

# PARACETAMOLO E SVILUPPO NEURONALE

*A cura della Dott.ssa Martina Tallarico*

## TAKE HOME MESSAGE

- Il paracetamolo è uno tra i farmaci più utilizzati in gravidanza come analgesico e antipiretico;
- Negli ultimi anni diversi studi hanno valutato la sicurezza del paracetamolo sul neurosviluppo in seguito ad esposizione pre e perinatale;
- Gli studi disponibili dimostrano che l'esposizione prenatale potrebbe causare un aumento del rischio di sviluppo neurologico alterato;
- I dati ottenuti non possono essere assolutamente considerati conclusivi ma dovranno essere verificati e confermati con ulteriori ampi e rigorosi studi.

## INTRODUZIONE

Il numero di donne che assume farmaci durante la gravidanza è più che raddoppiato negli ultimi 30 anni, si stima che circa nove donne su dieci assumano almeno un farmaco durante la gestazione<sup>1</sup>. Le donne in gravidanza sono generalmente escluse dagli studi clinici per motivi di natura etica facilmente comprensibili<sup>2</sup>. Ricerche emergenti suggeriscono che l'uso di farmaci nelle gestanti può aumentare il rischio di esiti negativi a lungo termine sullo sviluppo neurologico, tra cui il disordine dello spettro autistico (ASD) e il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)<sup>3</sup>. Il paracetamolo (APAP o acetaminofene in relazione alla sua struttura chimica), si stima che venga utilizzato da oltre il 65% delle donne durante la gravidanza in USA e da oltre il 50% in Europa<sup>4,5</sup>. Ha un potenziale epatotossico ma è considerato tra le opzioni più sicure in gravidanza<sup>6</sup>. Non vi sono evidenze di rilievo che tale farmaco sia associato a difetti congeniti strutturali. Ciò è in parte dovuto al fatto che in passato la ricerca non si è soffermata a valutare la possibile correlazione tra somministrazione pre-natale di APAP e malformazioni congenite<sup>5</sup>. Solo negli ultimi anni alcuni studi hanno suggerito che l'uso di questo farmaco durante la gestazione potrebbe comportare qualche rischio per il feto. Tra le possibili conseguenze sono stati riportati effetti a carico del sistema endocrino con alterazione della funzione riproduttiva<sup>7,8</sup>; aumento del rischio di asma<sup>9</sup>, alterazioni immunitarie e, più recentemente, ADHD<sup>10</sup>. Le conseguenze a lungo termine di APAP sullo sviluppo neurologico sono state ipotizzate per la prima volta da Anthony Torres, che ha notato una relazione tra l'esposizione prenatale ad antipiretici e l'ASD in soggetti

geneticamente e immunologicamente predisposti<sup>11</sup>. Un recente studio, condotto in Norvegia su un campione di donne e sui loro figli esaminati per i primi 3 anni di vita, ha valutato gli effetti del paracetamolo su una serie di endpoint neuropsicologici e comportamentali. Lo studio ha evidenziato un'associazione fra l'esposizione al paracetamolo durante la gravidanza e un aumento nel nascituro delle probabilità di perdere efficacia in alcune funzioni attentive nei primi 3 anni di vita<sup>12</sup>. I bambini sono stati classificati in esposti a breve termine (da 1 a 27 giorni) ed esposti a lungo termine ( $\geq 28$  giorni). L'ibuprofene è stato utilizzato come farmaco di confronto. Le indicazioni principali riportate nei casi di esposizione a lungo termine sono state: cefalea o emicrania (63.4%); mal di schiena e dolore pelvico (19.5%); febbre (19.5%); e influenza o raffreddore (12.2%). L'esposizione prenatale a lungo termine al paracetamolo è stata associata a un aumentato rischio nel ritardo a camminare (differenza di rischio 0.26, CI 95% 0.06-0.45), nel ritardo dello sviluppo motorio (0.24 CI 95%, 0.12-0.51), in alterazioni della comunicazione (0.20, CI 95% 0.01- 0.39), in alterazioni del comportamento (0.24, CI 95% 0.12-0.37). L'esposizione a breve termine è stata associata a uno scarso sviluppo motorio e a ritardo nel camminare, ma gli effetti sono stati inferiori rispetto all'uso a lungo termine. I rischi relativi sono stati i seguenti: 1.69 per problemi comportamentali, 1.67 per problemi psicomotori e 1.51 per disturbi del linguaggio. È interessante notare che l'ibuprofene non è stato associato a deficit nello sviluppo psicomotorio, suggerendo uno specifico effetto del paracetamolo. Tuttavia, l'ibuprofene, di solito, non è raccomandato durante la gravidanza ed è controindicato nel terzo trimestre, quindi è possibile un'esposizione media più breve rispetto al paracetamolo. Nello studio condotto da Vlenterie et al. (2016) sono stati analizzati gli esiti a lungo termine e a breve termine di una coorte arruolata alla nascita (51.200 gravidanze) e seguita fino ai 18 mesi di età. Alle gestanti è stato somministrato un questionario per verificare l'esposizione al paracetamolo durante la gravidanza, e dopo 6 mesi dal parto. L'esposizione a lungo termine ( $> 28$  giorni di utilizzo di APAP) durante la gravidanza è stata associata ad un modesto rischio di ritardo motorio e a problemi di comunicazione. L'esposizione a breve termine non è stata associata ad un aumento del rischio. Dunque, si osserva un aumento del rischio solo per esposizioni prolungate, a dosaggi alti. Queste sono le conclusioni a cui sono giunti anche gli autori di uno studio danese, dopo aver esaminato specificamente il rischio di disturbo dello spettro autistico nei nascituri di gestanti che hanno assunto paracetamolo in gravidanza. Liew e collaboratori hanno arruolato 64.322 madri di bambini non gemellari. I bambini sono stati valutati fino all'età di circa 13 anni (in media) e sono stati applicati i criteri diagnostici ICD dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Liew et al. hanno pubblicato quattro studi su diversi aspetti del neurosviluppo in relazione all'esposizione prenatale di APAP nel Danish National Birth Cohort (DNBC). In questo studio di coorte nazionale, sono state arruolate le gestanti che hanno assunto paracetamolo tra le 6 e le 12 settimane di gestazione dal 1996 al 2002. Lo studio ha previsto l'arruolamento di due coorti (negli anni 1996-2002), una utilizzata per identificare la diagnosi di disturbi ipercinetici (HKD) e/o i farmaci utilizzati per il deficit nell'attenzione/iperattività (ADHD) e l'altra coorte, più piccola, utilizzata per identificare i comportamenti riconducibili a ADHD, al raggiungimento del 7° anno di età. Indicazioni sull'utilizzo di

paracetamolo sono state raccolte in modo prospettico con tre interviste telefoniche. I bambini le cui madri erano state esposte a paracetamolo (n=36.187 nella coorte 1 e n=22.687 nella coorte 2) presentavano un rischio aumentato di HKD (hazard ratio 1.37, CI al 95%, 1.19-1.59), di utilizzo di farmaci per ADHD (HR 1.29, CI 95% 1.15-1.44) e di comportamenti riconducibili a ADHD (RR 1.13, CI al 95% 1.01-1.27). Nello studio del 2016 condotto su un campione di 1491 madri e bambini iscritti al DNBC, Liew et al. hanno esaminato l'attenzione e le funzionalità esecutive rispettivamente attraverso TEACH-5 e BRIEF test. Punteggi più scarsi sia nell'attenzione che nella funzione esecutiva sono stati associati all'uso di APAP in gravidanza, un aumento del rischio è correlata alla più lunga esposizione al farmaco. Un'esposizione continuativa al farmaco è risultata associata ad alterazioni negli endpoint neuropsicologici. Questo studio suggerisce inoltre che la durata (> 3 mesi) e la frequenza di utilizzo di paracetamolo sarebbero correlate a un aumento del rischio, così come l'esposizione durante il 2° e il 3° trimestre potrebbero essere i periodi più critici per questi endpoint di sviluppo<sup>13-16</sup>. In uno studio condotto in Spagna, su un campione di 2.644 donne e sui loro figli esaminati per i primi 5 anni di vita, sono stati valutati gli effetti a lungo termine dello sviluppo neurologico a seguito dell'esposizione in utero a paracetamolo<sup>17</sup>. Lo studio del Creal Institute di Barcellona, pubblicato sull'International Journal of Epidemiology, ha evidenziato un'associazione potenziale tra l'esposizione prenatale al paracetamolo e aumento delle probabilità, di circa il 30%, di alterazioni nello sviluppo psicomotorio e nelle funzioni comportamentali nei bambini a 5 anni. I principali risultati dello sviluppo neurologico sono stati valutati utilizzando il test dello spettro autistico infantile (CAST), il test Kiddie Continuous Performance Test (K-CPT) di Conner e l'elenco dei moduli ADHD-DSM-IV. Questo studio ha confermato che l'esposizione al paracetamolo prenatale è associata a un maggior numero di sintomi dello spettro autistico nei maschi e ha mostrato effetti avversi sugli esiti correlati all'attenzione per entrambi i sessi. Queste associazioni sembrano dipendere dalla frequenza di esposizione. Tuttavia, i risultati di questo studio non sono assolutamente in grado di dimostrare l'esistenza di una casualità lineare fra l'uso di paracetamolo in gravidanza e l'insorgenza nei nati di un disturbo dello spettro autistico, né di ADHD, né di alcun altro disturbo del neurosviluppo. Gli autori ribadiscono che non sono stati rilevati cambiamenti statisticamente significativi rispetto allo sviluppo cognitivo generale e sociale. Diverse sono le ipotesi sui meccanismi fisiologici del paracetamolo responsabili dell'alterato sviluppo neuronale nei bambini con predisposizioni genetiche e immunologiche. Questi includono:

- la sovra-produzione di NAPQI tossico e di citochine pro-infiammatorie che possono predisporre a nuovi processi infiammatori, a stress ossidativo e disregolazione immunitaria. Questi eventi infiammatori possono interrompere il normale sviluppo della microglia e la loro interazione con i neuroni contribuendo al rischio di disturbi neurologici<sup>20</sup>.
- L'azione diretta dell'APAP sul fattore neurotrofico cerebrale (BDNF), in diverse regioni cerebrali e durante una fase cruciale per lo sviluppo, è probabilmente responsabile degli effetti a lungo termine

sullo sviluppo neuronale<sup>21</sup>. Il BDNF è ampiamente espresso nel cervello, ed è coinvolto in diversi importanti processi di depauperamento neuronale, svolgendo un ruolo fondamentale nella plasticità sinaptica e nei processi di apprendimento, nella memoria e nell'attenzione. Il p-amminofenolo, metabolita del paracetamolo, media l'azione analgesica attraverso modulazione del sistema endocannabinoide<sup>22</sup>, sistema deputato alla maturazione e al differenziamento dei neuroni cerebrali e delle loro modalità di connessione. Pertanto, l'uso del paracetamolo alterando la funzionalità dei recettori endocannabinoidi nel feto, porterebbe al rischio di disturbi neurologici.

Un'ulteriore ipotesi interessa l'azione antipiretica di APAP che implica l'inibizione della cicloossigenasi-2 (Cox-2) e blocco della sintesi di prostaglandine<sup>23</sup>. Le prostaglandine sono anche coinvolte nello sviluppo neuronale, nella plasticità sinaptica, nella regolazione del calcio<sup>24</sup>. Pertanto, così come dimostrano diversi studi<sup>25</sup> l'esposizione in modelli animali di dosi massive di APAP, durante le fasi cruciali di sviluppo, interrompe la segnalazione PGE2 e altera lo sviluppo delle cellule cerebellari di Purkinje, con conseguente aumento della crescita dendritica.

## **CONCLUSIONI**

Sebbene il paracetamolo rappresenti attualmente l'antipiretico di scelta nella donna in gravidanza, il suo non deve essere un uso indiscriminato, ma se ne raccomanda l'impiego solo in casi necessari e sotto attenta osservazione da parte del medico. I dati di letteratura ipotizzano che il suo utilizzo in gravidanza possa associarsi a modificazioni funzionali della sfera comportamentale e cognitiva, nello specifico l'esposizione prenatale prolungata nelle fasi gestazionali più avanzate, potrebbe determinare un aumentato rischio di alterato sviluppo neurologico. Tuttavia, si tratta di dati che non possono essere assolutamente considerati conclusivi e che dovranno essere verificati e confermati con ulteriori studi ampi e rigorosi.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Mosley II, J.F., Smith, L.L., Dezan, M.D., 2015. An overview of upcoming changes in pregnancy and lactation labeling information. *Pharm Pract (Granada)*. 13 (2), 605.
2. Adam, M.P., Polifka, J.E., Friedman, J.M., 2011. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am. J. Med. Genet. C: Semin. Med. Genet.* 157C (3), 175–182.
3. Landrigan, P.J., 2010. What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr. Opin. Pediatr.* 22 (2), 219–225.
4. Brandlistuen, R.E., Ystrom, E., Nulman, I., Koren, G., Nordeng, H., 2013. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int. J. Epidemiol.* 42 (6), 1702–1713 (Dec).
5. Servey, J., Chang, J., 2014. Over-the-counter medications in pregnancy. *Am. Fam. Physician* 90 (8), 548–555.
6. Thiele, K., Solano, M.E., Huber, S., et al., 2015. Prenatal acetaminophen affects maternal immune and endocrine adaptation to pregnancy, induces placental damage, and impairs fetal development in mice. *Am. J. Pathol.* 185 (10), 2805–2818 (Oct).
7. Kristensen, D.M., Mazaud-Guittot, S., Gaudriault, P., et al., 2016. Analgesic use - prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nat. Rev. Endocrinol.* 12 (7), 381–393.
8. Fisher, B.G., Thankamony, A., Hughes, I.A., Ong, K.K., Dunger, D.B., Acerini, C.L., 2016. Prenatal paracetamol exposure is associated with shorter anogenital distance in male infants. *Hum. Reprod.* 31 (11), 2642–2650.
9. Lourido-Cebreiro, T., Salgado, F.J., Valdes, L., Gonzalez-Barcala, F.J., 2016. The association between paracetamol and asthma is still under debate. *J Asthma* 0
10. Andrade, C., 2016. Use of acetaminophen (paracetamol) during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring. *J. Clin. Psychiatry* 77 (2), e152–4.
11. Torres, A.R., 2003. Is fever suppression involved in the etiology of autism and neurodevelopmental disorders? *BMC Pediatr.* 3 (9).
12. Vlenterie, R., Wood, M.E., Brandlistuen, R.E., Roeleveld, N., van Gelder, M.M., Nordeng, H., 2016. Neurodevelopmental problems at 18 months among children exposed to paracetamol in utero: a propensity score matched cohort study. *Int. J. Epidemiol.* 45 (6), 1998–2008 (Dec 1).
13. Liew, Z., Ritz, B., Rebordosa, C., Lee, P.C., Olsen, J., 2014. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr.* 168 (4), 313–320 (Apr).
14. Liew, Z., Bach, C.C., Asarnow, R.F., Ritz, B., Olsen, J., 2016a. Paracetamol use during pregnancy and attention and executive function in offspring at age 5 years. *Int. J. Epidemiol.* 45 (6), 2009–2017 (Dec 1).
15. Liew, Z., Ritz, B., Virk, J., Arah, O.A., Olsen, J., 2016b. Prenatal use of acetaminophen and child IQ: a danish cohort study. *Epidemiology* 27 (6), 912–918 (Nov).
16. Liew, Z., Ritz, B., Virk, J., Olsen, J., 2016c. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: a Danish national birth cohort study. *Autism Res.* 9 (9), 951–958 (Sep).
17. Avella-Garcia, C.B., Julvez, J., Fortuny, J., et al., 2016. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int. J. Epidemiol.* 45 (6), 1987–1996.
18. Ghanem, C.I., Perez, M.J., Manautou, J.E., Mottino, A.D., 2016. Acetaminophen; from liver to brain: new insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol. Res.* 109, 119–131 (Jul).

19. Toussaint, K., Yang, X.C., Zielinski, M.A., et al., 2010. What do we (not) know about how paracetamol (acetaminophen) works? *J. Clin. Pharm. Ther.* 35 (6), 617–638
20. Hanamsagar, R., Bilbo, S.D., 2017. Environment matters: microglia function and dysfunction in a changing world. *Curr. Opin. Neurobiol.* 47, 146–155
21. Viberg, H., Eriksson, P., Gordh, T., Fredriksson, A., 2014. Paracetamol (acetaminophen) administration during neonatal brain development affects cognitive function and alters its analgesic and anxiolytic response in adult male mice. *Toxicol. Sci.* 138 (1), 139 (Mar).
22. Ghanem, C.I., Perez, M.J., Manautou, J.E., Mottino, A.D., 2016. Acetaminophen; from liver to brain: new insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol. Res.* 109, 119–131 (Jul).
23. Graham, G.G., Davies, M.J., Day, R.O., Mohamudally, A., Scott, K.F., 2013. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology* 21 (3), 201–232.
24. Dean, S.L., Knutson, J.F., Krebs-Kraft, D.L., McCarthy, M.M., 2012. Prostaglandin E2 is an endogenous modulator of cerebellar development and complex behavior during a sensitive postnatal period. *Eur. J. Neurosci.* 35 (8), 1218–1229.
25. Dean, S.L., Knutson, J.F., Krebs-Kraft, D.L., McCarthy, M.M., 2012. Prostaglandin E2 is an endogenous modulator of cerebellar development and complex behavior during a sensitive postnatal period. *Eur. J. Neurosci.* 35 (8), 1218–1229.