

MeB - Pagine Elettroniche

Volume XXVIII

Ottobre 2025

numero 8

IL PUNTO SU...

EFFICACIA E SICUREZZA DI PARACETAMOLO NEI PRIMI 1.000 GIORNI DI VITA: OPINIONE DI ESPERTI

Francesco Scaglione¹, Pierangelo Lora Aprile², Lucia Peccarisi³, Barbara Villaccio⁴,
Massimo Agosti⁵

¹Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università di Milano

²Società Italiana di Medicina Generale, Firenze

³Pediatria ASL Bari, Italia

⁴Dipartimento di Ostetricia e Clinica Ginecologica, Ospedale "San Pietro Fatebenefratelli", Roma

⁵Neonatologia, Terapia Intensiva Neonatale e Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile, Ospedale Del Ponte,
Università dell'Insubria, Varese

Indirizzo per corrispondenza: Scaglione.Francesco1@hsr.it

EFFICACY AND SAFETY OF PARACETAMOL IN THE FIRST 1,000 DAYS OF LIFE: WHAT THE EXPERTS SAY

Key words

Paracetamol, Pregnancy, Newborn, Pain, Neurodevelopment, ADHD, Autistic Spectrum Disorder

Abstract

Paracetamol (also known as acetaminophen or N-acetyl-p-aminophenol, APAP) is the most widely used antipyretic and analgesic during pregnancy and early childhood, although its exact mechanism of action remains not fully understood. Several publications have suggested a potential association with adverse neurological or behavioural outcomes in foetal or neonatal development; however, these studies were limited by significant confounding factors. More recently, a nationwide sibling-controlled study has definitively refuted this hypothesis. Similarly, some evidence supports both the safety and the efficacy of paracetamol use in early childhood. Based on the available literature and their own clinical experience, a multidisciplinary panel of Italian experts developed a position paper addressing the safety of paracetamol exposure during pregnancy, the neonatal period and the first 1,000 days of life. Current evidence and the board's clinical experience indicate that paracetamol is safe and should be considered the first-choice treatment in these stages of life, as highlighted and endorsed by the guidelines of leading scientific societies.

RIASSUNTO

Il paracetamolo (noto anche come acetaminofene o N-acetil-p-amminofenolo - APAP) è il farmaco antipiretico

e analgesico più utilizzato durante la gravidanza e la prima infanzia, anche se il suo esatto meccanismo d'azione non è ancora del tutto chiaro. Molte pubblicazioni hanno suggerito un possibile collegamento con esiti neurologici o comportamentali avversi nello sviluppo fetale o neonatale, ma questi studi erano limitati da fattori confondenti rilevanti. Più recentemente, uno studio nazionale con controllo tramite fratelli ha definitivamente confutato questa ipotesi. Allo stesso modo, alcuni dati confermano la sicurezza del paracetamolo nella prima infanzia, nonché la sua efficacia. Sulla base della letteratura pubblicata e della propria esperienza clinica, un gruppo multidisciplinare di esperti italiani ha elaborato un documento di opinione riguardante la sicurezza dell'esposizione al paracetamolo durante la gravidanza, il periodo neonatale e i primi anni di vita (primi 1.000 giorni). Allo stato attuale, le evidenze della letteratura disponibile e l'esperienza clinica del board suggeriscono la sicurezza del paracetamolo, rendendolo la prima scelta in queste fasi della vita, come sottolineato ed enfatizzato dalle Linee Guida delle principali Società Scientifiche.

INTRODUZIONE

Nonostante i notevoli miglioramenti nella gestione dei principali problemi legati alla gravidanza e ai primi giorni di vita del neonato, attualmente il trattamento del dolore cronico o acuto o degli stati febbrili rappresenta ancora una sfida per i medici in questi contesti.

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono generalmente usati per trattare il dolore, la febbre e l'infiammazione, ma si sono rivelati dannosi per il feto (chiusura in utero del dotto di Botalio nel III trimestre, aborto spontaneo nel I trimestre e nefrotossicità nel II e III trimestre), per la madre e per il neonato alla nascita (aumento del rischio emorragico)^{1,2}. L'aspirina a basso

dosaggio, d'altro canto, è un promettente agente terapeutico in gravidanza grazie alle sue proprietà preventive contro la preeclampsia.

Il paracetamolo (noto anche come acetaminofene o N-acetil-p-amminofenolo - APAP) è l'unico analgesico raccomandato per l'uso durante la gravidanza. La *Food and Drug Administration* (FDA), infatti, ha al momento assegnato al paracetamolo una classificazione "B" per l'uso in gravidanza in tutti e tre i trimestri, il che significa che gli studi sugli animali non sono riusciti a dimostrare alcun rischio di difetti congeniti alla nascita derivanti dall'esposizione verticale del feto, anche se tuttora mancano studi adeguati e ben controllati condotti su gestanti³. Recentemente, tuttavia, cinque laboratori indipendenti hanno dimostrato in modo conclusivo che il paracetamolo è una neurotossina dello sviluppo negli animali da laboratorio⁴⁻¹⁰.

Il paracetamolo è il farmaco antidolorifico da banco più comunemente usato durante la gravidanza, con il 10% delle madri che ne riferiscono l'uso durante questo periodo^{11,12}. Esso è generalmente raccomandato per trattare sintomi comuni che possono variare da cefalea, febbre, traumi, infezioni e dolore correlato alla gravidanza, fino all'emicrania cronica o ad altre condizioni sottostanti secondarie^{11,12}.

Recentemente, un numero crescente di ricerche sperimentali ed epidemiologiche ha suggerito che l'esposizione prenatale al paracetamolo potrebbe alterare lo sviluppo fetale, con un aumento del rischio di alcuni

disturbi dello sviluppo neurologico, riproduttivo e urogenitale¹³⁻¹⁸.

MECCANISMI PUTATIVI DI AZIONE E TOSSICITÀ

Il meccanismo d'azione del paracetamolo non è ancora completamente compreso. Storicamente, il paracetamolo è stato classificato come un FANS in base a diversi studi che ne comparavano il meccanismo d'azione con quello dei FANS classici (ad esempio, acido acetilsalicilico), che inibiscono la via della ciclooxygenasi (COX)¹⁹.

La maggior parte dei FANS agisce inibendo la conversione dell'acido arachidonico (AA) in prostaglandina H-PGH2, in una reazione catalizzata dalla prostaglandina H sintesi (PGHS), attualmente conosciuta come COX, che esiste in due isoforme: gli isoenzimi COX-1 (PGHS-1) e COX-2 (PGHS-2).

Mentre COX-1 è un enzima costitutivo espresso permanentemente in vari tessuti come la mucosa gastrica e i reni, COX-2 esprime la sua attività solo in caso di infiammazione in corso²⁰. I FANS inibiscono la COX competendo con l'AA per il sito attivo dell'enzima, invece il paracetamolo sembra agire come un fattore che riduce il radicale catione ferril protoporfirina IX ($\text{Fe}^{4+} = \text{OPP}^{*+}$) nel sito perossidasi dell'enzima COX. Di conseguenza, il $\text{Fe}^{4+} = \text{OPP}^{*+}$ genera radicali della tirosina al posto della COX, essenziali per catalizzare la reazione di ossidazione dell'AA (*Figura*)²¹.

Via metabolica dei prostanoidi

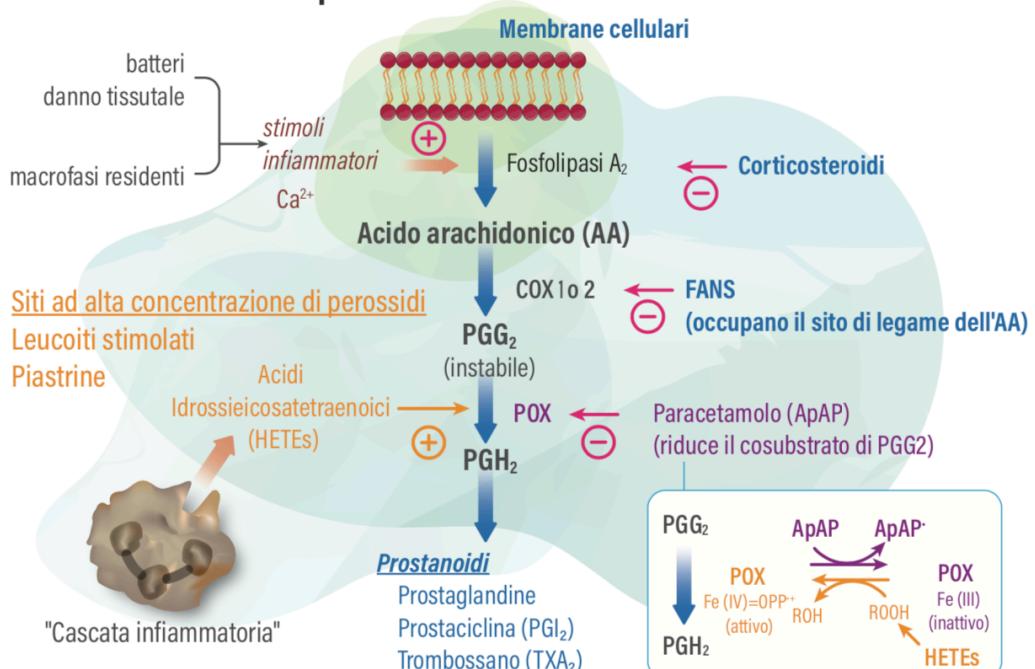


Figura. L'ipotesi prevalente sul meccanismo d'azione del paracetamolo.

In aggiunta, l'inibizione da parte dei FANS dell'enzima COX-2 indotto da lipopolisaccaride (LPS) nelle cellule endoteliali ipotalamiche produce un effetto antipiretico, ma questa relazione non si verifica nell'azione del paracetamolo, pertanto è stato suggerito che il paracetamolo interagisce con una variante di *splicing* di COX-1, chiamata anche COX-3, e sviluppi la sua azione farmacologica all'interno del sistema nervoso centrale (SNC)¹⁹. Infatti, è stato dimostrato che il paracetamolo attraversa facilmente la barriera emato-encefalica e si distribuisce in modo omogeneo in tutto il SNC, sia dopo dosi terapeutiche che tossiche²².

Inoltre, è stato postulato che il paracetamolo potrebbe essere un inibitore specifico delle prostaglandine nel SNC, in accordo con studi che hanno dimostrato che il paracetamolo riduce la sintesi delle prostaglandine dieci volte di più nel cervello rispetto alla milza²². Successivamente, ulteriori studi hanno suggerito che il paracetamolo sia un inibitore preferenziale dell'isoenzima COX-2 in caso di basse concentrazioni di perossido, il che potrebbe spiegare l'assenza di inibizione sulla attività piastrinica e sull'infiammazione. Tuttavia, la mancanza di effetto antinfiammatorio periferico e la mancanza di effetto anti-piastrinico sembrano dimostrare che anche basse concentrazioni di AA siano sufficienti a prevenire l'effetto anti-COX¹⁹. Un altro postulato per il componente antinfiammatorio centrale di AM404 è stato proposto da Saliba e coll. nel 2017²³: ha fornito nuovi e significativi approfondimenti dimostrando che AM404, nella microglia attivata, previene la sintesi delle prostaglandine (PGE2, PGD2) inibendo l'attività di COX-1 e COX-2.

Oltre alle sue proprietà antipiretiche, il paracetamolo produce anche analgesia. Recentemente è stato proposto un nuovo meccanismo per l'azione analgesica del paracetamolo, che coinvolge la modulazione del sistema endocannabinoide²⁴. Secondo la dimostrata modulazione attiva del sistema endocannabinoide in tutte le fasi delle vie di elaborazione del dolore, è particolarmente rilevante il fatto che il metabolita AM404 sia stato provato essere un forte attivatore del TRPV1 e un inibitore del riassorbimento dell'anandamide (con conseguente stimolazione del recettore cannabinoide CB1)^{24,25}.

In sintesi, oltre a un meccanismo d'azione mediato dal SNC attraverso l'inibizione di COX, anche le vie di segnalazione vanilloide e cannabinoide sono implicate nelle azioni farmacologiche del paracetamolo.

L'organo principale coinvolto nel metabolismo del paracetamolo è il fegato, con una componente minore rappresentata dai reni e dall'intestino¹⁸. Negli adulti, alla dose terapeutica, il paracetamolo viene convertito in coniugati farmacologicamente inattivi di glucuronide e solfato, che vengono escreti con le urine. Solo una piccola frazione (5-10%) viene ossidata a un metabolita altamente reattivo, n-acetil-p-benzochinoneimina (NAPQI), che viene successivamente coniugato con il glutathione intracellulare e infine escreto sotto forma di coniugati di cisteina e acido mercapturico²⁶.

Nel caso dei bambini, il metabolismo del paracetamolo cambia con l'età. Nei più piccoli la via di solfatazione è quella dominante per l'eliminazione del paracetamolo (che matura alla nascita), mentre la via di glucuronidazione si sviluppa completamente solo dopo circa due anni²⁵. L'ossidazione del paracetamolo, che avviene principalmente con la partecipazione dell'enzima CYP2E1, nei neonati può essere trascurabile, poiché l'attività di CYP2E1 aumenta con l'età, raggiungendo il valore dell'adulto tra 1 e 10 anni²⁵. Tuttavia, CYP2E1 è stato identificato nel cervello fetale umano²⁷ e l'ossidazione del paracetamolo è stata identificata nei neonati in misura tale che (nei livelli relativi di ossidazione rispetto al metabolismo di fase II) supera quella riscontrata negli adulti²⁸. Inoltre, CYP2E1 è probabilmente un enzima cruciale coinvolto nei disturbi dello spettro alcolico fetale e i fattori ambientali possono modificare l'espressione dello stesso CYP2E1²⁹. Infine, enzimi diversi da CYP2E1 potrebbero produrre NAPQI²⁶. Di conseguenza, vi sono informazioni insufficienti per escludere il ruolo di NAPQI come fattore potenziale che influenza lo sviluppo dei feti e dei neonati, e sono disponibili informazioni consistenti con la visione che questo metabolita tossico possa rappresentare un potenziale problema per lo sviluppo neuropsichico.

Considerando questi aspetti, diventa evidente come l'uso del paracetamolo in gravidanza e nei bambini richieda particolare attenzione e una dose adeguata in base all'età. Questo *Expert Opinion Paper* ha l'obiettivo di valutare lo stato attuale della letteratura riguardo l'efficacia e la sicurezza dell'esposizione al paracetamolo durante la gravidanza, il periodo neonatale e i primi 1.000 giorni di vita.

SICUREZZA DURANTE LA GRAVIDANZA

Studi recenti hanno riportato che il paracetamolo ha effetti neurotossici diretti sui neuroni corticali nei ratti e inibisce la produzione fetale di testosterone nei topi, elementi cruciali per lo sviluppo cerebrale^{30,31}. Inoltre, il paracetamolo attraversa la barriera placentare umana e sono state descritte associazioni tra l'esposizione al paracetamolo durante la gravidanza e danni nello sviluppo neuropsichico umano³².

Nonostante l'uso del paracetamolo durante la gravidanza e la prima infanzia per il trattamento del dolore cronico o acuto e degli stati febbrili sia ormai consolidato da decenni, si è recentemente discusso di un possibile coinvolgimento del paracetamolo nell'eziologia dell'ADHD e in esiti avversi legati allo sviluppo neuropsichico o comportamentale. Gli effetti neuropsichici riportati nell'uomo includono il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD), il disturbo dello spettro autistico (ASD) e il deterioramento dello sviluppo neurologico, sebbene questi risultati siano stati influenzati da numerosi limiti metodologici ed errori sistematici, e pertanto dovrebbero essere interpretati con prudenza^{22,32}. Sebbene una parte consistente delle evidenze in merito sia risultata inconcludente, si sottolinea l'importanza rilevante per le donne in gravi-

danza di consultare il medico nella scelta dei farmaci da utilizzare per il dolore. D'altra parte, sono stati identificati diversi rischi sia per la madre che per il feto in via di sviluppo in relazione ad altre opzioni terapeutiche per la gestione del dolore, come gli oppioidi o i FANS. Ad esempio, l'uso di oppioidi durante la gravidanza è stato associato a un maggior rischio di basso peso del neonato, sindrome da astinenza neonatale, riduzione del volume cerebrale e morte improvvisa del lattante, mentre i FANS sono stati correlati ad aborto spontaneo, difetti cardiaci, la-biopalatoschisi e gastroschisi³³.

Studi recenti hanno cercato di caratterizzare meglio una possibile associazione tra paracetamolo e ADHD, ASD e altri problemi comportamentali nei bambini esposti durante la gravidanza o nel periodo neonatale, ma le evidenze emergenti restano contrastanti^{15,16,32,34-45} a causa di importanti debolezze metodologiche riguardanti la progettazione degli studi, la raccolta dei dati, le indicazioni, i controlli e il follow-up.

Recentemente, uno studio nazionale di coorte con analisi di controllo su fratelli è stato condotto su un campione di popolazione di 2.480.797 bambini nati tra il 1995 e il 2019 in Svezia, con follow-up fino al 31 dicembre 2021. L'uso del paracetamolo durante la gravidanza è stato registrato prospetticamente attraverso i registri prenatali e le prescrizioni mediche. L'esito principale era lo sviluppo di ASD, ADHD e disabilità intellettuale. In totale, 185.909 bambini (7,49%) sono stati esposti al paracetamolo durante la gravidanza. I rischi assoluti grezzi a 10 anni di età per i bambini non esposti rispetto a quelli esposti al paracetamolo sono risultati leggermente superiori nei secondi. Nei modelli senza controllo su fratelli, l'uso del paracetamolo durante la gravidanza rispetto al non uso è stato associato a un marginale aumento del rischio di ASD (*Hazard Ratio* -HR- 1,05 [95% CI, 1,02-1,08]; differenza di rischio -RD- a 10 anni 0,09% [95% CI, -0,01% a 0,20%]), ADHD (HR 1,07 [95% CI, 1,05-1,10]; RD 0,21% [95% CI, 0,08%-0,34%]) e disabilità intellettuale (HR 1,05 [95% CI, 1,00-1,10]; RD 0,04% [95% CI, -0,04% a 0,12%]). Per sciogliere i dubbi circa i possibili fattori di confondimento genetici e ambientali, sono state analizzate anche coppie di fratelli biologici (n = 1.773.747). Le analisi di controllo su fratelli non hanno trovato alcuna evidenza che l'uso del paracetamolo durante la gravidanza fosse associato ad ASD (HR 0,98 [95% CI, 0,93-1,04]; RD 0,02% [95% CI, -0,14% a 0,18%]), ADHD (HR 0,98 [95% CI, 0,94-1,02]; RD -0,02% [95% CI, -0,21% a 0,15%]) o disabilità intellettuale (HR 1,01 [95% CI, 0,92-1,10]; RD 0% [95% CI, -0,10% a 0,13%]). Allo stesso modo, non è emersa alcuna evidenza di un *pattern dose-risposta* nelle analisi di controllo su fratelli. Gli autori hanno concluso definitivamente che l'uso del paracetamolo durante la gravidanza non è stato associato al rischio di ASD, ADHD o disabilità intellettuale nei bambini, secondo le analisi di controllo su fratelli. Ciò suggerisce che le associazioni osservate in altri modelli potrebbero essere attribuibili a confondimento familiare⁴⁶.

Infatti, le caratteristiche di salute e sociodemografiche dei genitori di più figli hanno spiegato almeno in parte l'apparente associazione. I risultati non conclusivi delle analisi di controllo su fratelli indicano che sono stati coinvolti confondenti familiari condivisi, ma non identificano i fattori di confondimento specifici. In accordo con questo lavoro, una recente revisione di 9 studi e 3 meta-analisi circa la possibile associazione tra utilizzo di paracetamolo in gravidanza e sviluppo di ADHD o ASD nei bambini, ha mostrato come la maggior parte degli studi che hanno riportato risultati positivi sono difficili da interpretare perché presentano importanti errori sistematici, in particolare un elevato grado di *bias* di selezione, ampia variabilità nella selezione e nell'aggiustamento per vari potenziali fattori confondenti, e il confondimento familiare non misurato. In seguito a correzione del confondimento familiare tramite l'analisi dei fratelli, le associazioni si sono indebolite notevolmente. Questo suggerisce che il confondimento residuo derivante da fattori genetici e ambientali condivisi potrebbe aver causato un errore sistematico nelle osservazioni originali.

Secondo le evidenze scientifiche attuali, l'esposizione in utero al paracetamolo è improbabile conferisca un aumento clinicamente significativo del rischio di ADHD o ASD nell'infanzia⁴⁷. Secondo gli autori, le attuali evidenze non giustificano modifiche alle Linee Guida cliniche per il trattamento della febbre o del dolore durante la gravidanza. Studi prospettici progettati per considerare i fattori familiari e ambientali psicosociali legati sia all'uso materno di paracetamolo che al neurosviluppo dei bambini sono fortemente auspicati⁴⁷.

SICUREZZA NELLA PRIMA INFANZIA

L'esposizione post-natale al paracetamolo non è stata associata a nessuno dei risultati esaminati, sebbene sia emersa una certa eterogeneità tra gli studi per l'associazione con i sintomi dell'ASD. Risultati simili sono stati riscontrati anche in una revisione sistematica del 2022 di Patel e coll., che ha cercato di raccogliere e valutare l'intera ricerca primaria sulla sicurezza a lungo termine dell'esposizione prenatale e neonatale (nelle prime quattro settimane di vita) al paracetamolo⁴⁸. Patel e coll. hanno analizzato tre studi che valutavano i risultati sulla sicurezza a lungo termine tra i neonati esposti al paracetamolo, due dei quali basati su esiti neuropsichici, mentre l'altro prendeva in considerazione anche esiti avversi atopici⁴⁸. Il primo studio, che ha investigato l'associazione a livello nazionale tra il tasso di circoncisione come indice di esposizione precoce al paracetamolo e il tasso di ASD, ha trovato una forte correlazione ($r = 0,98$) tra i due dopo il 1995⁴⁹. Il secondo studio ha esaminato gli esiti neuropsichici tra i neonati che hanno ricevuto paracetamolo o ibuprofene per la chiusura del dotto arterioso pervio (DAP) a 25-30 settimane di gestazione, e non ha mostrato differenze significative nei deficit neuropsichici secondo le scale di sviluppo infantile di Bayley, l'Indice di Sviluppo Mentale o l'Indice di Sviluppo Psicofisico a 18 e 24 mesi

di età⁵⁰. Il terzo studio, che si concentrava sugli esiti neuropsichici e atopici, era uno studio osservazionale che ha confrontato il paracetamolo rispetto al *placebo* per la chiusura del DAP nei neonati di 23-31 settimane di gestazione: non c'era alcuna differenza significativa negli esiti neuropsichici o atopici tra i due gruppi a due e cinque anni di età⁵¹.

EFFICACIA NEI PRIMI 1.000 GIORNI DI VITA

Il paracetamolo è il farmaco analgesico e antipiretico più utilizzato durante la gravidanza. Sebbene l'esposizione sia minore a livello farmacocinetico a parità di dose assunta nelle donne in gravidanza rispetto alle donne non gravide e sia correlata al periodo della gravidanza (maggiore nel primo trimestre e poi sempre meno)⁵², le Linee Guida attuali ne raccomandano l'uso come prima scelta^{53,54}. È importante notare che sembra anche essere efficace e sicuro per l'analgesia *intrapartum* come infusione endovenosa⁵⁵.

Per quanto riguarda l'infanzia, una revisione sistematica di 13 studi non pubblicati e 40 pubblicati, per un totale di 3.037 bambini che avevano ricevuto una dose di paracetamolo di 10-15 mg/kg per via orale, ha mostrato che questa dose sembra essere adeguata ed efficace⁵⁶. La dose di 15 mg/kg, rispetto a quella di 10 mg/kg, sembra mantenere la temperatura corporea bassa per un periodo più lungo e sembra essere più efficace nel ridurre la temperatura corporea media (1,6 contro 1,2 °C)⁵⁶. Secondo le Linee Guida della Società Italiana di Pediatria (SIP), il paracetamolo dovrebbe essere utilizzato a una dose di 60 mg/kg al giorno, suddivisa in 4 dosi: a questa dose appare sicuro ed efficace quanto l'ibuprofene⁵⁷.

EXPERT OPINION

L'*American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) ha recentemente elaborato una dichiarazione in risposta al consenso di Bauer e coll. pubblicato su *Nature Reviews Endocrinology*, secondo cui un numero crescente di ricerche mostra che l'esposizione prenatale al paracetamolo potrebbe alterare lo sviluppo fetale e aumentare i rischi di disturbi neuropsichici, riproduttivi e urogenitali^{3,53}. L'ACOG e gli ostetrici-ginecologi degli Stati Uniti continuano a identificare il paracetamolo come uno degli unici analgesici sicuri per le donne in gravidanza. Questo documento di consenso, insieme agli studi condotti in passato, non mostra prove chiare che comprovino una relazione diretta tra l'uso prudente del paracetamolo durante qualsiasi trimestre e problemi di sviluppo fetale⁵³. In conclusione, le linee guida cliniche dell'ACOG rimangono invariate e i medici non dovrebbero cambiare la pratica clinica fino a quando non verranno condotte ricerche prospettive definitive. È importante sottolineare che i pazienti non dovrebbero essere scoraggiati dall'uso del paracetamolo, che offre numerosi benefici.

Queste indicazioni sono riprese dalle attuali raccomandazioni della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia

(SIGO), che ribadiscono come il paracetamolo, il cui uso non deve essere indiscriminato, sia attualmente considerato il farmaco di scelta per abbassare la temperatura corporea nelle donne in gravidanza, in particolare durante il terzo trimestre quando i FANS sono controindicati⁵⁴. Analogamente, la SIP specifica nelle sue raccomandazioni che il paracetamolo e l'ibuprofene sono gli unici antipiretici raccomandati in età pediatrica (Raccomandazione n. 13), che l'acido acetilsalicilico non è indicato in età pediatrica per il rischio di sindrome di Reye (Raccomandazione n. 14) e che, infine, il cortisone non dovrebbe essere utilizzato come antipiretico a causa del rapporto costo/beneficio elevato (Raccomandazione n. 15)⁵⁷.

Secondo esperti e molte Società Scientifiche, infatti, l'uso del paracetamolo durante la gravidanza e la prima infanzia rimane il farmaco di scelta per trattare la febbre e il dolore, grazie al suo profilo di sicurezza in relazione alla coagulazione e alla funzione epatica. Il paracetamolo è anche indicato in gravidanza per la gestione del dolore acuto grave (ad esempio, colica renale, principalmente in associazione con terapia antibiotica) e per stati di dolore cronico (ad esempio, emicrania). Il profilo di sicurezza del farmaco è confermato da neonatologi e pediatri, soprattutto nei primi 1.000 giorni di vita del bambino. In tale lasso di tempo si sconsiglia inoltre di passare ai FANS in caso di risposta insufficiente o insoddisfacente durante le febbri prolungate inizialmente trattate con paracetamolo. È importante ricordare che il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) consiglia l'uso di FANS nei bambini di età superiore a 3 mesi e non raccomanda l'uso di questi farmaci nel primo e nel secondo trimestre di gravidanza a meno che non sia strettamente necessario, e controindica l'uso nel terzo trimestre di gravidanza a causa del rischio di esposizione a gravi eventi avversi. A nostro parere, l'uso dei FANS dovrebbe essere evitato anche in presenza di processi infiammatori.

In conclusione, i dati recenti degli studi sull'uomo sembrano confermare l'efficacia e la sicurezza dell'uso del paracetamolo durante la gravidanza o la prima infanzia. Rimane comunque fondamentale identificare correttamente le indicazioni terapeutiche in base all'anamnesi dei pazienti e sempre sotto il controllo diretto dello specialista.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, Sun L, Anderka M; National Birth Defects Prevention Study. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. Am J Obstet Gynecol 2012;206(3):228.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.11.019.
- [2] Nezvalova-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. BJOG 2013;120(8):948–59. DOI: 10.1111/1471-0528.12192.

- [3] Bauer AZ, Swan SH, Kriebel D, et al. Paracetamol use during pregnancy - a call for precautionary action. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(12):757-66. DOI: 10.1038/s41574-021-00553-7.
- [4] Herrington JA, Guss Darwich J, Harshaw C, Brigandé AM, Leif EB, Currie PJ. Elevated ghrelin alters the behavioral effects of perinatal acetaminophen exposure in rats. *Dev Psychobiol* 2022;64(3):e22252. DOI: 10.1002/dev.22252.
- [5] Harshaw C, Warner AG. Interleukin-1 β -induced inflammation and acetaminophen during infancy: Distinct and interactive effects on social-emotional and repetitive behavior in C57BL/6J mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2022;220:173463. DOI: 10.1016/j.pbb.2022.173463.
- [6] Philippot G, Gordh T, Fredriksson A, Viberg H. Adult neurobehavioral alterations in male and female mice following developmental exposure to paracetamol (acetaminophen): characterization of a critical period. *J Appl Toxicol* 2017;37(10): 1174-81. DOI: 10.1002/jat.3473.
- [7] Suda N, Hernandez JC, Poulton J, et al. Therapeutic doses of paracetamol with co-administration of cysteine and mannitol during early development result in long term behavioral changes in laboratory rats. *PLoS One* 2020;16(6):e0253543. DOI: 10.1371/journal.pone.0253543.
- [8] Viberg H, Eriksson P, Gordh T, Fredriksson A. Paracetamol (Acetaminophen) Administration During Neonatal Brain Development Affects Cognitive Function and Alters Its Analgesic and Anxiolytic Response in Adult Male Mice. *Toxicol Sci* 2013;138(1):139-47. DOI: 10.1093/toxsci/kft329.
- [9] Blecharz-Klin K, Wawer A, Jawna-Zboińska K, et al. Early paracetamol exposure decreases brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in striatum and affects social behaviour and exploration in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2018;168:25-32. DOI: 10.1016/j.pbb.2018.03.004.
- [10] 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;177:105970. DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105970.
- [11] Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193 (3 Pt 1):771-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.02.100.
- [12] Black RA, Hill AD. Over-the-counter medications in pregnancy. *Am Fam Physician* 2003;67(12): 2517-24.
- [13] O'Sullivan J, Cairns AE, Plesca E, et al. Paracetamol use in pregnancy - neglecting context promotes misinterpretation. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18(6):385. DOI: 10.1038/s41574-022-00656-9.
- [14] Liew Z, Ritz B, Virk J, Arah OA, Olsen J. Prenatal use of acetaminophen and child in a Danish cohort study. *Epidemiology* 2016;27(6):912-8. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000540.
- [15] 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. DOI: 10.1001/jama pediatrics.2013.4914.
- [16] Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol*. 2013;42(6):1702-13. DOI: 10.1093/ije/dyt183.
- [17] Bertoldi AD, Rifas-Shiman SL, Boing AC, et al. Associations of acetaminophen use during pregnancy and the first year of life with neurodevelopment in early childhood. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2020;34(3):267-77. DOI: 10.1111/ppe.12632.
- [18] McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ. Long-term adverse effects of paracetamol - a review. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(10):2218-2230. DOI: 10.1111/bcp.13656.
- [19] Przybyła GW, Szychowski KA, Gmiński J. Paracetamol – An old drug with new mechanisms of action. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2021;48(1):3-19. DOI: 10.1111/1440-1681.13392.
- [20] Bushra R, Aslam N. An overview of clinical pharmacology of ibuprofen. *Oman Med J* 2010;25(3):155-61. DOI: 10.5001/omj.2010.49.
- [21] Jóźwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm* 2014;71(1):11-23.
- [22] Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, Mottino AD. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol Res* 2016;109:119-31. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.02.020.
- [23] Saliba SW, Marcotegui AR, Fortwängler E, et al. AM404, paracetamol metabolite, prevents prostaglandin synthesis in activated microglia by inhibiting COX activity. *J Neuroinflammation* 2017;14(1): 246. DOI: 10.1186/s12974-017-1014-3.
- [24] Woodhams SG, Sagar DR, Burston JJ, Chapman V. The role of the endocannabinoid system in pain. *Handb Exp Pharmacol* 2015;227:119-43. DOI: 10.1007/978-3-662-46450-2_7.
- [25] Bebenista MJ, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm* 2014;71(1):11-23.
- [26] Mazaleuskaya LL, Sangkuhl K, Thorn CF, FitzGerald GA, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. *Pharmacogenet Genomics* 2015;25(8):416-26. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000150.

- [27] Boutelet-Bochan H, Huang Y, Juchau MR. Expression of CYP2E1 during embryogenesis and fetogenesis in human cephalic tissues: implications for the fetal alcohol syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;238(2):443-7. DOI: 10.1006/bbrc.1997.7296.
- [28] Cook SF, Stockmann C, Samiee-Zafarghandy S, et al. Neonatal Maturation of Paracetamol (Acetaminophen) Glucuronidation, Sulfation, and Oxidation Based on a Parent-Metabolite Population Pharmacokinetic Model. *Clin Pharmacokinet* 2016;55(11):1395-411. DOI: 10.1007/s40262-016-0408-1.
- [29] Gurnot C, Martin-Subero I, Mah SM, et al. Prenatal antidepressant exposure associated with CYP2E1 DNA methylation change in neonates. *Epigenetics* 2015;10(5):361-72. DOI: 10.1080/15592294.2015.1026031.
- [30] Klein RM, Rigobello C, Vidigal CB, et al. Gestational exposure to paracetamol in rats induces neurofunctional alterations in the progeny. *Neurotoxicol Teratol* 2020;77:106838. DOI: 10.10/j.ntt.2019.106838.
- [31] Liu Y, Liu Y, Chen S, Kong Z, Guo Y, Wang H. Prenatal exposure to acetaminophen at different doses, courses and time causes testicular dysplasia in offspring mice and its mechanism. *Chemosphere* 2023;345:140496. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2023.140496.
- [32] Masarwa R, Levine H, Gorelik E, Reif S, Perlman A, Matok I. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk for Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autistic Spectrum Disorder: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Cohort Studies. *Am J Epidemiol* 2018;187(8):1817-27. DOI: 10.1093/aje/kwy086.
- [33] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk, 9th ed. 2011; Philadelphia, PA; Lippincott Williams and Wilkins.
- [34] Hoover RM, Gombert Hayes VA, Erramouspe J. Association Between Prenatal Acetaminophen Exposure and Future Risk of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Children. *Ann Pharmacother* 2015;49(12):1357-61. DOI: 10.1177/106028015606469.
- [35] Stergiakouli E, Thapar A, Davey Smith G. Association of acetaminophen use during pregnancy with behavioral problems in childhood: Evidence against confounding. *JAMA Pediatr* 2016;170(10):964-70. DOI: 10.1001/jamapediatr.2016.1775.
- [36] Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol* 2013;42(6):1702-13. DOI: 10.1093/ije/dyt183.
- [37] Liew Z, Bach CC, Asarnow RF, Ritz B, Olsen J. Paracetamol use during pregnancy and attention and executive function in offspring at age 5 years. *Int J Epidemiol* 2016;45(6):2009-17. DOI: 10.1093/ije/dyw296.
- [38] Thompson JMD, Waldie KE, Wall CR, Murphy R, Mitchell EA; ABC study group. Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years. *PLoS One* 2017;9(9):e108210. DOI: 10.1371/journal.pone.0108210.
- [39] Bauer AZ, Kriebel D, Herbert MR, Bornehag CG, Swan SH. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review. *Horm Behav* 2018;101:125-47. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2018.01.003.
- [40] Vlenterie R, Wood ME, Brandlistuen RE, Roeleveld N, van Gelder MM, Nordeng H. Neurodevelopmental problems at 18 months among children exposed to paracetamol in utero: A propensity score matched cohort study. *Int J Epidemiol* 2016;45(6):1998-2008. DOI: 10.1093/ije/dyw192.
- [41] Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J, et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: Attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol* 2016;45(6):1987-96. DOI: 10.1093/ije/dyw115.
- [42] Streissguth, AP, Barr HM, Sampson PD, Bookstein FL, Darby BL. Neurobehavioral effects of prenatal alcohol. Part I: Research strategy. *Neurotoxicol Teratol* 1989;11(5):461-76. DOI: 10.1016/0892-0362(89)90024-x.
- [43] Masarwa R, Platt RW, Filion KB. Acetaminophen use during pregnancy and the risk of attention deficit hyperactivity disorder: A causal association or bias? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2020;34(3):309-17. DOI: 10.1111/ppe.12615.
- [44] Gou X, Wang Y, Tang Y, et al. Association of maternal prenatal acetaminophen use with the risk of attention deficit/hyperactivity disorder in offspring: A metaanalysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2019;53(3):195-206. DOI: 10.1177/0004867418823276.
- [45] Alemany S, Avella-Garcia C, Liew Z, 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;36(10):993-1004. DOI: 10.1007/s10654-021-00754-4.
- [46] Ahlgqvist VH, Sjöqvist H, Dalman C, et al. Acetaminophen Use During Pregnancy and Children's Risk of Autism, ADHD, and Intellectual Disability. *JAMA* 2024;331(14):1205-14. DOI: 10.1001/jama.2024.3172.

- [47] Damkier P, Gram EB, Ceulemans M, et al. Acetaminophen in Pregnancy and Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder. *Obstet Gynecol* 2025;145(2):168-76. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005802.
- [48] Patel R, Sushko K, van den Anker J, Samiee-Zafarghandy S. Long-Term Safety of Prenatal and Neonatal Exposure to Paracetamol: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(4):2128. DOI: 10.3390/ijerph19042128.
- [49] Bauer AZ, Kriebel D. Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link. *Environ Health*. 2013 May 9;12:41. DOI: 10.1186/1476-069X-12-41.
- [50] Oncel MY, Eras Z, Uras N, Canpolat FE, Erdeve O, Oguz SS. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants Treated with Oral Paracetamol Versus Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus. *Am J Perinatol* 2017;34(12):1185-9. DOI: 10.1055/s-0037-1601564.
- [51] Juujärvi S, Saarela T, Hallman M, Aikio O. Trial of paracetamol for premature newborns: five-year follow-up. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35(25):5210-2. DOI: 10.1080/14767058.2021.1875444.
- [52] Mian P, van den Anker JN, van Calsteren K, et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Characterize Acetaminophen Pharmacokinetics and N-Acetyl-p-Benzoquinone Imine (NAPQI) Formation in Non-Pregnant and Pregnant Women. *Clin Pharmacokinet* 2020;59(1):97-110. DOI: 10.1007/s40262-019-00799-5.
- [53] Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Electronic address: pubs@smfm.org. Prenatal acetaminophen use and outcomes in children. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(3):B14-B15. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.021.
- [54] Cavaliere AF, Ieraci R, Scambia G, Guidi S, Santicchia MS, Vidiri A; SIGO. Position Paper: Nuove sfide nella prevenzione per mamma e neonato. Investire nelle vaccinazioni raccomandate in gravidanza. L'influenza. 2019.
- [55] Abd-El-Maeboud KH, Elbohity AE, Mohammed WE, Elgamel HM, Ali WA. Intravenous infusion of paracetamol for intrapartum analgesia. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40(11):2152-7. DOI: 10.1111/jog.12465.
- [56] Temple AR, Temple BR, Kuffner EK. Dosing and antipyretic efficacy of oral acetaminophen in children. *Clin Ther* 2013;35(9):1361-75.e1-45. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.06.022.
- [57] Chiappini E, Venturini E, Remaschi G, et al; gruppo di lavoro multidisciplinare per la gestione della febbre nel bambino delle Linee Guida italiane. Gestione del segno e sintomo febbre in pediatria - Aggiornamento 2016 delle Linee Guida italiane. *Pediatria preventiva & sociale* 2017; XII (3 suppl):3-118.