

Siguranța utilizării paracetamolului în sarcină și la copiii mici

SAFETY OF PARACETAMOL IN PREGNANCY AND INFANTS

Carolina Negrei^{1,2}, Roxana Stroe², Nicolae Fotin², Nela Vîlceanu²

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, București

REZUMAT

Deși cu un profil de siguranță bun atunci când este utilizat în doze terapeutice corecte, paracetamolul, un medicament analgezic-antipiretic și slab antiinflamator, frecvent prescris în practica curentă la adulți, dar și la populația pediatrică, precum și în sarcină, poate conduce la hepatotoxicitate în cazul utilizării neadecvate sau a supradozajului. Supradozajul paracetamolului se poate observa la orice vârstă, inclusiv la copiii cu vârsta mai mică de 1 an, când, în mod tipic, aparținătorii le administrează incorect medicație care conține paracetamol; acest tip de intoxicație accidentală poate apărea și la copiii mici cu acces nesupravegheat la medicamente. O altă categorie, la care poate să apară supradozajul medicamentului, de această dată intenționat, sunt persoanele vârstnice. Simptomatologia clinică, cu evidențierea toxicității de organ, apare uneori întârziat, la aproximativ 24-48 de ore după ingestia acută, ca urmare a mecanismului de metabolizare și a căii de excreție a paracetamolului. Ca atare, diagnosticul toxicității potențiale a paracetamolului se bazează pe anamneza ingestiei și confirmarea printr-un nivel sanguin potențial toxic.

Posibila asociere causală între consumul de paracetamol pe perioada sarcinii și astmul survenit ulterior la acești copii, sau administrarea la nou-născuți a fost revizuită în anul 2011 ca urmare a unor studii noi efectuate pe termen îndelungat. Agenția Europeană a Medicamentelor (EMA), prin intermediul fostului Grup de Lucru pentru Farmacovigilență, a revizuit siguranța paracetamolului și a concluzionat că nu sunt date suficiente pentru a stabili relația de cauzalitate sus amintită și nu a considerat a fi necesară nicio reglementare referitoare la acest aspect, din pricina datelor insuficiente. Evaluarea efectelor expunerii în sarcină la paracetamol a fost reluată ulterior în 2014 de către Comitetul de Evaluare a Riscului pentru Farmacovigilență (PRAC) al EMA, investigându-se potențialele efecte negative asupra dezvoltării copilului (cum ar fi dezvoltarea motorie), în particular când paracetamolul este utilizat pe termen mai lung de câteva zile. Pentru evitarea supradozării neintenționate la nou-născuți se recomandă precizarea volumului destinat administrării în mililitri (ml), respectarea atât a recomandărilor de dozare în funcție de greutate, cât și luarea în considerare a factorilor individuali de risc ai pacientului în ceea ce privește hepatotoxicitatea, inclusiv insuficiența hepatocelulară, alcoolismul cronic, malnutriția cronică (rezerve reduse de glutatation hepatic) și deshidratarea.

Cuvinte cheie: paracetamol, toxicitate, sarcină, copil mic

Adresa de corespondență:

Carolina Negrei, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, București

E-mail: carol_n2002@hotmail.com

ABSTRACT

Despite its good safety profile when used in appropriate therapeutic doses, paracetamol, an analgesic-antipyretic and low antiinflammatory medicinal product frequently prescribed in practice in adults and the paediatric population as well as in pregnancy, may result in hepatotoxicity in case of misuse or overdose. Paracetamol overdose may occur at any age, including children under 1 year of age, when carers typically administer improper paracetamol-containing medication; the same type of accidental poisoning may also occur in young children given unsupervised access to medications. The elderly are an additional category in whom overdose is also possible, this time intentionally, however. Clinical symptoms, highlighting organ toxicity, is sometimes delayed, approximately 24-48 hours after acute ingestion, as determined by paracetamol specific metabolic mechanism and excretory pathway. As such, the diagnosis of potential paracetamol toxicity relies on the history of ingestion and confirmation by potentially toxic blood levels.

The possible causal association between the use of paracetamol during pregnancy and subsequent asthma in children emerged later on, or administration in neonates was reviewed in 2011, as a result of new long-term studies. The former Pharmacovigilance Working Group of the European Medicines Agency (EMA) has reviewed the safety of paracetamol and concluded on availability of insufficient evidence to establish such a causal relationship, therefore considering it unnecessary to initiate any regulatory action in this respect. In 2014, the EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) resumed assessment of the effects of exposure to paracetamol during pregnancy, investigating potential negative effects on child development (such as motor development), particularly in case of use exceeding a few days. To avoid unintentional overdose in neonates, the recommendation has been made that the volume to be administered should be specified in millilitres (ml), observance of both dosing requirements based on weight as well as consideration of patient individual risk factors in terms of hepatotoxicity, including hepatocellular insufficiency, chronic alcoholism, chronic malnutrition (low hepatic glutathione reserves) and dehydration.

Keywords: paracetamol, toxicity, pregnancy, neonate

Folosit pentru prima dată în medicină în anul 1893, paracetamolul s-a utilizat pe scară largă ulterior anului 1949, când s-a descoperit a fi un metabolit mai puțin toxic al doi compuși mamă, acetanilida și fenacetina.

Paracetamolul este un analgezic și antipiretic eficace, cu proprietăți antiinflamatorii minime, mai ales în comparație cu medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). În ciuda acestui fapt, la unii pacienți se preferă paracetamolul față de AINS, acesta implicând un risc mai scăzut de toxicitate gastrointestinală (de exemplu, apariția de ulcerații și hemoragii), ceea ce permite o mai bună toleranță (1,2).

Paracetamolul este indicat în tratarea durerilor ușoare

până la moderate sau a febrei, inclusiv în tratarea durerii din artroză, nefiind însă recomandat, din cauza lipsei de proprietăți antiinflamatorii, în inflamațiile cronice, precum poliartrita reumatoidă.

La adulți și la copii cu vârsta de peste 12 ani, doza uzuală este de 325-650 mg, cu administrare orală sau rectală, la fiecare 4-6 ore, sau 1.000 mg, de trei-patru ori pe zi. În prezent, se recomandă ca, la majoritatea adulților, doza zilnică totală să nu depășească 4 g. Pacienților care prezintă un risc mai mare de apariție a hepatotoxicității (consumatorii de alcool, persoanele subnutrite sau cei care utilizează medicamente inductoare enzimatic), li se recomandă doze zilnice

maxime mai scăzute (de exemplu, 2 g).

La copiii cu vârsta de până la 12 ani, doza recomandată este de 10 până la 15 mg/kg, cu administrare orală sau rectală, la fiecare 4 până la 6 ore. La copiii din această grupă de vârstă, doza maximă zilnică nu trebuie să depășească cinci doze (sau 50-75 mg/kg) în decurs de 24 de ore. La copiii cu vârsta sub 2 ani sau cu o greutate mai mică de 11 kg, paracetamolul nu trebuie utilizat decât sub îndrumarea unui medic.

Paracetamolul este un analgezic și antipiretic sigur și eficace, disponibil pe scară largă ca medicament în sine, precum și în calitate de component al unei multitudini de combinații

eliberate cu sau fără prescripție medicală.

În ciuda siguranței pe care o prezintă în caz de utilizare corectă, paracetamolul este una dintre cauzele cele mai frecvente de supradozare dintre cazurile care se prezintă în secțiile de toxicologie. Nivelul ridicat de toxicitate are drept rezultat apariția leziunilor hepatice, care pot avansa până la insuficiență hepatică fulminantă (IHF) și deces. Toxicitatea paracetamolului poate constitui consecința fie a unei supradoze acute, fie a unei doze excesive repetate (ingestie supraterapeutică repetată [ISTR]) (2).

Paracetamolul se absoarbe rapid la nivelul tractului gastrointestinal, maximum de concentrație realizându-se în decurs de 90 de minute la doze terapeutice. Prezența alimentelor în stomac poate întârzia atingerea maximumului, dar nu și măsura absorbției. Distribuția este rapidă, prezentând un volum de distribuție realizându-se în decurs de 90 de minute la doze terapeutice. Prezența alimentelor în stomac poate întârzia atingerea maximumului, dar nu și măsura absorbției. Distribuția este rapidă, prezentând un volum de distribuție de aproximativ 0,9 l/kg, precum și un nivel minim de legare a proteinelor la concentrații terapeutice. Timpul de înjumătățire a paracetamolului este de 2,0 la 2,5 ore, în cazul afectării hepatice, acesta se prelungește la peste 4 ore (3).

Paracetamolul se metabolizează extensiv la nivel hepatic. Aproximativ 85% din doza terapeutică suferă conjugare de faza a II-a și transformare în metaboliți sulfatați și glucuronidați, eliminați pe cale renală. Dintre cele două căi, glucuronidarea predomină la adulți, în timp

ce sulfatarea predomină la copiii cu vârste de până la aproximativ 12 de ani. (17) Până la 10% din doza de paracetamol este supusă oxidării de fază I și transformată într-un produs intermediar reactiv, N-acetil-para-benzochinonă imina (NAPQI), conjugat în mod normal cu glutatone și transformat în metaboliți cisteină și mercapturat, lipsiți de toxicitate. (18) Factorul răspunzător de desfășurarea acestei reacții de oxidare este citocromul (CYP) P450 2E1, enzimă responsabilă pentru această oxidare. La doze de paracetamol care depășesc dozele terapeutice (> 4 g), sulfatarea devine saturată, determinând creșteri proporționale atât ale glucuronidării, cât și mai semnificativ, ale oxidării NAPQI. Cantitățile mai mici de paracetamol se elimină nemodificate prin urină și prin oxidarea cu producerea unui derivat de catecol (Fig. 1) (4).

La doze toxice de paracetamol, producția continuă de NAPQI duce în cele din urmă la epuizarea glutatonei. Odată rezervele de glutatone epuizate cu aproximativ 70%, NAPQI se leagă de proteinele celulare și determină leziuni la nivel celular. Epuizarea glutatonei constituie numai unul dintr-o serie succesivă de evenimente intracelulare, care includ stresul oxidativ mitocondrial, generarea de specii reactive de oxigen și azot, activarea proteinelor de stres și a mediatorilor de transcriere a genei și mobilizarea sistemului imunitar de la nivel hepatic.

Echilibrul stabilit între aceste numeroase căi determină în cele din urmă recuperarea sau moartea celulară (5). Insuficiența mitocondrială pare a fi evenimentul final care anunță moartea celulară (6). În ciuda activării căilor apoptotice, moartea celulelor are în mod tipic un caracter necrotic, deoarece insuficiența mitocondrială împiedică moartea celulelor într-o manieră ordonată. Fiind bogate în CYP2E1, hepatocitele sunt cele mai predispuse la leziune, ceea ce determină tiparul caracteristic centrolobular de necroză hepatică, întâlnit la paracetamol. Pacienții aflați în tratament cu inductori ai CYP2E1, precum etanolul, izoniazida sau sunătoarea, pot fi expuși unui risc crescut de toxicitate din cauza producției crescute de NAPQI, în ciuda inexistenței unor date convingătoare referitoare la desfășurarea efectivă a unui astfel de proces la doze terapeutice de paracetamol (7,8).

Uneori, în cazul utilizării cronice de doze zilnice recomandate de maximum 4 g, se pot observa creșteri asimptomatice ale transaminazelor, creșterile respective constituind de obicei mai puțin de 3 ori limita superioară a normalului, câteodată depășind totuși această limită (9). Semnificația clinică a acestor creșteri în cadrul utilizării terapeutice este incertă. Cu prilejul unui studiu prospectiv efectuat la adulți sănătoși care utilizează doze de până la 8 g/zilnic timp de 3 zile, nu s-a identificat toxicitate (10).

În primele faze după o supradoză de paracetamol,

nu se pot constata aspecte specifice, printre primele simptome nespecifice putându-se enumera greață, vărsături, dureri abdominale și stare generală de rău. În ciuda faptului că simptomele respective se pot ameliora în cursul primelor 24 de ore, încă din ziua 2-3 se pot manifesta simptome asociate leziunilor hepatice progresive însoțite de durere și sensibilitate în cadranul superior drept. De obicei, nivelul enzimelor hepatice începe să crească în decurs de 24-36 de ore după momentul supradozei, după ingestia masivă acestea putându-se însă mări și mai curând de 12 ore. (11) Nivelul maxim de leziune hepatică se atinge de regulă într-un interval de 3-5 zile, manifestat prin icter, coagulopatie și encefalopatie. În următoarele câteva zile se produce recuperarea sau avansarea către IHF.

Totodată, deși mai puțin frecvent, se pot produce leziuni renale, oligurie și insuficiență renală acută, cu debut de obicei după evidențierea deja a leziunilor hepatice. Apariția leziunilor renale maxime se produce după ce leziunile hepatice ajung la maximum, recuperarea fiind și aceasta prelungită (12). Rareori, poate apărea nefrotoxicitate izolată, fără leziuni hepatice (13). Totodată, se poate observa și insuficiență renală însoțită de IHF și sindrom hepatorenal.

Activarea paracetamolului de către citocrom P450 conduce la hepatotoxicitate, iar activarea de către PHS (prostaglandin-H-sintaza) duce la nefrotoxicitate.

Explicația nefrotoxicității rezidă în faptul că zona

medulară renală are niveluri joase ale CYP 450, dar relativ înalte de PHS; ca urmare, PHS poate juca un rol important în nefro-toxicitatea paracetamolului (oxidarea cu doi electroni a paracetamolului la N-acetilbenzosemichinonimină, de către PHS implică probabil formarea unui produs de oxidare cu un electron, N-acetil-benzosemichinonimină, radical liber. Ambii metaboliți sunt implicați în toxicitatea renală a paracetamolului) (Figura 1) (1).

În mod tipic, după supradoza cu paracetamol neînsoțit de un medicament cu acțiune centrală, utilizat concomitent, se poate constata o stare mentală bună. Cu toate acestea, în cazuri rare, supradozele masive de paracetamol pot induce comă (14).

În primele faze ale intoxicației cu paracetamol, în mod atipic, se poate constata și acidoză metabolică. Acidoza metabolică precoce poate fi acidoză lactică sau, foarte rar, una cauzată de un produs al ciclului gama-glutamil, 5-oxoprolină (15). Acidoza lactică poate apărea și ulterior, secundar insuficienței hepatice care determină incapacitatea de eliminare a lactatului.

NAC este un antidot eficace în cazul intoxicației cu paracetamol. Administrat la scurt timp după supradoza acută de paracetamol, NAC furnizează cisteină pentru reconstituirea și menținerea rezervelor de glutatation hepatic, îmbunătățește calea de eliminare prin sulfatare și poate reduce direct NAPQI

transformându-l înapoi în paracetamol (16) (Fig. 1). Administrat în primele 8-10 ore după supradozaj acut, NAC reduce considerabil incidența hepatotoxicității și avansarea către IHF. La pacienții cărora li se administrează NAC în primele 8 ore de la supradozajul acut, se constată risc de hepatotoxicitate de sub 5%, în timp ce administrarea întârziată cu mai mult de 10 ore se asociază cu risc crescut de apariție a leziunilor hepatice (11).

Paracetamolul este frecvent recomandat spre utilizare în timpul sarcinii, o mare parte dintre gravide fiind expuse la acest medicament. În cursul multelor decenii de utilizare a paracetamolului, s-a efectuat o multitudine de studii în cadrul cărora s-a abordat problematica siguranței acestuia în cazul folosirii în timpul sarcinii, utilizându-se populații și modele diferite; cu toate acestea, din cauza utilizării ubiquitue a acestui medicament și a limitărilor studiilor anterioare, se desfășoară în continuare noi studii care abordează aceeași problemă. Paracetamolul se folosește ca analgezic și antipiretic, utilizarea acestuia în timpul sarcinii putând constitui un marker al prezenței unor afecțiuni inflamatorii sau infecțioase, care pot avea ele însele efecte independente asupra evoluției sarcinii. În plus, studiul asupra efectelor paracetamolului poate fi complicat și de frecvența sa includere în tratamentul cu alte medicamente, în preparate eliberate fără prescriere medicală (17,18).

Utilizarea paracetamolului în timpul sarcinii a fost obiect

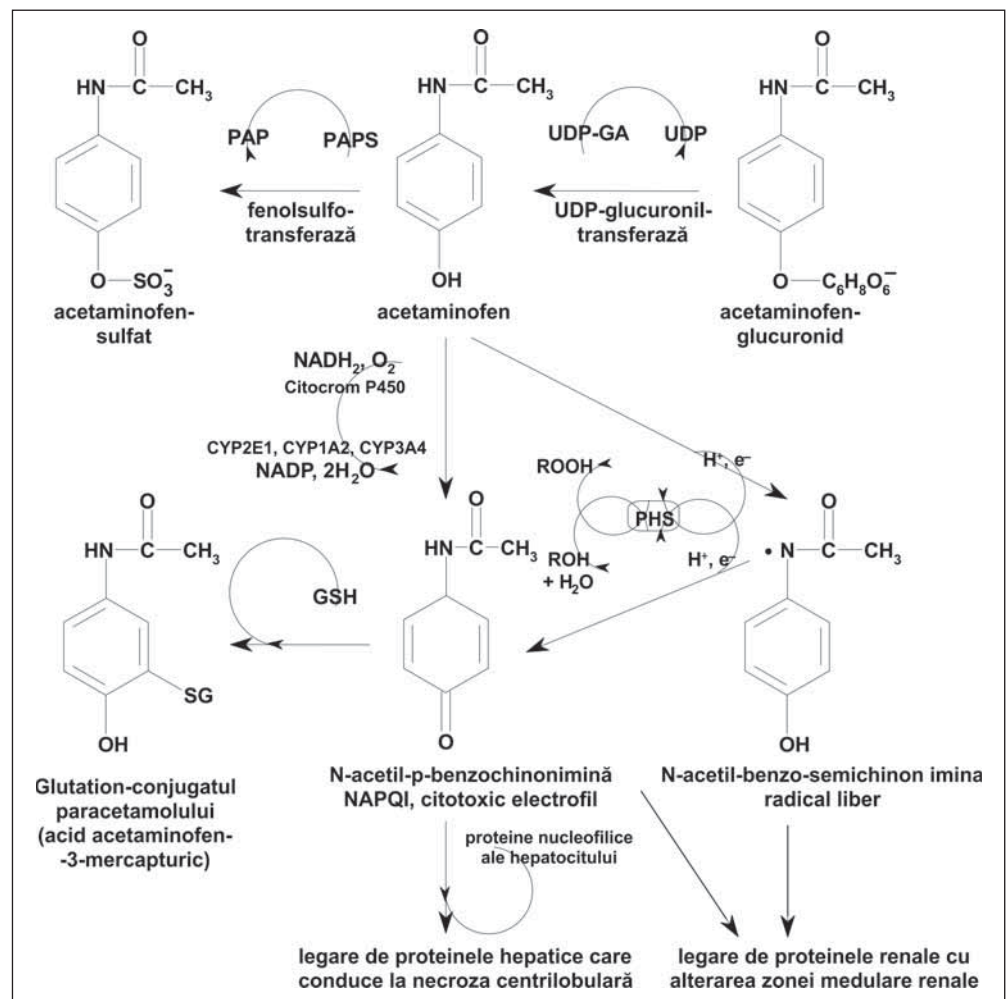


FIGURA 1. Metabolizarea paracetamolului

de evaluare în mai multe studii de cohortă și caz-control, care nu au evidențiat dovezi referitoare la creșterea ratei globale de apariție a malformațiilor congenitale sau a altor reacții adverse asupra nou-născutului și nu s-au soldat cu rezultate ferme care să indice accentuarea riscului de apariție a oricărui tip de malformații congenitale. Studiul de cohortă cel mai extins privitor la problema expunerii la paracetamol și riscul de apariție a malformațiilor congenitale este studiul prospectiv de cohortă efectuat în cadrul Cohortei Naționale de Nașteri din Danemarca (Danish National Birth Cohort) (19), în care s-a

evaluat efectul utilizării paracetamolului cu privire la riscul relativ de apariție a anomaliilor congenitale în rândul a 88.142 de nașteri a câte unui singur copil, viu la naștere. În cadrul studiului respectiv, s-a constatat că expunerea la paracetamol în timpul primului ori al celorlalte trimestre nu s-a asociat cu prevalența crescută a niciunei anomalii congenitale. Nu s-au înregistrat niveluri crescute de risc de dezvoltare a gastroschizisului, a defectelor de bandă amniotică, a defectelor de tub neural ori a bolilor cardiace congenitale. Dintre limitările acestui studiu se pot enumera rata de participare de 60% (în

ciuda faptului că analiza neparticipării nu sugerează apariția niciunei distorsiuni), luarea în considerare a combinațiilor, utilizarea codurilor de diagnostic prevăzute în ICD-10, precum și excluderea avorturilor și nașterilor de feți neviabili. În ciuda identificării de către Werleretal (19) a unei asocieri între utilizarea paracetamolului în timpul sarcinii și apariția gastroschizisului, autorii au atras atenția asupra dificultății de separare a efectelor combinațiilor precum pseudoefedrină/paracetamol și ale ajustării în vederea indicației pentru utilizarea paracetamolului. În urma efectuării unei analize a

grupului, s-a arătat că asocierea dintre paracetamolul administrat în monoterapie și apariția gastroschizisului tinde către ipoteza nulă. În cadrul studiului de caz-control desfășurat de Torfs et al. asupra gastroschizisului s-a demonstrat o asociere cu utilizarea pseudofedrinei și acidului acetilsalicilic; cu toate acestea, autorii nu au identificat o asociere cu administrarea de paracetamol (20). Nici studiul extins de tip caz-control, efectuat în cadrul Studiului Național de Prevenire a Malformațiilor Congenitale (National Birth Defects Prevention Study), în care s-a studiat numai paracetamolul în monoterapie, nu a constatat vreo asociere semnificativă între expunerea la paracetamol și apariția gastroschizisului, ori a altor malformații individuale (18). Nu există alte malformații individuale cu care să se fi dovedit vreo asociere cauzală a paracetamolului. Expunerea la paracetamol în perioada prenatală nu pare a se asocia cu avortul spontan, cu nașterea unui copil mort, cu greutatea mică la naștere, dimensiunile reduse față de vârsta sarcinii sau cu apariția complicațiilor de naștere prematură (displazie bronhopulmonară, hemoragie intracraniană, retinopatie de prematuritate, infecții perinatale și anemie de prematuritate). Expunerea la paracetamol în cel de-al treilea trimestru de sarcină s-a asociat cu pre-eclampsie/naștere prematură, dar nu și cu dezlipirea de placentă; cu toate acestea, asocierea nu a fost confirmată într-un alt studiu, în care proporția de nașteri premature a fost de

3,5% la mamele tratate cu paracetamol în timpul sarcinii, comparativ cu 9,2% la cele care nu au utilizat medicamentul în aceeași perioadă. Asocierea între paracetamol, pre-eclampsie și nașterea prematură poate fi falsă din cauza utilizării paracetamolului pentru tratarea durerilor de cap determinate de pre-eclampsie și de decizia clinică frecventă de naștere prematură în cadrul strategiei de management al pre-eclampsiei. Atât studiile experimentale la animale, cât și studiile epidemiologice susțin concluzia că utilizarea terapeutică a paracetamolului nu accentuează riscul de apariție a efectelor adverse asupra sarcinii. Utilizarea paracetamolului ca primă opțiune de tratament ca analgezic și antipiretic în timpul sarcinii pare să fie justificată de datele de siguranță (18).

Paracetamolul este medicamentul cel mai frecvent utilizat în timpul sarcinii, existând însă foarte puține studii care să investigheze efectele posibile pe termen lung pentru copil. Un nou studiu efectuat în cadrul Institutului Norvegian de Sănătate Publică (*National Birth Defects Prevention Study*) sugerează faptul că utilizarea paracetamolului pe termen lung în timpul sarcinii poate crește riscul de apariție a efectelor adverse asupra dezvoltării copilului.

În studiul respectiv s-au folosit date provenite din Studiul Norvegian de Cohortă asupra Mamei și Copilului (*Norwegian Mother and Child Cohort Study*), pentru studierea efectului

paracetamolului în timpul sarcinii asupra dezvoltării psihomotorii, comportamentului și temperamentului la vârsta de 3 ani (21).

Studiul, desfășurat în colaborare de către Universitatea din Oslo, Institutul Norvegian de Sănătate Publică (*National Birth Defects Prevention Study*) și Spitalul de copii din Toronto (*Sick Children in Toronto*), Canada și care a inclus aproximativ 3.000 de perechi de frați de același sex a fost publicat în Jurnalul Internațional de Epidemiologie, la data de 25 octombrie 2013.

Pe baza unei comparații între copiii expuși la paracetamol în timpul sarcinii și frații neexpuși, de același sex, cercetătorii au studiat o diversitate de factori genetici și de mediu, pe lângă alți factori importanți precum infecții, febră, utilizarea altor medicamente, consumul de alcool și fumatul.

- Din studiu reiese că subiecții expuși la paracetamol timp de mai mult de 28 de zile de sarcină prezentau abilități motorii brute mai reduse, abilități diminuate de comunicare și mai multe probleme de comportament, comparativ cu frații neexpuși.
- Aceeași tendință a fost observată și în cazul utilizării de paracetamol pe perioade mai scurte de 28 de zile, fiind însă mai puțin accentuată.
- Pentru analiza posibilității ca boala de bază să constituie cauza efectului

asupra copiilor și nu paracetamolul în sine, cercetătorii au examinat un alt tip de analgezic, cu un tip diferit de mecanism de acțiune (ibuprofen), fără a identifica efecte similare pe termen lung, după utilizarea de ibuprofen.

Conform declarației Profesorului Hedvig Nordeng, profesor în cadrul Facultății de Farmacie a Universității din Oslo și cercetător afiliat al Diviziei de Sănătate Mintală a Institutului Norvegian de Sănătate Publică, „rezultatele ne întăresc temerea referitoare la posibilitatea ca utilizarea pe termen lung a paracetamolului în timpul sarcinii să aibă un efect negativ asupra dezvoltării copilului, în condițiile în care utilizarea ocazională, pe perioade scurte de timp, este probabil lipsită de nocivitate pentru făt. Foarte important este faptul că, pornind de la un studiu epidemiologic, nu se poate presupune existența unei relații cauzale între utilizarea maternă a paracetamolului în timpul sarcinii și efectele nedorite la copii. Din moment ce este singurul studiu care arată acest lucru, este nevoie de cercetări suplimentare care să confirme sau să infirme aceste rezultate. Constatările

studiului vin în sprijinul recomandării autorităților medicale, conform cărora, în condițiile în care prima opțiune de tratament pentru durere este paracetamolul, administrarea oricărei medicații în timpul sarcinii trebuie să fie restrictivă“. Agenția Medicamentului din Norvegia oferă recomandări gravidelor cu privire la medicamentele pe care le ar trebui să utilizeze în timpul sarcinii.

Direcția Norvegiană de Sănătate (*The Norwegian Directorate of Health*) răspunde de elaborarea ghidurilor naționale de îngrijire prenatală în Norvegia, care fac referire și la utilizarea medicamentelor în timpul sarcinii. Studiul norvegian de cohortă asupra mamei și copilului desfășurat de către Institutul de Sănătate Publică a început recrutarea gravidelor în anul 1999, invitându-se totodată și tații. În anul 2008, scopul studiului a fost atins, și anume includerea în studiu a peste 100.000 de sarcini. Probele biologice și datele de chestionar s-au colectat începând din săptămâna a 17-a de sarcină, ceea ce conferă acestui studiu un caracter unic. Scopul acestui studiu este identificarea cauzelor de boală (22,23).

CONCLUZIE

Evaluarea efectelor expunerii la paracetamol în cursul sarcinii a fost reluată ulterior în anul 2014 de către Comitetul de Farmacovigilență pentru Evaluarea Riscului (PRAC) al Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency – EMA), investigându-se potențialele efecte negative asupra dezvoltării copilului (precum dezvoltarea motorie), în special în situația utilizării paracetamolului pe termen mai îndelungat de câteva zile. După primirea răspunsului la mai multe solicitări, referitoare la clarificarea asupra unor întrebări ridicate de studiile luate în discuție, PRAC a notat atât rezultatele, cât și limitele studiilor recent dezvoltate, coroborate cu alte date preclinice și clinice, și a concluzionat că nu există o relație de tip cauzal între expunerea la paracetamol pe perioada sarcinii și afecțiunile referitoare la neurodezvoltarea copiilor.

Recomandarea a constatat în respectarea limitării utilizării oricărui tip de medicament pe perioada sarcinii, iar când este absolut necesar să se administreze cea mai mică doză eficientă posibilă, pentru cel mai scurtă perioadă posibilă.

BIBLIOGRAFIE

1. Hendrickson R.G., McKeown N.J., West P.L., et al. – Bactrian („double hump“) acetaminophen pharmacokinetics: a case series and review of the literature. *J Med Toxicol* 2010; 6(3):337-44
2. Bond G.R., Hite L.K. – Population-based incidence and outcome of acetaminophen poisoning by type of ingestion. *Acad Emerg Med* 1999; 6(11):1115-20
3. Anon, ed. – Tylenol professional product information. McNeil Consumer Healthcare, Division of McNEIL-PPC, Inc, Fort Washington, PA, 19034, USA; 2010
4. Gelotte C.K., Auiler J.F., Lynch J.M., et al. – Disposition of acetaminophen at 4, 6, and 8 g/day for 3 days in healthy young adults. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(6):840-8
5. Jones D.P., Lemasters J.J., Han D., et al. – Mechanisms of pathogenesis in drug hepatotoxicity putting the stress on mitochondria. *Mol Interv* 2010; 10(2):98-111

6. **Kaplowitz N., Shinohara M., Liu Z.X., et al.** – How to protect against acetaminophen: don't ask for JUNK. *Gastroenterology* 2008; 135(4):1047-51
 7. **Prescott L.F.** – Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(4):291-301
 8. **Rumack B.H.** – Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40(1):3-20
 9. **Watkins P.B., Kaplowitz N., Slattery J.T., et al.** – Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296(1):87-93
 10. **Temple A.R., Benson G.D., Zinsenheim J.R., et al.** – Multicenter, randomized, doubleblind, active-controlled, parallel-group trial of the long-term (6-12 months) safety of acetaminophen in adult patients with osteoarthritis. *Clin Ther* 2006; 28(2):222-35
 11. **Dart R.C., Bailey E.** – Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy* 2007; 27(9):1219-30
 12. **Dart R.C., Erdman A.R., Olson K.R., et al.** – Acetaminophen poisoning: an evidence based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2006; 44(1):1-18
 13. **Waring W.S., Jamie H., Leggett G.E.** – Delayed onset of acute renal failure after significant paracetamol overdose: a case series. *Hum Exp Toxicol* 2010; 29(1):63-8
 14. **Wiegand T.J., Margaretten M., Olson K.R.** – Massive acetaminophen ingestion with early metabolic acidosis and coma: treatment with IV NAC and continuous venovenous hemodiafiltration. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48(2):156-9
 15. **Hodgman M.J., Horn J.F., Stork C.M., et al.** – Profound metabolic acidosis and oxoprolinuria in an adult. *J Med Toxicol* 2007; 3(3):119-24
 16. **Dargan P.I., Ladhani S., Jones A.L.** – Measuring plasma paracetamol concentrations in all patients with drug overdose or altered consciousness: does it change outcome? *Emerg Med J* 2001; 18(3):178-82
 17. **Caravati E.M.** – Unintentional acetaminophen ingestion in children and the potential for hepatotoxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38(3):291-6
 18. **Mohler C.R., Nordt S.P., Williams S.R. et al.** – Prospective evaluation of mild to moderate pediatric acetaminophen exposures. *Ann Emerg Med* 2000; 35(3):239-44
 19. **Werler M.M., Sheehan J.E., Mitchell A.A.** – Maternal Medication Use and Risks of Gastroschisis and Small Intestinal Atresia. *American Journal of Epidemiology* 2002; 155(1):26-31
 20. **Torfs C.P., Katz E.A., Bateson T.F., Lam P.K., Curry C.J.** – Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology* 1996; 54(2):84-92
 21. **Brandlistuen R.E., Ystrom E., Nulman I., Koren G., Nordeng H.** – Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int. J. Epidemiol.* 2013; 42:1702-13
 22. **Viberg H., Eriksson P., Gordh T., Frederiksson A.** – Paracetamol (acetaminophen) administration during neonatal brain development affects cognitive function and alters analgesic and anxiolytic response in adult male mice. *Toxicol. Sci.* 2014; 138 (1):139-147
 23. **Liew Z., Ritz B., Rebordosa C., Lee P.-C., Olsen J.** – Acetaminophen Use During Pregnancy, Behavioral Problems, and Hyperkinetic Disorders. *JAMA Pediatr.* 2014; 168(4):313-20
-