



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO BIOMEDICINA

CARLOS GABRIEL MOURA SANTIAGO
PAULO CAVALCANTI SAMPAIO FILHO

**O USO DO PARACETAMOL NO DESENVOLVIMENTO PRÉ-
NATAL DO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE
ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE (TDAH) E UMA POSSÍVEL
INTERVENÇÃO DIETÉTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR – BA

2023

**CARLOS GABRIEL MOURA SANTIAGO
PAULO CAVALCANTI SAMPAIO FILHO**

**O USO DO PARACETAMOL NO DESENVOLVIMENTO PRÉ-
NATAL DO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE
ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE (TDAH) E UMA POSSÍVEL
INTERVENÇÃO DIETÉTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,
como parte dos requisitos para obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Tercio Carneiro
Ramos

SALVADOR – BA

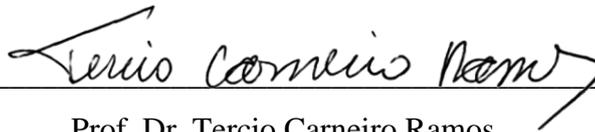
2023

**CARLOS GABRIEL MOURA SANTIAGO
PAULO CAVALCANTI SAMPAIO FILHO**

**O USO DO PARACETAMOL NO DESENVOLVIMENTO PRÉ-
NATAL DO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE
ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE (TDAH) E UMA POSSÍVEL
INTERVENÇÃO DIETÉTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

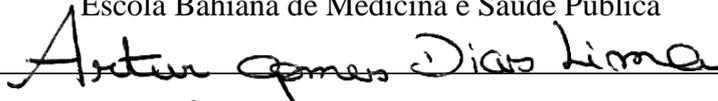
Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado à obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina e aprovada em sua forma final pelo Curso de Biomedicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Salvador – BA, 10 de novembro de 2023.



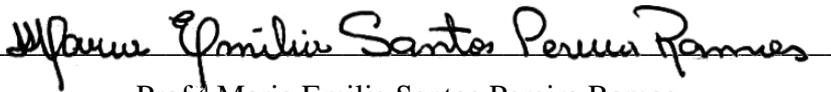
Prof. Dr. Tercio Carneiro Ramos

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública



Prof. Artur Gomes Dias Lima

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública



Prof.^a Maria Emilia Santos Pereira Ramos

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. METODOLOGIA.....	2
3. RESULTADOS	3
4. DISCUSSÃO	4
5. CONCLUSÃO.....	6
6. CONFLITO DE INTERESSE.....	6
7. SUPORTE FINANCEIRO.....	6
8. REFERÊNCIAS.....	7
9. TABELAS E FIGURAS	9
10. PROPOSTA DE SUBMISSÃO.....	13

O uso do paracetamol no desenvolvimento pré-natal do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) e uma possível intervenção dietética: uma revisão sistemática

Carlos Gabriel Moura Santiago¹

Paulo Cavalcanti Sampaio Filho¹

Tercio Carneiro Ramos²

1 – Acadêmico em Biomedicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

2 – Docente do curso de Biomedicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Paulo Cavalcanti Sampaio Filho. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, Bahia, Brasil. paulofilho20.1@bahiana.edu.br (ORCID 0009-0007-6043-773X)

Carlos Gabriel Moura Santiago. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, Bahia, Brasil. carlossantiago20.1@bahiana.edu.br (ORCID 0009-0007-5582-3636)

RESUMO | Objetivo: Avaliar por meio de uma revisão sistemática o uso do paracetamol nos períodos pré-natal e perinatal e o risco do seu uso para o desenvolvimento do transtorno de déficit de atenção (TDAH) e uma possível intervenção suplementar/dietética como uma alternativa de tratamento. **Método:** Foi realizado buscas no banco de dados do PubMed no período dos anos 2000 a 2023. Dos 50 registros encontrados, 7 entraram nos critérios de inclusão e foram colocados na revisão. Além da leitura complementar do livro ‘‘Ative seu Cérebro’’. **Resultados:** Avaliaram nos estudos que o uso do paracetamol no curto e a longo prazo afetaram de forma significativa os indivíduos testados. Ademais, verificamos também uma possível intervenção com suplementos e a dieta ‘‘few-food diet’’ como conduta de tratamento alternativo e auxiliar para crianças com TDAH. **Considerações finais:** Todos os estudos se mostraram promissores e elucidaram o risco do uso do acetaminofeno no período pré-natal e perinatal. Além da associação do paracetamol com o TDAH, estudos mostraram que a utilização de suplementos específicos e a ‘‘few-food diet’’ podem conduzir uma alternativa de tratamento para o TDAH além do tratamento feito com medicamentos como o metilfenidato. Por mais que os resultados tenham sido muito bem avaliados e estudados, é necessário ainda uma avaliação de um médico especialista do quadro de cada paciente, para conduzir de forma mais adequada o tratamento do transtorno.

Palavras-chave: TDAH, Paracetamol, Dieta, Pré-natal e Perinatal, Revisão sistemática.

ABSTRACT | Objective: *To evaluate through a systematic review, the use of paracetamol in the prenatal and perinatal periods and the risk of its use for the development of attention deficit disorder (ADHD) and a possible supplementary/dietary intervention as a treatment alternative.*

Method: *A search was carried out in the PubMed database from 2000 to 2023. Of the 50 records found, 7 met the inclusion criteria and were placed in the review. In addition to additional reading of the book ‘Ative seu cérebro’.*

Results: *The studies found that the use of paracetamol in the short and long term significantly affected the individuals tested. Furthermore, we also verified a possible intervention with supplements and the ‘few-food diet’ as an alternative and auxiliary treatment approach for children with ADHD.*

Final considerations: *All the studies were promising and elucidated the risk of using acetaminophen in the prenatal and perinatal periods. In addition to the association between paracetamol and ADHD, studies have shown that the use of specific supplements and the "few-food diet" can provide an alternative treatment for ADHD, in addition to treatment with drugs such as methylphenidate. Even though the results have been very well evaluated and studied, an assessment by a specialist doctor of each patient's condition is still necessary to more appropriately treat the disorder.*

Keywords: *ADHD, Paracetamol, Diet, Prenatal and Perinatal, Systematic review.*

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um distúrbio neurocomportamental amplamente estudado, devido ao seu impacto significativo na vida de crianças e suas famílias. Este público, é identificado por apresentar dificuldade em prestar atenção, controlar o comportamento impulsivo e pela hiperatividade, sendo um dos distúrbios de neurodesenvolvimento mais comuns na infância.

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o TDAH acomete cerca de 5% das crianças em todo o mundo. Em 1902, essas condições foram observadas em crianças, sendo publicadas em uma revista científica sobre medicina chamada The Lancet.

Desde então, o diagnóstico de TDAH é estudado, e até o momento presente não é possível definir completamente os mecanismos etiológicos como fatores genéticos e epigenéticos que causam o transtorno.⁴ Os fatores genéticos se referem à herança genética, envolvendo genes presentes no DNA que podem aumentar ou diminuir a probabilidade de se obter uma doença, já os fatores epigenéticos são como “interruptores” que podem ligar ou desligar genes, podendo ser ativados por fatores ambientais, estilo de vida e experiências ao longo da vida, portanto, são os fatores epigenéticos que influenciam a manifestação da predisposição genética.⁵

Com isso, os estudos presentes nessa revisão avaliaram o uso do paracetamol como fator que interfere na epigenética dos indivíduos que desenvolveram TDAH. As informações do fator de risco sob o uso nos períodos pré e perinatal podem proporcionar lucidez sob a interferência do medicamento através dos resultados apresentados. Os métodos de avaliação utilizados que, posteriormente, serão apresentados exploram a influência epigenética causada sob efeito do uso do paracetamol na perspectiva de curto e a longo prazo.⁹⁻¹²

Com a mesma perspectiva de que o paracetamol pode alterar a epigenética, foi evidenciado nos estudos abordados que intervenções suplementares e dietéticas podem auxiliar no tratamento de forma eficaz. Os estudos sobre a utilização de suplementos e alimentos específicos mostraram um comparativo do antes e depois de testes elaborados para testar a capacidade dos indivíduos que foram submetidos ao tratamento e mostraram uma melhora significativa em ambos os testes apresentados.^{7-8,13}

O objetivo deste estudo foi avaliar por meio de uma revisão sistemática o uso do paracetamol nos períodos pré-natal e perinatal e o risco do seu uso para o desenvolvimento do transtorno de déficit de atenção (TDAH) e uma possível intervenção suplementar/dietética como uma alternativa de tratamento.

2. METODOLOGIA

A busca eletrônica nos trouxe 50 resultados. Dos 50 artigos, 25 foram relevantes para leitura completa. Depois da avaliação dos critérios de inclusão e exclusão foram descartados 18 artigos e utilizados na íntegra 7 artigos. O estudo também incluiu inicialmente a análise do livro “Ative seu cérebro”, totalizando 8 estudos que foram incluídos no artigo (Figura 1).

Este estudo apresenta uma revisão sistemática conduzida com o propósito de identificar estudos que investigaram os fatores de riscos associados ao uso de paracetamol nos períodos pré-natal e perinatal relacionados ao Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) além da conduta dietética como alternativa de tratamento.

A estratégia de busca virtual foi realizada na base de dados PubMed, de artigos originais no período do ano 2000 a 2023. Inicialmente, foram selecionadas palavras-chave para abordar o tópico do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). As palavras-chave selecionadas foram combinadas usando os operadores booleanos "AND" e "OR" para criar as seguintes estratégias de busca: “((ADHD[Title/Abstract])) AND (TOXINS[Title/Abstract]); (ADHD[Title/Abstract]) AND (paracetamol[Title/Abstract]) e ((ADHD[Title/Abstract]) AND (DIET)) AND (MRI).

A seleção dos estudos foi executada por dois autores (CGMS e PCSF) que consultaram a base de dados “PubMed” no ano de 2023, nos idiomas português, inglês e espanhol. **Os critérios de elegibilidade** para esta revisão foram artigos que apresentassem as seguintes características: (I) artigos experimentais, (II) artigos que abordaram fatores de risco associado ao uso do paracetamol no período pré-natal, perinatal e os efeitos a longo prazo (III) artigos que relacionam a função cerebral e os benefícios da dieta para melhora do quadro do transtorno de déficit de atenção. Após a busca inicial, os artigos foram selecionados com base na leitura do título e resumo, conforme indicado, para a condução da revisão sistemática. **Os critérios de**

inclusão foram: (I) estudos originais, incluindo ensaios clínicos, estudos de coorte e pesquisas transversais, que abordaram fatores de risco pelo uso de paracetamol e intervenções dietéticas para melhora do quadro de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em crianças durante os períodos pré-natal e perinatal; (II) foram incorporadas análises relacionadas ao desenvolvimento neurológico e à função cerebral; (III) a seleção priorizou artigos e textos de acesso gratuito e com disponibilidade do texto completo para garantir a abrangência e acessibilidade necessárias para a análise e compreensão dessas informações. **Os critérios de exclusão** foram: (I) estudos que não se enquadram nos tipos de pesquisa originais especificados, tais como ensaios clínicos, estudos de coorte e estudos transversais; (II) estudos que não estavam diretamente relacionados ao Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH); (III) estudos que não abordavam fatores de risco, dietas ou exposições relevantes; (IV) foram excluídos estudos em que a população-alvo eram animais, uma vez que estamos interessados em pesquisas relacionadas especificamente a seres humanos. Foram coletados artigos sobre: (I) fatores de riscos associados ao uso do paracetamol nos períodos pré-natais e perinatais em que o estudo analisou; (II) características do estudo (tipo de estudo, número amostral, população, faixa etária); (III) achados relevantes relacionados à associação com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH).

3. RESULTADOS

Os estudos estão compilados no quadro descritivo (Quadro 1) com informações sobre faixa etária, número de participantes e o tipo de estudo de cada artigo. As informações referentes ao conteúdo estão mostradas nos (Quadro 2) e (Quadro 3) para uma análise mais detalhada das descobertas. A partir da participação do público-alvo (recém-nascido até a faixa etária dos 15 anos) foi possível avaliar os dois fatores epigenéticos principais avaliados no estudo: a utilização do paracetamol no período pré e perinatal e suas implicações no desenvolvimento do transtorno de déficit de atenção (TDAH) e a intervenção dietética a partir do consumo de suplementos específicos e a dieta “few-food diet” para uma conduta de melhora no quadro do TDAH.

Associação do uso do paracetamol no período pré e perinatal e o TDAH

Dos estudos incluídos na revisão sobre o uso do paracetamol com o TDAH todos verificaram uma associação relevante do fator de risco epigenético a utilização do medicamento paracetamol no período pré e perinatal.⁹⁻¹²

Intervenção de tratamento utilizando suplementos e dieta específica

As evidências apresentadas mostram que determinados suplementos dietéticos como vitaminas, minerais, fito nutrientes, aminoácidos, ácidos graxos essenciais, fosfolipídios e probióticos, podem oferecer benefícios moderados no tratamento do TDAH.⁸ Também foi mostrado que o padrão de dieta chamada “few-food diet” em crianças com TDAH apresentou uma redução significativa nos sintomas do TDAH.¹³ Relatado pelos próprios pais das crianças, a melhora comportamental foi de cerca de 72% a 98% enquanto seguiam com a FFD à longo prazo.¹³

Relação do IMC elevado em pacientes com TDAH e a importância da intervenção dietética

Em relação ao artigo que aborda a conexão entre a hemoglobina glicada e o índice de massa corporal elevado, constatou-se que o IMC é maior em pacientes que possuem o TDAH, independentemente de gênero ou idade.⁷ Com isso, a importância da adoção de alternativas dietéticas como os suplementos e a dieta de poucos alimentos já descritos.^{8,13} Tais abordagens são essenciais para manter a homeostase do organismo de crianças com o transtorno.

4. DISCUSSÃO

Apesar do número limitado de artigos experimentais escolhidos nesta revisão, é importante ressaltar que esses estudos adotaram metodologias de boa qualidade e complexidade. Embora em pequeno número, o padrão das pesquisas é um fator que aumenta a confiabilidade dos resultados, pois métodos rigorosos ajudam a minimizar possíveis vieses e aprimoram a precisão das conclusões.

Os resultados desta revisão sistemática têm implicações significativas para grupos-chave diversos, incluindo gestantes, indivíduos com TDAH e profissionais da saúde. Para gestantes, a evidência de que intervenções dietéticas e de suplementação podem ter um impacto na epigenética relacionada ao TDAH é de extrema importância. Isso destaca a relevância de orientações nutricionais adequadas durante a gravidez, uma vez que pode influenciar o desenvolvimento do feto e possivelmente reduzir a gravidade do TDAH em crianças. Para indivíduos com TDAH, os achados sugerem que medidas que envolvem nutracêuticos e alimentos específicos podem oferecer melhorias significativas na capacidade e nos sintomas. Isso fornece esperança e opções adicionais para aqueles que buscam melhorar sua qualidade de vida e funcionamento diário. Por fim, para os profissionais da saúde, essas descobertas ressaltam a importância de considerar estratégias dietéticas e de suplementação no tratamento do TDAH, em complemento à abordagem medicamentosa frequentemente adotada. Embora o uso de medicamentos para o tratamento do TDAH tenha se mostrado eficaz em muitos casos, a tendência de muitos médicos em prescrever medicamentos como a primeira linha de tratamento merece uma reflexão crítica. O tratamento farmacológico, com o metilfenidato, pode apresentar efeitos colaterais e preocupações com o potencial de dependência em alguns casos. Portanto, as evidências desta revisão sistemática fornecem uma oportunidade para os profissionais de saúde considerarem abordagens alternativas, que podem ser igualmente eficazes e, devido à sua natureza, menos invasiva e potencialmente mais segura.

Dentre os estudos selecionados, existiram algumas limitações como a incapacidade de ajuste sobre a gravidade de cada condição indicativa do uso de paracetamol. Estudos onde o diagnóstico de TDAH não foi validado em uma clínica de investigação, mas sempre baseados em algum critério de avaliação específico ou por especialistas em saúde. Outro índice de viés no artigo a ser observado pode abranger a limitação sobre a heterogeneidade de metodologias utilizadas nos estudos indicados, tornando mais difícil a análise, combinação e discussão dos resultados. Também a nível de revisão, é importante alegar que o paracetamol foi diretamente associado como fator de risco para o desenvolvimento do TDAH, sendo estatisticamente comprovado pelos resultados encontrados⁹⁻¹², porém não é possível considerar como um fator causal, além de não ser viável estabelecer com certeza o mecanismo pelo qual ocorre essa interação de associação epigenética.

5. CONCLUSÃO

Conclui-se que intervenções suplementares e dietéticas podem ser eficazes no tratamento do TDAH. Estudos demonstraram melhorias significativas na capacidade dos indivíduos submetidos a tratamentos que envolvem suplementos e alimentos específicos, com uma comparação positiva entre os resultados antes e depois do tratamento.^{7-8,13}

Os levantamentos sugerem que o paracetamol pode ter um impacto na epigenética relacionada ao TDAH.⁹⁻¹² Em última análise, esta revisão sistemática oferece uma base sólida para futuras pesquisas e políticas de saúde relacionadas ao TDAH, destacando a necessidade contínua de investigar e compreender os complexos mecanismos subjacentes a esse transtorno.

6. CONFLITO DE INTERESSE

Não houve conflito de interesse.

7. SUPORTE FINANCEIRO

Não houve recursos financeiros para a realização da pesquisa.

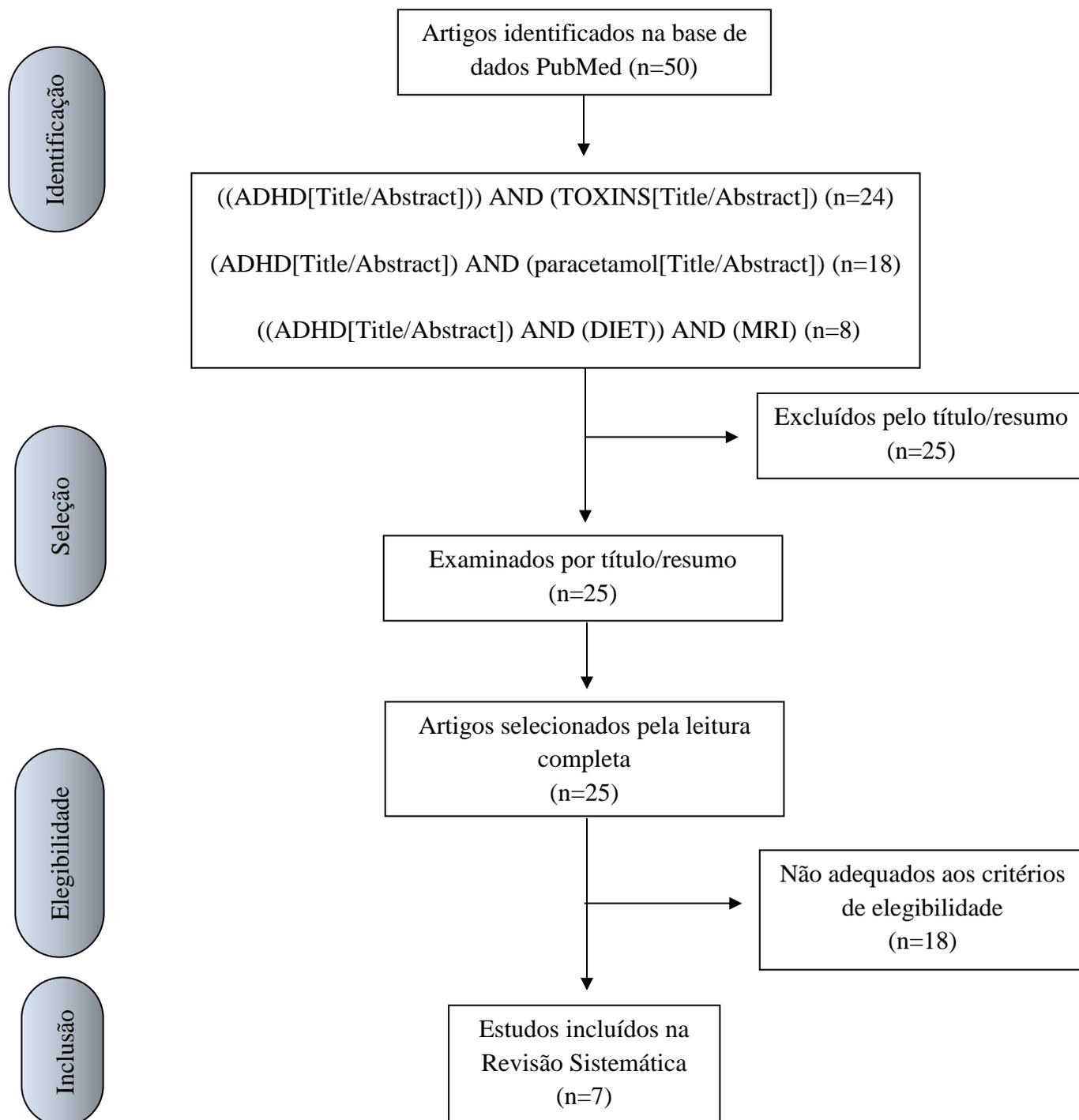
8. REFERÊNCIAS

- (1) Attention Deficit Hyperactivity Disorder [Internet]. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Available from: [https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/attention-deficit-hyperactivity-disorder#:~:text=Attention%20deficit%20hyperactivity%20disorder%20\(ADHD](https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/attention-deficit-hyperactivity-disorder#:~:text=Attention%20deficit%20hyperactivity%20disorder%20(ADHD)
- (2) Wolmark M. 34 ADHD Statistics: How Many People Have ADHD? [Internet]. www.goldenstepsaba.com. 2023 [cited 2023 Oct 27]. Available from: <https://www.goldenstepsaba.com/resources/adhd-statistics#:~:text=According%20to%20the%20World%20Health>
- (3) Caliman LV. Notas sobre a história oficial do transtorno do déficit de atenção/hiperatividade TDAH. Psicologia: ciência e profissão [Internet]. 2010 Mar 1;30(1):46–61. Available from: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-98932010000100005#:~:text=A%20hist%C3%B3ria%20oficial%20do%20TDAH
- (4) Freitas-Silva LR, Ortega FJG. A epigenética como nova hipótese etiológica no campo psiquiátrico contemporâneo. Physis: Revista de Saúde Coletiva [Internet]. 2014 Sep;24(3):765–86. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/physis/v24n3/0103-7331-physis-24-03-00765.pdf>
- (5) Dra. Caroline Leaf. Ative Seu Cérebro. 1st ed. Chara ed. Brasília; 2018.
- (6) Paes SSM. A multifatoriedade do TDAH: domínios cognitivos e sua relação com genes candidatos. acervodigitalufprbr [Internet]. 2014 [cited 2023 Oct 28]; Available from: <https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/46929>
- (7) Lindblad F, Eickhoff M, Forslund AH, Isaksson J, Gustafsson J. Fasting blood glucose and HbA1c in children with ADHD. Psychiatry Research. 2015 Apr;226(2-3):515–6.
- (8) Harding KL, Judah RD, Gant C. Outcome-based comparison of Ritalin versus food-supplement treated children with AD/HD. Alternative Medicine Review: A Journal of Clinical Therapeutic [Internet]. 2003 Aug 1;8(3):319–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12946241/>
- (9) Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, Knudsen GP, Magnus P, Susser E, et al. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. Pediatrics [Internet]. 2017 Oct 30 [cited 2019 Nov 19];140(5):e20163840. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/140/5/e20163840/tab-figures-data>
- (10) Thompson JMD, Waldie KE, Wall CR, Murphy R, Mitchell EA. Associations between Acetaminophen Use during Pregnancy and ADHD Symptoms Measured at Ages 7 and 11 Years. Hashimoto K, editor. PLoS ONE [Internet]. 2014 Sep 24;9(9):e108210. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0108210>

- (11) Anand NS, Raghavan R, Wang G, Hong X, Azuine RE, Pearson C, et al. Perinatal Acetaminophen Exposure and Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Exploring the Role of Umbilical Cord Plasma Metabolites in Oxidative Stress Pathways. *Brain Sciences* [Internet]. 2021 Sep 30 [cited 2023 Oct 28];11(10):1302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34679367/>
- (12) Gervin K, Nordeng H, Ystrom E, Reichborn-Kjennerud T, Lyle R. Long-term prenatal exposure to paracetamol is associated with DNA methylation differences in children diagnosed with ADHD. *Clinical Epigenetics*. 2017 Aug 2;9(1).
- (13) Hontelez S, Stobernack T, Pelsser LM, van Baarlen P, Frankena K, Groefsema MM, et al. Correlation between brain function and ADHD symptom changes in children with ADHD following a few-foods diet: an open-label intervention trial. *Scientific Reports*. 2021 Nov 12;11(1).

9. TABELAS E FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.



(Quadro 1) Descrição de faixa etária, número de participantes e tipo de estudo envolvendo uso de paracetamol e fatores dietéticos no TDAH.

Autor	Faixa etária	Nº participantes	Tipo de Estudo
Lindblad F et al. ⁷	10 a 15 anos	10	Estudo transversal
Harding KL et al. ⁸	7 e 12 anos	20	Ensaio clínico
Ystrom E et al. ⁹	3 meses (gestação) a 15 anos	2.246	Estudo de coorte
Thompson JM et al. ¹⁰	7 e 11 anos	871	Estudo de coorte
Anand NS et al. ¹¹	Idade media: 9,3 anos	248	Estudo de coorte
Gervin K et al. ¹²	9 meses (gestação)	114	Estudo de coorte
Hontelez S et al. ¹³	8 e 10 anos	79	Ensaio clínico

(Quadro 2) Descrição dos artigos sobre o paracetamol, com os principais resultados.

Estudo	Fator de risco ou terapêutico	Principais resultados
Anand NS et al., 2021 ¹¹	Estresse oxidativo por paracetamol como fator de risco (TDAH)	<p>Amostra final: 568 participantes.</p> <p>Idade média das crianças: 9,3 anos.</p> <p>248 (43,7%) com TDAH.</p> <p>320 (56,3%) desenvolvimento neurotípico.</p> <p>Correlações positivas com paracetamol não metabolizado no cordão umbilical:</p> <p>Metionina (R = 0,33, p < 0,001).</p> <p>Serina (R = 0,30, p < 0,001).</p> <p>Glicina (R = 0,34, p < 0,001).</p> <p>Glutamato (R = 0,16, p < 0,001).</p> <p>Crianças com níveis de paracetamol no cordão umbilical acima do percentil 50 apresentaram maior risco de TDAH com aumentos nos níveis de 8-hidroxi-desoxiguanosina no cordão umbilical.</p> <p>Metionina e glicina mediaram parcialmente a associação entre paracetamol no cordão acima do percentil 50 e TDAH.</p>
Gervin K et al., 2017 ¹²	Diferenças na metilação do DNA por paracetamol como fator de risco (TDAH)	<p>Diferenças na metilação do DNA em 6.211 CpGs associadas à exposição pré-natal ao paracetamol por mais de 20 dias em crianças com TDAH em comparação aos controles.</p> <p>Diferenças na metilação em comparação com crianças com TDAH expostas ao paracetamol por menos de 20 dias em 2.089 CpGs.</p> <p>Diferenças na metilação em comparação com crianças não expostas ao paracetamol em 193 CpGs.</p>
Ystrom E et al., 2017 ⁹	Paracetamol materno e paterno como fator de risco (TDAH)	<p>Após ajuste para uso materno de paracetamol antes da gravidez:</p> <p>Paracetamol em 1 trimestre (HR = 1,07; IC 95% 0,96-1,19).</p> <p>Paracetamol 2 trimestres (HR = 1,22; IC 95% 1,07-1,38).</p> <p>Associação entre uso materno pré-natal de paracetamol em 3 trimestres (HR = 1,27; IC 95% 0,99-1,63).</p> <p>HR por mais de 29 dias de uso materno de paracetamol foi de 2,20 (IC 95% 1,50-3,24).</p> <p>Uso por menos de 8 dias associado negativamente ao TDAH (HR = 0,90; IC 95% 0,81-1,00).</p> <p>Uso de paracetamol por 22 a 28 dias para febre e infecções associado ao TDAH (HR = 6,15; IC 95% 1,71-22,05).</p> <p>Uso paterno e materno de paracetamol similarmente associado ao TDAH.</p>
Thompson JM et al., 2014 ¹⁰	Paracetamol materno como fator de risco (TDAH)	<p>Relações do uso de medicamentos durante a gravidez:</p> <p>Paracetamol (49,8%) (+).</p> <p>Antiinflamatórios (1,3%) (-).</p> <p>Aspirina (5,3%) (-).</p> <p>Antiácidos (17,4%) (-).</p> <p>Antibióticos (23,5%) (-).</p> <p>Pontuações totais de Dificuldades Totais do SDQ aos 7 e 11 anos de idade:</p> <p>Significativamente mais altas se o paracetamol foi usado durante a gravidez (+).</p> <p>Não houve diferenças significativas associadas a qualquer um dos outros medicamentos (-).</p> <p>Análise da relação com o ponto de corte categórico para definição de escores limítrofes/anormais:</p> <p>Odds ratios mais fortes no nível univariável em 7 anos (OR = 2,1 IC 95% = (0,0, 5,0)) (+).</p> <p>Odds ratios menores com o SDQ pai em 11 anos (OR = 1,2 IC 95% = (0,6; 2,5)) (+).</p> <p>Odds ratios menores com o SDQ infantil aos 11 anos (OR = 1,0 IC 95% = (0,6; 1,6)) (+).</p>

(Quadro 3) Descrição dos artigos sobre dieta, com os principais resultados.

Estudo	Fator de risco ou terapêutico	Principais resultados
Lindblad F et al., 2015 ⁷	Glicose elevada associada como fator de risco para o IMC alto em pacientes com (TDAH)	Glicemia de jejum: Sem diferenças significativas entre os grupos. HbA1c: Valores maiores no grupo TDAH. IMC-SDS: Maior no grupo TDAH, mas não previu HbA1c. Resultados sugerem associação entre TDAH e alteração na homeostase da glicose no sangue.
Harding KL et al., 2003 ⁸	Metilfenidato e dieta como fatores terapêuticos (TDAH)	Ganhos significativos ($p < 0,01$) em Quociente de Controle de Resposta e Quociente de Controle de Atenção do IVA/CPT ($p < 0,001$) em ambos os grupos. Melhorias igualmente significativas nos quatro subquocientes do IVA/CPT: Quociente de Controle de Resposta Auditiva ($p < 0,001$). Quociente de Controle de Resposta Visual ($p < 0,05$). Quociente de Atenção Auditiva ($p < 0,001$). Quociente de Atenção Visual ($p < 0,001$).
Hontelez S et al., 2021 ¹³	Dieta de poucos alimentos como fator terapêutico (TDAH)	Dieta de Poucos Alimentos (FFD) diminuiu substancialmente os sintomas de TDAH em 60% das crianças. 79 meninos com TDAH, idades entre 8 e 10 anos, participaram do estudo. Cinquenta (63%) participantes responderam à dieta, mostrando uma diminuição dos sintomas de TDAH de pelo menos 40%. Cinquenta e três crianças tiveram exames de ressonância magnética funcional (fMRI) de qualidade suficiente para análise. Análises de regiões de interesse não mostraram associação entre a ativação cerebral e a alteração dos sintomas de TDAH na tarefa de sinal de parada. Análises cerebrais completas revelaram uma correlação entre a diminuição dos sintomas de TDAH e o aumento da ativação do precuneus (p FWE (cluster) = 0,015 para ensaios StopSuccess > Go e p FWE (cluster) < 0,001 para ensaios StopSuccess > StopFail).

Legenda de Termos e Abreviações Utilizados nos Estudos Analisados

Harding KL et al., 2003⁸

IVA/CPT: Teste de Atenção Combinada Visual e Auditiva de Desempenho.

Thompson JM et al., 2014¹⁰

SDQ: Questionário de Forças e Dificuldades. Instrumento de avaliação utilizado para medir o comportamento emocional e social de crianças e adolescentes.

Gervin K et al., 2017¹²

CpGs: Sítios de citosina ligados a guanina no DNA. Locais de metilação relacionados à exposição pré-natal ao paracetamol.

Hontelez S et al., 2021¹³

FWE (cluster): Valor p corrigido para a Família de Hipóteses (Family-Wise Error) para clusters em análises estatísticas.

Go: Estímulos em que os participantes devem responder adequadamente.

StopSuccess: Tentativa bem-sucedida na tarefa de inibição.

StopFail: Tentativa malsucedida na tarefa de inibição.

10. PROPOSTA DE SUBMISSÃO

Todas as submissões devem atender aos seguintes requisitos.

- **Formatação:** Utilize fonte tamanho 12pt, com 1,5 de espaçamento entre linhas, em coluna única, tamanho A4. Evite citações diretas e notas de rodapé sempre que possível e empregue o sistema métrico.
- **Tabelas, figuras, quadros, gráficos, bancos de dados etc:** Questionários, entrevistas, tabelas, figuras, gráficos, quadros e bancos de dados devem ser enviados como arquivos suplementares, devidamente identificados. Tabelas, figuras, quadros e gráficos também devem constar no manuscrito nos seus devidos lugares.
- **Extensões de arquivos:** Arquivos de textos devem ser enviados com extensão **.doc**. Tabelas devem ser enviadas com extensão **.xls** ou **.doc**. Os bancos de dados devem ser enviados com extensão **.xls**. Arquivos de imagem, como figuras e gráficos devem ser enviados com extensão **.jpg**, **.png** ou **.tiff** e 300dpi de resolução. Nenhum arquivo deve exceder 4Mb.
- **Título, resumo e descritores:** O manuscrito deve conter título, resumo e descritores em português e inglês. Adicionalmente, o sistema solicitará a inclusão do título, resumo e descritores durante a submissão. Esses dados devem ser inseridos conforme solicitado para que o artigo possa ser encaminhado para avaliação. O título deve ser objetivo e conter de 5 a 15 palavras. Os descritores, no mínimo 3 e no máximo 5, devem ser selecionadas no [Medical Subject Headings](#) (MeSH) ou na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Os resumos devem ser estruturados e conter no máximo 200 palavras, contendo as seções: Objetivos, Métodos e Materiais, Resultados e Conclusão/Considerações Finais.

- **Autoria:** Cada manuscrito poderá ter até seis (06) autores, exceto em caso de estudos multicêntricos, que poderão ter mais autores. Os seguintes dados referentes a autoria são obrigatórios e devem ser informados nos campos adequados do formulário de submissão: a) nome de todos autores por extenso e sem abreviaturas, b) [ORCID](#),

c) afiliação profissional principal, d) cidade, estado, país e) e e-mail. Exemplo: *Maria da Silva. Universidade Federal do Acre. Rio Branco, Acre, Brasil. mariadasilva@bahiana.edu.br (ORCID XXXX-0000-XX00-X1X5)*. O sistema enviará mensagens automáticas a cada autor com link para autenticação do ORCID de cada um, etapa que é obrigatória para todos os autores para que o artigo seja liberado para avaliação de editores e pareceristas. As contribuições individuais de cada autor devem ser listadas em um documento separado, que deve ser incluído no sistema como arquivo suplementar conforme modelo: *Silva LD participou da concepção da pergunta de pesquisa, delineamento metodológico, busca e análise estatística dos dados da pesquisa, interpretação dos resultados, redação do artigo científico. Silva J participou da coleta e interpretação dos dados. Silva ER participou da concepção da pergunta de pesquisa, delineamento metodológico, análise estatística dos dados da pesquisa, interpretação dos resultados do artigo científico. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final e estão de acordo com sua publicação.* Seguimos os critérios de autoria do ICMJE. Clique no [link](#), caso precise, para entender o que constitui ou não a autoria de um texto científico.

- **Integração com redes sociais:** Cada autor pode fornecer no máximo um perfil de rede social, que será publicado junto com suas informações de autoria em caso de submissão aceita. Esse é um recurso opcional e não é uma condição obrigatória para avaliação de texto submetido à revista. O perfil de rede social fornecido deve ser usado apenas para disseminação e debate científicos.
- **Conflitos de interesses:** Os autores devem informar qualquer conflito de interesse real ou potencial, incluindo quaisquer relações financeiras, pessoais ou outras que possam influenciar inadequadamente ou parecer influenciar seu trabalho no campo "Comentários para o editor".
- **Fontes de financiamento:** Todo e qualquer financiamento recebido pelos autores para realização da pesquisa incluindo bolsas, subsídios, cortesias e honorários devem ser informadas no campo "Comentários para o editor".
- **Referências:** As referências bibliográficas devem ser formatadas no [Estilo Vancouver](#). Artigos originais podem empregar até 25 referências e revisões de literatura até 50. Quando uma referência possuir um Digital Object Identifier (doi®) associado a ela, o doi® deve ser informado na referência.

- **Ética em Pesquisa:** Todo trabalho de pesquisa que envolva estudo com vertebrados deverá citar o protocolo de pesquisa aprovado pela comissão de ética da instituição onde o trabalho foi desenvolvido. Em caso de pesquisas envolvendo seres humanos e relatos de casos clínicos, o número de cadastro na base de dados da [Plataforma Brasil](#) deve ser informado no manuscrito. É proibida a identificação de participantes, assim como o uso de suas iniciais, nome e número de registro. O número de autorização do comitê de ética em pesquisa (CAAE) e, quando aplicável, a autorização de uso de imagem e voz para fins científicos assinada pelo participante permitindo que seus dados sejam tornados públicos anonimamente para fins de pesquisa científica devem ser fornecidos pelos autores. Todos os ensaios clínicos devem ser registrados nas plataformas [WHO International Clinical Trials Registry Platform \(ICTRP\)](#), [ClinicalTrials.gov](#) ou [Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos \(ReBEC\)](#) antes do ensaio clínico ter início. O número de registro do ensaio clínico deve constar no manuscrito e ao final do resumo e do abstract. Mais informações sobre registro de ensaios clínicos e publicação [aqui](#).
- **Reprodução de conteúdo protegido por direitos autorais:** Na primeira citação de marcas comerciais deve-se escrever o nome do fabricante e o país de fabricação entre parênteses. Ao reproduzir material protegido por direitos autorais, os autores devem enviar como arquivo suplementar a autorização dos detentores dos direitos autorais, inclusive para reprodução de figuras, gráficos, tabelas e demais elementos gráficos.
- **Republicação:** Este periódico publica exclusivamente conteúdo inédito, exceto quando se aplicam as [condições](#) previstas pelo Comitê Internacional de Editores de Periódicos da Área Médica (ICMJE, em inglês). Neste caso, os autores devem enviar como arquivo suplementar a autorização da casa publicadora detentora dos direitos autorais da primeira publicação. A primeira publicação deve ser citada em nota de rodapé também.

A submissão prévia de artigos em servidores de pré-prints é encorajada e não constitui violação desta norma.

Integridade de relato: Quando disponível para o tipo de relato submetido, o respectivo [checklist EQUATOR](#) preenchido, informando em qual página do manuscrito consta cada item obrigatório por desenho de estudo, deve ser enviado como arquivo suplementar no momento da submissão.

Atualizadas em 29 de agosto de 2023.