

Paracetamolo (Acetaminofene) - N02BE01 – N02BE51 – R01BA52 – R05DA20

Derivato del paraminofenolo con blanda attività antiprostaglandinica, che sembra si eserciti principalmente a livello del sistema nervoso centrale. Brevettato nel 1958.

Segnalazioni di casi

- Harley et al (1964): 1 nato esposto nel 1° trimestre con cataratta congenita.
- Char et al (1975): 1 nato esposto a 1.3 gr/die per tutta la gravidanza, deceduto per insufficienza renale.
- Beckwitt Turkel (1980): 1 nato esposto nel 3°-4° mese di gravidanza, con ipoplasia degli arti e artrogriposi.

Studi di coorte senza controlli

- Riggs et al (1989), Rocky Mountain Poison and Drug Center: 60 esposizioni a overdose. 19 nel 1°, 22 nel 2°, 19 nel 3° trimestre. 1 solo nato con difetto congenito peraltro esposto nel 3° trimestre.
- Mac Elhatton et al (1990 e 1997), TIS Londra: 300 esposizioni a overdose. 118 nel 1°, 103 nel 2°, 79 nel 3° trimestre. 219 nati sani di cui 61 esposti nel 1° trimestre. 11 nati con difetti congeniti esposti tra 16° e 32° settimana. 1 IVG per ernia diaframmatica esposto in 18° settimana.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Jick et al (1981), Seattle GHC: 493 esposti nel 1° trimestre solo a paracetamolo: 3 nati con difetti congeniti (0.6%) non specificati. 328 esposizioni all'associazione paracetamolo + codeina nel 1° trimestre: 5 nati con difetti congeniti (1.5%) non specificati. RR per qualsiasi esposizione = 0.8 (IC 95% 0.4-1.7).
- Aselton et al (1985), Seattle GHC: 350 esposizioni nel 1° trimestre solo a paracetamolo: 2 nati con difetti congeniti (0.6 %) non specificati. 347 esposizioni all'associazione paracetamolo + codeina nel 1° trimestre: 3 nati con difetti congeniti (0.9%) non specificati. RR per qualsiasi esposizione = 0.5 (IC 95% 0.2-1.1).
- Rosa (1993), Michigan MSS: 9.146 esposti nel 1° trimestre, 426 nati con difetti maggiori, 416 attesi: RR = 1.0 (IC 95%:0.9-1.1).
- Thulstrup et al (1999), PEP Database North Jutland: 58 nati esposti nel 1° trimestre, 7.472 controlli. OR di difetti congeniti in esposti nel 1° trimestre = 0.7 (IC 95%:0.1-5.5).

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- Heinonen et al (1977), CPP: 226 esposizioni nelle prime 16 settimane, 14 nati con difetti congeniti: ARR = 1.4 (IC 95%: 0.8-2.3).

Studi caso controllo aspecifici

- Nelson e Forfar (1971): 458 nati con difetti congeniti, 911 controlli sani. 4 nati con difetti congeniti esposti nel 1° trimestre a paracetamolo vs 9 nei controlli: OR = 0.9 (IC 95%:0.2-3.2).

Studi caso controllo specifici

- Winship et al (1984): casi: 764 nati con *difetti congeniti del SNC*; Controlli: 764 nati sani. OR per esposizione a preparati contenenti paracetamolo nel 1° trimestre = 1.0 (IC 95%:0.5-2.0).
- Zierler e Rothman (1985): casi: 298 nati con *difetti cardiaci*; Controlli: 738 nati sani. OR per esposizione a paracetamolo nel 1° trimestre = 1.1 (IC 90%:0.8-1.4).
- Werler et al (1992): casi: 76 nati con *gastroschisi*; Controlli: 2.142 nati con altre malformazioni "maggiori". RR per esposizione nel 1° trimestre a paracetamolo = 1.7 (IC 95%:1.0-2.9). Questo studio ha generato una suggestiva ipotesi interpretabile come risultato dell'effetto confondente della ipertermia, per altro non confermata in uno studio successivo.
- Torfs et al (1996): casi 110 nati con *gastroschisi*; controlli 220 nati sani. 28 nati esposti tra i casi vs 56 tra i controlli. OR per esposizione nel primo trimestre a paracetamolo = 1.0 (IC 95%: 0.6-1.7).
- Abe et al (2003): 192 nati con difetti dell'apparato renale tra cui 5 esposti nel primo trimestre, 3.029 controlli sani, proporzionalmente appaiati per anno ed ospedale di nascita, tra cui 47 esposti. AOR = 1.7 (IC 95%: 0.6-4.5), nessuna differenza tra anomalie renali e anomalie ostruttive.
- Cleves et al (2004): casi: 168 nati con *difetti del setto interventricolare muscolare, isolati (133) associati ad altri difetti cardiaci minori (18) o associati ad altri difetti congeniti non cardiaci (17)*; controlli: 692 nati sani. AOR di DIV muscolare isolata per esposizione a

paracetamolo nel 1° trimestre = 1.1 (IC 95%: 0.7-1.7). Nessuna differenza tra casi isolati e totali, nessuna differenza tra esposti nel 1° mese prima del concepimento ed esposti nel 1° trimestre, e nessuna differenza tra esposti con e senza febbre.

Studi caso-controllo specifici "annidati" nella coorte prospettica di tutti i nati

- Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: casi 5.015 nati con *difetti cardiovascolari* (esclusi associati ad anomalie cromosomiche) tra cui 332 esposti a paracetamolo nel 1° trimestre, 577.730 controlli tra cui 36.626 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.1 (IC 95%: 0.97-1.2).
- Kallen (2003), Swedish MBR: casi 1044 nati con *LPS* non sindromiche tra cui 62 esposti a paracetamolo nel 1° trimestre; controlli (nati in totale) 576.873, tra cui 36.626 esposti. OR = 1.0 (IC 95%: 0.7-1.2).

Effetti fetoneonatali: Assunto a dosaggi tossici in gravidanza può determinare grave danno epatico fetale con possibile morte fetale (Rollins et al 1979, Haibach et al 1984, Wang et al 1997, Gill et al 2002), in altri casi di sovradosaggio non è stata riscontrata tossicità epatica fetale (Bayer et al 1982, Lederman et al 1983, Stokes 1984, Roberts et al 1984, Robertson et al 1986, Ludmir et al 1986, Rosevear e Hope 1989, Friedman et al 1993, Mac Elhatton et al 1997, Sancewicz-Pach et al 1999); polidramnios e insufficienza renale da dosaggi giornalieri elevati (Char et al 1975).

Overdose alla 31° e 32° settimana: danno epatico materno, arresto movimenti fetali, diminuzione frequenza cardiaca, ipoglicemia neonatale, transitoria difficoltà respiratoria, ittero da immaturità, neonato normale a 6 mesi di vita (Rosevear e Hope 1989). Non aumento di episodi emorragici cerebrali in prematuri e in nati di basso peso esposti a paracetamolo vs controlli non esposti e vs esposti ad aspirina (Rumack et al 1981). Non alterazioni del QI in esposti nel 1° trimestre a 4 anni di età (Streissguth et al 1987). Aumento di rischio di asma a 30-42 mesi di età dopo esposizione a 20-32 settimane ma non a <18-20 settimane (9.400 nati studiati) con OR vs non esposti = 2.1 (IC 95%: 1.3-3.4), non aumento di eczema a 18-30 mesi (10.216 nati studiati) (Shaheen et al 2002).

Conclusioni: Gli ampi studi disponibili sull'esposizione nel 1° trimestre a paracetamolo non indicano un aumento del rischio riproduttivo di base. Anche negli altri periodi della gravidanza non sono stati evidenziati effetti dannosi per il neonato. L'uso del paracetamolo a dosaggi terapeutici viene considerato scevro da rischi fetoneonatali ed è considerato il farmaco di prima scelta in gravidanza per il trattamento di stati dolorosi di media gravità e come antipiretico da ADEC, FASS, WGZ.

Bibliografia

- Abe K, Honein MA, Moore CA. Maternal febrile illnesses, medication use, and the risk of congenital renal anomalies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:911-918
- Aselton P, Jick H, Milunsky A, et al. First trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985;65:451-455.
- Beckwitt-Turkel S. Malformation complex. *Am J Dis Child* 1980;134:42-45.
- Byer AJ, Traylor TR, Semmer JR. Acetaminophen overdose in the third trimester of pregnancy. *JAMA* 1982;247:3114-3115.
- Char VC, Chandra R, Fletcher AB, Avery GB. Polyhydramnios and neonatal renal failure - a possible association with maternal acetaminophen ingestion. *J Pediatr* 1975;86:638.
- Cleves MA, Savell VH Jr, Raj S, et al. Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:107-113.
- Friedman S, Gatti M, Baker T. Cesarean section after maternal acetaminophen overdose. *Anesth Analg* 1993;77:632-634.
- Gill EJ, Contos MJ, Peng TC. Acute fatty liver of pregnancy and acetaminophen toxicity leading to liver failure and postpartum liver transplantation. A case report. *J Reprod Med* 2002;47:584-586.
- Haibach H, Akhter JE, Muscato MS, et al. Acetaminophen overdose with fetal demise. *Am J Clin Pathol* 1984;82:240-242.
- Harley JD, Farrar JF, Gray JB, Dunlop IC. Aromatic drugs and congenital cataracts. *Lancet* 1964;1:472-473.

- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Publishing Sciences Group, Inc; Littleton, Mass. 1977.
- Jick H, Holmes LB, Hunter JR, et al. First Trimester drug use and congenital disorders. JAMA 1981;246:343-346.
- Kallen B, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. Reproductive Toxicology 2003;17:255-261.
- Kallen B. Maternal drug use and infant cleft /palate with special reference to corticoids. Cleft Palate Craniofac J 2003;40:624-628.
- Lederman S, Fysh WJ, Tredger M, Gomsu HR. Neonatal paracetamol poisoning: treatment by exchange transfusion. Arch Dis Child 1983;58:631-633.
- Ludmir J, Main DM, Landon MB, Gabbe SG. Maternal acetaminophen overdose at 15 weeks of gestation. Obstet Gynecol 1986;67:750-751.
- Mac Elhatton PR, Sullivan FM, Volans GN, Fitzpatrick R. Paracetamol poisoning in pregnancy: an analysis of the outcomes of cases referred to the Teratology Information Service of the National Poisons Information Service. Hum Exp Toxicol 1990;9:147-153.
- Mac Elhatton PR, Sullivan FM, Volans GN. Paracetamol overdose in pregnancy analysis of the outcomes of 300 cases referred to the Teratology Information Service. Reprod Toxicol 1997;11:85-94.
- Nelson MM, Forfar JO. Association between drugs administered during frequency and congenital abnormalities of the fetus. Br Med J 1971;1:523-527.
- Riggs BS, Bronstein AC, Kulig K, Archer PG, Rumack BH. Acute acetaminophen overdose during pregnancy. Obstet Gynecol 1989; 74:247-253.
- Roberts I, Robinson MJ, Mughal MZ, et al. Paracetamol metabolites in the neonate following maternal overdose. Br J Clin Pharmacol 1984;18:201-206.
- Rollins DE, von Bahr C, Glaumann H, Moldeus P, Rane A. Acetaminophen: potentially toxic metabolite formed by human fetal and adult liver microsomes and isolated fetal liver cells. Science 1979 ;205:1414-6.
- Rosa FW. Michigan Medicaid Surveillance Study 1993; in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. Ed Williams & Wilkins 2002.
- Rosevear SK, Hope PL. Favorable neonatal outcome following maternal paracetamol overdose and severe fetal distress. Case report. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:491-493.
- Rumack CM, Guggenheim MA, Rumack BH, et al. Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin. Obstet Gynecol 1981;58(S):52-56.
- Sancewicz-Pach K, Chmiest W, Lichota E. Suicidal paracetamol poisoning of a pregnant woman just before a delivery. Przegl Lek 1999;56:459-462.
- Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A, et al. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. Thorax 2002;57:958-963.
- Stokes IM. Paracetamol overdose in the second trimester of pregnancy. Case report. Br J Obstet Gynaecol 1984;91:286-288.
- Streissguth AP, Treder RP, Barr HM et al. Aspirin and acetaminophen use by pregnant women and subsequent child IQ and attention decrements. Teratology 1987;35:211-219.
- Thulstrup AM, Sørensen HT, Nielsen GL, et al. Fetal growth and adverse birth outcomes in women receiving prescriptions for acetaminophen during pregnancy. EuroMap Study Group. Am J Perinatol 1999;16:321-326.
- Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, et al. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. Teratology 1996;54:84-92.
- Wang PH, Yang MJ, Lee WL, et al. Acetaminophen poisoning in late pregnancy. A case report. J Reprod Med 1997;42:367-371.
- Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. Teratology 1992;45:361-367.
- Winship KA, Cahal DA, Weber JCP, Griffin JP. Maternal drug histories and central nervous system anomalies. Arch Dis Child 1984;59:1052-1060.
- Zierler S, Rothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Benedectin and other drugs in early pregnancy. N Engl J Med 1985;313:347-352.