor din spectrul autist la copiii de sex masculin<sup>(12)</sup>. De asemenea, poate afecta funcția de atenție și poate fi asociată cu un risc mai mare de hiperactivitate/impulsivitate la descendenți. Nu s-a constatat afectarea funcției cognitive, motorii sau a dezvoltării sociale (copiii sunt apti să acumuleze cunoștințe, să își dezvolte competențe/aptitudini care să le permită să relaționeze eficient cu ceilalți în familie, școală și în comunitate).

Trialul multinațional efectuat pe un lot de 754 de gravide (2017), care a urmărit dezvoltarea limbajului după expunerea intrauterină în primul trimestru la paracetamol, a obiectivat întârzierea limbajului în 8,5% din cazuri (pronunțarea a mai puțin de 50 de cuvinte la vârsta de 30 de luni și a fost mai frecventă la băieți decât la fete)<sup>(28)</sup>, fără a fi precizată doza cu potențial efect nociv.

În ceea ce privește teratogenitatea paracetamolului, cercetările au demonstrat că expunerea intrauterină poate provoca tulburări endocrine în testiculul fetal. Zece studii analizate în cadrul unui trial publicat în 2017<sup>(9)</sup> au observat o asociere semnificativă între utilizarea paracetamolului în timpul celui de-al doilea trimestru și dezvoltarea ulterioară a criptorhidismului la descendenții de sex masculin<sup>(9,25,29)</sup>. Factorii de risc pentru criptorhidism rămân neclari, dar pot fi legați de perturbări ale funcției endocrine normale în timpul celor două faze de coborâre testiculară (8-15 săptămâni și respectiv 25-35 de săptămâni de amenoree)<sup>(30)</sup>.

În concluzie, ultimele constatări privind teratogenitatea acetaminofenului sunt alarmante și justifică investigații suplimentare, cu dezvoltarea și utilizarea unor instrumente valide de evaluare a rezultatelor în urma expunerii la acest medicament. Ținând cont de numărul mare de femei gravide care utilizează acest medicament (>50% în Statele Unite ale Americii, 50-60%

în Uniunea Europeană), chiar și o mică creștere a riscului de apariție a unor efecte adverse la copii poate avea implicații importante asupra sănătății publice<sup>(14,31,32)</sup>.

Pe de altă parte, abținerea de la a recomanda administrarea de acetaminofen în caz de durere și febră poate avea, de asemenea, efecte nocive asupra fătului în curs de dezvoltare<sup>(33)</sup>, astfel că paracetamolul rămâne totuși în prezent medicamentul de primă alegere în aceste situații<sup>(1,34)</sup>.

U.S. Food and Drug Administration (FDA) este conștientă și înțelege preocupările ce decurg din rapoartele recente, care pun sub semnul întrebării siguranța paracetamolului în sarcină, însă, după evaluarea studiilor publicate în literatura medicală, consideră că ponderea probelor este neconcludentă în ceea ce privește o posibilă legătură între utilizarea acetaminofenului în timpul sarcinii și ADHD la copii<sup>(35)</sup>. Totuși, din cauza acestei incertitudini, recomandă utilizarea paracetamolului cu prudență și doar la indicația medicului specialist.

Prin urmare, în calitate de clinicieni, suntem obligați în prezent să le oferim femeilor gravide cele mai recente informații privind siguranța paracetamolului în timpul sarcinii. ■

**Conflict of interests:** The authors declare no conflict of interests.

## Bibliografie

- Masarwa R, Levine H, Gorelik E, Reif S, Perlman A, Matok I. Prenatal exposure to acetaminophen and risk for attention deficit hyperactivity disorder and autistic spectrum disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis of cohort studies. *Am J Epidemiol*. 2018;kwy086. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy086>
- Toda K. Is acetaminophen safe in pregnancy? *Scandinav J Pain*. 2017;17(1):445-6. doi:10.1016/j.sjpain.2017.09.007.
- Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, et al. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: A systematic review. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2011;20:895-902.
- Babb M, Koren G, Einarson A. Treating pain during pregnancy. *Canadian Family Physician*. 2010;56:25-7.
- Paracetamol. Wikipedia, encyclopedialiberă. //ro.wikipedia.org/w/index.php?title=Paracetamol&oldid=11467711. 2017.
- Amberbir A, Medhin G, Alem A, et al. The role of acetaminophen and geohelminth infection on the incidence of wheeze and eczema. A longitudinal birth-cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(2):165-70.
- Kristensen DM, Lesné L, Le Fol V, et al. Paracetamol (acetaminophen), aspirin (acetylsalicylic acid) and indomethacin are anti-androgenic in the rat foetal testis. *Int J Androl*. 2012;35(3):377-84.
- Kristensen DM, Hass U, Lesn L, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod*. 2011;26(1):235-44.
- Gurney J, Richiardi L, McGlynn KA, et al. Analgesia use during pregnancy and risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2017;34(5):1-12.
- Ghanizadeh A. Acetaminophen may mediate oxidative stress and neurotoxicity in autism. *Med Hypotheses*. 2012;78(2):351.
- Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, et al. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr*. 2014;168(4):313-20.
- Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J, et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol*. 2016;45(6):1987-96.
- Thompson JMD, Waldie KE, Wall CR, et al. Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years. *PLoS One*. 2014;9(9):e108210.
- Stergiakouli E, Thapar A, Davey Smith G. Association of acetaminophen use during pregnancy with behavioral problems in childhood: evidence against confounding. *JAMA Pediatr [Internet]*. 2016;170(10):964-70.
- Liew Z, Ritz B, Virk J, et al. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. *Autism Res*. 2015;9(9):951-8.
- Schultz KGB and ST. Similarities in features of autism and asthma and a possible link to acetaminophen use. *Med Hypotheses*. 2012;74(1):7-11.
- Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, et al. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol*. 2013;42(6):1702-13.
- Boț M, Ichim M, Tecuci A, Zvâncă M, Mehedințu C, Vlădăreanu S. Pre-and perinatal risk factors involved in the development of autistic spectrum disorders in children. *Ginecologia.ro*. 2017;5(17):29-31.
- Hoover RM, Hayes VAG, Erramoupe J. Association between prenatal acetaminophen exposure and future risk of attention deficit/hyperactivity disorder in children. *Annals of Pharmacotherapy*. 2015;49:1357-61.
- Viberg H, Eriksson P, Gordh T, Fredriksson A. Paracetamol (acetaminophen) administration during neonatal brain development affects cognitive function and alters its analgesic and anxiolytic response in adult male mice. *Toxicol Sci*. 2014;138(1):139-47.
- Colborn T. Neurodevelopment and endocrine disruption. *Environmental health perspectives*. 2004;112:944-9.
- Nuttall SL, Khan JN, Thorpe GH, Langford N, Kendall MJ. The impact of therapeutic doses of paracetamol on serum total antioxidant capacity. *J Clin Pharm Ther*. 2003;28(4):289-94.
- Posadas I, Santos P, Blanco A, Muñoz-Fernández M, Ceña V. Acetaminophen induces apoptosis in rat cortical neurons. *PLoS One*. 2010;5(12):e15360.
- Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, et al. Prenatal exposure to acetaminophen and risk of ADHD. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20163840.
- Albert O, Desdoits-Lethimonier C, Lesné L, et al. Paracetamol, aspirin and indomethacin display endocrine disrupting properties in the adult human testis in vitro. *Hum Reprod*. 2013;28(7):1890-8.
- 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(11):E1757-E1767.
- Hornig M, Bresnahan MA, Che X, et al. Prenatal fever and autism risk. *Mol Psychiatry*. 2017;23:759-66.
- Bornehag C-G, et al. Prenatal exposure to acetaminophen and children's language development at 30 months. *Eur Psychiatry*. 2017; doi:10.1016/j.eurpsy.2017.10.007.
- Snijder CA, Kortenkamp A, Steegers EA, Jaddoe VW, Hofman A, Hass U, Burdorf A. Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study. *Hum Reprod*. 2012;27(4):191-201.
- Hutsun JM, Thorup JM, Beasley SW. Descent of the Testis, 2<sup>nd</sup> ed. Switzerland, Springer; 2016.
- CDC. Prevalence of autism spectrum disorders - Autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2008. *MMWR Surveill Summ*. 2012;61(3):1-19.
- Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004365.
- Dreier JW, Andersen A-MN, Berg-Beckhoff G. Systematic review and meta-analyses: fever in pregnancy and health impacts in the offspring. *Pediatrics*. 2014;133(3):e674-688.
- Daw JR, Mintzes B, Law MR, et al. Prescription drug use in pregnancy: a retrospective, population-based study in British Columbia, Canada (2001-2006). *Clin Ther*. 2012;34(1):239-249.e2.
- <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm429117.htm>