

**Avaliação Epidemiológica e Neurobiológica
da Exposição Intrauterina ao Paracetamol e
suas Implicações na Etiopatogenia das
Perturbações do Espectro do Autismo
Uma Revisão Narrativa**

Beatriz dos Anjos Ramos Neves

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Maria Silvina Salvado Fontes
Co-orientador: Doutor Vítor Hugo Jesus Santos

março de 2025

Avaliação Epidemiológica e Neurobiológica da Exposição Intrauterina ao Paracetamol e suas Implicações
na Etiopatogenia das Perturbações do Espectro do Autismo

Declaração de Integridade

Eu, Beatriz dos Anjos Ramos Neves, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 47533 de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 26/03/2025

Beatriz Neves

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente
assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Avaliação Epidemiológica e Neurobiológica da Exposição Intrauterina ao Paracetamol e suas Implicações
na Etiopatogenia das Perturbações do Espectro do Autismo

Dedicatória

Esta dissertação é dedicada a todas as gestantes que, ao longo da gravidez, enfrentam decisões que podem influenciar a saúde dos seus filhos. É dedicada também a todas as pessoas com perturbações do espectro do autismo e a quem os acompanha, na esperança de que o conhecimento sobre esta condição continue a evoluir.

Avaliação Epidemiológica e Neurobiológica da Exposição Intrauterina ao Paracetamol e suas Implicações
na Etiopatogenia das Perturbações do Espectro do Autismo

Agradecimentos

Esta dissertação marca o final de uma etapa relevante da minha vida e reflete o percurso exigente, mas profundamente gratificante, que vivi ao longo dos últimos seis anos. Representa o meu compromisso, a minha dedicação e o meu crescimento pessoal e académico.

Não obstante, este trabalho não teria sido possível sem o apoio e o incentivo das pessoas que me acompanharam de perto e que acabaram por contribuir para a sua concretização.

Assim, concluo este trabalho com o coração repleto de gratidão.

Começo por expressar sincero agradecimento aos meus orientadores, Dra. Silvína Fontes e Dr. Vítor Santos, pelo precioso apoio, orientação criteriosa, e generosidade com que partilharam os seus conhecimentos, essenciais para a realização deste projeto.

Curvo-me aos meus pais por tudo o que me proporcionaram e continuam a proporcionar nesta trajetória, todo o amor e amparo que me oferecem diariamente e que sempre me sustentam. Agradeço-lhes também o exemplo de resiliência que me transmitem e os bons valores que, ao longo dos anos, foram fundamentais no meu crescimento.

Ao meu irmão, pela amizade, prova de determinação, e incentivo constantes, e aos meus queridos avós, pelo carinho, pela palavra certa que nunca me deixou desanimar, e pela presença incondicional, o meu mais genuíno reconhecimento.

Ao Rafael, estou grata pelo carinho, pela motivação, e, essencialmente, pela mão que sempre me soube estender nos momentos de incerteza e nos dias difíceis. A sua presença foi fundamental para que conseguisse superar os desafios com que me fui deparando.

Finalmente, aos meus amigos e a todos aqueles que, de uma forma ou de outra, se entregaram ao meu sucesso, deixo um agradecimento especial. A vossa amizade, as palavras de incentivo e de apoio foram determinantes para que o sonho se tornasse realidade.

A Medicina é uma arte de cuidar. Com efeito, aprendi que só é possível exercê-la com dedicação, com humanidade e com o apoio daqueles que acreditam em nós.

Que esta caminhada seja apenas o início de um propósito maior: servir com amor e conhecimento.

Avaliação Epidemiológica e Neurobiológica da Exposição Intrauterina ao Paracetamol e suas Implicações
na Etiopatogenia das Perturbações do Espectro do Autismo

Resumo

Introdução: O paracetamol é diversamente utilizado como analgésico e antipirético durante a gravidez, sendo considerado seguro em doses terapêuticas. No entanto, estudos recentes sugerem uma possível associação entre a exposição pré-natal a este fármaco e alterações no neurodesenvolvimento infantil, sobretudo perturbações do espectro do autismo e perturbação de hiperatividade e déficit de atenção. As perturbações do espectro do autismo são caracterizadas por défices na comunicação e interação social, comportamentos estereotipados e respostas sensoriais atípicas, com uma prevalência crescente a nível global. Assim, é fundamental esclarecer a relação entre a exposição intrauterina ao paracetamol e o risco de perturbações do espectro do autismo, visando apoiar decisões clínicas e políticas de saúde mais seguras, diminuindo, possivelmente, a prevalência destas perturbações.

Objetivos: Analisar de forma narrativa as evidências epidemiológicas e neurobiológicas sobre a exposição intrauterina ao paracetamol e o seu impacto no neurodesenvolvimento, com ênfase nas perturbações do espectro do autismo, para contribuir para práticas de prescrição mais seguras.

Metodologia: Foi realizada uma revisão narrativa de artigos científicos publicados nos últimos dez anos, incluindo revisões sistemáticas e estudos de coorte disponíveis em bases de dados como PubMed e Scopus. Selecionaram-se publicações que abordassem a exposição ao paracetamol durante a gestação e a sua possível implicação na etiopatogenia das perturbações do espectro do autismo, considerando fatores de risco e possíveis mecanismos neurobiológicos.

Resultados: A síntese dos estudos analisados sugere uma associação estatisticamente significativa entre a exposição prolongada ou frequente ao paracetamol e um aumento do risco de diagnóstico de perturbações do espectro do autismo na infância. Diversos mecanismos biológicos foram propostos, nomeadamente a ação do paracetamol sobre o stress oxidativo, a disfunção endócrina, a disfunção do sistema endocanabinóide e a modulação de vias inflamatórias cerebrais, bem como a sua capacidade de atravessar a barreira placentária.

Discussão/Conclusão: Embora ainda existam controvérsias relativamente à relação causal, os resultados reforçam a necessidade de cautela na prescrição de paracetamol durante a gravidez, sobretudo em regimes prolongados. A clarificação dos mecanismos neurobiológicos envolvidos poderá contribuir para a adoção de medidas preventivas e

para a elaboração de recomendações clínicas, equilibrando benefícios analgésicos/antipiréticos e potenciais riscos no neurodesenvolvimento infantil.

Palavras-chave

Perturbações do Espectro do Autismo; Paracetamol; Exposição Intrauterina; Neurodesenvolvimento; Revisão Narrativa.

Avaliação Epidemiológica e Neurobiológica da Exposição Intrauterina ao Paracetamol e suas Implicações
na Etiopatogenia das Perturbações do Espectro do Autismo

Abstract

Introduction: Paracetamol is widely used as an analgesic and antipyretic during pregnancy, generally considered safe at therapeutic doses. However, recent studies have raised concerns regarding a potential association between prenatal exposure to this drug and alterations in child neurodevelopment, particularly autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder. Autism spectrum disorder is characterized by deficits in communication and social interaction, stereotyped behaviors, and atypical sensory responses, with a rising global prevalence. Therefore, it is essential to elucidate the relationship between intrauterine exposure to paracetamol and the risk of autism spectrum disorder, in order to inform safer clinical practices and public health policies, potentially contributing to a reduction in the prevalence of these conditions.

Objectives: To conduct a narrative analysis of the epidemiological and neurobiological evidence regarding intrauterine exposure to paracetamol and its impact on neurodevelopment, with particular emphasis on autism spectrum disorder, aiming to support safer prescribing practices.

Methodology: A narrative review was performed, focusing on scientific articles published over the past ten years, including systematic reviews and cohort studies available in databases such as PubMed and Scopus. Articles addressing paracetamol exposure during pregnancy and its potential role in the etiopathogenesis of autism spectrum disorder were selected, considering relevant risk factors and proposed neurobiological mechanisms.

Results: The synthesis of the reviewed studies suggests a statistically significant association between prolonged or frequent exposure to paracetamol and an increased risk of autism spectrum disorder diagnosis in childhood. Several biological mechanisms have been proposed, notably the role of paracetamol in inducing oxidative stress, endocrine disruption, dysfunction of the endocannabinoid system, and modulation of neuroinflammatory pathways, as well as its ability to cross the placental barrier.

Discussion/Conclusion: Although controversies persist regarding a definitive causal relationship, the findings underscore the need for caution in prescribing paracetamol during pregnancy, particularly in prolonged regimens. Clarification of the underlying neurobiological mechanisms may contribute to the adoption of preventive strategies and the development of clinical recommendations, balancing the analgesic and antipyretic benefits with potential risks to child neurodevelopment.

Keywords

Autism Spectrum Disorder; Paracetamol; Intrauterine Exposure; Neurodevelopment;
Narrative Review.

Avaliação Epidemiológica e Neurobiológica da Exposição Intrauterina ao Paracetamol e suas Implicações
na Etiopatogenia das Perturbações do Espectro do Autismo

Índice

1. Introdução	1
2. Metodologia	2
3. Desenvolvimento	3
3.1. Uso de PAR na Gravidez	3
3.2. PEA.....	5
3.2.1. Definição e Características	5
3.2.2. Comorbilidades.....	6
3.2.3. Diagnóstico	7
3.2.4. Prevalência.....	10
3.2.5. Fatores de risco.....	11
3.3. Efeitos do PAR no Neurodesenvolvimento Fetal.....	14
3.3.1. Farmacocinética e Farmacodinâmica do PAR.....	14
3.3.2. Barreira Placentária e Hematoencefálica	15
3.3.3. Efeitos Neurobiológicos do PAR e Associação a PEA	16
3.4. Resultados	23
3.5. Discussão.....	24
3.5.1. Relação Dose-Resposta	26
3.5.2. Relação com o Trimestre.....	27
3.5.3. Estudos em Animais	27
3.5.4. PAR e Outras Substâncias.....	28
4. Conclusão.....	30
5. Bibliografia	32

Avaliação Epidemiológica e Neurobiológica da Exposição Intrauterina ao Paracetamol e suas Implicações
na Etiopatogenia das Perturbações do Espectro do Autismo

Lista de Acrónimos

AM404	N-araquidonoil-fenolamina
BDNF	<i>Brain-derived neurothrophic factor</i>
BGS	<i>Brain growth spurt</i>
CBR	<i>Cannabinoid receptors</i>
COX	Ciclooxigenase
DHEA	<i>Dehydroepiandrosterone</i>
DHEAS	<i>Dehydroepiandrosterone sulfate</i>
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
FAAH	<i>Fatty-acid amide hydrolase 1</i>
GABA	<i>γ-aminobutyric acid</i>
GSH	Glutationa reduzida
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
M-CHAT-R/F	Lista de Verificação Modificada para Autismo em Crianças
NAPQI	N-acetil-p-benzoquinona-imina
OR	<i>Odds ratio</i>
PAR	Paracetamol
p-BQI	p-benzoquinona
PEA	Perturbação do Espectro do Autismo
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
PGG ₂	Prostaglandina G ₂
PGHS	Prostaglandina endoperóxido H sintase
PGH ₂	Prostaglandina H ₂
PHDA	Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção
POX	Peroxidase
SNC	Sistema Nervoso Central
TRPA ₁	<i>Transient receptor potential ankyrin 1</i>
TRPV ₁	<i>Transient receptor potential vanilloid 1</i>
TRPV ₄	<i>Transient receptor potential cation channel subfamily V member 4</i>

Avaliação Epidemiológica e Neurobiológica da Exposição Intrauterina ao Paracetamol e suas Implicações
na Etiopatogenia das Perturbações do Espectro do Autismo

1. Introdução

Desde a sua introdução, na década de 1950, o paracetamol (PAR) foi diversamente utilizado, sendo atualmente considerado o analgésico e antipirético de escolha para a gestação (1–4). Em países ocidentais, mais de 70% da população já recorreu ao seu uso, e estima-se que entre 40% e 50% das mulheres grávidas utilizem o PAR pelo menos uma vez durante a gravidez, com alguns casos a prolongarem a sua utilização por semanas, sem estarem cientes dos possíveis efeitos colaterais que daí possam suceder (5–7).

Apesar da sua disseminada utilização e do entendimento comum de que é seguro, evidências acumuladas nos últimos anos têm-se revelado motivo de preocupação relativamente aos potenciais efeitos adversos da exposição pré-natal a este fármaco, mesmo em doses terapêuticas (2,5,8). Na verdade, tem sido apontada uma associação entre a ingestão de PAR durante a gravidez e alterações no neurodesenvolvimento das crianças, em particular, o aumento do risco de perturbações do espectro do autismo (PEA) e da perturbação de hiperatividade e déficit de atenção (PHDA), já que o PAR é capaz de atravessar a barreira placentária e hematoencefálica (2,6,7,9,10).

As PEA constituem um conjunto de condições heterogêneas caracterizadas por défices na comunicação e na interação social, associadas a padrões de comportamento e interesses restritivos, estereotipados e repetitivos, bem como a respostas sensoriais atípicas (11–15). Um aumento na sua prevalência tem-se vindo a verificar nas últimas décadas, com índices que na Europa variam entre 0,42% e 3,13%, e que, a nível global, rondam os 0,65% (13,15).

Esta dissertação visa aprofundar e clarificar os efeitos do PAR durante o período gestacional no neurodesenvolvimento das crianças, particularmente nas PEA, através da análise dos estudos mais recentes, com especial foco nas revisões sistemáticas e nos estudos de coorte existentes, que averiguam essa relação, e da sumarização das teorias atualmente exploradas.

Compreender o equilíbrio entre os riscos e os benefícios do uso deste fármaco é fundamental para orientar as decisões clínicas e concretizar políticas de saúde que assegurem a proteção quer da mãe quer do feto, diminuindo, possivelmente, o risco do aumento dos casos de PEA.

2. Metodologia

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos nas bases de dados *PubMed/MEDLINE* e *Scopus*, utilizando a combinação de palavras-chave “*paracetamol AND autism spectrum disorder*”. Esta pesquisa abrangeu artigos publicados entre 2014 e outubro de 2024, que englobaram tanto estudos clínicos quanto pré-clínicos. A revisão foi enriquecida com a consulta de artigos científicos adicionais, considerados relevantes para o desenvolvimento da dissertação, bem como por meio de pesquisas complementares sobre assuntos específicos e a extração de referências bibliográficas de artigos previamente selecionados. Para a classificação de PEA, foi utilizada a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V-TR). A lista final de referências foi compilada com base na relevância do conteúdo incluído nesta revisão.

3. Desenvolvimento

3.1. Uso de PAR na Gravidez

Como é do conhecimento geral, a maioria dos medicamentos deve ser evitada durante a gravidez, devendo ser utilizados apenas quando estritamente necessário e sob orientação médica. No entanto, estudos recentes revelam que cerca de 90% das gestantes recorrem a algum tipo de medicação durante a gravidez (7). O PAR, conhecido pelas suas propriedades analgésicas e antipiréticas, destaca-se como o medicamento mais utilizado por essa população no tratamento de febre e dor, devido à sua aparente segurança (1,5,6,16).

A percepção de segurança associada ao PAR é reforçada pelo facto de ser um medicamento de venda livre, de fácil acesso e utilizado em diversos países. Isto tem contribuído para uma crença generalizada de que está isento de potenciais efeitos colaterais, aumentando, assim, a sua popularidade entre gestantes (5,8). Aproximadamente 40% a 50% das mulheres grávidas fazem uso do PAR ao longo da gestação, cerca de 65% das mulheres nos Estados Unidos e mais de 50% na Europa (6,9).

Embora o PAR seja responsável por potenciais efeitos adversos, como hepatotoxicidade, ele é, ainda, considerado, atualmente, uma das opções mais seguras durante a gravidez. Tal entendimento baseia-se também na ausência de provas sólidas que associem o seu uso a perdas gestacionais ou a defeitos estruturais ao nascimento (16).

A febre alta e a dor intensa, se não tratadas, são condições que podem prejudicar tanto a mãe quanto o feto em desenvolvimento. A febre, por exemplo, é reconhecida como um fator de risco para defeitos do tubo neural e alterações cardiovasculares fetais mais tarde na vida, enquanto a dor persistente e não controlada pode resultar em complicações adversas durante a gestação. Embora outros analgésicos, como opioides ou anti-inflamatórios não esteroides, sejam considerados inadequados para uso em grávidas devido aos riscos conhecidos para o feto, o PAR é preferido pelo seu perfil de segurança e eficácia no tratamento de tais condições (17,18). Ainda assim, a administração dessa medicação deve ser cuidadosamente considerada, tendo em conta os seus riscos e os seus benefícios (18,19).

A Agência Europeia de Medicamentos afirma que o PAR pode ser utilizado durante a gravidez, mas recomenda que seja administrado na menor dose eficaz, pelo menor tempo possível, e apenas quando indicado por razões médicas. Este cuidado é essencial para

equilibrar os benefícios do tratamento de dor e febre com os potenciais riscos de exposição do feto ao medicamento (18).

Existem, todavia, certezas manifestas de que muitas mulheres grávidas utilizam o PAR sem qualquer indicação médica ou sem uma indicação clara ou para tratar condições de eficácia limitada, como para a dor crônica e para a lombalgia (17). Esse uso indiscriminado reforça a premência e a importância de uma consciencialização e orientação adequada por parte dos profissionais de saúde.

Assim, atualmente, as recomendações para gestantes incluem (a) evitar o uso de PAR na ausência de prescrição médica; (b) consultar um médico ou um farmacêutico em caso de dúvida e (c) utilizar o medicamento da forma mais cautelosa possível. Estas medidas são essenciais para minimizar os riscos potenciais ao feto e garantir um uso mais seguro do PAR durante a gestação (17,18).

Apesar da sua frequente recomendação, fundamentos científicos recentes têm levantado preocupações sobre os possíveis efeitos neurodisruptivos do PAR no desenvolvimento fetal. Estudos observacionais e experimentais sugerem uma associação entre a exposição gestacional ao PAR, mesmo em doses terapêuticas, e um aumento no risco de perturbações do neurodesenvolvimento, incluindo as PEA e a PHDA, bem como um maior risco de distúrbios reprodutivos e urogenitais (6,8,10). No entanto, essas associações ainda carecem de confirmação causal definitiva, e são ainda necessárias pesquisas para esclarecer esses achados.

3.2. PEA

3.2.1. Definição e Características

Em 2013, o conceito de PEA, uma perturbação do neurodesenvolvimento, foi consolidado com a publicação do DSM-V-TR, que agrupou várias condições sob um único diagnóstico (11,14,20). Entre estas, incluem-se o autismo; a síndrome de Asperger; as perturbações invasivas do desenvolvimento não especificados de outra forma e a perturbação desintegrativa da infância (11,15,21). Esta combinação ressalta a heterogeneidade clínica das perturbações, que varia em intensidade e características, conforme os indivíduos afetados (11,14,20). A PEA manifesta-se de forma precoce na vida, geralmente em crianças pequenas, com sinais que podem ser identificados logo após um ano e meio de vida (12,13).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, as PEA são um conjunto heterogêneo de condições que apresentam características comportamentais comuns e relevantes, como défices na comunicação e na interação social associados a padrões de comportamento e interesses estereotipados, restritivos e repetitivos. Estas manifestações são frequentemente acompanhadas por respostas sensoriais atípicas, como hiper ou hiporreatividade a estímulos sensoriais (11–15).

Acredita-se que 90% dos indivíduos diagnosticados com PEA apresentem processamento sensorial atípico, o que pode afetar as perceções sensoriais. Estas alterações apresentam um impacto significativo na forma como os indivíduos interagem com o ambiente e comprometem o seu processo de aprendizagem e o desenvolvimento de respostas motoras, emocionais e comportamentais adequadas (11). Além das comuns dificuldades desta perturbação, cerca de 30% das pessoas com PEA são não-verbais, o que agrava os obstáculos que enfrentam no desenvolvimento de relações interpessoais, e lhes cria maiores desafios académicos, profissionais e ocupacionais (11,14).

Embora os indivíduos diagnosticados com PEA partilhem traços que os aproximam, esta perturbação manifesta-se de forma díspar, com variações consideráveis quanto à intensidade e às características clínicas, o que resulta em formas distintas de expressão individual (11,13,15,22). Esta oscilação resulta também de diversos fatores, nomeadamente do sexo do indivíduo, através das diferenças nas habilidades adaptativas entre géneros, e de elementos socioculturais, que podem alterar a expressão dos sintomas e dificultar o seu reconhecimento e diagnóstico precoce (11,13,14,22).

O impacto das PEA transcende o indivíduo afetado, comprometendo de forma significativa a qualidade de vida dos seus familiares. Esta perturbação está ainda associada a elevados níveis de ansiedade, ao stress e ao isolamento social (15). Ao mesmo tempo, a PEA representa também uma pressão financeira considerável, tendo em atenção os elevados custos associados aos tratamentos médicos e às intervenções comportamentais intensivas, determinantes para apoiar os indivíduos afetados e para favorecer a sua integração na sociedade (9).

Diversos estudos têm sublinhado a premência da intervenção precoce e do desenvolvimento de ferramentas de triagem, de diagnóstico e de intervenção como formas terapêuticas capazes de alterar o prognóstico da PEA. Devido à sua natureza complexa, caracterizada por uma gravidade e por sintomatologias variáveis, o prognóstico dos indivíduos com PEA continua a ser muito dependente da interpretação individual e condicionado por variadíssimos fatores. Não obstante, a avaliação prognóstica, baseada na estratificação de sintomas como linguagem e comunicação, estereotípias, habilidades sociais e cognição, pode fornecer indicadores prognósticos relevantes (22).

3.2.2. Comorbilidades

Os indivíduos com PEA apresentam frequentemente comorbilidades psiquiátricas e médicas que interferem consideravelmente com a sua qualidade de vida, assim como com a das suas famílias (11,13,22).

Presume-se que em 54,8% a 94% dos indivíduos com PEA coexista, pelo menos, uma perturbação psiquiátrica, sendo as mais comuns a PHDA, as perturbações de ansiedade, as perturbações depressivas e as perturbações do sono (11,13,23,24).

Dentre estas perturbações, uma meta-análise salienta o PHDA com taxas de prevalência que variam entre 25% e 81% e as perturbações de ansiedade e de depressão que apresentam prevalências estimadas ao longo da vida de 42% e 37%, respetivamente. Quanto aos problemas do sono, são entre 50% e 73% as pessoas com PEA afetadas (23,25).

Este estudo frisou, ainda, comportamentos de oposição, como irritabilidade, agressividade e comportamentos autolesivos concomitantes com PEA, com uma prevalência de cerca de 46%, enquanto as perturbações de humor afetam apenas cerca de 8% dos indivíduos com PEA (14,23). Por outro lado, verificou-se que a perturbação obsessiva-compulsiva é igualmente comum, bem como uma maior tendência para o

suicídio, a disforia de gênero, as perturbações por uso de substâncias, a catatonia, a psicose e as perturbações intra-espectro da esquizofrenia (14,24).

Outro problema concomitante característico em indivíduos com esta perturbação é a deficiência intelectual (24). Informações recentes dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças demonstram que por volta de 31% dos casos de PEA estão ligados à deficiência intelectual (23).

Respeitante às comorbidades médicas, estas também são frequentes em pessoas diagnosticadas com PEA. A epilepsia apresenta uma taxa de ocorrência de 20% (13,23,25). Distúrbios gastrointestinais afetam entre 10% e 12% dos pacientes, sendo acompanhados com frequência por restrições alimentares ou por seletividade alimentar (12,13,23).

De modo complementar, as taxas de sobrepeso e de obesidade revelam-se mais elevadas em indivíduos com PEA, quando comparados a crianças neurotípicas e estes mostram-se também mais predispostos a outras condições somáticas e a sofrer convulsões (13,23).

É indiscutível que o impacto das comorbidades associadas às PEA é intensificado pelas dificuldades inerentes ao neurodesenvolvimento atípico, como as alterações no processamento sensorial, na cognição social, nas funções executivas e na percepção, que exponenciam, conseqüentemente, os desafios enfrentados pelos indivíduos com PEA (11,25).

Claro que fatores como a idade, o funcionamento intelectual, o gênero e uma certa predisposição genética desempenham um papel importante no risco de desenvolvimento destas comorbidades (14).

3.2.3. Diagnóstico

O diagnóstico das PEA constitui-se como um grande desafio decorrente da variedade de sintomas e da falta de um critério único e rigoroso que seja aplicável a todos os casos (13,15,22). Este aspeto contribui para que muitas pessoas não sejam diagnosticadas (22).

Segundo a evidência atual, ainda que a idade média de diagnóstico seja aos quatro anos e meio (55 meses), normalmente, é entre os 18 e os 24 meses de vida que os sintomas representativos de PEA começam a ser identificáveis. Constituem exceção os casos mais leves, que podem ser diagnosticados mais tarde, até aos 11 anos de idade (13,26).

Algumas das primeiras manifestações das PEA verificam-se através do contacto visual comprometido, de respostas insatisfatórias ao nome, da ausência de gestos aos 12 meses, da resistência marcada à mudança, de interesses restritos e de défices nas competências linguísticas, comunicativas e sociais (23).

Embora cada contexto exija uma análise particularizada, entre vários requisitos, o diagnóstico de PEA implica, em primeiro lugar, a atenção dos pais e dos cuidadores para a identificação dos primeiros sinais e, posteriormente, uma avaliação minuciosa efetuada por uma equipa multidisciplinar, com observações médicas precisas, com a realização de exames físicos e neurológicos extensivos e com testes genéticos para detetar potenciais alterações associadas (13,23). Além disso, são frequentemente realizados testes neuropsicológicos, que colaboram na confirmação do diagnóstico e na realização de diagnósticos diferenciais (27).

Como referido, uma avaliação inicial é um ponto-chave para identificar crianças com sinais que sugerem a possibilidade de PEA. Uma das recomendações da Academia Americana de Pediatria a toda a população pediátrica prende-se com a premência da vigilância do desenvolvimento e com uma avaliação específica para PEA aos 18 e aos 24 ou 30 meses, sendo que uma das ferramentas de triagem mais empregadas comumente é a Lista de Verificação Modificada para Autismo em Crianças, atualizada, com acompanhamento (M-CHAT-R/F) (15,23).

No caso desta triagem evidenciar riscos, é prioritário encaminhar a criança para um especialista, de modo a realizar uma avaliação clínica, e para estar sujeita a uma intervenção precoce. É importante realçar que, além do diagnóstico de PEA, a criança também deve ser avaliada para a presença de comorbilidades habitualmente associadas (15,23).

O DSM-V-TR estabeleceu diretrizes diagnósticas para as PEA, dando ênfase aos sintomas sociais e cognitivos (22). Comparativamente à quarta edição do DSM, esta definiu novos critérios diagnósticos para as PEA, sinalizando alterações expressivas, concretamente no que respeita à redução dos sintomas necessários para que o diagnóstico de três passe para dois; à eliminação das limitações rígidas sugeridas para a idade de início e à inclusão de sintomas como hiper ou hiporreatividade sensorial (11).

Por conseguinte, de acordo com o DSM-V-TR, os critérios diagnósticos incluem, em primeiro lugar, (A) défices persistentes na comunicação social e na interação social em múltiplos contextos, abrangendo (A1) défices na reciprocidade socioemocional, (A2) défices em comportamentos comunicativos não verbais e (A3) défices no

desenvolvimento e manutenção de relações. Em segundo lugar, incluem (B) padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades, manifestados por pelo menos dois dos seguintes aspetos: (B1) movimentos motores estereotipados ou repetitivos, (uso de objetos ou fala); (B2) insistência na monotonia, adesão inflexível a rotinas ou padrões ritualizados de comportamento verbal ou não verbal; (B3) interesses altamente restritos e fixos, que se destacam pela intensidade ou foco anormal; e (B4) hiper ou hiporreatividade sensorial ou interesse incomum em aspetos sensoriais do ambiente (11,21,23).

Por outro lado, (C) os sintomas devem estar presentes no período inicial de desenvolvimento (mas podem não se manifestar até as exigências sociais aumentarem ou podem ser mascaradas por estratégias aprendidas) e (D) os sintomas causam prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo no presente. Os sintomas também não podem ser explicados por outras condições (21,23).

O DSM-V-TR vai mais longe e estabelece três estádios de severidade para os indivíduos diagnosticados com PEA, com intensidades que variam de leve a grave a nível da comunicação social e dos comportamentos restritivos e repetitivos, sendo que no primeiro nível, o indivíduo requer um suporte mínimo e, no terceiro nível, exige um acompanhamento mais intensivo, resultado de observações clínicas e de uma análise do comportamento. Isto poderá funcionar com um real contributo para a ajuda de que cada pessoa carece (11,21,23).

Como mencionado anteriormente, a dificuldade diagnóstica das PEA não reside apenas na multiplicidade de sintomas, mas também nas diferenças de género. As raparigas, em particular, e com frequência, não são diagnosticadas corretamente por mascararem as suas limitações sociais (13,23,26). Outros dos problemas encontram-se nas diferenças de acesso aos serviços de saúde e na discriminação social, que agrava a identificação precoce, sobretudo em populações minoritárias. Assim como estes, comorbilidades psiquiátricas ou médicas exacerbam ainda mais a dificuldade do diagnóstico de PEA, uma vez que podem confundir os sintomas típicos da perturbação (23).

Com isto se infere que, se se pretendem ajudar estas pessoas a melhor se integrarem na sociedade, é fundamental entenderem-se as suas necessidades, que passam pelo recurso a ferramentas sistematizadas e a um trabalho a par por parte das equipas multidisciplinares (13). Só assim, se poderão realizar diagnósticos antecipados e rigorosos e apenas desta maneira se pode intervir atempadamente, para que se registre uma melhoria do prognóstico em indivíduos com PEA (15).

3.2.4. Prevalência

Avaliar a prevalência das PEA poderá ser uma tarefa complexa dada a diversidade das suas manifestações clínicas (13).

Carecendo de estudos e de métodos talvez mais especializados, se, na Europa, as estimativas apontam para uma variação entre 0,42% e 3,13%, no caso concreto de Portugal, entre 2008 e 2018, é indicada uma prevalência de uma em cada 806 pessoas, um número inferior à média europeia (11,13).

Já a nível global, a prevalência média é, de forma aproximada, de 65 casos por 10.000 indivíduos (0,65%) (15). Em todo o caso, evidências mais atuais mostram que cerca de uma em cada 100 crianças têm diagnóstico de PEA, dados que nos permitem aferir um aumento acentuado nas últimas décadas (13,22).

Sobre estes estudos que destacam um aumento na prevalência do PEA, há quem refira que o mesmo se deva a uma maior sensibilização pública e até profissional em relação a esta perturbação; ao incremento de financiamento para programas sociais; à alteração dos critérios diagnósticos, como a transição do DSM-IV para o DSM-V-TR; e a um aumento da atenção às manifestações subtis em indivíduos com um alto funcionamento (13,15,23,24).

Existem, no entanto, outros fatores, como a exposição a medicamentos durante a gestação e, inclusivamente, a idade dos pais, que também têm sido alvo de investigação como possíveis causas para este crescimento (13,24). Com isto, pretende-se reforçar a ideia de que as alterações efetuadas em termos de critérios diagnósticos e da consciencialização pública não são suficientes para explicar o rápido aumento da incidência de PEA, sugerindo-se que pode haver, de facto, um aumento real na prevalência desta perturbação (1,5,24,28).

Embora esta hipótese ainda necessite de evidências científicas mais consistentes, algumas investigações mostram que o crescimento na prevalência de PEA possa estar associado temporalmente ao aumento do uso de PAR. A verdade é que, depois da aprovação do PAR para uso pediátrico na década de 1950, a incidência de PEA foi crescendo gradualmente. O mesmo sucedeu em 1980, após o alerta da *Food and Drug Administration* sobre a síndrome de Reye estar relacionada à toma de aspirina - esta síndrome, uma condição pediátrica rara e de elevada gravidade, caracterizada por encefalopatia aguda não inflamatória e insuficiência hepática, manifesta-se geralmente nos dias subsequentes à resolução de uma infeção viral, estando frequentemente associada à administração de aspirina. Tendo esta sido desaconselhada, o uso do PAR

disparou exponencialmente, o que também coincidiu com um aumento surpreendente nas taxas de PEA (5,24,28,29). Poucos anos mais tarde, casos de envenenamento por PAR coincidiram com uma diminuição nos diagnósticos de PEA, apontando uma provável correlação com a exposição ao medicamento (5,28). Por outro lado, algumas pesquisas mostraram que regiões ou países com menor acesso a medicação (como o PAR) apresentam uma menor incidência de PEA (24). Observou-se, ainda, que o aumento da prevalência de PEA tem sido acompanhado por um crescimento nos distúrbios reprodutivos e urogenitais masculinos, sugerindo uma possível associação entre ambos e a exposição ao PAR durante períodos críticos de desenvolvimento (17).

Se bem que as melhorias no diagnóstico sejam cada vez mais visíveis, acredita-se que, para cada três casos diagnosticados, dois deles permaneçam não identificados. Esta subvalorização diz respeito sobretudo às mulheres, que, como supracitado, frequentemente não são diagnosticadas com PEA, por manifestarem sintomas distintos dos homens, pela sua habilidade adaptativa ou porque estes sinais clínicos se tornam especialmente evidentes nestas apenas na idade da adolescência, quando as exigências sociais aumentam (13,22). A prevalência da PEA mostra, com efeito, uma clara diferença entre os gêneros, sendo quatro vezes mais frequente no sexo masculino, conforme apresentado no DSM-V-TR (14,22). Acresce a isto que as pessoas diagnosticadas com PEA, por apresentarem com regularidade comorbilidades, podem ter o seu diagnóstico e respetivo tratamento dificultados (22).

Uma análise mais exata da prevalência da PEA é indispensável para a aplicação de melhores recursos na área da saúde, para um planeamento de serviços mais eficaz e para a identificação de fatores de risco ambientais e geográficos. Por meio destas medidas, poder-se-á atender melhor às necessidades das pessoas com PEA, apoiar-se as suas famílias e atenuar encargos económicos e sociais vinculados à perturbação em questão (26).

3.2.5. Fatores de risco

As PEA constituem, sendo já do nosso conhecimento, um grupo de condições neurodesenvolvimentais heterogêneas e complexas, resultado de múltiplos fatores, que poderão envolver fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos (12,16,22).

Embora com avanços consideráveis na investigação, a verdade é que ainda não foi possível determinar um motivo concreto para as PEA, mas uma série de pesquisas

indicam uma potencial combinação de fatores de risco que podem contribuir para o seu desenvolvimento (23).

Como um dos principais fatores para a manifestação das PEA é sugerida a componente genética (25). Um estudo populacional e familiar apresenta uma taxa de 80% na detecção da hereditariedade das PEA (30,31). Irmãos de indivíduos com PEA têm um risco acrescido de serem diagnosticados com a mesma perturbação (23,25). Existem também estudos em gémeos monozigóticos que evidenciaram taxas de concordância entre 60% e 90%, comparativamente com 5% a 40% em gémeos dizigóticos (31).

Esta perspetiva assenta no facto de mais de 800 genes estarem associados às PEA, muitos deles implicados no desenvolvimento cerebral, na função de neurotransmissores ou na excitabilidade neuronal (14,23,31).

Existem já diversas provas na literatura que afirmam e defendem que algumas síndromes genéticas específicas, como a síndrome do X frágil, a síndrome de Rett, a esclerose tuberosa, entre outras, mostram uma maior ocorrência de PEA (23).

No entanto, nos indivíduos onde se manifestam as PEA, os genes afetados, dada a sua múltipla heterogeneidade, nem sempre são os mesmos, tornando a avaliação mais complexa. Uma das dificuldades que se enfrenta é a de que cada gene associado às PEA não afeta necessariamente todas as pessoas, mas é apenas expresso em algumas (12).

Se nos basearmos na percentagem de incidência, embora sempre significativas, as alterações genéticas explicam só cerca de 20% dos casos de PEA, demonstrando a importância das interações com fatores ambientais para o desenvolvimento destas perturbações (25).

Outros estudos, designadamente os neuropatológicos, mostraram-se importantes nesta investigação, na medida em que revelaram anormalidades cerebrais em indivíduos com PEA, como certas alterações no cerebelo, no sistema límbico e no córtex dos lobos frontal e temporal (23). Algumas pesquisas mostram que danos no cerebelo, como atrofia das células de Purkinje, exponenciam 40 vezes o risco de PEA, sobretudo se ocorrer durante alturas críticas do desenvolvimento fetal (16). A combinação destas alterações com a inflamação cerebral e com a disfunção astrogliar apresentam uma grande probabilidade de afetar o equilíbrio excitatório/inibitório e contribuem para os sintomas de PEA (31).

Além disso, o potencial das influências ambientais durante o período de gestação tem sido investigado como preditor de risco para se desenvolver PEA (9,23,25). Fatores como a inflamação e o stress oxidativo combinados podem revelar-se mais prejudiciais do que surgindo isoladamente (4,31).

As infecções maternas e a ativação imunológica materna despoletam inflamação, que promove a desregulação de citocinas e que, portanto, parecem afetar o neurodesenvolvimento durante os períodos críticos (16,31,32). Na verdade, existem estudos que mostram que a ativação imunológica materna conduz a alterações nos níveis de fatores semelhantes à interleucina no cérebro fetal, provocando anomalias morfológicas em diferentes regiões cerebrais (25,31).

A exposição a poluentes ambientais, quando nos referimos a pesticidas e à poluição atmosférica, certas condições maternas, como as doenças autoimunes, a diabetes mellitus, a pré-eclâmpsia, as condições metabólicas e, até mesmo, o uso de fármacos podem também ajudar a identificar pessoas com maior risco de desenvolver PEA (31,32).

Relativamente à medicação, o ácido valpróico e a talidomida têm sido já consistentemente associados a um aumento do risco de PEA (23). Ainda assim, mais recentemente, têm sido apontadas e estudadas associações destas perturbações ao PAR, que o elevam como um possível fator de risco, particularmente quando utilizado em momentos críticos do desenvolvimento embrionário (1,9,31,32). Por outro lado, outras investigações apostam na probabilidade de os efeitos poderem estar associados a uma união de fatores ambientais e genéticos, e não apenas à exposição isolada ao PAR (2,33).

A avaliação de outros fatores ambientais, como pertencer-se ao sexo masculino, a idade avançada dos pais, o baixo peso ao nascer e o nascimento pré-termo, bem como a exposição a metais pesados e o consumo de tabaco e de álcool durante o período gestacional permitem detetar padrões anormais que nos fazem levantar a suspeita de PEA (2-4,33).

Sobre o uso do PAR em mulheres gestantes, não obstante o facto de ainda não terem sido encontrados marcadores neuropatológicos claros das PEA, levanta-se a hipótese de os comportamentos associados a este se vincularem às alterações nas propriedades emergentes da atividade cerebral. Neste âmbito, fará todo o sentido estudar os mecanismos fisiológicos e as possíveis razões patológicas dos circuitos cerebrais (25).

3.3. Efeitos do PAR no Neurodesenvolvimento Fetal

Embora reconhecido pelas suas propriedades analgésicas e antipiréticas, os mecanismos de ação do PAR permanecem apenas parcialmente esclarecidos (8). Evidências sugerem que o fármaco atua tanto a nível periférico como central, envolvendo múltiplos mecanismos que podem ocorrer de forma independente ou combinada (17,34).

No período pré-natal e neonatal, a exposição ao PAR levanta preocupações específicas, uma vez que o feto possui limitações na sua capacidade de metabolização, aumentando assim os riscos de alterações no neurodesenvolvimento (2,4,17,24). Mesmo quando tomado em doses terapêuticas durante a gravidez, a exposição ao PAR foi associada a efeitos adversos (2).

3.3.1. Farmacocinética e Farmacodinâmica do PAR

Ao ser ingerido, aproximadamente 5% do PAR é excretado inalterado na urina (34). O PAR é predominantemente metabolizado no fígado. Cerca de 40% a 57% do fármaco sofre glucuronidação e 20% a 46% sofre sulfatação, formando metabólitos não tóxicos que são posteriormente excretados por via renal (3,5,24,28,34). Contudo, uma pequena fração do PAR sofre metabolismo oxidativo pelas enzimas do citocromo P450, resultando na formação de um composto tóxico, N-acetil-p-benzoquinona-imina (NAPQI), que em condições fisiológicas, é neutralizado pela glutathione reduzida (GSH), no fígado (3,5,34,35). No entanto, em situações de vulnerabilidade, quer por inflamação crónica, stress oxidativo ou consumo excessivo do fármaco, a disponibilidade de GSH pode ser esgotada, elevando a concentração de NAPQI. Este metabólito reage com proteínas mitocondriais, desencadeando stress oxidativo através da formação de espécies reativas de oxigénio, o que culmina em danos ao DNA nuclear e subsequente apoptose, sendo responsável por hepatotoxicidade e neurotoxicidade (3,16,24,34).

Simultaneamente, o PAR é desacetilado a p-aminofenol, que, através do metabolismo pelas enzimas do citocromo P450, forma a p-benzoquinona (p-BQI), outro metabólito tóxico normalmente neutralizado pela GSH. Após a neutralização pela GSH, tanto o NAPQI como o p-BQI são excretados na urina. Estes metabólitos também podem participar na mediação dos efeitos analgésicos e antipiréticos, através da ativação do recetor potencial transitório anquirina 1 (*transient receptor potential ankyrin 1*, TRPA1) (34).

No cérebro e medula espinhal, o p-aminofenol pode ser conjugado com o ácido araquidônico pela ação da enzima amida hidrolase de ácidos gordos (*fatty-acid amide hydrolase 1*, FAAH), formando o composto N-araquidonoil-fenolamina (AM404) (5,6,28,34). O AM404 ativa recetores vaniloides subtipo 1 (*transient receptor potential vanilloid 1*, TRPV1) e TRPA1, e atua também como agonista fraco dos recetores endocanabinóides tipo 1 e 2 (*cannabinoid receptor 1*, CBR1, e *cannabinoid receptor 2*, CBR2), contribuindo para a analgesia (6,8,28,34). O AM404, ao inibir a recaptura da anandamida, um endocanabinóide cuja estrutura é semelhante, aumenta os níveis deste mediador nas sinapses cerebrais (16,28). Paralelamente, a FAAH desempenha um papel fundamental na regulação do sistema endocanabinóide, uma vez que cataboliza os principais endocanabinóides, anandamida e 2-araquidonoil-glicerol (28).

O PAR apresenta também ação antagonista nos recetores vaniloides subtipo 4 (*transient receptor potential cation channel subfamily V member 4*, TRPV4), que contribui para os efeitos analgésicos e antipiréticos (34).

Por outro lado, o complexo prostaglandina endoperóxido H sintase (PGHS) consiste numa ciclooxygenase (COX) e numa peroxidase (POX). Inicialmente, a COX converte o ácido araquidônico em prostaglandina G₂ (PGG₂), que é subsequentemente reduzida pela POX para formar prostaglandina H₂ (PGH₂). A PGH₂ serve como precursor de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano (34). O PAR exerce os seus efeitos analgésicos e antipiréticos ao reduzir a síntese de prostaglandinas, pela sua inibição parcial da COX-2 (8,16,17,28). As prostaglandinas são responsáveis por facilitar a transmissão nociceptiva no sistema nervoso central (SNC), e os seus níveis diminuídos aliviam a percepção da dor (28).

A ativação de recetores serotoninérgicos e opioidérgicos pelo PAR também origina analgesia (17).

3.3.2. Barreira Placentária e Hematoencefálica

O PAR e os seus metabólitos possuem a capacidade de atravessar quer a barreira placentária quer a barreira hematoencefálica fetal, podendo permanecer na corrente sanguínea do feto por períodos prolongados e, conseqüentemente, aumentar os riscos de alterações no desenvolvimento cerebral fetal (2,6,34–37).

Diversos estudos apontam para a evidência da passagem do PAR para o feto. Segundo o estudo sueco longitudinal "*Mother and child, Asthma and allergy*", o PAR inalterado foi detetado em todas as 140 amostras de urina de mães participantes. No mesmo âmbito,

numa pesquisa de coorte, “*Boston Birth Cohort*”, o PAR foi encontrado em todas as 1180 amostras de plasma materno recolhidas entre um e três dias após o parto e em todas as 996 amostras de plasma do cordão umbilical de recém-nascidos recolhidas ao nascimento. Para além de PAR inalterado, metabólitos do PAR foram também identificados nas amostras do plasma do cordão umbilical (34,35).

Os metabólitos plasmáticos do cordão umbilical são considerados um marcador direto da exposição fetal ao PAR antes do parto. Essa exposição ocorre rapidamente e pode atingir o fluido cerebrospinal, onde o PAR atua, causando os seus efeitos (35).

Dados consistentes mostram que o PAR atravessa a barreira placentária humana por meio de difusão passiva, sendo o transporte da mãe para o feto mais eficiente do que o transporte no sentido contrário. Além disso, o feto tem uma capacidade metabólica limitada devido à baixa atividade de glucuronidação, até aos dez dias de vida, em comparação com adolescentes e adultos. Como resultado, a semivida do PAR no feto é prolongada, especialmente em casos de uso excessivo ou crónico, podendo ocorrer acumulação de metabólitos no feto (38,39).

Além disso, as alterações fisiológicas durante a gravidez, como o aumento do débito cardíaco, do fluxo sanguíneo materno e as mudanças hormonais, bem como os níveis elevados de lípidos, favorecem a transferência e absorção do PAR para o sistema circulatório fetal. Estes fatores podem reduzir a capacidade de ligação dos fármacos, aumentar a sua biodisponibilidade, resultando em concentrações significativas no feto (7,10).

3.3.3. Efeitos Neurobiológicos do PAR e Associação a PEA

De facto, uma revisão sistemática, meta-análise e meta-regressão concluiu que a exposição pré-natal ao PAR se encontra associada a um risco acrescido de 30% de PHDA e de 20% de PEA nas crianças (2). Alguns mecanismos têm sido propostos para esclarecer de que forma este fármaco poderá contribuir para o desenvolvimento de PEA (9).

Elevação dos níveis de NAPQI

Como previamente referido, em situações de grande inflamação, de stress oxidativo ou de consumo de PAR, mesmo em doses terapêuticas para a gestante, mas potencialmente excessivas face à incapacidade de metabolização do feto, verifica-se a depleção de GSH,

com a consequente elevação dos níveis de NAPQI (3,16,24,34,36,40). Este aumento do metabólito tóxico no cérebro fetal pode desencadear stress oxidativo, comprometer a função mitocondrial e induzir apoptose neuronal, fenómeno confirmado em indivíduos com PEA, que apresentam elevados níveis de biomarcadores de apoptose (9,16,39).

Além disso, a disfunção mitocondrial tem sido associada a diversas características clínicas das PEA, designadamente alterações na linguagem, no desenvolvimento cognitivo, sintomas gastrointestinais, regressão do neurodesenvolvimento e disfunção imunológica, sendo que já foram identificados biomarcadores anormais desta disfunção em crianças com PEA (30).

A GSH, por sua vez, é crucial, não só na defesa contra os oxidantes, como também na maturação da mielina. De facto, a redução dos níveis de GSH é frequentemente observada nestes indivíduos. De forma concomitante, a sua depleção propicia a morte dos neurónios de Purkinje cerebelares (16,41).

No contexto neuropatológico, a alteração mais consistentemente observada em crianças com PEA é a redução da densidade de células de Purkinje no córtex cerebelar, algo que tem sido associado ao aumento de comportamentos repetitivos, interesses estereotipados e défices nas capacidades de comunicação e linguagem (5,20,25,41,42). Apesar dos danos ao volume do cerebelo terem sido relacionados com elevadas taxas de PEA, ainda não está esclarecido se o cerebelo apresenta um tamanho aumentado, diminuído ou normal; porém, tais alterações estão ligadas a défices motores, bem como a prejuízos sociais e comunicacionais (12,20,43).

Aumento de stress oxidativo

Por outro lado, a exposição ao PAR tem sido associada a um aumento do stress oxidativo e da inflamação, ativando vias imunológicas que comprometem o desenvolvimento adequado da microglia, células fundamentais para a defesa e para a homeostasia do SNC (2,9,10,16,24,44). Estas características são típicas em indivíduos com PEA (4,24).

A pesquisa em modelos animais confirmou que os danos à microglia podem reduzir a poda sináptica, um processo crucial no neurodesenvolvimento, que reduz o número de conexões neuronais e seleciona as mais eficientes. Esta disfunção na poda sináptica pode conduzir a défices comportamentais sociais, sendo também sugerido que o crescimento cerebral alterado ao longo da vida em indivíduos com PEA possa estar relacionado a essa diminuição na poda sináptica (31,42).

Ao mesmo tempo, os astrócitos, que desempenham também um papel protetor na função neuronal e na modulação sináptica, apresentam-se geralmente em número reduzido em cérebros de alguns indivíduos com PEA (12).

Desregulação do sistema endocanabinóide

Um mecanismo adicional sugerido para a ligação entre o PAR e o desenvolvimento das PEA é a ativação indireta do sistema endocanabinóide (9). O metabólito do PAR, AM404, apresenta uma estrutura semelhante à dos endocanabinóides e interage com os recetores canabinóides, nomeadamente o CBR1, presente em diversas regiões do SNC, e o CBR2, predominantemente expresso em células associadas aos elementos vasculares e microglia, fundamentais para a resposta imunitária (6,9,16). Assim, a ativação indireta do sistema endocanabinóide resulta num incremento dos níveis de endocanabinóides nas sinapses, alterando a regulação dos processos de proliferação, diferenciação, migração neuronal e posicionamento sináptico, bem como a função imunitária. Tal pode comprometer a conectividade cerebral e contribuir para fenótipos semelhantes aos observados nas PEA, como desregulações afetivas, comportamentais e cognitivas (9,10,16,44,45). Esta conectividade cerebral alterada deve-se a défices no corpo caloso, uma estrutura essencial para a comunicação inter-hemisférica (6,16,28,45).

De facto, tem-se verificado em indivíduos com PEA uma redução no número, diâmetro e área dos axónios no corpo caloso, bem como alterações na conectividade cerebral. Em estudos com camundongos, um modelo animal para PEA, constatou-se a ausência ou redução do corpo caloso, com diminuição do número, diâmetro e área dos axónios, reforçando a hipótese de que uma falha no sistema endocanabinóide pode contribuir para estas alterações (16,28).

Complementarmente, observa-se uma regulação positiva dos recetores CBR2 em células mononucleares do sangue periférico de crianças com PEA e uma expressão aumentada destes recetores no cérebro de camundongos (16,28).

A desregulação destes recetores canabinóides pode induzir um estado pró-inflamatório, evidenciado pelo aumento de citocinas no cérebro de pessoas com PEA, o que sugere a existência de um processo inflamatório persistente (28).

Além disso, manipulações genéticas ou farmacológicas do sistema endocanabinóide, nomeadamente com PAR, têm provocado comportamentos que se assemelham aos das PEA, como comportamento social alterado. Este fenómeno é corroborado por investigações experimentais em camundongos machos submetidos a uma dose aguda de

PAR, que revelaram alterações nos comportamentos sociais acompanhadas por uma elevação na concentração cerebral de endocanabinóides, sugerindo que a ativação indireta deste sistema afeta circuitos neuronais críticos que podem conduzir a PEA (16,17).

Estudos demonstram, ainda, que crianças com PEA exibem um tónus endocanabinóide diminuído, refletido por níveis mais baixos de anandamida, sugerindo que a exposição repetida ao PAR leva o cérebro a ajustar-se para níveis inferiores deste endocanabinóide (28).

Disrupção endócrina

O PAR atua como um disruptor endócrino ao atravessar a barreira placentária e interferir na sinalização hormonal materna (9,16). Esta ação provoca uma alteração na esteroidogénese, reduzindo os níveis de hormonas sexuais sulfatadas (2,9,10,36,44). De forma específica, a depleção de glutatona e sulfato, pelo PAR, impede a conversão de desidroepiandroterona (*dehydroepiandrosterone*, DHEA) em sulfato de desidroepiandroterona (*dehydroepiandrosterone sulfate*, DHEAS), precursor dos estrogénios, favorecendo, em alternativa, o aumento da produção de testosterona e androstenediona (36,41). De facto, a capacidade de sulfatação está condicionada na gravidez e em algumas crianças com PEA, resultando não só nestas alterações hormonais, mas ainda no aumento do stress oxidativo (9,24).

Em condições normais, no final da gestação, os níveis de estrogénios aumentam exponencialmente, ajudando a promover a compactação das bainhas de mielina (substituindo a água por lípidos), a aumentar a expressão de proteínas essenciais da mielina e a apoiar a maturação dos oligodendrócitos, células que produzem mielina.

Devido à exposição ao PAR, a redução dos estrogénios placentários, aliada à diminuição da glutatona, compromete a maturação das bainhas de mielina, fundamentais para a condução eficiente dos impulsos nervosos. Como resultado, as bainhas apresentam menor conteúdo de lípidos e maior conteúdo de água e imaturidade, o que perturba a conectividade cerebral, reduz o fluxo sanguíneo e diminui os níveis de neurotransmissores como a serotonina e a ocitocina, fatores associados a défices cognitivos, comportamentos repetitivos e dificuldades na comunicação social, características das PEA. De facto, em crianças com esta perturbação foram observados níveis elevados de água na substância branca, em comparação com os poucos lípidos existentes, sugerindo falhas na mielinização, bem como foi observado um baixo fluxo sanguíneo cerebral (36,41).

Portanto, observa-se que a desregulação hormonal decorrente da exposição ao PAR pode predispor ao desenvolvimento de PEA, visto que essas crianças apresentam frequentemente baixos níveis de DHEAS e glutathiona e altos níveis de DHEA e testosterona; alterações na lateralização e assimetria cerebral; crescimento excessivo da substância branca intra-hemisférica e tamanho diminuído da substância branca inter-hemisférica, implicando volumes cerebrais maiores (apesar de cérebros mais pequenos ao nascer) com um corpo caloso desproporcionalmente menor (12,24,36,41). Existe, assim, nestas crianças, uma hiperconectividade intra-hemisférica e uma hipoconectividade inter-hemisférica. A baixa comunicação entre hemisférios leva a alterações no processamento da linguagem (25,36,46,47).

Estudos em roedores indicam que a exposição ao PAR reduz os níveis de progesterona materna, interferindo na função placentária, na adaptação imunitária materna e em processos críticos do desenvolvimento cerebral fetal. Por outro lado, ao mesmo tempo que perturba o metabolismo das hormonas sexuais durante a fase embriológica, o PAR afeta também as hormonas tiroideias. Todas estas alterações conduzem a défices na neurogênese, na diferenciação e migração das células neurais, na sinaptogênese e na mielinização, comprometendo a maturação cerebral e podendo originar défices intelectuais e comportamentais, típicos em pessoas com PEA (10,16,31).

Inibição da COX-2

A inibição parcial da COX-2 pelo PAR reduz a síntese de prostaglandinas, moléculas essenciais para a regulação da transmissão nociceptiva, para o desenvolvimento cerebral, destacando o cerebelo, e para a modulação da função imunitária, podendo interferir na morfologia e funcionalidade cerebral durante janelas críticas do desenvolvimento, conduzindo a comportamentos sociais e sensoriais atípicos, fenótipos comuns em indivíduos com PEA (4,9,16,17,24).

O pico do surto de crescimento cerebral (*brain growth spurt*, BGS) é um período vulnerável que inclui a maturação do crescimento dendrítico e axonal, a sinaptogênese, o estabelecimento de conexões neuronais, a proliferação de células gliais e a mielinização (17). Durante o BGS, que no camundongo ocorre aproximadamente no décimo dia pós-natal e em humanos se inicia no terceiro trimestre de gestação e perdura pelos dois primeiros anos de vida – sugerindo que, na gestação, o terceiro trimestre poderá ser o período mais vulnerável para exposição ao PAR -, a interrupção da síntese de prostaglandina E2 (PGE2), particularmente, afeta o desenvolvimento das células de Purkinje no cerebelo (17,35). Isto leva inicialmente a um aumento do crescimento

dendrítico em ambos os sexos e, posteriormente, a uma atrofia cerebelar, com efeitos mais acentuados em homens (16,24). Estudos em modelos animais demonstraram, ainda, que ao inibir as prostaglandinas, ocorrem alterações duradouras que se traduzem numa redução das interações sociais e na função sensorial. Além de participar na regulação do desenvolvimento cerebelar, a PGE₂, participa também na masculinização da área pré-óptica; portanto, ao ser inibida, causa disrupção a vários níveis do neurodesenvolvimento (4,16,17).

Além disso, a inibição da COX-2 pelo PAR pode comprometer funções cerebrais como a potenciação a longo prazo, a aprendizagem espacial e a produção de citocinas importantes para o desenvolvimento imunitário do cérebro fetal, contribuindo para distúrbios do neurodesenvolvimento, como PEA (35,48).

Níveis cerebrais de BDNF alterados

Estudos pré-clínicos têm demonstrado que a exposição ao PAR durante períodos críticos do desenvolvimento está associada à redução dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) no estriado de ratos machos, acompanhada por alterações no metabolismo da dopamina, que resultam em comportamentos estereotipados, típicos em indivíduos com PEA, e hiperatividade (9,10,16,31,44). O BDNF é uma neurotrofina expressa predominantemente no SNC e no trato gastrointestinal e desempenha um papel essencial na sobrevivência e diferenciação neuronal, sinaptogênese e potenciação a longo prazo, contribuindo significativamente para as competências cognitivas e comportamentais, aprendizagem e memória, portanto, alterações na sua expressão ou sinalização refletem défices nessas competências (36,49). Além disso, verificou-se que o BDNF interage com o sistema endocanabinóide, contribuindo para a regulação de processos neurodesenvolvimentais críticos (16). Assim, todos estes fenótipos podem ser relevantes para o desenvolvimento de PEA (10,31).

Existem, ainda, outras alterações associadas ao uso de PAR e outros mecanismos propostos através dos quais este fármaco pode conduzir ao desenvolvimento de PEA, embora sejam menos estudados.

Estudos revelam que o PAR reduz os níveis de dopamina nos gânglios da base (estriatais) e altera os sistemas serotoninérgico e noradrenérgico (3,6,16,32). Estas alterações são corroboradas pelo facto de estudos mostrarem que indivíduos com PEA apresentam, durante a infância, níveis reduzidos de serotonina, atingindo, mais tarde, 1,5 vezes o valor normal do adulto, em paralelo com alterações na dopamina (25).

Por outro lado, quando metabolizado em AM404, o PAR aumenta a concentração de ácido γ -aminobutírico (*γ -aminobutyric acid*, GABA) no córtex pré-frontal e reduz os níveis de diversos aminoácidos, como a glutamina e a taurina, alterações também observadas em algumas pessoas com PEA (16,24,50).

Estas disfunções supracitadas, causadas pelo PAR, podem interferir na formação e na diferenciação neuronal, prejudicando a conectividade entre regiões cerebrais e o processamento de informações. Conseqüentemente, surgem défices sociais, comportamentais e cognitivos, com alterações na memória, na capacidade de aprendizagem e, ainda, na locomoção, bem como perturbações do sono e do humor, características que têm sido consistentemente documentadas em indivíduos com PEA (23,25,34).

Para além das alterações comportamentais, o tratamento com PAR durante a gestação tem sido associado a variações na expressão génica (50).

Pesquisas constataam que o PAR pode causar alterações neurodesenvolvimentais, que cursam com comportamentos semelhantes aos das PEA, e morte neuronal cortical em doses terapêuticas ou inferiores às necessárias para induzir hepatotoxicidade, ao mesmo tempo que vários estudos descrevem uma redução no número de neurónios em certas regiões cerebrais de pessoas com PEA, sugerindo que a margem terapêutica do PAR pode ser mais restrita do que se pensa (16,24,25,34,37,39).

Portanto, as evidências sugerem que, através dos principais mecanismos propostos, o PAR, especialmente quando atua em conjunto com fatores de vulnerabilidade na gestante, pode comprometer aspetos críticos do desenvolvimento neurobiológico, contribuindo para as PEA, como demonstrado pelos achados neuropatológicos em indivíduos com PEA.

3.4. Resultados

Tendo-se verificado a relação entre os efeitos fetais causados pelo uso de PAR e alguns achados patológicos nos indivíduos com PEA, devemos, então, ter em conta estudos já realizados. Cinco estudos originais foram selecionados para revisão, tendo sido publicados entre 2016 e 2024.

Em 2016, Liew et al. examinaram a possível associação entre o uso de PAR durante a gravidez e o risco de desenvolvimento de PEA na infância. Foram acompanhados 64.322 pares mãe-filho inscritos na “*Danish National Birth Cohort*”, e mais de 50% das mães referiram ter utilizado PAR durante a gestação. Destacou-se que, entre as crianças expostas ao fármaco, todas aquelas que apresentavam sintomas hipercinéticos foram diagnosticadas com PEA (1).

Ainda, um estudo de coorte de nascimento espanhol, realizado em 2016 por Avella-Garcia et al., avaliou a associação entre a exposição pré-natal ao PAR e os desfechos do neurodesenvolvimento aos um e cinco anos de idade, envolvendo 2644 crianças. Pouco mais de 40% das crianças foram expostas ao PAR durante a gestação. Entre os expostos, observou-se que todos os rapazes apresentaram sintomas de PEA, enquanto não foi identificada qualquer associação significativa entre a exposição e o diagnóstico de PEA nas raparigas (51).

Um caso-controlo (2019) estudou exposições ambientais durante a gestação de mães de 107 crianças com PEA. Não se verificou uma correlação significativa entre o uso de PAR e o diagnóstico de PEA, no entanto outras exposições ambientais mostraram alguma relação (33).

Ji et al. realizaram um estudo de coorte prospetivo, em 2020, que analisou 996 pares de mães e filhos, tendo como objetivo avaliar se os biomarcadores do PAR presentes no plasma do cordão umbilical estavam associados ao diagnóstico de PEA e PHDA nas crianças. Os resultados indicaram que 66 (6,6%) crianças receberam o diagnóstico de PEA, enquanto 42 (4,2%) apresentaram diagnóstico concomitante de PEA e PHDA (35).

Mais recentemente, em 2024, um estudo de coorte sueco foi realizado com análise de controlo de irmãos, onde se estudou o uso de PAR durante a gravidez e a probabilidade de desenvolver perturbações do neurodesenvolvimento em crianças. 185909 crianças foram expostas ao PAR durante a gravidez. As análises sem controlo de irmãos mostraram um risco aumentado de PEA, no entanto, no modelo de controlo de irmãos não existiu essa associação (52).

3.5. Discussão

Esta revisão narrativa procurou averiguar se existe relação entre o uso de PAR na gravidez e o desenvolvimento de PEA nas crianças. Três estudos demonstraram uma associação positiva, enquanto um não verificou essa relação e outro evidenciou a associação apenas na ausência de controlo de irmãos, não se confirmando quando esse controlo foi aplicado (1,33,35,51,52).

O estudo “*Boston Birth Cohort*” (2020) integrou 996 pares de mães e filhos, acompanhados entre 1998 e 2018, recrutados no *Boston Medical Center*, onde mães que deram à luz nados vivos únicos foram convidadas a participar até três dias após o parto. Neste estudo, foram analisados e detetados os níveis de três metabolitos do PAR no plasma do cordão umbilical até ao terceiro dia de vida, tendo sido também detetáveis níveis do fármaco inalterado em todas as amostras (35).

No final, 66 (6,6%) crianças foram diagnosticadas com PEA, 42 (4,2%) com PHDA e PEA, 257 crianças (25,8%) com diagnóstico de PHDA, 304 (30,5%) com outras perturbações do desenvolvimento e 327 (32,8%) sem alterações do neurodesenvolvimento (35).

Os biomarcadores do PAR no cordão umbilical – que refletem a exposição perinatal – demonstraram uma associação dose-resposta com o aumento do risco de PEA e PHDA em crianças. Ao mesmo tempo, uma maior carga de PAR no plasma do cordão umbilical, particularmente quando presente no segundo e, de forma ainda mais pronunciada, no terceiro trimestre, esteve associada a maiores probabilidades de diagnóstico de PEA (*odds ratio* (OR) para o segundo trimestre, 2,14; IC 95%: 0,93–5,13; OR para o terceiro trimestre, 3,62; IC 95%: 1,62–8,60) (35).

Para além disso, embora a febre tenha sido a principal causa para o uso de PAR durante a gestação, os ajustes dos potenciais fatores de confusão confirmaram a persistência destas associações (35).

Um estudo de coorte de nascimento espanhol (2016), realizado por Avella-Garcia et al., avaliou a associação entre a exposição pré-natal ao PAR e a ocorrência de PEA ou PHDA aos um e cinco anos de idade. Este estudo incluiu 2644 pares mãe-filho, recrutadas durante a gravidez entre 2004 e 2008, provenientes de diversas regiões de Espanha. Aos um e cinco anos, foram incluídas nas análises 88,8% e 79,9% das crianças nascidas vivas, respetivamente. Os dados de exposição foram recolhidos prospetivamente, através de entrevistas com as gestantes, e indicaram que pouco mais de 40% das crianças foram expostas ao PAR até à 32^a semana de gestação (51).

Os resultados demonstraram que a exposição pré-natal ao PAR foi associada a um aumento do risco de sintomas de PHDA, tanto em rapazes como em raparigas. No entanto, apenas os rapazes expostos apresentaram um número significativamente superior de sintomas de PEA. Para além disso, foi identificada uma relação dose-resposta, uma vez que rapazes cujas mães utilizaram PAR de forma consistente ao longo dos três trimestres de gestação apresentaram um risco ainda maior de manifestação de sintomas de PEA (51).

O estudo de Liew et al. (2016) investigou a possível associação entre o uso de PAR durante a gravidez e o risco de PEA na infância. Utilizando dados da “*Danish National Birth Cohort*”, um estudo longitudinal realizado entre 1996 e 2002, foram acompanhados 64.322 pares mãe-filho durante uma média de 12,7 anos. As informações sobre o consumo de PAR foram recolhidas prospetivamente em três entrevistas, tendo mais de 50% das mulheres reportado o seu uso durante a gestação (1).

Os resultados demonstraram que o uso de PAR esteve associado a um risco aumentado de PEA apenas em crianças que apresentavam sintomas hipercinéticos, com um *hazard ratio* (HR) de 1,51 (IC de 95%: 1,19–1,92). Além disso, o risco duplicou quando o PAR foi utilizado ao longo dos três trimestres da gestação ou por períodos superiores a 20 semanas, evidenciando uma relação dose-resposta (1).

Já um estudo de coorte sueco (2024) avaliou 2.480.797 crianças nascidas entre 1995 e 2019 na Suécia, com acompanhamento até 31 de dezembro de 2021. Destas, 185.909 (7,49%) foram expostas ao PAR durante a gestação. Para reduzir o impacto de fatores de confusão familiar não observados, foram realizadas análises de controlo de irmãos, ajustadas para todas as covariáveis que diferiam entre irmãos (52).

Nos modelos sem controlo de irmãos, o uso de PAR durante a gravidez foi associado a um ligeiro aumento do risco de PEA (HR: 1,05), PHDA (HR: 1,07) e deficiência intelectual (HR: 1,05), tendo sido identificado um padrão de dose-resposta que se atenuou com o ajuste das covariáveis. Em contrapartida, as análises de controlo de irmãos não demonstraram qualquer associação significativa entre o uso de PAR e o risco de PEA (HR: 0,98), PHDA (HR: 0,98) ou deficiência intelectual (HR: 1,01), nem evidenciaram um padrão de dose-resposta (52).

Esses resultados sugerem que as associações observadas nos modelos sem controlo de irmãos podem ter sido influenciadas por fatores de confusão familiares, não existindo, assim, uma ligação direta entre o uso de PAR durante a gravidez e o aumento do risco de PEA, PHDA ou deficiência intelectual (52).

Um estudo de caso-controlo (2019) analisou as exposições ambientais durante a gravidez em mães de crianças diagnosticadas com PEA e em mães de crianças sem esse diagnóstico. Foram incluídas 215 mães de crianças com idades entre zero e dez anos, sendo 107 mães de crianças com PEA (28 do sexo feminino e 79 do sexo masculino) e 108 mães de crianças sem PEA (33 do sexo feminino e 75 do sexo masculino). Os participantes foram recrutados de uma cidade na região do Canadá Atlântico, tendo as crianças com PEA sido diagnosticadas antes dos seis anos de idade. Para o grupo com PEA, foram identificadas 181 crianças (49 do sexo feminino e 132 do sexo masculino), das quais 39 mulheres e 102 homens foram selecionados aleatoriamente. O grupo de comparação constituiu-se de uma amostra aleatória de crianças da mesma região e faixa etária, mantendo a proporção de género, com 55 mulheres e 144 homens selecionados (33).

Os resultados deste estudo indicaram que as probabilidades de diagnóstico de PEA aumentaram nas seguintes situações: quando havia um membro da família com PEA, quando a mãe utilizava medicamentos (com exceção do PAR e dos antibióticos) durante a gestação, quando a mãe fumava durante a gravidez, e quando o início da suplementação com vitaminas pré-natais foi numa idade gestacional mais avançada. Por outro lado, os dados obtidos não demonstraram uma correlação significativa entre o uso de PAR durante a gravidez e o diagnóstico de PEA (33).

3.5.1. Relação Dose-Resposta

Os três estudos que mostraram uma relação positiva entre o PAR e PEA identificaram uma relação entre o tempo ou quantidade de exposição ao PAR e o risco de PEA. Mães que tomaram PAR consistentemente ao longo dos três trimestres ou a maior quantidade de biomarcadores do PAR no cordão umbilical mostraram um risco aumentado de desenvolver PEA (1,35,51).

Duas revisões sistemáticas, realizadas em 2018 e em 2022, que investigaram o uso materno de PAR durante a gravidez e seu efeito no neurodesenvolvimento da descendência, particularmente PEA e PHDA, corroboraram esta informação, ao concluir que o uso prolongado de PAR foi mais fortemente associado aos resultados de uma forma dose-resposta (9,16). Numa outra revisão sistemática e meta-análise, de 2018, onde se examinou, mais uma vez, a associação entre o uso de PAR durante a gravidez e os efeitos no desenvolvimento nas crianças, existiu, também, uma associação de dose-resposta, verificando que quanto mais tempo de exposição (a duração de exposição ao PAR variou

entre sete e 28 dias e 28 ou mais dias), maior o risco de desenvolver perturbações do neurodesenvolvimento (2). Ainda, uma *umbrella review* (2022), que examinou as associações entre o uso de analgésicos durante a gravidez e o desenvolvimento neurológico da criança, como PEA e PHDA, mostrou que a duração mais longa do uso do PAR foi associada ao aumento do risco (10).

3.5.2. Relação com o Trimestre

Tal como no estudo “*Boston Birth Cohort*” existiu um aumento do risco de desenvolvimento de PEA quando uma maior carga de PAR estava presente principalmente no terceiro trimestre, também uma revisão sistemática de 2018 e uma *umbrella review* de 2022 concluíram que a exposição ao PAR durante o terceiro trimestre está associada a um risco significativamente maior de desenvolver perturbações do neurodesenvolvimento, incluindo PEA (10,16,35). Estudos com modelos animais sugerem igualmente que o terceiro trimestre constitui uma janela crítica para a exposição ao PAR, capaz de induzir em camundongos anormalidades comportamentais semelhantes às observadas em indivíduos com PEA (34,35).

3.5.3. Estudos em Animais

Alguns estudos pré-clínicos mostraram uma associação entre a exposição ao PAR em ratinhos fêmea grávidas e alterações no comportamento dos seus descendentes machos, daí ser algo de possível interesse, uma vez que alguns desses comportamentos são comuns aos indivíduos com PEA.

Um estudo de Rigobello et al. (2021) examinou os efeitos da exposição perinatal ao PAR em ratos, com foco em alterações comportamentais e marcadores de stress oxidativo no cérebro, investigando se a exposição durante a gestação a doses de PAR relevantes para humanos pode levar a problemas de neurodesenvolvimento na descendência. O estudo concluiu que os ratos machos expostos à dose mais elevada de PAR (350 mg/kg) apresentaram alterações emocionais e um aumento do comportamento estereotipado, características comuns em indivíduos com PEA (3).

Por outro lado, o estudo de Moreno Klein et al. (2020) avalia, também, o potencial neurotóxico do PAR quando administrado durante a gravidez em ratos, examinando os efeitos da exposição gestacional ao PAR no desenvolvimento neurológico dos ratos filhos,

analisando parâmetros comportamentais, funções sensoriais, locomoção, comportamento emocional, sociabilidade e estereotipias comportamentais. Verificou-se, então, que a exposição gestacional ao PAR induziu alterações neurocomportamentais nas crias, incluindo comprometimento da discriminação olfativa, aumento das estereotipias e alterando o comportamento emocional, afetando o sistema dopaminérgico. Isto permitiu aferir que a exposição pré-natal ao PAR pode ter consequências a longo prazo no desenvolvimento neurológico, com possíveis implicações para distúrbios do neurodesenvolvimento como as PEA (49).

Mais um estudo de Rodrigo Moreno Klein et al. (2023) investiga os efeitos da exposição gestacional ao PAR no comportamento de ratos bebês. O estudo demonstra que a exposição gestacional ao PAR pode induzir alterações comportamentais em ratos bebês, incluindo hiperatividade, aumento do comportamento repetitivo e alterações na discriminação olfativa e na sinalização dopaminérgica. Estas alterações observadas são semelhantes aos principais sintomas de PEA (comportamentos estereotipados/repetitivos) e PHDA (hiperatividade), sugerindo que a exposição gestacional ao PAR pode aumentar o risco para estas perturbações do neurodesenvolvimento (6).

3.5.4. PAR e Outras Substâncias

Alguns estudos sugerem que o PAR, por si só, pode não ser suficiente para desencadear PEA, sendo que a interação com outras condições ou substâncias pode potencializar os seus efeitos.

Um outro estudo de 2017 e um outro de 2024 destacam que a combinação de fatores de risco preexistentes, como inflamação e stress oxidativo, pode tornar o PAR mais suscetível de contribuir para o desenvolvimento de PEA durante a gravidez e a infância (4,24). Por outro lado, uma revisão de 2024 sugere que a exposição a substâncias per e polifluoroalquiladas e o uso de PAR podem, em conjunto, aumentar o risco de exacerbação dos sintomas da PEA através de mecanismos que envolvem o eixo intestino-fígado-cérebro (36).

Embora não exista consenso absoluto entre os estudos, a maioria indica uma associação positiva entre o consumo de PAR durante a gestação e o desenvolvimento de PEA nas crianças, ou, pelo menos, de alterações comportamentais semelhantes às observadas em indivíduos com PEA, conforme evidenciado em modelos animais. Verificou-se, em

particular, um aumento do risco de desenvolvimento desta perturbação quando a exposição ao fármaco ocorreu no terceiro trimestre da gestação e quando a dose administrada à mãe foi elevada (1,35,51). Além disso, alguns estudos sugerem que o PAR pode contribuir para o surgimento de PEA apenas quando associado a outras substâncias ou em contextos de suscetibilidade prévia ao seu dano, não atuando de forma isolada. Importa ainda referir que, independentemente da associação com PEA, diversos estudos demonstraram ligações entre a toma de PAR e outros distúrbios do neurodesenvolvimento, nomeadamente a PHDA (35,51).

4. Conclusão

De facto, embora vários estudos apontem para uma associação positiva entre o consumo de PAR na gravidez e o desenvolvimento de PEA na criança, é fundamental reconhecer que nenhum esteve isento de fatores de confusão, o que pode ter influenciado os resultados. Assim, permanece a incerteza sobre se o PAR é, por si só, um agente causal ou se interage com outros fatores, como predisposição genética, condições maternas preexistentes, infeções, exposição a toxinas ambientais ou mesmo stress oxidativo.

Apesar das limitações metodológicas, a evidência acumulada, proveniente tanto de estudos em humanos como em modelos animais, sugere, ainda, que a exposição pré-natal ao PAR pode estar associada ao desenvolvimento de PEA. Ao mesmo tempo, independentemente da associação com esta perturbação, muitos estudos apontam para alterações no neurodesenvolvimento. Portanto, mesmo que a baixa carga tóxica observada a curto prazo no fígado suporte a segurança do PAR, a potencial associação a longo prazo com a neurodisrupção permanece por esclarecer.

Apesar dos fatores de risco para PEA não terem sido suficientemente explorados e comprovados de forma inequívoca e embora muitos dos mecanismos que associam o PAR ao desenvolvimento de PEA requeiram confirmação definitiva, considerando as evidências existentes e considerando que este fármaco é extensivamente utilizado e continua a ser a principal recomendação como analgésico e antipirético durante a gestação, torna-se imperativo promover a consciencialização sobre o seu uso responsável durante a gestação, evitando esta medicação sempre que possível, prevenindo consequências adversas na saúde materno-fetal, e, possivelmente o desenvolvimento de PEA.

Deste modo, é essencial que este tema não fique “adormecido”, incentivando a continuidade das investigações sobre a possível implicação do PAR na patogénese das PEA. Seria interessante explorar a possibilidade de identificar outras medicações seguras para o uso durante a gravidez e seria essencial minimizar os fatores de confusão em pesquisas futuras. Só assim se poderá esclarecer definitivamente se existe uma relação causal entre a exposição ao PAR e o desenvolvimento de PEA. Consequentemente, proceder-se-ia à capacitação dos profissionais de saúde, facilitando-se a transmissão mais acertada deste conhecimento e oferecendo-se maior segurança às grávidas, de maneira a que se sintam capazes de fazer escolhas informadas acerca do curso de ação mais seguro.

Neste sentido, enquanto aguardamos respostas mais conclusivas, é crucial que as futuras mães sejam aconselhadas a recorrer ao PAR apenas quando for absolutamente indispensável. O seu uso responsável pode fazer a diferença na prevenção das PEA.

5. Bibliografia

1. Liew Z, Ritz B, Virk J, Olsen J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. *Autism Research*. 2016 Sep 1;9(9):951–8.
2. 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. 2018; Available from: <https://academic.oup.com/aje/advance-article-abstract/doi/10.1093/aje/kwy086/4980325>
3. Rigobello C, Klein RM, Debiassi JD, Ursini LG, Michelin AP, Matsumoto AK, et al. Perinatal exposure to paracetamol: Dose and sex-dependent effects in behaviour and brain's oxidative stress markers in progeny. *Behavioural Brain Research*. 2021 Jun 25;408.
4. Parker W, Hornik CD, Bilbo S, Holzknecht ZE, Gentry L, Rao R, et al. The role of oxidative stress, inflammation and acetaminophen exposure from birth to early childhood in the induction of autism. Vol. 45, *Journal of International Medical Research*. SAGE Publications Ltd; 2017. p. 407–38.
5. Shaw W. Hypothesis: 2 Major Environmental and Pharmaceutical Factors-Acetaminophen Exposure and Gastrointestinal Overgrowth of Clostridia Bacteria Induced By Ingestion of Glyphosate-Contaminated Foods-Dysregulate the Developmental Protein Sonic Hedgehog and Are Major Causes of Autism. Vol. 23, *Integrative Medicine* •. 2024.
6. Klein RM, Motomura VN, Debiassi JD, Moreira EG. Gestational paracetamol exposure induces core behaviors of neurodevelopmental disorders in infant rats and modifies response to a cannabinoid agonist in females. *Neurotoxicol Teratol*. 2023 Sep 1;99.
7. Kwok J, Hall HA, Murray AL, Auyeung B. The association between analgesic drug use in pregnancy and neurodevelopmental disorders: Protocol for an umbrella review. Vol. 9, *Systematic Reviews*. BioMed Central; 2020.
8. Shuja MH, Shuja SH, Shakil F, Ahmed I. The use of acetaminophen in pregnancy: a double whammy. *Annals of Medicine & Surgery*. 2023 Apr;85(4):1346–7.
9. Khan FY, Kabiraj G, Ahmed MA, Adam M, Mannuru SP, Ramesh V, et al. A Systematic Review of the Link Between Autism Spectrum Disorder and Acetaminophen: A Mystery to Resolve. *Cureus*. 2022 Jul 19;

10. Kwok J, Luedecke E, Hall HA, Murray AL, Auyeung B. Analgesic drug use in pregnancy and neurodevelopment outcomes: an umbrella review. Vol. 136, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd; 2022.
11. Camino-Alarcón J, Robles-Bello MA, Valencia-Naranjo N, Sarhani-Robles A. A Systematic Review of Treatment for Children with Autism Spectrum Disorder: The Sensory Processing and Sensory Integration Approach. Vol. 11, *Children*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
12. Lamanna J, Meldolesi J. Autism Spectrum Disorder: Brain Areas Involved, Neurobiological Mechanisms, Diagnoses and Therapies. Vol. 25, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
13. Bougeard C, Picarel-Blanchot F, Schmid R, Campbell R, Buitelaar J. Prevalence of Autism Spectrum Disorder and Co-Morbidities in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Focus (Madison)*. 2024 Apr;22(2):212–28.
14. Genovese A, Butler MG. The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations. Vol. 14, *Genes*. MDPI; 2023.
15. Santos CL dos, Barreto II, Floriano I, Tristão LS, Silvinato A, Bernardo WM. Screening and diagnostic tools for autism spectrum disorder: Systematic review and meta-analysis. Vol. 79, *Clinics*. Universidade de Sao Paulo. Museu de Zoologia; 2024.
16. Bauer AZ, Kriebel D, Herbert MR, Bornehag CG, Swan SH. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review. Vol. 101, *Hormones and Behavior*. Academic Press Inc.; 2018. p. 125–47.
17. Bauer AZ, Swan SH, Kriebel D, Liew Z, Taylor HS, Bornehag CG, et al. Paracetamol use during pregnancy — a call for precautionary action. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Dec 1;17(12):757–66.
18. Bauer AZ, Swan SH, Kriebel D, Liew Z, Taylor HS, Bornehag CG, et al. Caution needed: paracetamol use in pregnancy. Vol. 17, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Research; 2021. p. 757–66.
19. Gilman SE, Hornig M. Invited commentary: The disillusionment of developmental origins of health and disease (dohad) epidemiology. Vol. 189, *American Journal of Epidemiology*. Oxford University Press; 2021.
20. Baizer JS. Neuroanatomy of autism: What is the role of the cerebellum? *Cerebral Cortex*. 2024 May 1;34(13):94–103.
21. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR™ (American Psychiatric Association) (Z-Library).

22. Pires JF, Grattão CC, Gomes RMR. The challenges for early intervention and its effects on the prognosis of autism spectrum disorder: a systematic review. Vol. 18, *Dementia e Neuropsychologia*. Associação Arquivos de Neuro-Psiquiatria; 2024.
23. Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: Definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. Vol. 9, *Translational Pediatrics*. AME Publishing Company; 2020. p. S55–65.
24. Jones JP, Williamson L, Konsoula Z, Anderson R, Reissner KJ, Parker W. Evaluating the Role of Susceptibility Inducing Cofactors and of Acetaminophen in the Etiology of Autism Spectrum Disorder. *Life*. 2024 Aug 1;14(8).
25. Wang L, Wang B, Wu C, Wang J, Sun M. Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2023.
26. Salari N, Rasoulpoor S, Rasoulpoor S, Shohaimi S, Jafarpour S, Abdoli N, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr*. 2022 Dec 1;48(1).
27. Braconnier ML, Siper PM. Neuropsychological Assessment in Autism Spectrum Disorder. Vol. 23, *Current Psychiatry Reports*. Springer; 2021.
28. Schultz S, Gould GG, Antonucci N, Brigida AL, Siniscalco D. Endocannabinoid system dysregulation from acetaminophen use may lead to autism spectrum disorder: Could cannabinoid treatment be efficacious? Vol. 26, *Molecules*. MDPI AG; 2021.
29. Schrör K. Aspirin and Reye Syndrome A Review of the Evidence. Vol. 9, *Pediatr Drugs*. 2007.
30. Frye RE, Rincon N, McCarty PJ, Brister D, Scheck AC, Rossignol DA. Biomarkers of mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. Vol. 197, *Neurobiology of Disease*. Academic Press Inc.; 2024.
31. Csoka AB, El Kouhen N, Bennani S, Getachew B, Aschner M, Tizabi Y. Roles of Epigenetics and Glial Cells in Drug-Induced Autism Spectrum Disorder. Vol. 14, *Biomolecules*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
32. Ornoy A, Liza WF, Ergaz Z. Genetic syndromes, maternal diseases and antenatal factors associated with autism spectrum disorders (ASD). Vol. 10, *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2016.
33. Saunders A, Woodland J, Gander S. A Comparison of Prenatal Exposures in Children with and Without a Diagnosis of Autism Spectrum Disorder. *Cureus*. 2019 Jul 24;

34. Bühner C, Endesfelder S, Scheuer T, Schmitz T. Paracetamol (Acetaminophen) and the developing brain. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2021.
35. Ji Y, Azuine RE, Zhang Y, Hou W, Hong X, Wang G, et al. Association of Cord Plasma Biomarkers of in Utero Acetaminophen Exposure with Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder in Childhood. *JAMA Psychiatry*. 2020 Feb 1;77(2):180–9.
36. Jiang DQY, Guo TL. Interaction between Per- and Polyfluorinated Substances (PFAS) and Acetaminophen in Disease Exacerbation—Focusing on Autism and the Gut–Liver–Brain Axis. Vol. 12, *Toxics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
37. Furnary T, Garcia-Milian R, Liew Z, Whirledge S, Vasiliou V. In silico exploration of the potential role of acetaminophen and pesticides in the etiology of autism spectrum disorder. *Toxics*. 2021 May 1;9(5).
38. Conings S, Tseke F, Van den Broeck A, Qi B, Paulus J, Amant F, et al. Transplacental transport of paracetamol and its phase II metabolites using the ex vivo placenta perfusion model. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2019 May 1;370:14–23.
39. Parker W, Anderson LG, Jones JP, Anderson R, Williamson L, Bono-Lunn D, et al. The Dangers of Acetaminophen for Neurodevelopment Outweigh Scant Evidence for Long-Term Benefits. Vol. 11, *Children*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
40. Patel E, Jones JP, Bono-Lunn D, Kuchibhatla M, Palkar A, Hernandez JC, et al. The safety of pediatric use of paracetamol (acetaminophen): a narrative review of direct and indirect evidence. Vol. 74, *Minerva Pediatrics*. Edizioni Minerva Medica; 2022. p. 774–88.
41. Good P. Evidence the U.S. autism epidemic initiated by acetaminophen (Tylenol) is aggravated by oral antibiotic amoxicillin/clavulanate (Augmentin) and now exponentially by herbicide glyphosate (Roundup). *Clin Nutr ESPEN*. 2018 Feb 1;23:171–83.
42. Liloia D, Zamfira DA, Tanaka M, Manuello J, Crocetta A, Keller R, et al. Disentangling the role of gray matter volume and concentration in autism spectrum disorder: A meta-analytic investigation of 25 years of voxel-based morphometry research. Vol. 164, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd; 2024.
43. Guo Z, Tang X, Xiao S, Yan H, Sun S, Yang Z, et al. Systematic review and meta-analysis: multimodal functional and anatomical neural alterations in autism spectrum disorder. *Mol Autism*. 2024 Dec 1;15(1).

44. Alemany S, Avella-García C, Liew Z, García-Esteban R, Inoue K, Cadman T, et al. Prenatal and postnatal exposure to acetaminophen in relation to autism spectrum and attention-deficit and hyperactivity symptoms in childhood: Meta-analysis in six European population-based cohorts. *Eur J Epidemiol.* 2021 Oct 1;36(10):993–1004.
45. Vieira S, Bolton TAW, Schöttner M, Baecker L, Marquand A, Mechelli A, et al. Multivariate brain-behaviour associations in psychiatric disorders. Vol. 14, *Translational Psychiatry.* Springer Nature; 2024.
46. Bogéa Ribeiro L, da Silva Filho M. Systematic Review on EEG Analysis to Diagnose and Treat Autism by Evaluating Functional Connectivity and Spectral Power. Vol. 19, *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* Dove Medical Press Ltd; 2023. p. 415–24.
47. Li J, Kong X, Sun L, Chen X, Ouyang G, Li X, et al. Identification of autism spectrum disorder based on electroencephalography: A systematic review. Vol. 170, *Computers in Biology and Medicine.* Elsevier Ltd; 2024.
48. Andrade C. Use of acetaminophen (paracetamol) during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring. *Journal of Clinical Psychiatry.* 2016 Feb 1;77(2):e152–4.
49. Klein RM, Rigobello C, Vidigal CB, Moura KF, Barbosa DS, Gerardin DCC, et al. Gestational exposure to paracetamol in rats induces neurofunctional alterations in the progeny. *Neurotoxicol Teratol.* 2020 Jan 1;77.
50. Baker BH, Rafikian EE, Hamblin PB, Strait MD, Yang M, Pearson BL. Sex-specific neurobehavioral and prefrontal cortex gene expression alterations following developmental acetaminophen exposure in mice. *Neurobiol Dis.* 2023 Feb 1;177.
51. Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J, Rebordosa C, García-Esteban R, Riano Galán I, et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: Attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol.* 2016 Dec 1;45(6):1987–96.
52. Ahlqvist VH, Sjöqvist H, Dalman C, Karlsson H, Stephansson O, Johansson S, et al. Acetaminophen Use During Pregnancy and Children’s Risk of Autism, ADHD, and Intellectual Disability. *JAMA.* 2024 Apr 9;331(14):1205–14.