

PARACETAMOL E ASMA EM IDADE PEDIÁTRICA

Ana Daniela Lousada Pereira

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

analousada@live.com.pt

Rua do Agro, nº321 R/C esquerdo, 4405-720 V.N.Gaia

Índice

1. Resumo/ Palavras-chave/ <i>Abstract/ Keywords</i>	3
2. Introdução	5
3. Materiais e Métodos.....	7
4. A “epidemia” da asma	8
5. O Paracetamol.....	10
6. Análise Ecológica	12
7. Exposição pré-natal e nos primeiros anos de vida ao paracetamol.....	13
7.1. Inglaterra - <i>The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)</i>	13
7.2. Singapura – <i>The Children’s Asthma and Allergy Network</i>	15
7.3. Dinamarca - <i>The Danish National Birth Cohort</i>	15
7.4. EUA - <i>The Peer Education in Pregnancy Study</i>	17
7.5. Múrcia.....	18
7.6. Yale.....	18
7.7. Nova Iorque - <i>Columbia Center for Children’s Environmental Health Study</i>	19
7.8. Oslo - <i>Environment and Childhood Asthma</i>	21
7.9. Dinamarca.....	22
7.10. Conclusões	23
8. Exposição ao paracetamol em idade pediátrica – Estudos em vários países	27
8.1. Boston - <i>The Boston University Fever Study</i>	27
8.2. Wellington (Nova Zelândia).....	28
8.3. Irão.....	29
8.4. Macedónia	30
8.5. México.....	31
8.6. ISAAC Fase III.....	31
8.7. Dinamarca - <i>The Danish Twin Registry</i>	33
8.8. Austrália - <i>The Melbourne Atopy Cohort Study(MACS)</i>	34
8.9. Nova Zelândia - <i>The New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study (NZA²CS)</i>	35
8.10. Itália – SIDRIA -2.....	36
8.11. Conclusões	38
9. Potenciais fontes de enviesamento e confundimento.....	42
• “Viés de lembrança”.....	42
• “Confundimento pela indicação”	42
• Confundimento por “causalidade inversa”	43
• Confundimento pelo uso de antibióticos	43

10.	De que forma poderá o paracetamol causar asma?	45
•	Glutathione	45
•	Favorecimento de uma resposta Th2 relacionado com a ciclooxigenase-2	47
•	Resposta imune mediada por IgE.....	48
•	Supressão da febre.....	48
•	Exposição intra-uterina	48
11.	Alternativas ao Paracetamol como analgésico/antipirético.....	50
12.	Conclusão	53
13.	Agradecimentos.....	55
14.	Bibliografia.....	56

1. Resumo

Desde a segunda metade do século XX que se tem registado um aumento da prevalência de asma, o qual pode ser provocado pela interacção de um conjunto de factores modificados pela susceptibilidade genética.

O aumento da prevalência de asma na idade pediátrica, particularmente a partir de 1980, coincidiu com o declínio da utilização de aspirina, devido à sua associação à Síndrome de Reye, e com a ascensão da utilização do paracetamol. Foi já na década de 2000, com o surgimento de várias evidências epidemiológicas, que foi levantada a questão da associação do uso de paracetamol com o aumento da frequência e da gravidade da asma.

Esta revisão da literatura teve como objectivo analisar as evidências que sustentam e que se opõem à associação entre paracetamol e asma em idade pediátrica. A metodologia consistiu na revisão de artigos científicos publicados na MedLine/ PubMed, preferencialmente em língua inglesa, desde o ano 2000 e outros relevantes.

Nesta revisão são apresentados estudos realizados em vários países em idade pediátrica, grávidas e outros adultos. A sua maioria encontrou uma associação entre o uso de paracetamol e o risco de asma e / ou o aumento da sua gravidade. Factores de confusão e introdução de viés são também tidos em conta nesta análise.

Relativamente aos mecanismos fisiopatológicos subjacentes, a teoria mais consistente relaciona o paracetamol com uma depleção de glutathione nos pulmões, levando a *stress* oxidativo e inflamação. Para o esclarecimento da associação e elaboração de recomendações é necessária a realização de estudos controlados e randomizados. O ibuprofeno é uma alternativa ao paracetamol e, como tal, mais estudos poderão ser necessários para avaliar a sua segurança.

Palavras-chave: Paracetamol, asma, pieira, rinite, eczema, glutathione, ibuprofeno, aspirina

Abstract

Since the second half of the twentieth century there has been an increase in the prevalence of asthma that may be caused by the interaction of a group of factors modified by genetic susceptibility.

The increase in the prevalence of asthma in pediatric age, particularly after 1980, coincided with the decline in the use of aspirin due to its association with Reye's syndrome and with the rise of acetaminophen. It was not until the 2000s, with the emergence of several epidemiological evidence, that the association between the use of acetaminophen and the increase in frequency and severity of asthma was raised.

This literature review aimed to analyze the evidence supporting and opposing the association between acetaminophen and asthma in the pediatric population. The adopted methodology consisted of a review of scientific articles published in MedLine / PubMed, mostly in English, since 2000 and other relevant articles.

The literature review presents studies conducted in several countries in children, pregnant women and other adults. Most literature found an association between the use of acetaminophen and the risk of asthma development and/or increased asthma severity. Confounding factors and bias are also taken into account in this review.

With regard to the pathophysiological mechanisms underlying, the most consistent theory relates the acetaminophen with a depletion of glutathione in the lungs leading to oxidative stress and inflammation. To clarify the association and make more appropriate recommendations is necessary to perform randomized controlled trials. Ibuprofen is an alternative to acetaminophen and more studies may be required to assess the safety of this drug.

Key words: Acetaminophen, asthma, wheezing, rhinitis, eczema, glutathione, ibuprofen, aspirin

2. Introdução

A prevalência de asma em idades pediátricas aumentou desde 1970, com maior evidência no início dos anos 80. Nessa mesma década, reduziu-se a utilização da aspirina pela associação com a Síndrome de Reye em crianças com infecções respiratórias febris. O consumo de paracetamol aumentou.(1)

Neste momento, na maior parte dos países, o

paracetamol é o analgésico/antipirético mais utilizado em crianças(2) e também uma das substâncias mais usadas de modo *off-label*.(3) O paracetamol é ainda o analgésico de escolha na mulher grávida, sendo a criança exposta a este durante a vida intra-uterina.(4)

Entre 1970 e 1980, a prevalência de asma nos EUA aumentou cerca de 23%, já entre 1980 e 1986, aumentou cerca de 40% (Fig.1). Estes dados fizeram suspeitar que alguma alteração não conhecida deverá ter ocorrido para provocar tal incremento. Varner *et al.* (1998) colocaram a hipótese de existir uma associação entre o decréscimo do uso de aspirina em detrimento do paracetamol e o aumento da prevalência de asma, focando a sua atenção num possível papel protector da aspirina como explicação.(1)

Estudos em animais que sugeriam a diminuição de glutathione nos pulmões(5) conduziram à primeira evidência epidemiológica que associou o paracetamol ao desenvolvimento de asma, a qual foi publicada em 2000. Neste estudo, a toma de paracetamol pelo menos uma vez por semana foi associada a um aumento do risco de asma nos adultos, verificando-se ainda um aumento da sua gravidade em concomitância com o aumento do uso de paracetamol. O uso de aspirina não foi associado a asma nem a aumento da gravidade dos sintomas de asma.(6)

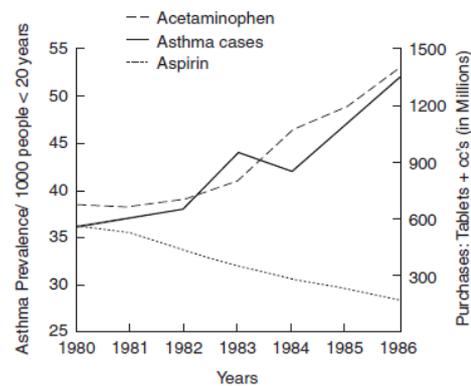


Figura 1. Prevalência de asma em idade inferior a 20 anos e vendas pediátricas de aspirina e paracetamol nos EUA entre 1980 e 1986.(1)

Ainda no mesmo ano, uma análise ecológica levantou a hipótese que o aumento de vendas de paracetamol estaria positivamente associado com a prevalência de asma e outras doenças atópicas.(7)

Muitos estudos epidemiológicos se seguiram, tanto em grávidas, avaliando a exposição intra-uterina, como em crianças e adultos. Na sua maioria, colocava em evidência uma associação entre a toma de paracetamol e o desenvolvimento de asma.

Esta revisão da literatura tem como objectivo analisar as evidências que sustentam e que se opõem à associação entre paracetamol e asma em idade pediátrica. Nesse sentido, é apresentada a maior parte dos estudos realizados em idade pediátrica e em grávidas. Para que esta simples associação passe a ser causal é necessário existir um mecanismo que a explique. Por conseguinte, aqui estão reunidos os possíveis mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

Os estudos continuam, tanto do âmbito epidemiológico como em modelos biológicos, de modo a melhor esclarecer esta crescente e surpreendente associação.

3. Materiais e Métodos

A revisão do tema foi realizada com base em artigos científicos publicados e referenciados na MedLine/ PubMed, preferencialmente em língua inglesa, desde o ano 2000 e ainda outros mais antigos, relevantes para os temas em discussão. Foram pesquisadas as seguintes palavras-chave: *acetaminophen*, *paracetamol* e *asthma*.

4. A “epidemia” da asma

A prevalência de asma nas crianças nos EUA aumentou de 3.6% em 1980 para 5.8% em 2003. Aumentos semelhantes foram documentados noutros países na segunda metade do século XX até aos anos 90.(8)

No estudo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) fase III, entre 2002 e 2003, comparativamente à sua fase I (1994-1995), a maior parte dos centros revelou um aumento de prevalência de asma. Em Portugal, na faixa etária dos 6 aos 7 anos, houve uma ligeira diminuição de 13.2 % para 12.9%, enquanto, entre os 13-14 anos houve um aumento de 9.5% para 12.0%.(9) É possível que exista não um factor, mas um conjunto deles que explique as diferenças observadas.(9)

Vários factores ambientais foram até então associados a um aumento do risco de asma, sendo a exposição ao fumo do tabaco o mais consistente. Também alvo de estudo são a poluição do ar, como o ozono e partículas inaláveis; a exposição a alergénios, com alguns resultados contraditórios; obesidade e alimentação, com estudos sugerindo que o aleitamento materno não protege da asma. A exposição a alguns agentes infecciosos nos infantários provavelmente protege contra a asma e o risco de asma diminui à medida que aumenta o número de irmãos, talvez pelo mesmo motivo. O papel das infecções respiratórias virais nos primeiros anos de vida tem sido alvo de debate. Outros factores controversos dizem respeito à exposição a antibióticos e paracetamol. A exposição microbiana, sem causar infecção, a gérmes vivos e a partículas presentes em quintas e estábulos foi associada a uma diminuição do risco de asma e atopia.(8) O baixo peso à nascença pode estar associado a um aumento do risco de asma. A exposição ambiental poderá ainda ser modificada por uma susceptibilidade genética.(10)

A asma na criança é uma doença heterogénea com vários fenótipos identificados. Em idade pré-escolar foram definidos três fenótipos: pieira transitória, a qual resolve até aos 3 anos; pieira não atópica, associada a infecção respiratória, com aumento do risco de pieira até aos

13 anos; e asma atópica. Uma vez que a sensibilização precoce está relacionada com um padrão persistente, estas crianças apresentam maior risco de inflamação crónica das vias aéreas, diminuição da função pulmonar e aumento da severidade.(11)

A variedade de possíveis factores de risco subjacentes interagindo com a susceptibilidade genética, assim como a complexidade de fenótipos existentes, sugerem que a asma não será apenas uma doença, mas uma síndrome.(8)

5. O Paracetamol

O paracetamol (N-acetil-p-aminofenol ou acetaminofeno) foi sintetizado por Morse em 1878 e utilizado clinicamente por Von Mering em 1887. Mas logo foi colocado de parte, em detrimento da fenacetina. A comprovação da nefrotoxicidade da fenacetina nos anos 50 fez reaparecer o paracetamol. A partir dos anos 70 que o paracetamol tem-se tornado dos fármacos mais utilizados no mundo no tratamento da dor e febre e, provavelmente, o fármaco mais comumente prescrito em crianças.(2)

Apresenta acção analgésica e antipirética, com actividade anti-inflamatória negligenciável. As doses pediátricas para o tratamento da febre e dor são 10-15 mg/kg/dose, cada 4 a 6h, no máximo de 5 doses por dia. Distribui-se uniformemente na maior parte dos fluidos corporais, atravessando a placenta e a barreira hemato-encefálica.

Relativamente ao metabolismo, a maior parte (cerca de 90%) do paracetamol é conjugado no fígado a glucuronídeo e sulfato dando origem a uma forma inactiva. Cerca de 5 a 15% é oxidado pelo citocromo P450 no fígado, dando origem ao metabolito tóxico N-acetil-p-benzoquinamina (NAPQI), ao qual se associa a glutathiona, resultando num composto não-toxico eliminado na urina. Uma pequena fracção é eliminada sem sofrer metabolização (<5%).

A eliminação ocorre, quase na totalidade, a nível renal, com uma excreção biliar pouco significativa. O tempo de semi-vida num indivíduo normal é de 2 a 4h, estando aumentado nos prematuros (1h), enquanto nos recém-nascidos de termo é de 4 a 5h.

Pode provocar efeitos tóxicos na criança numa dose superior a 150 mg/kg.(2) O fígado é o órgão mais afectado pela intoxicação aguda, seguindo-se o rim. A N-acetilcisteína é o antídoto específico utilizado no tratamento da intoxicação por paracetamol. Aumenta a disponibilidade de glutathiona permitindo, desta forma, a neutralização do metabolito tóxico.(2)

O mecanismo analgésico do paracetamol permanece um enigma, sugerindo-se uma actuação a nível central. Foi sugerido que, provavelmente, actuaria através da via das ciclooxigenases (COX), tal como os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs). Muita investigação centrada nesta hipótese foi realizada, no entanto, parece não apresentar actividade anti-inflamatória significativa nem inibição do efeito dos tromboxanos pró-coagulantes. A existir algum efeito nas enzimas COX, tal será diferente do observado nos AINEs.

Outros mecanismos propostos incluem a inibição da via do óxido nítrico, uma intensificação das vias serotoninérgicas descendentes inibitórias e uma acção indirecta a nível dos receptores canabinóides CB, através da N-araquidonilfenolamina (AM404), resultante da conjugação do metabolito p-aminofenol com ácido araquidónico.(12)

6. Análise Ecológica

Em 2000, após a publicação do primeiro estudo que associou o uso frequente de paracetamol a asma,(6) procurou-se alguma associação entre as vendas de paracetamol e a prevalência de asma e outras doenças atópicas.(7) Para esta análise foram utilizados dados provenientes do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* e do *European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)*.

O estudo ISAAC decorreu entre 1994 e 1995 e analisou a prevalência de sintomas de asma, eczema atópico e rinoconjuntivite alérgica em vários países do mundo em crianças em idade escolar e adolescentes.

O estudo ECRHS diz respeito à prevalência de doença alérgica em adultos com idades entre os 20 e os 42 anos de 22 países e decorreu entre 1991 e 1992.

As vendas de paracetamol *per capita* foram estatisticamente associadas à prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema nas crianças, e à prevalência de pieira, asma, rinite e hiper-reatividade brônquica nos adultos, mas não a atopia.

Como crítica, os autores reconheceram um fenómeno que denominaram *Anglophone link*, ou seja, os países com maiores vendas de paracetamol foram países de língua inglesa. Este fenómeno foi analisado e foram questionadas todas as associações com o paracetamol. Após controlo para este factor, a maioria dos resultados tornou-se sem significado estatístico. Assim sendo, sugerem duas interpretações para este fenómeno: por um lado, poderá existir um factor de confundimento desconhecido e comum à cultura anglo-saxónica; por outro lado, poderá ser apenas o uso exagerado de paracetamol que se reflecte na prevalência de doenças atópicas, particularmente em crianças.

Tal como é salvaguardado, é necessária uma interpretação cautelosa dos resultados. No entanto, este estudo veio levantar a hipótese do paracetamol como explicação para algumas das variações na prevalência de doenças atópicas, entre diferentes países.

7. Exposição pré-natal e nos primeiros anos de vida ao paracetamol – Estudos em vários países

7.1. Inglaterra - *The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)*

Na antiga região de Avon, no Reino Unido, foram recrutadas 14 541 grávidas com parto previsto entre 1 de Abril de 1991 e 31 de Dezembro de 1992.(13) As grávidas foram abordadas em dois períodos da gravidez acerca da toma de paracetamol e aspirina. Quando a criança completou 6 meses de idade, as mães foram interrogadas acerca da administração de paracetamol durante os primeiros 6 meses de vida. Foi recolhida informação sobre episódios de pieira e sibilos, a cada 12 meses, até a criança completar 42 meses de idade. Apenas foi possível recolher a informação completa de 9 400 crianças.

A toma frequente de paracetamol apenas se verificou em 1% das grávidas.

Os resultados foram controlados para múltiplas variáveis de confusão, nomeadamente, género da criança, nível educacional materno, habitação, etnia materna, idade materna, estação do ano de nascimento, aleitamento materno, frequência de infantário, animais domésticos no 1º ano de vida, uso de antibióticos nos primeiros 6 meses de vida, IMC materno, paridade, história de asma ou doenças atópicas, migraine, infecções na gravidez, idade gestacional, peso, comprimento e perímetro cefálico.

Após controlo para potenciais variáveis de confusão, o uso frequente de paracetamol apenas entre as 20 e as 32 semanas de gestação foi associado a um aumento de risco de episódios de pieira entre os 30 e os 42 meses de idade (*Odds ratio* ajustado (aOR) = 2.10; IC 95%: 1.30 – 3.41), particularmente com o fenótipo pieira persistente, definida como episódios antes dos 6 meses e no período entre as 30 e os 42 meses (aOR = 2.34; IC 95%: 1.24 – 4.40).

Não houve qualquer evidência que o uso de paracetamol na gravidez estivesse associado ao aparecimento de eczema.

A administração de paracetamol nos primeiros 6 meses de vida da criança foi associada a um aumento do risco de desenvolver pieira entre os 30 e os 42 meses de idade (aOR = 1.29; IC 95%: 1.05 – 1.57).

Numa análise posterior desta amostra, foi recolhida informação de 8511 crianças entre os 6 e 7 anos. Foram realizados ainda testes de sensibilidade cutânea a alergénios, assim como, doseamento de IgE sérica total.(14)

O uso moderado de paracetamol entre as 20 e as 32 semanas de gestação foi associado a um aumento de risco, estatisticamente significativo, de desenvolver asma entre os 6-7 anos (aOR = 1.22; IC 95%: 1.06 – 1.41). O uso frequente não alcançou significado estatístico.

O uso de paracetamol na gravidez (20-32 semanas) foi ainda associado ao risco de desenvolver episódios de pieira e elevação de IgE total aos 6-7 anos, mas não de rinite alérgica, eczema ou testes cutâneos positivos.

Assumindo uma relação causal, a proporção de asma atribuída ao uso de paracetamol foi de 7%. Embora o risco associado ao uso moderado seja pequeno, a exposição intra-uterina é muito comum, com 40% das mulheres revelando o uso ocasional de paracetamol durante a gravidez.

A aspirina foi incluída no estudo, de forma a analisar se se tratava de um efeito de grupo terapêutico ou de um efeito particular do paracetamol. O uso de aspirina na gravidez não foi associado ao aparecimento de pieira entre os 30 e os 42 meses nem de asma entre os 6 e os 7 anos.

Com o objectivo de avaliar se a exposição pré-natal ao paracetamol e o desenvolvimento de asma poderiam ser explicados por comportamentos familiares foi analisado o uso de paracetamol pela mãe e pelo seu companheiro após a gravidez. O uso materno pós natal estava associado a asma e pieira, mas de uma forma mais fraca que o uso pré-natal. Já o uso de paracetamol por parte do companheiro não foi associado a asma ou pieira na criança,

sugerindo que é pouco provável que haja confusão por factores comportamentais não considerados.(15)

7.2.Singapura – *The Children’s Asthma and Allergy Network*

Participaram 38 crianças entre os 3 e os 10 anos, com diagnóstico de asma e com um irmão, sem doença alérgica, pertencente à mesma faixa etária.(16) Além de questionários realizados às mães acerca da toma de paracetamol e antibióticos durante a gravidez, primeiros 6 meses de amamentação e administração aos seus filhos durante os primeiros 6 meses de vida, foram realizados testes de sensibilidade cutânea. Relativamente aos resultados, comparando os 19 pares de casos (asma alérgica) com os controlos (irmãos saudáveis), constatou-se que nas crianças com asma alérgica a toma de paracetamol durante a gravidez foi mais frequente (casos 6/17 (35%) vs. controlos 0/17 (0%), $p=0,03$).

Ainda neste estudo, analisando a toma de paracetamol durante os primeiros 6 meses de vida da criança em 33 pares de casos (asma alérgica) e controlos (irmãos com ou sem alergias), a toma de paracetamol durante este período estava relacionado com asma na criança (8/28 (29%) vs. 0/28 (0%), $p=0,008$).

Tal como os autores salvaguardam, é necessário ter alguma reserva em relação aos resultados, já que se trata de uma pequena amostra seleccionada. Ter ainda em conta que os irmãos saudáveis poderão vir a desenvolver doença alérgica no futuro.

7.3.Dinamarca - *The Danish National Birth Cohort*

Nesta coorte participaram inicialmente 90 549 mulheres que forneceram informação acerca do uso de paracetamol durante a gravidez.(17) Destas foram seleccionadas 66 445 para realizar uma quarta entrevista aos 18 meses e 12 733 preencheram um quinto questionário quando o filho atingiu os 7 anos de idade.

As mães não só forneceram informação acerca do uso de paracetamol na gravidez, nomeadamente o número de semanas de exposição em cada trimestre, como também acerca da administração de paracetamol aos seus filhos até aos 18 meses de vida. Durante a gravidez, não só a exposição ao paracetamol, como também à aspirina e ibuprofeno foram alvo de estudo.

Na análise estatística houve ajustamento para algumas variáveis descritas como factores de risco para asma, tais como, asma materna, idade gestacional à nascença, género da criança, *status* socioeconómico, amamentação, mãe fumadora durante a gravidez e uso de antibióticos durante a gravidez.

Nas crianças com 18 meses de idade, a toma de paracetamol em qualquer trimestre da gravidez foi associada a um aumento do diagnóstico médico de asma/bronquite (Risco Relativo (RR) = 1.18; IC 95%: 1.13 – 1.23), à ocorrência de qualquer episódio de pieira (RR = 1.13; IC 95%: 1.10 – 1.17) e a hospitalizações por asma (RR = 1.24; IC 95%: 1.11 – 1.38).

A associação entre o uso de paracetamol e a ocorrência de qualquer episódio de pieira até aos 18 meses manteve-se com significado estatístico quando restringida a análise a crianças com exposição ao paracetamol exclusivamente durante a gestação.

Do mesmo modo, aos 7 anos de idade, a exposição intra-uterina ao paracetamol estava associada a um diagnóstico médico de asma/bronquite (RR = 1.15; IC 95%: 1.02 – 1.29).

O risco mais elevado encontrado neste estudo diz respeito à associação entre pieira persistente aos 7 anos e o uso materno de paracetamol na gravidez (RR = 1.37; IC 95%: 1.07 – 1.75), particularmente quando este ocorreu no 1º trimestre (RR = 1.45; IC 95%: 1.13 – 1.85). O uso de paracetamol durante o 1º trimestre da gravidez estava ainda associado ao aumento da gravidade dos ataques de asma aos 7 anos, com aumento do número de episódios de pieira perturbando o sono.

As principais indicações para o uso de paracetamol na gravidez foram dor (91%), febre (32%), doenças musculares ou articulares (20%), infecção e inflamação (16%).

Não se verificou qualquer risco associado à toma de aspirina ou ibuprofeno em qualquer trimestre da gravidez. Curiosamente, o risco de pieira e de asma até aos 18 meses entre as crianças com exposição intra-uterina ao paracetamol foi semelhante ao das crianças com exposição a paracetamol e aspirina durante a gestação, mas este risco diminuiu em crianças cujas mães tomaram apenas aspirina durante a gravidez.

7.4.EUA - *The Peer Education in Pregnancy Study*

Nesta coorte, 383 grávidas foram seleccionadas no 1º trimestre de gravidez, sendo apenas 345 incluídas na análise.(18) Apresentavam risco acrescido de vir a ter um filho com asma. 70% das mulheres tomaram paracetamol durante a gravidez. O desenvolvimento de sintomas respiratórios foi avaliado através de questionários ou via telefónica, até a criança completar um ano de idade. 35% das crianças revelaram pieira durante o 1º ano de vida e 21.5% pieira que perturba o sono.

Os resultados sugerem que o uso de paracetamol apenas após o 1º trimestre está associado a um aumento do risco do bebé vir a desenvolver sintomas respiratórios no 1º ano de vida, com aumento do risco de desenvolver pieira (OR = 1.8; IC 95%: 1.1 – 3.0) e pieira que perturba o sono (OR = 2.1; IC 95%: 1.1 – 3.8). O resultado foi ajustado relativamente à idade materna, género da criança, grupo de intervenção, aleitamento materno, exposição materna a fumo do tabaco, baixo peso à nascença, uso de antibiótico no final da gravidez, idade de introdução do leite de fórmula e história familiar de asma, mantendo-se a associação significativa (OR = 2.0; IC 95%: 1.1 – 3.5 e OR = 2.3; IC 95%: 1.2 – 4.5).

7.5. Múrcia

Aqui participaram 1 741 crianças com idades entre os 3 e os 5 anos.(19) Esta população apresentava uma prevalência de pieira de 20.2%. Relativamente às mães, das 1 741 apenas 65 sofriam de asma. A percentagem de crianças com pieira foi muito superior nas crianças filhas de mães asmáticas, tal como seria de esperar. No entanto, o uso de paracetamol foi semelhante comparando mães asmáticas com mães não asmáticas (13.8% vs 11.0%).

O objectivo do estudo seria determinar de que forma é que a asma materna poderia modificar a relação uso de paracetamol na gravidez e pieira na criança. Como tal, comparando com as mulheres que nunca tomaram paracetamol durante a gravidez, foi encontrada uma associação significativa entre o uso de paracetamol pelo menos uma vez durante a gravidez e o desenvolvimento de pieira em idade pré-escolar, mas apenas entre as mulheres não-asmáticas, mesmo após ajuste relativo a alguns factores de confusão (mães asmáticas OR = 0.95 (0.15 – 5.79) vs. mães não-asmáticas OR = 1.74 (1.15 – 2.61)). Este estudo é importante, na medida em que vem responder às críticas que justificavam a associação do paracetamol a asma com o facto das mulheres asmáticas, cujos filhos apresentam maior probabilidade de desenvolver asma, tomarem preferencialmente paracetamol em detrimento de outros analgésicos / antipiréticos, como aspirina ou AINEs, para evitar o broncospasmo induzido pelos AINEs. É criticável a pequena amostra de mães com asma que recorreram ao paracetamol durante a gravidez.

7.6. Yale

Entre 1997 e 2000 foram convidadas 3 413 mulheres para participar neste estudo de coorte prospectivo.(20) Este grupo era composto por 1 343 grávidas com asma diagnosticada e uma amostra aleatória de 2 070 mulheres sem asma. No final, apenas 1 505 concluíram as

entrevistas e foram incluídas na análise. As entrevistas decorreram em 3 momentos: antes das 24 semanas de gestação, primeiro mês pós-parto e aos 6 anos de idade.

45% das mulheres em estudo referiu sofrer de asma com diagnóstico médico feito e 62% referiu sofrer de algum tipo de alergia diagnosticada ou tratada. No total da amostra, 68.8% das mulheres usaram paracetamol pelo menos uma vez durante a gravidez. Nas mulheres com diagnóstico de asma, sintomas de asma durante a gravidez, com diagnóstico ou a serem tratadas para alergias foi notória uma maior tendência de uso de paracetamol.

A definição de criança com asma, neste estudo, exigia um diagnóstico médico de asma feito até ao momento e persistência durante o 6º ano da criança. Como tal, 15% das crianças neste estudo de coorte eram asmáticas.

Segundo os resultados deste estudo, após ajuste relativamente a variáveis de confundimento, o uso de paracetamol durante a gravidez não aumentou significativamente o risco de asma na criança (aOR = 0.76; 95% IC: 0.53 - 1). Relativamente ao uso por trimestres de gravidez, o uso de paracetamol durante o 1º e 3º trimestres foi associado a uma redução significativa do risco de asma na criança (aOR = 0.59; 95% IC: 0.36 - 0.98). Adicionalmente, o uso de paracetamol pareceu reduzir significativamente o risco de asma persistente (aOR = 0.46-0.98; 95% IC: 0.46 - 0.98).

Não houve evidência de dose-resposta e o consumo superior a 10 400 mg (32 comprimidos de 325 mg) por mês não aumentou o risco.

7.7. Nova Iorque - *Columbia Center for Children's Environmental Health Study*

O *Columbia Center for Children's Environmental Health* (CCCEH), entre 1998 e 2006, recrutou 2844 grávidas de raça afroamericana ou com origem na República Dominicana a viver em Nova Iorque, mas apenas 297 foram incluídas na análise.(21)

No 3º trimestre de gravidez, foi apurado o uso de paracetamol, ibuprofeno e aspirina. Além da aplicação de questionários sobre o estado de saúde das crianças e a exposição ambiental em visitas que decorreram em quatro momentos e de entrevistas telefônicas com alguma regularidade, foi recolhida uma amostra de sangue na visita dos 5 anos de idade com intuito de detectar polimorfismo nos genes que codificam a glutatona S-transferase e quantificar o título de IgE contra alguns alérgenos. Os questionários apuravam a existência de qualquer episódio de pieira até aos 3 anos e, no questionário dos 5 anos, a existência de pieira recente, persistente ou transitória, toma de medicação ou visitas ao serviço de urgência por pieira ou dispneia.

O ajuste dos resultados foi feito relativamente ao género, etnia, ordem de nascimento, asma materna, factores de *stress* psicossociais maternos, exposição ambiental a fumo do tabaco e uso pós-natal de paracetamol.

O uso de paracetamol na gravidez foi reportado por 34% das mulheres e pieira de início recente em 27% das crianças com 5 anos.

A exposição pré-natal ao paracetamol foi preditor de pieira aos 5 anos de idade (Risco relativo ajustado (aRR) = 2.26; IC 95%: 1.40 – 3.63) e o risco aumentou em concordância com o aumento do número de dias de exposição pré-natal ao paracetamol. Observou-se ainda uma associação entre o uso de paracetamol e a necessidade de medicação para a asma, visitas ao serviço de urgência por pieira ou dispneia, distúrbio do sono por pieira e seroatopia.

Analisando na perspectiva da exposição por trimestre de gestação, tanto a exposição no 2º trimestre como no 3º aumentaram o risco de desenvolver pieira aos 5 anos, mas não no 1º trimestre.

O risco foi modificado pelo polimorfismo funcional GSTP1 presente em 68% das crianças.

Não foi encontrada qualquer associação estatisticamente significativa entre o uso de paracetamol aos 6 meses, 1, 2 ou 3 anos e o desenvolvimento de pieira aos 5 anos.

7.8. Oslo - Environment and Childhood Asthma

Todas as crianças de termo, saudáveis, com um peso à nascença de pelo menos 2000g e vivendo em Oslo, pelo menos durante 15 meses, desde 1 de Janeiro de 1992, foram convidadas para participar neste estudo de coorte prospectivo.(22) Trata-se de um follow-up de 10 anos, no qual 3754 crianças foram inicialmente incluídas, mas apenas 1016 foram acompanhadas até ao final do estudo.

Os dados da gravidez e dos primeiros 6 meses de vida da criança foram recolhidos através de dois questionários: após o parto e aos 6 meses. Aos 10 anos, foi realizada uma entrevista detalhada aos pais, relativamente a sintomas respiratórios, exposição ambiental, estilo de vida, eczema atópico e rinite alérgica. Foi ainda avaliada a função respiratória através de volumes expiratórios forçados, a hiper-reatividade brônquica através da prova da metacolina e a fracção exalada de óxido nítrico (FeNO). Realizou-se um teste de exercício, teste de sensibilidade cutânea a alérgenos e a quantificação sérica de imunoglobulina E total e específica.

“História de asma” foi definida como satisfazendo 2 de 3 critérios, durante a vida da criança: dispneia, aperto torácico e/ou pieira; diagnóstico médico de asma; uso de terapêutica para a asma.

Neste estudo, ajustando para variáveis de confundimento, o risco de desenvolver asma de novo e sensibilização alérgica aos 10 anos não foi associado à toma de paracetamol na gravidez ou durante os primeiros 6 meses de vida. Por outro lado, foi encontrada uma associação entre o uso de paracetamol na gravidez e o risco de desenvolver rinite alérgica aos 10 anos.

Foram encontradas algumas diferenças quanto ao género. De facto, o uso de paracetamol durante o 1º trimestre de gravidez foi associado a um risco aumentado de desenvolver hiper-reatividade brônquica severa aos 10 anos, mas apenas no sexo feminino (aRR = 5.48; IC

95%: 1.37 – 21.82), mantendo-se estatisticamente significativo após ajuste para variáveis de confundimento.

Também na exposição pós-natal foram encontradas diferenças de género. O uso de paracetamol entre os 0 e os 6 meses foi associado a história de asma aos 10 anos, apenas nas raparigas (RR = 2.20 IC 95%: 1.13 – 4.30).

7.9. Dinamarca

Este estudo foi realizado no norte da Dinamarca e nele foram incluídos nados-vivos nascidos desde 1 de Janeiro de 1996 até 31 de Dezembro de 2008, num total de 197 060 crianças.(23)

Os dados relativos à toma de paracetamol foram extraídos de uma base de dados que inclui toda a informação relativa aos fármacos dispensados nas farmácias com prescrição médica.

Este tipo de fonte permite reduzir substancialmente viéses de selecção e de memória, no entanto, não tem em linha de conta o uso de paracetamol sem receita médica.

Foram apurados alguns factores de risco para o desenvolvimento de asma na criança, nomeadamente, o ano de nascimento, a região de residência, o género, a idade gestacional, a ordem de nascença, o tipo de parto, a idade materna aquando o parto, a exposição ao fumo materno durante a gravidez, o uso materno de antibióticos sistémicos durante a gravidez, a asma materna e o índice de massa corporal materno antes da gravidez.

Apenas 0,5% das crianças sofreram exposição pré-natal ao paracetamol. O uso de antibióticos, tal como os hábitos tabágicos, a asma e o IMC elevado foram mais frequentes nas mulheres que tomaram paracetamol durante a gravidez.

Durante o estudo, foram identificadas 24 506 crianças com asma, o que corresponde a 12.4% da população. Nas crianças não expostas ao paracetamol durante a gestação, o risco absoluto de desenvolver asma foi de 7.5% aos 2 anos e 14.4% aos 10 anos, enquanto nas crianças

expostas ao paracetamol o risco absoluto de desenvolver asma foi superior - 12.7% aos 2 anos e 21.6% aos 10 anos.

O risco de desenvolver asma até aos 10 anos foi 35% superior nas crianças com exposição pré-natal ao paracetamol, comparativamente com aquelas sem exposição (*adjusted incidence rate ratio* (aIRR) = 1.35; IC 95%: 1.17 – 1.57). Em todos os trimestres de gestação, a exposição ao paracetamol foi associada ao aumento do risco de asma.

A análise da prescrição materna de paracetamol no ano prévio ao nascimento da criança (excluindo o período de gestação) também mostrou um aumento do risco de desenvolver asma (aIRR = 1.44; IC 95%: 1.25 – 1.65).

O grupo de crianças com exposição pré-natal a AINEs foi estudado, comparativamente à exposição ao paracetamol. Os resultados foram semelhantes aos do paracetamol, com aumento do risco de asma no grupo de crianças expostas a AINEs.

Este estudo de grande escala apresenta algumas limitações, nomeadamente, o facto de no grupo de crianças não expostas constarem filhos de mulheres que provavelmente terão adquirido o paracetamol sem receita médica. Além disso, poderão ter existido falhas na classificação de crianças com asma, já que a medicação para asma poderá ter sido utilizada em crianças com pieira sem asma. Também não existe qualquer informação acerca da administração de paracetamol à criança, o que tem vindo a ser associado a um aumento do risco de asma.

7.10. Conclusões

No estudo ALSPAC, o uso frequente de paracetamol entre as 20 e as 32 semanas de gestação foi associado a um aumento de risco de episódios de pieira na descendência entre os 30 e os 42 meses de idade.(13) Foi também associado ao risco de desenvolver asma, pieira e elevação de IgE total em idade escolar.(14) O uso de aspirina na gravidez não foi associado a um

aumento do risco de desenvolver pieira entre os 30 e os 42 meses,(13) nem asma em idade escolar.(14) A administração de paracetamol nos primeiros 6 meses de vida da criança foi associada a um aumento do risco de desenvolver pieira entre os 30 e os 42 meses de idade.(13)

Um outro estudo, realizado pelo mesmo grupo ALSPAC, sugeriu que os efeitos da exposição pré-natal ao paracetamol no desenvolvimento de asma dificilmente seriam explicados por comportamentos familiares não mensurados.(15)

No estudo realizado em Singapura,(16) numa amostra pequena e seleccionada, comparando 19 pares de irmãos (crianças com asma alérgica e respectivos irmãos saudáveis), foi constatado que as crianças com asma alérgica foram expostas ao paracetamol durante a gravidez de forma mais frequente.

No estudo *The Danish National Birth Cohort* realizado na Dinamarca,(17) o uso de paracetamol em qualquer trimestre da gravidez foi associado a um aumento do risco de diagnóstico de asma/bronquite e de hospitalizações por asma, até aos 18 meses de idade, e a um aumento do risco de diagnóstico de asma aos 7 anos. Não se verificou qualquer risco associado à toma de aspirina ou ibuprofeno em qualquer trimestre da gravidez. Ao contrário do estudo ALSPAC(13,14), neste estudo, o risco mais elevado foi associado à exposição ao paracetamol no 1º trimestre.

Nos EUA, o estudo *The Peer Education in Pregnancy*,(18) sugeriu que o uso de paracetamol, apenas após o 1º trimestre, está associado a um aumento do risco do bebé vir a desenvolver pieira no 1º ano de vida.

No estudo realizado em Múrcia(19) com o objectivo de determinar se a relação entre o uso de paracetamol na gravidez e o risco de desenvolvimento de pieira seria modificado pela presença de asma materna, foi encontrada uma associação significativa entre o uso de paracetamol na gravidez e o desenvolvimento de pieira em idade pré-escolar, mas apenas

entre as mulheres não-asmáticas. Reforçou a ideia que a relação não pode ser explicada pelo facto das mulheres asmáticas, com filhos com maior probabilidade de desenvolver asma, tomarem preferencialmente paracetamol em detrimento de outros analgésicos/antipiréticos como aspirina ou AINEs.

Segundo os resultados do estudo em Yale,(20) o uso de paracetamol durante a gravidez não aumentou o risco de asma na criança. Em vez disso, o seu uso durante o 1º e 3º trimestres foi associado a uma redução significativa do risco de asma na criança.

Num estudo realizado pelo *Columbia Center for Children's Environmental Health*,(21) a exposição pré-natal ao paracetamol, após o 1º trimestre de gestação, foi preditor de pieira aos 5 anos de idade numa minoria étnica em Nova Iorque, com aumento do risco dose-dependente. Observou-se ainda uma associação entre o uso de paracetamol e seroatopia e ainda de morbilidade associada à asma. O risco foi modificado pelo polimorfismo funcional GSTP1, sugerindo um mecanismo que envolve a via da glutatona.

Num estudo prospectivo realizado em Oslo,(22) a exposição pré-natal ao paracetamol foi associada a rinite alérgica, mas não a asma ou sensibilização alérgica aos 10 anos de idade. O uso de paracetamol até aos 6 meses de idade foi associado a história de asma aos 10 anos, apenas no sexo feminino.

Num estudo realizado na Dinamarca,(23) publicado mais recentemente, o risco de desenvolver asma até aos 10 anos foi 35% superior nas crianças com exposição pré-natal ao paracetamol, tanto no 1º trimestre como no 2º / 3º trimestres. No grupo de crianças expostas a AINEs, os resultados foram semelhantes aos do paracetamol.

Tabela 1. Estudos relativos à exposição pré-natal e nos primeiros anos de vida ao paracetamol

Estudo	Tipo	Amostra n°	População exposta	Idade crianças	Asma/pieira (95% IC)
ALSPAC – Reino Unido(13,14)	Longitudinal	9400	Grávidas 20-32s	30-42 meses	OR 2.10 (1.30-3.41)
			Crianças 0-6m		OR 1.29 (1.05-1.57)
		8511	Grávidas 20-32s	6-7 anos	OR 1.22 (1.06-1.41)
Singapura(16)	Caso-controlo	19 pares	Grávidas	3-10 anos	35% vs. 0%
		33 pares	Crianças 0-6m		29% vs. 0%
The Danish National Birth Cohort(17)	Longitudinal	66445	Grávidas	18 meses	RR 1.18 (1.13-1.23)
		12733		7 anos	RR 1.15 (1.02-1.29)
The Peer Education in Pregnancy Study – EUA(18)	Longitudinal	345	Grávidas (2° e 3° trimestres)	1 ano	OR 2.0 (1.1-3.5)
Múrcia – Espanha(19)	Transversal	1741	Grávidas	3-5 anos	OR 1.74 (1.15-2.61)
Yale – EUA(20)	Longitudinal	1505	Grávidas (1° e 3° trimestres)	6 anos	OR 0.59 (0.36-0.98)
Columbia Center for Children’s Environmental Health Study – EUA(21)	Longitudinal	297	Grávidas (2° e 3° trimestres)	5 anos	RR 2.26 (1.40-3.63)
Oslo Environment and Childhood Asthma – Noruega(22)	Longitudinal	1016	Grávidas Crianças 0-6m	10 anos	Sem associação RR 2.20 (1.13-4.30) - sexo feminino
Dinamarca(23)	Longitudinal	197060	Grávidas	10 anos	IRR 1.35 (1.17-1.57)

OR – Odds ratio; RR – Risco relativo; IRR – Incidence rate ratio.

8. Exposição ao paracetamol em idade pediátrica – Estudos em vários países

8.1. Boston - The Boston University Fever Study

O *Boston University Fever Study* foi um ensaio clínico randomizado, duplamente cego, pensado para avaliar a segurança do ibuprofeno, em suspensão, no tratamento da febre em crianças.(24)

Crianças entre os 6 meses e os 12 anos com doença febril foram medicadas, aleatoriamente, com paracetamol (12 mg/kg) ou ibuprofeno (5 ou 10 mg/kg). Durante o recrutamento, os pais foram questionados acerca da administração de medicamentos aos seus filhos nas 24 horas prévias. Um mês depois, foi recolhida informação relativamente ao número de doses de fármaco administradas, volume administrado e ocorrência de novas idas ao médico ou até de hospitalizações. As crianças com hipersensibilidade conhecida ao paracetamol, ibuprofeno, aspirina, ou outro AINE, não foram eleitas para o estudo.

Para testar a hipótese que o tratamento a curto prazo com ibuprofeno aumenta a morbilidade associada à asma, a análise dos dados foi restringida a crianças tratadas para asma, ou seja, crianças que no dia anterior ao recrutamento haviam recebido β -agonista, teofilina ou corticóide inalado. A morbilidade associada à asma foi definida como hospitalização ou necessidade de recorrer ao médico, no mês após recrutamento.

O estudo decorreu de 2 de Fevereiro de 1991 até 2 de Junho de 1993, e foram recrutadas 84 192 crianças, mas apenas 1879 satisfizeram a definição de asma tratada.

As taxas de hospitalização não variaram significativamente entre os diferentes antipiréticos administrados. Contrariamente à hipótese a ser testada, o risco de necessidade de recorrer ao médico por exacerbação de asma foi significativamente inferior no grupo de crianças que receberam ibuprofeno, com risco relativo estimado de 0.54 (IC 95%: 0.30 – 0.99), comparativamente ao paracetamol.

Comparando com a toma de paracetamol, as crianças que tomaram ibuprofeno por infecção respiratória (alta ou baixa) apresentaram menor risco (RR = 0.43; IC 95%: 0.24 – 0.79) de recorrer ao médico por asma. Por outro lado, estratificando de acordo com a dose administrada, a incidência cumulativa (6.3%) foi significativamente superior nas crianças que receberam paracetamol em dose superior ou igual a 11 mg/kg, comparativamente com as crianças que tomaram ibuprofeno em dose superior ou igual (3.0%) a 7.5 mg /kg ou inferior (3.2%).

De facto, neste estudo foi contrariada a hipótese que o ibuprofeno aumenta a morbilidade associada à asma em crianças. Em vez disso, conclui-se que, comparativamente ao paracetamol, o ibuprofeno apresenta menor risco. No entanto, uma vez que não foi incluído um grupo-controlo neste estudo, é impossível determinar se a diferença observada é devida a aumento do risco associado ao paracetamol ou se, por sua vez, o ibuprofeno diminui o risco a curto prazo de morbilidade associada à asma.

8.2. Wellington (Nova Zelândia)

Neste estudo retrospectivo realizado na Nova Zelândia investigou-se a associação entre a ocorrência de infecções entre os 0 e os 4 anos, o uso de medicação para o seu tratamento, nomeadamente antibióticos e paracetamol, e o risco de desenvolver asma até aos 6-7 anos.(25) Para tal, o estudo baseou-se inicialmente no estabelecimento de dois grupos populacionais: “crianças que sofreram infecções entre os 0 e os 4 anos” e “população geral”.

O primeiro grupo era constituído por crianças que sofreram de doenças infecciosas de notificação obrigatória, nascidas entre 1994 e 1995. Foram incluídas 2762 crianças e o estudo decorreu na primeira metade de 2002. O grupo pertencente à “população geral” envolveu um total de 5375 crianças.

Em ambos os grupos foi aplicado o questionário do ISAAC fase III, com questões relativas a sintomas de asma e exposição ambiental.

Neste estudo, o uso de paracetamol durante o 1º ano de vida foi associado a pieira actual, isto é, nos últimos 12 meses (OR = 1.38; IC 95%: 1.04 – 1.83) e a asma (OR = 1.72, IC 95%: 1.32 – 2.23), em crianças com idades entre os 6 e os 7 anos.

Do mesmo modo, o uso de paracetamol no último ano, pelo menos uma vez por mês, também foi associado a pieira actual (OR= 2.10; IC 95%: 1.78-2.49) e asma (OR= 1.57; IC 95%: 1.34-1.84).

Um outro achado diz respeito ao uso de antibióticos no 1º ano de vida: foi encontrada uma associação mais forte com pieira actual (OR = 1.78; IC 95%: 1.49 – 2.14) e com asma (OR = 2.10; IC 95%: 1.79 – 2.49).

Tanto em relação ao uso de paracetamol como de antibióticos foi feita uma análise estratificada pelo tipo de infecção, a qual revelou resultados semelhantes aos da análise global.

8.3. Irão

Desde 1 de Outubro de 2003 até 10 de Maio de 2004, 2768 crianças entre os 6 e os 7 anos e 3201 adolescentes entre os 13 e os 14 anos foram incluídas neste estudo. A todas as crianças foi aplicado um questionário baseado no ISAAC.(26)

Analisando a faixa etária dos 6-7 anos, as crianças que receberam paracetamol no 1º ano de vida apresentaram uma prevalência de pieira (pelo menos um episódio ao longo da vida) de 11.3%, superior à das que não tomaram (OR = 1.54; IC 95%: 1 – 2.38). Também os episódios de tosse seca nocturna nos 12 meses anteriores foram mais frequentes nas crianças que tomaram paracetamol no 1º ano. A prevalência de sintomas de rinite aos 6-7 anos também foi superior nas crianças que tomaram paracetamol no 1º ano.

No grupo entre os 13 e os 14 anos, houve maior prevalência de pieira nas crianças que tomaram paracetamol, pelo menos uma vez por mês, nos últimos 12 meses (OR = 1.7; IC 95%: 1.43 – 2.04). Aumentou ainda o risco de tosse seca nocturna e pieira associada ao exercício.

8.4. Macedónia

Este estudo tinha como objectivo analisar a relação entre o uso de paracetamol e asma, rinite e eczema em adolescentes entre os 13 e os 14 anos de Skopje.(27) É importante ter em conta que a Macedónia é um país em vias de desenvolvimento, com prevalência de doenças alérgicas moderadamente baixa, onde o paracetamol é de venda livre.

Neste estudo transversal, realizado de acordo com o protocolo do estudo ISAAC fase III, participaram 3026 adolescentes com idades entre os 13 e os 14 anos. Os dados foram recolhidos através de inquéritos realizados em escolas, entre Dezembro de 2001 e Março de 2002.

A prevalência de asma, reportada pelos próprios adolescentes, foi de 1.7%. Este valor foi significativamente mais baixo do que aquele encontrado para a pieira actual (8.8%). Relativamente ao uso frequente de paracetamol, 6.5% dos adolescentes referiu tomar paracetamol pelo menos uma vez por mês.

Após ajustamento dos resultados relativamente a variáveis de confundimento (sexo, exposição a gás de cozinha no domicílio, exposição a fumo do tabaco no domicílio, exposição a poluentes do ar exterior e ingestão de frutos, vegetais, peixe e cereais), a pieira actual, a asma e a rinoconjuntivite actual foram associados ao uso frequente de paracetamol, com aumento do risco com a toma de paracetamol pelo menos uma vez por mês nos 12 meses anteriores. (aOR = 2.04; IC 95%: 1.31 – 3.20; aOR = 2.77; IC 95%: 1.06 – 7.26; aOR = 2.95; IC 95%: 1.79 – 4.88).

8.5. México

Neste estudo transversal foram incluídas crianças dos 6 aos 7 anos que participaram no ISAAC fase III B, frequentando escolas primárias de três zonas do México.(28) Foi aplicado o questionário ISAAC fase I que permitiu obter informação de cada participante acerca da prevalência dos sintomas de asma, rinite, dermatite atópica, ambiente e dieta, complementado com algumas questões acerca do uso de paracetamol.

Os resultados foram ajustados relativamente a algumas variáveis de confundimento, tais como, género, uso de antibiótico durante o 1º ano de vida, contacto com animais de quinta durante a gravidez, hábitos tabágicos maternos e uso de paracetamol no primeiro ano de vida e no último ano.

Nas cidades de Victória e Mérida no México, o uso de paracetamol no 1º ano de vida foi associado a um aumento de prevalência de pieira, pieira no último ano e asma. Já na cidade do México não foram encontrados resultados estatisticamente significativos.

Nas três cidades, o uso de paracetamol no último ano foi associado a um aumento do risco de pieira, pieira no último ano e asma.

8.6. ISAAC Fase III

O ISAAC Fase III é um estudo multicêntrico, transversal, realizado em crianças de dois grupos etários, 6-7 anos e 13-14. Neste estudo, foi abordada a exposição ao paracetamol nas crianças do grupo etário dos 6-7 anos.(29)

Os dados foram recolhidos através de dois questionários padronizados, preenchidos pelos pais ou responsáveis pela criança, sendo um deles um questionário de prevalência, com base em sintomas de asma, rinoconjuntivite e eczema, e um segundo acerca da exposição a possíveis factores de protecção ou de risco para o desenvolvimento de asma ou outras doenças

alérgicas. O uso de paracetamol no 1º ano de vida foi definido como “sim” ou “nunca”. Relativamente ao uso de paracetamol nos últimos 12 meses, foram definidas categorias: “nunca”, “uso moderado” (pelo menos uma vez por ano) e “uso elevado” (pelo menos uma vez por mês). 205 487 crianças de 73 centros em 31 países foram incluídas no estudo.

A análise multivariável permitiu investigar se a associação entre os sintomas e o uso de paracetamol estaria a ser alvo de confundimento por outras variáveis presentes no questionário ambiental, nomeadamente, a educação materna, o uso de antibiótico no 1º ano de vida, o aleitamento materno, os hábitos tabágicos parentais, a dieta actual (consumo de frutas e vegetais) e a existência de irmão mais novos ou mais velhos.

Na análise multivariável, o uso de paracetamol para tratamento da febre, no 1º ano de vida, foi associado a um aumento do risco de desenvolver sintomas de asma aos 6-7 anos (OR = 1.46; IC 95%: 1.36 – 1.56), encontrando-se o OR relativo ao Oeste da Europa (OR = 1.44; IC 95%: 1.29 – 1.61), onde está incluído Portugal, bastante próximo do OR global.

O uso recente de paracetamol (últimos 12 meses) foi associado a um aumento dose-dependente do risco de desenvolver sintomas de asma [1.61 (1.46 – 1.77) e 3.23 (2.91 – 3.60) para uso moderado e uso elevado vs. sem uso, respectivamente]. Mais uma vez, o Oeste da Europa reflectiu a tendência global.

O uso de paracetamol foi também associado a um aumento do risco de desenvolver sintomas de asma grave, com um risco atribuído entre 22% e 38%.

Além de estar relacionado com asma, o uso de paracetamol, tanto no 1º ano de vida como nos últimos 12 meses em crianças de 6-7 anos foi também associado a um aumento do risco de desenvolver sintomas de rinoconjuntivite e eczema.

No estudo realizado em adolescentes fizeram parte da análise final 180 887 jovens, pertencentes a 77 centros em 36 países(30).

A média de adolescentes expostos a paracetamol, pelo menos uma vez por mês, foi de 30%.

O uso de paracetamol nos últimos 12 meses foi associado a um aumento do risco de asma actual (OR = 1.43; IC 95%: 1.33 – 1.53 e OR = 2.51; IC 95%: 2.33 – 2.70, para uso moderado e elevado, respectivamente). A existência de uma verdadeira relação causal apresentaria um grande impacto para a saúde pública mundial, uma vez que o risco atribuído ao uso recente de paracetamol pelos sintomas de asma foi de 41%.

O uso de paracetamol foi ainda associado ao risco de desenvolver sintomas de asma severa, sintomas de rinoconjuntivite e de eczema.

8.7. Dinamarca - *The Danish Twin Registry*(DTR)

A população-alvo deste estudo prospectivo foi o *Danish Twin Registry*.⁽³¹⁾ Os dados foram recolhidos através de inquéritos postais multidisciplinares aplicados em 1994 e 2002. Primariamente, foram escolhidos 19 349 indivíduos gémeos sem história de asma em 1994 e com idades entre os 12 e os 41 anos. Embora tenham feito parte do estudo adolescentes com idades a partir dos 12 anos, e como tal, com exposição ao paracetamol em idade pediátrica, o estudo diz apenas respeito a asma de início na idade adulta.

838 indivíduos (4.3%) desenvolveram asma durante o tempo em que decorreu o estudo. À data de início, 75 indivíduos (0.4%) usavam paracetamol frequentemente. Ajustando relativamente ao sexo, idade, IMC, rinite alérgica e eczema, foi encontrada uma prevalência superior de asma com início de novo em indivíduos que referiram toma frequente de paracetamol (aOR = 2.99; IC 95%: 1.44 – 6.20). No entanto, ajustando para o uso frequente de medicação (além de paracetamol) provocou uma diminuição do OR (OR = 2.16; IC 95%: 1.03 – 4.53), indicando que poderá haver algum grau de confundimento relacionado com outros fármacos e / ou doenças.

Foram analisados os pares de gémeos discordantes relativamente à frequência de toma de paracetamol. No entanto, embora tenha indicado um aumento de risco nos indivíduos com toma frequente, não apresentou significado estatístico.

8.8. Austrália - The Melbourne Atopy Cohort Study (MACS)

Com o objectivo de determinar se o uso de paracetamol em crianças é um factor de risco independente para o desenvolvimento de asma surgiu este estudo de coorte prospectivo para o qual foram recrutadas 620 crianças previamente ao nascimento, no período entre 1990 e 1994.(32) As crianças foram eleitas com base no facto de apresentarem familiares em 1º grau com doença alérgica. Após o nascimento e até aos 2 anos, os pais foram contactados várias vezes para recolher informação relativamente a doenças e exposição a alimentos e fármacos, entre eles o paracetamol (numero de episódios, dias de administração de paracetamol e motivo). A indicação para o uso de paracetamol foi enquadrada em quatro categorias: sintomas de infecção do tracto respiratório inferior, eczema / alergia, sintomas de infecção do tracto respiratório superior e doença não-respiratória. Entre os 3 e os 7 anos foram entrevistados por via telefónica anualmente. Além de entrevistas, as crianças foram submetidas a testes de sensibilidade cutânea aos 6, 12 e 24 meses.

Na análise estatística foram feitos ajustamentos para algumas variáveis de confundimento, nomeadamente, o género, história parental de asma ou eczema, e existência de irmãos mais velhos.

O paracetamol foi utilizado em 51% das crianças até aos 12 meses e em 97% até aos 2 anos. Apenas 80 % das crianças (495/620) foram seguidas até aos 6-7 anos, apresentando uma prevalência de asma actual de 30%. O aumento da frequência do uso de paracetamol, até aos 2 anos, foi associado a aumento do risco de desenvolver asma até aos 6-7 anos (OR = 1.18; IC 95%: 1.00 – 1.39, por duplicação de dias de uso). Contudo, após ajustamento para infecções

respiratórias, a associação foi praticamente eliminada (OR = 1.08; 0.91 – 1.29). O uso de paracetamol motivado por causas não respiratórias não evidenciou qualquer associação com o desenvolvimento de asma (OR = 0.95; 0.81 – 1.12).

Este estudo concluiu que o uso de paracetamol até aos 2 anos de idade não é um factor de risco independente para a prevalência de asma aos 6-7 anos. Acrescentando ainda que o ajustamento dos resultados indicou que antecedentes de sintomas de infecção do tracto respiratório mais do que o uso de paracetamol poderão ser os responsáveis por aumentar o risco de doença alérgica.

8.9. Nova Zelândia - *The New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study (NZA²CS)*

O *The New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study* é um estudo prospectivo, no qual foram recrutadas 1105 mulheres grávidas de dois centros metropolitanos neozelandeses: Christchurch (553) e Wellington (552). O recrutamento decorreu no período entre 1997 e 2000, em Wellington, e 1998 e 2001, em Christchurch.(33)

Neste estudo foram aplicados questionários presenciais iniciais, aos 3 e aos 15 meses e questionários através do telefone aos 6 meses, 2, 3, 4 e 5 anos.(34) Aos 6 anos, foi aplicado um questionário baseado no ISAAC e realizados testes de sensibilidade cutânea a vários alérgenos, assim como, doseamento de IgE total.

Além do género do bebé, da história familiar de asma, eczema ou rinite, e da paridade, os resultados relativos ao período desde o nascimento até aos 15 meses foram ajustados para o número de infeções respiratórias, o uso de antibióticos sistémicos, o peso à nascença, a idade materna, o tabagismo materno durante a gravidez ou no domicílio, tal como, os resultados que dizem respeito ao período entre os 5 e os 6 anos foram ajustados para as seguintes variáveis: número de infeções respiratórias, uso de antibióticos sistémicos, tabagismo no domicílio, uso de paracetamol antes dos 15 meses e local do estudo.

89.9 % das crianças de Christchurch receberam pelo menos uma dose de paracetamol até aos 15 meses, aumentando essa percentagem para 95.1% nas crianças entre os 5 e os 6 anos.

Relativamente ao uso precoce de paracetamol (antes dos 15 meses) e o desenvolvimento de asma / pieira aos 6 anos, os resultados não foram estatisticamente significativos. No entanto, revelaram um risco 3 vezes superior de atopia aos 6 anos. Não houve qualquer associação entre o uso precoce de paracetamol e a IgE total ou presença de eczema ou rinite aos 6 anos.

O uso de paracetamol entre os 5-6 anos foi associado a um aumento de risco dose-dependente de pieira e asma decorrentes no mesmo período (Pieira: uso de 3-10 vezes OR = 1.83 (1.05 – 3.23); uso superior a 10 vezes OR = 2.30 (1.28 – 4.16); Asma: uso de 3-10 vezes OR = 1.63 (0.92 – 2.89); uso superior a 10 vezes OR = 2.16 (1.19 – 3.92)), principalmente em crianças não atópicas. Por sua vez, a relação encontrada entre o uso de paracetamol e atopia, não se verificou para o uso de paracetamol entre os 5-6 anos.

A administração de paracetamol superior a 10 vezes entre os 5 e os 6 anos foi associada ainda a um aumento do risco da criança desenvolver sintomas de asma grave.

É importante referir que, entre os que não apresentaram exposição a antibióticos sistémicos entre os 5-6 anos, o risco de asma e pieira associados ao paracetamol foram superiores.(34)

Numa análise post hoc, o ajustamento dos resultados apenas para a variável infecções respiratórias enfraqueceu a relação entre a toma de paracetamol (> 10 vezes) e o risco de asma ou pieira no período entre os 5 e os 6 anos.(34)

8.10. Itália – SIDRIA - 2 (Italian Studies of Respiratory Disorders in Childhood and the Environment)

O estudo SIDRIA - 2 decorreu em 12 áreas de Itália, entre Janeiro e Maio de 2002, e envolveu crianças pertencentes a dois grupos etários (6-7 anos e 13-14 anos).(35) Foram incluídas neste estudo 16 993 crianças. Reanalisaram os dados apenas da faixa etária entre os 6 e os 7 anos de

modo a investigar a associação entre o uso de paracetamol e antibióticos no 1º ano de vida e os diferentes fenótipos de pieira.

A recolha de dados baseou-se nos questionários do ISAAC, incluindo questões adicionais referentes a características individuais e familiares, potenciais factores de risco para pieira e outros sintomas respiratórios. Com base nos resultados foram definidos quatro grupos. As crianças com pieira transitória (9.4%) foram definidas como aquelas que apresentaram pelo menos um episódio de infecção do tracto respiratório inferior com pieira nos primeiros 2 anos de vida. Já as crianças com pieira persistente (5.4%) foram definidas como aquelas que apresentaram pelo menos um episódio de infecção do tracto respiratório inferior com pieira nos primeiros 2 anos de vida e ainda com episódios de pieira nos últimos 12 meses. Um terceiro grupo de crianças com pieira de início tardio (6.0%) foi definido pelas seguintes características: crianças sem episódios de pieira nos primeiros 2 anos de vida, mas com episódios de pieira nos últimos 12 meses; e um quarto grupo constituído pelas restantes crianças que nunca apresentaram episódios de pieira (79.2%).

Após ajustamento relativamente a potenciais variáveis de confundimento, tanto o uso de paracetamol como de antibiótico foram fortemente associados ao desenvolvimento de pieira transitória (paracetamol OR = 2.27; IC 95%: 1.98 – 2.62, antibióticos OR = 3.76; IC 95%: 3.31 – 4.21) e persistente (paracetamol OR = 1.77; IC 95%: 1.49 – 2.10; antibióticos OR = 3.06; IC 95%: 2.60 – 3.60) e, de uma forma mais fraca, ao desenvolvimento de pieira de início tardio (OR = 1.12; IC 95%: 0.97 – 1.31 e OR = 1.18; IC 95%: 1.02 – 1.38, respectivamente).

A análise com o auxílio de um modelo matemático indicou que a associação entre estes fármacos e pieira pode ocorrer independentemente do seu efeito, ou seja, que a associação pode dever-se, em parte ou completamente, a confundimento.

8.11. Conclusões

No primeiro estudo controlado e randomizado(24) foi contrariada a hipótese que o ibuprofeno aumenta a morbidade associada à asma em crianças. Comparativamente ao paracetamol, o ibuprofeno apresenta menor risco. No entanto, não foi possível estabelecer se o resultado foi devido a um aumento do risco associado ao paracetamol ou, por sua vez, uma diminuição associada ao ibuprofeno.

No estudo retrospectivo realizado na Nova Zelândia,(25) que comparou crianças que sofreram infecções de notificação obrigatória entre os 0 e os 4 anos com a população geral, tanto o uso de paracetamol durante o 1º ano de vida como o seu uso durante o último ano (pelo menos uma vez por mês) foram associados a pieira nos últimos 12 meses e asma, em crianças entre os 6 e os 7 anos. Do mesmo modo, o uso de antibióticos no 1º ano de vida foi associado a pieira actual e asma.

Num estudo realizado no Irão,(26) foram analisados dois grupos etários: 6-7 anos e adolescentes de 13-14 anos. Analisando a faixa etária dos 6-7 anos, as crianças que receberam paracetamol no 1º ano de vida apresentaram uma prevalência de pieira superior e maior frequência de episódios de tosse seca nocturna nos 12 meses anteriores. A prevalência de sintomas de rinite também foi superior nas crianças que tomaram paracetamol no 1º ano. No grupo entre os 13-14 anos houve também maior prevalência de pieira, tosse seca nocturna e pieira associada ao exercício durante os últimos 12 meses.

Na Macedónia,(27) o uso de paracetamol, pelo menos uma vez por mês, numa população de adolescentes foi associado a um aumento do risco de desenvolver pieira actual, asma e rinoconjuntivite.

Nas cidades de Victória e Mérida no México(28), o uso de paracetamol no 1º ano de vida foi associado a um aumento de prevalência de pieira, pieira no último ano e asma. Nas três

idades, o uso de paracetamol no último ano foi associado a um aumento do risco de pieira, pieira no último ano e asma.

O ISAAC III foi o maior estudo realizado. Tanto o uso de paracetamol para tratamento da febre no 1º ano de vida como o uso recente de paracetamol (últimos 12 meses) foram associados a um aumento do risco de desenvolver sintomas de asma aos 6-7 anos. O uso recente apresentou um aumento do risco dose-dependente.(29) Na faixa etária entre os 13 e os 14 anos, o uso de paracetamol nos últimos 12 meses foi associado a um aumento do risco de asma. A existência de uma verdadeira relação causal apresentaria um grande impacto para a saúde pública mundial, uma vez que o risco atribuído ao uso recente de paracetamol pelos sintomas de asma foi de 41%.(30) O uso de paracetamol foi ainda associado ao risco de desenvolver sintomas de asma grave, sintomas de rinoconjuntivite e de eczema, em ambas as faixas etárias.(29,30)

No estudo realizado na Dinamarca,(31) numa população heterogénea dos 12 aos 41 anos de idade, constituída por gémeos, foi encontrada uma prevalência superior de asma de início na idade adulta em indivíduos que referiram toma frequente de paracetamol.

O estudo prospectivo realizado na Austrália(32) concluiu que o uso de paracetamol até aos 2 anos de idade não é um factor de risco independente para a prevalência de asma aos 6-7 anos. No estudo prospectivo NZA²CS realizado na Nova Zelândia,(34) as crianças que receberam paracetamol antes dos 15 meses revelaram um risco três vezes superior de serem atópicas aos 6 anos. O uso de paracetamol entre os 5-6 anos foi associado a um aumento de risco dose-dependente de pieira e asma decorrentes no mesmo período, assim como sintomas de asma severa. Por sua vez, a relação encontrada entre o uso de paracetamol e atopia não se verificou para o uso de paracetamol entre os 5-6 anos, tal como, não houve qualquer associação entre o uso precoce de paracetamol e o valor IgE total ou presença de eczema ou rinite aos 6 anos. Por último, no estudo SIDRIA-2(35) realizado em Itália, tendo como alvo crianças de 6-7

anos, tanto a administração de paracetamol como de antibiótico, no primeiro ano de vida, foram fortemente associados ao desenvolvimento de pieira transitória, pieira persistente e, de uma forma mais fraca, pieira de início tardio.

Tabela 2. Estudos relativos à exposição ao paracetamol em idade pediátrica

Estudo	Tipo	Amostra N°	Idade de exposição	Idade dos resultados	Asma/pieira (IC 95%)
The Boston University Fever study(24)	Randomizado e controlado	1879	6 M-12 anos	4 semanas após	Maior risco de exacerbação RR 0.54 (0.30-0.99) ibuprofeno / paracetamol
Wellington-Nova Zelândia (25)	Transversal	2762	0-1 ano 12 meses anteriores	6-7 anos	OR 1.72 (1.32-2.23) OR 1.57 (1.34-1.84)
Irão(26)	Tranversal	2768 3201	0-1 ano 12 meses anteriores	6-7anos 13-14 anos	OR 1.54 (1-2.38) OR 1.7 (1.43-2.04)
Macedónia (27)	Tranversal	3026	12 meses anteriores	13-14 anos	OR 2.77 (1.06-7.26)
México(28)	Tranversal	9604	12 meses anteriores	6-7anos	Aumento do risco de pieira e asma
		105041	0-1 ano	6-7anos	OR 1.46 (1.36-1.56)
ISAAC III(29,30)	Tranversal	105023 180887	12 meses anteriores 12 meses anteriores	13-14anos	Aumento do risco dose-dependente Aumento do risco dose-dependente
The DTR–Dinamarca (31)	Longitudinal	19349	12-41anos	8 anos após	OR 2.16 (1.03-4.53)
The MACS-Austrália (32)	Longitudinal	495 ^e	0-2anos	6-7anos	Sem associação
NZA²CS-Nova Zelândia (34)	Longitudinal	914	12 meses anteriores	6 anos	OR 2.16 (1.19-3.92)
				0-2anos	OR 2.27 (1.98-2.62)
SIDRIA-2 Itália(35)	Transversal	14087	0-1ano	0-2anos + 6-7anos	OR 1.77 (1.49-2.10)

OR – Odds ratio; RR – Risco relativo.

9. Potenciais fontes de enviesamento e confundimento

Várias potenciais fontes de enviesamento e confundimento foram largamente abordadas na literatura, as quais poderão explicar ou modificar a associação positiva do paracetamol com a asma. Apresentam-se de seguida as de maior importância. No entanto, é pouco provável que possam explicar inteiramente esta associação.(36,37)

- **“Viés de lembrança”**

Nos estudos retrospectivos, uma vez que a informação é recolhida à distância do acontecimento, existe sempre a possibilidade de introdução de viés de lembrança, tal como ocorre nos estudos transversais. Por outro lado, os estudos longitudinais eliminam esta fonte de enviesamento, ao recolherem os dados pouco tempo após os acontecimentos.

- **“Confundimento pela indicação”**

A indicação para a qual o paracetamol é usado pode ser responsável pelo desenvolvimento de asma e não o paracetamol, por si só.(38)

Estudos sugeriram a associação entre infecções virais até aos 3 anos de idade, nomeadamente por rinovírus(39) e vírus sincicial respiratório,(39,40) e um aumento de risco de pieira e asma aos 6 anos de idade.

Num estudo realizado na Austrália, o ajustamento dos resultados indicou que antecedentes de sintomas de infecção do tracto respiratório mais do que o uso de paracetamol poderão ser os responsáveis pelo aumento do risco de doença alérgica.(32)

Ainda noutro estudo, o ajustamento dos resultados apenas para a variável infecções respiratórias enfraqueceu a relação entre a toma de paracetamol e o risco de asma ou pieira no período entre os 5 e os 6 anos, muito embora, mantendo-se uma relação significativa.(34)

Também no estudo SIDRIA-2 a utilização de um modelo matemático indicou que a associação entre o uso de paracetamol e antibióticos e o desenvolvimento de pieira podem

ocorrer independentemente do seu efeito, sugerindo confundimento pela indicação que os une: infecções respiratórias.(35)

No seu comentário, Shaheen refere que o “confundimento pela indicação” é a explicação mais provável para a associação entre o uso de paracetamol na infância e o desenvolvimento de asma. Contudo, a possibilidade do paracetamol promover a persistência de pieira, possivelmente em sinergia com infecções virais precoces, não deve ser posta de parte.

Quanto à relação existente entre a exposição pré-natal ao paracetamol e o desenvolvimento de asma é muito menos provável que seja fonte de confundimento pela indicação.(4)

A recolha de dados relativamente à indicação para a qual o paracetamol foi utilizado pode ajudar a esclarecer em que medida esta associação poderá estar a ser enviesada.

- **Confundimento por “causalidade inversa”**

Tratando-se de doenças crónicas, o paracetamol poderá ser usado mais frequentemente nestes doentes no tratamento das suas comorbilidades. De facto, se estas crianças forem mais susceptíveis a desenvolver episódios febris, consequentemente, serão mais expostas ao paracetamol. Estudos indicam que as crianças com asma ou eczema atópico têm maior número de episódios febris na infância.(38,41)

Além disso, há alguma evidência de associação entre asma e migraine,(42) a qual, a confirmar-se, condicionaria maior prescrição de paracetamol nestas crianças.

- **Confundimento pelo uso de antibióticos**

Vários estudos observacionais associaram a exposição a antibióticos nas crianças a um aumento do risco de desenvolver asma.(43–47) Contudo não existe unanimidade, havendo estudos que sugeriram que não existe associação,(48,49) referindo apenas que o uso de antibióticos será mais frequente em crianças com asma.(49)

Dentro dos estudos anteriormente descritos, no que diz respeito ao uso de antibióticos no 1º ano de vida, foi encontrada uma associação mais forte com desenvolvimento de asma aos 6-7 anos, comparativamente ao uso de paracetamol.(25)

Por outro lado, num outro estudo, o risco de asma e pieira associado ao paracetamol foi superior no grupo de crianças que não foram expostas a antibióticos sistémicos entre os 5-6 anos,(34) contrariando a hipótese de confundimento pelo uso de antibióticos.

Se por um lado a associação entre o uso de antibióticos e asma ainda é controversa, por outro, este factor de confundimento pode ser facilmente eliminado, como foi em vários estudos, ajustando para esta variável de confundimento.

10. De que forma poderá o paracetamol causar asma?

Embora a maior parte dos estudos epidemiológicos indique uma associação entre asma e paracetamol, o estabelecimento de uma relação credível assenta em mecanismos biológicos plausíveis que a expliquem.(36)

- **Glutathione**

O epitélio respiratório é frequentemente exposto a oxidantes, seja sob a forma de poluentes ambientais, ou de espécies reactivas de oxigénio e de azoto libertadas nos pulmões durante a inflamação das vias aéreas. Fazem parte da defesa moléculas antioxidantes, como a glutathione, e enzimas, como a superóxido dismutase, a catalase e a glutathione peroxidase. A primeira barreira de protecção antioxidante está localizada ao fluído de revestimento epitelial, o qual contém as concentrações mais elevadas de glutathione reduzida (GSH) encontradas no corpo humano e ainda, uma glutathione peroxidase extracelular específica que é segregada pelas células epiteliais brônquicas.

A família de enzimas glutathione peroxidase tem uma actividade antioxidante, reduzindo o peróxido de hidrogénio e / ou o peróxido lipídico através da oxidação de glutathione reduzida ou S-nitrosoglutathione. A enzima glutathione peroxidase extracelular encontra-se aumentada no lavado broncoalveolar de indivíduos com asma, em comparação com controlos saudáveis. Foi ainda verificado *in vitro* o aumento de glutathione peroxidase extracelular nas células epiteliais brônquicas, em resposta à exposição a espécies reactivas de oxigénio, com consumo de glutathione.(50)

A glutathione funciona como indicador do estado antioxidativo na asma, detectada no condensado de ar exalado em crianças com asma e em crianças saudáveis. Comparativamente com as crianças saudáveis, os níveis de glutathione diminuem durante uma exacerbação de asma e aumentam após 5 dias de terapia com prednisona, o que poderá estar relacionado com uma depleção deste antioxidante devido a um aumento da agressão oxidativa.(51)

Foi demonstrado que a administração oral de paracetamol (3g/kg) diminui os níveis de glutathiona (GSH) nos pulmões de ratinhos, que parecem ser os primeiros locais onde se manifesta a actividade deplectora do paracetamol. Uma redução da glutathiona nos pulmões poderá, não só causar toxicidade, mas também predispor à acção de outros agentes tóxicos, e indirectamente, a outras patologias,(5) nomeadamente aumentar a frequência e severidade dos ataques de asma em indivíduos susceptíveis.(52)

Num estudo realizado em voluntários saudáveis foi concluído que a ingestão crónica de doses terapêuticas máximas de paracetamol diminui a capacidade antioxidante sérica em apenas 14 dias, possivelmente por uma redução da glutathiona.(52)

Doses terapêuticas de paracetamol provocaram ainda diminuição dos níveis de glutathiona nos macrófagos pulmonares e pneumócitos tipo II.(53)

A deplecção da defesa antioxidante, como a glutathiona, tem o potencial de diminuir a protecção contra os efeitos dos radicais de oxigénio, resultando na inflamação da via aérea.(54)

As espécies reactivas de oxigénio poderão estar aumentados na asma, podendo contribuir para o dano epitelial característico das vias aéreas, broncoconstrição, secreção de muco, provocar alterações nos vasos e aumentar a reactividade.(54)

Cada indivíduo apresenta diferente capacidade para lidar com o *stress* oxidativo e, tais diferenças são, em parte, geneticamente determinadas.(54) Polimorfismos das enzimas glutathiona-S-transferases (GSTs), que utilizam como substrato uma variedade de produtos de *stress* oxidativo, foram identificados em doentes com asma e foram associados a asma e a fenótipos associados.(55)

Vários estudos referem os genes que codificam as enzimas GSTs, nomeadamente os génotipos GSTM1, GSTT1 e GSTP1, como genes susceptíveis de interacção com exposições ambientais.(56,57) Porém, numa meta-análise verificou-se que os estudos realizados até ao

momento não suportam um papel substancial das variações genéticas das GSTs, por si só, no desenvolvimento de asma.(58)

Níveis diminuídos de glutathione (GSH) nas células apresentadoras de antígenos (APC) inibem a resposta típica com padrão de citocinas Th1, mediada por células, e/ou favorecem uma resposta Th2, relacionada com a produção de anticorpos. Mais do que uma falha na apresentação dos antígenos, níveis baixos de glutathione nas APC, provocam uma alteração na resposta à apresentação dos antígenos.(59)

Um mecanismo pouco provável, que engloba a teoria da diminuição da glutathione na asma, refere que a diminuição da glutathione não permite a conjugação da totalidade deste metabolito tóxico resultando numa acumulação de N-acetil-p-benzoquinamina, produto do metabolismo do paracetamol pelo citocromo P450 hepático, resultando em morte celular. Contudo, trata-se de uma hipótese pouco provável, uma vez que a perda de capacidade do fígado eliminar esta substância tóxica geralmente só se verifica em caso de *overdose*.(36)

A teoria da depleção de glutathione perde consistência, na medida em que o período de síntese de glutathione nos pulmões é muito curto, sendo pouco provável que um estímulo oxidativo significativo possa provocar asma nesse curto período de tempo. Adicionalmente, a implicação das espécies reactivas de oxigénio num elevado número de mecanismos patológicos, torna o mecanismo pouco específico como explicação de uma possível relação causal.(36)

- **Favorecimento de uma resposta Th2 relacionado com a ciclooxigenase-2**

Uma outra hipótese está relacionada com a ciclooxigenase-2 (COX-2) por um mecanismo indirecto. Foi proposto que a não inibição da COX-2 pelo paracetamol, ao contrário dos AINEs, permite a produção de prostaglandina E2 (PGE2). Consequentemente, níveis elevados de PGE2 produzidos durante a resolução de infecções respiratórias virais na infância podem

provocar um desequilíbrio no sentido de uma resposta do tipo Th2 no tracto respiratório, em detrimento de uma resposta Th1, criando um ambiente favorável ao desenvolvimento de alergia e asma. A exposição concomitante a alergénios e apresentação de antigénios pode promover o desenvolvimento de anticorpos IgE específicos para o antigénio e a produção de linfócitos Th2 de memória localizados às vias respiratórias.(1)

- **Resposta imune mediada por IgE**

Esta hipótese pouco desenvolvida assenta no paracetamol como possível agente antigénico, causando asma induzida por este fármaco.(36) Num estudo, participaram 4 indivíduos com reacções anafiláticas ao paracetamol e 30 controlos. A administração de aspirina foi tolerada por todos os indivíduos. Em contraste, o paracetamol provocou reacções adversas nos 4 casos, com teste de sensibilidade cutânea ao paracetamol positivo e elevação de IgE, em 2 deles. Nenhum dos controlos apresentou estes achados.(60)

- **Supressão da febre**

Surgiu ainda hipótese do paracetamol, ao suprimir a febre, poder reduzir a bateria de citocinas, produzidas em resposta ao aumento de temperatura, com padrão Th1 predominante, nomeadamente, interleucina-2 e interferão-gama. Contudo, não está bem esclarecido se o paracetamol modifica o padrão de citocinas produzidas. Além disso, tal modificação poderá estar mais dependente da causa da febre.(61)

- **Exposição intra-uterina**

Para a formulação de um potencial mecanismo causal para a exposição intra-uterina ao paracetamol e o desenvolvimento de asma na criança é importante conhecer o período em que o fármaco foi usado na gravidez. No entanto, os resultados dos estudos realizados na gravidez não foram homogéneos. Em relação ao período de exposição, num dos estudos foi encontrado

maior risco no primeiro trimestre.(17) Noutros estudos foi encontrado risco apenas no 2º e 3º trimestres (18,21), não antes das 20 semanas(13) ou apenas no 1º e 3º trimestres.(20)

É sabido que a glucoronidação, a principal via de metabolização do paracetamol em adultos, está fortemente reduzida no 1º trimestre, enquanto a GST, responsável pela destoxificação dos metabolitos oxidativos do paracetamol, encontra-se reduzida no 3º trimestre. Estando o equilíbrio entre estes dois mecanismos comprometido, tal poderá predispor o bebé ao desenvolvimento de asma no futuro, devido a uma acumulação de metabolitos tóxicos e consequentemente, a um aumento da inflamação das vias aéreas induzida pelo stress oxidativo.(23)

Num estudo realizado para avaliar o potencial das enzimas GST na associação entre a exposição intra-uterina ao paracetamol e o desenvolvimento de asma em crianças, o risco de desenvolver asma e pieira associados ao uso de paracetamol na primeira metade da gravidez aumentou em filhos de mães que apresentavam cópias do alelo T minor do gene Nrf2, fator de transcrição regulador de genes antioxidantes. Por outro lado, os genótipos maternos GSTT1 e GSTM1 foram associados a um aumento do risco de desenvolver asma e pieira, quando a exposição ao paracetamol ocorreu na segunda metade da gravidez. Este estudo sugere que os polimorfismos genéticos maternos podem modificar a relação entre a exposição pré-natal ao paracetamol e o desenvolvimento de asma na criança. Pelo contrário, o genótipo da criança não mostrou evidência de interferência na relação paracetamol-asma.(62)

Finalmente, num outro estudo, a magnitude da associação da exposição pré-natal ao paracetamol com pieira presente aos 5 anos foi modificada pela presença do alelo recessivo GSTP1 na criança. Na verdade, apenas nas crianças que apresentavam pelo menos uma cópia do alelo recessivo se verificou a associação anteriormente mencionada.(21)

11. Alternativas ao Paracetamol como analgésico/antipirético

Antes de mais, é necessário ter presente que o uso de antipiréticos é recomendado com o objectivo de melhorar o conforto e bem-estar da criança, e não com a finalidade de normalizar a temperatura corporal. Alguns acreditam que a melhoria do conforto da criança, no que diz respeito à sua actividade, alimentação, irritabilidade e estado geral, passa mesmo pelo efeito analgésico do fármaco, em vez do seu efeito antipirético. Numa criança febril, o objectivo deve estar no seu bem-estar e, como tal, é necessário aconselhar os pais e cuidadores a avaliar a actividade da criança, conhecer os sinais e sintomas de doença grave e encorajar a reposição adequada de fluídos. Desta forma, poder-se-á reduzir a “fobia da febre” e a tendência para o excesso de utilização de antipiréticos, uma vez que não há evidência que estes reduzam a morbidade ou mortalidade associada à febre, à excepção do seu uso em crianças com doença crónica subjacente e que poderão não tolerar o aumento das necessidades metabólicas. Adicionalmente, não há evidência que sugira que a terapêutica antipirética reduz o risco de recorrência de convulsão febril e poderá até reduzir a resposta imune a vacinas, quando administrada previamente à vacinação.(63)

No que diz respeito ao tratamento combinado com paracetamol e ibuprofeno, uma vez que não traz benefício adicional e havendo um tratamento eficaz em monoterapia, torna-se desnecessário o seu uso.(64)

A aspirina não constitui uma alternativa possível, tanto em crianças asmáticas como não asmáticas, uma vez que desde 1986, foi desaconselhado o seu uso abaixo dos 12 anos, pelo risco de Síndrome de Reye.(65) Em alguns doentes, a aspirina pode resultar em Asma Induzida pela Aspirina, aparentemente causada pela inibição da COX-1.(66) Foi referida uma prevalência em crianças de cerca de 5% (0-14%), após a realização de testes de provocação oral.(67) Trata-se de uma doença inflamatória da mucosa das vias aéreas, descrita pela primeira vez em 1922, que pode culminar em episódios de asma e de rinite. Esta doença pode

provocar crises graves de asma, em cerca de 10% dos casos. Por essa mesma razão, o uso de aspirina é desencorajado na população asmática, tanto em idade pediátrica como em adultos. A maior parte dos doentes que desenvolve asma associada a aspirina apresenta sensibilização cruzada para outros AINEs e, como tal, nestes doentes deve ser evitado o seu uso. O paracetamol também pode apresentar reacção cruzada nestes doentes, mas em menor frequência.(68) Há relato de 26% ou 32% dos doentes desenvolverem broncospasmo após a administração de doses de 1g ou 1.5g de paracetamol, respectivamente.(66) Como tal, em pacientes com asma induzida pela aspirina foi aconselhado o uso de paracetamol em doses inferiores a 1g.(66)

Relativamente à escolha entre paracetamol e ibuprofeno, evidências demonstraram que o ibuprofeno é pelo menos tão eficaz e tão bem tolerado quanto o paracetamol no tratamento da febre em crianças. Sugere-se ainda um baixo risco de morbilidade associada a asma com o uso de ibuprofeno e um possível efeito protector nestas crianças, comparativamente ao paracetamol.(68)

Num ensaio clínico randomizado, no qual foram incluídas 27 065 crianças febris com idade inferior a 2 anos, que receberam aleatoriamente paracetamol (12 mg/kg) ou ibuprofeno (5mg/kg ou 10 mg/kg), por um curto período de tempo, o risco de hospitalização (por qualquer motivo, incluindo hemorragia digestiva) foi baixo e não diferiu de forma significativa.(69)

Num outro ensaio clínico duplamente cego foram incluídas 150 crianças com idades entre os 2 meses e os 12 anos que foram distribuídas por dois grupos: ibuprofeno (20 mg/kg/dia) e paracetamol (50 mg/kg/dia). 21% das crianças apresentavam história de pieira e / ou asma. Nenhum dos doentes sofreu exacerbação de asma, havendo apenas registo de 2 episódios de pieira ligeira/moderada em crianças no grupo do paracetamol. Ambos os fármacos mostraram ser igualmente eficazes e bem tolerados no tratamento da febre em crianças pequenas.(65)

São alternativas sensatas para o tratamento da febre e da dor moderada, tanto o ibuprofeno como intervenções não-farmacológicas.(70) No entanto, ponderar os riscos e benefícios de uma terapêutica com paracetamol ou ibuprofeno é aconselhável em crianças asmáticas com desidratação, doença renal ou distúrbios da coagulação.(70)

À luz dos conhecimentos actuais, Kanabar *et al* desenvolveram um algoritmo que permite a consideração do uso de ibuprofeno em crianças com asma ou sintomas de asma como analgésico / antipirético de escolha.(68)

No que diz respeito à escolha de analgésico / antipirético durante a gravidez, alguns estudos sugeriram que não há risco de desenvolvimento de asma associado ao uso de aspirina e ibuprofeno.(13,17) Contudo, devido às preocupações associadas ao uso de aspirina e AINEs durante o 3º trimestre e ao facto dos dados actuais serem insuficientes para concluir que a exposição intra-uterina causa asma na criança, o paracetamol permanece o analgésico / antipirético de escolha durante a gravidez.(71)

12. Conclusão

Os estudos realizados até então forneceram um elevado nível de evidência de um aumento do risco de asma associado à exposição ao paracetamol, tanto em ambiente intra-uterino, como em crianças e adultos.

A associação do paracetamol ao desenvolvimento de asma apenas poderá ser esclarecida com a realização de um ensaio clínico controlado e randomizado bem concebido. Estudos controlados e randomizados para analisar os efeitos a longo prazo do uso de paracetamol, em diferentes faixas etárias, permitem determinar a magnitude e a natureza do risco. Idealmente, estudos que envolvam a comparação entre o paracetamol e um placebo.(72) Só assim poderão ser efectuadas recomendações mais adequadas para o uso deste fármaco(30,34,61). Paralelamente poderão ser necessários mais estudos relativamente ao uso de ibuprofeno em crianças asmáticas e não asmáticas, uma vez que este poderá constituir uma alternativa ao paracetamol.(68)

Existe ainda a necessidade de continuar a investigação, no que diz respeito ao estabelecimento de um mecanismo causal que esclareça a relação entre o paracetamol e o desenvolvimento de asma.

Entretanto, é preciso esclarecer e analisar em que medida os resultados poderão estar a ser enviesados pelos factores anteriormente descritos, a robustez e consistência da relação entre paracetamol e asma, a dependência dose-resposta demonstrada em alguns estudos e a ausência de uma associação semelhante com outros analgésicos / antipiréticos e asma.(70)

Há autores que recomendam evitar a administração de paracetamol a crianças com asma ou com história familiar de asma,(28,70) enquanto outros referem que o paracetamol deve continuar a ser o analgésico / antipirético de escolha nas crianças(26,27,29,34) e nas grávidas,(13,14,20,36,71) evitando o seu uso desnecessário.

Sendo o paracetamol o principal analgésico / antipirético usado na criança e na grávida e um factor de risco facilmente ultrapassável, o esclarecimento da sua associação com doenças alérgicas é clinicamente relevante. Neste sentido, o reconhecimento de uma relação causal entre o paracetamol e a expressão e gravidade de asma motivaria a escolha de um outro fármaco em detrimento deste, nomeadamente o ibuprofeno.

13. Agradecimentos

Agradeço ao Dr. José António Pinheiro, pela sua orientação e disponibilidade na realização deste trabalho e pelos seus ensinamentos enquanto meu Assistente de Pediatria.

Agradeço à Prof^a Doutora Guiomar Oliveira, por aceitar a co-orientação e pelo seu contributo precioso para este trabalho.

Agradeço ainda aos meus pais, pelo contributo na minha formação pessoal e académica.

14. Bibliografia

1. Varner AE, Busse WW, Lemanske RF. Hypothesis: decreased use of pediatric aspirin has contributed to the increasing prevalence of childhood asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1998 Oct;81(4):347–51.
2. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Reviews*. 2006;12(3-4):250–75.
3. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *European Journal of Pediatrics*. 2005 Sep;164(9):552–8.
4. Shaheen SO. Commentary: Paracetamol and asthma--lessons from the antibiotic hypothesis? *International Journal of Epidemiology*. 2011 Jun 1;40(3):667–9.
5. Micheli L, Cerretani D, Fiaschi AI, Giorgi G, Romeo MR, Runci FM. Effect of acetaminophen on glutathione levels in rat testis and lung. *Environmental Health Perspectives*. 1994 Nov;102 Suppl:63–4.
6. Shaheen SO, Sterne JA, Songhurst CE, Burney PG. Frequent paracetamol use and asthma in adults. *Thorax*. 2000 Apr;55(4):266–70.
7. Newson R, Shaheen S, Chinn S, Burney P. Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis. *European Respiratory Journal*. 2000 Nov 1;16(5):817–23.
8. Eder W, Ege MJ, Von Mutius E. The Asthma Epidemic. *New England Journal of Medicine*. 2006 Nov 23;355(21):2226–35.
9. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006 Aug 26;368(9537):733–43.
10. Duijts L. Fetal and infant origins of asthma. *European Journal of Epidemiology*. 2012 Jan;27(1):5–14.
11. Martinez FD. Development of Wheezing Disorders and Asthma in Preschool Children. *Pediatrics*. 2002 Feb 1;109(Supplement_E1):362–7.
12. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatric Anaesthesia*. 2008 Oct;18(10):915–21.
13. S.O. Shaheen, R.B. Newson, A. Sherriff, A.J. Henderson, J.E. Heron, P.G.J. Burney, et al. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax*. 2002 Nov 1;57(11):958–63.

14. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Headley JE, Stratton FD, Jones RW, et al. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clinical and Experimental Allergy*. 2005 Jan;35(1):18–25.
15. Shaheen SO, Newson RB, Smith GD, Henderson AJ. Prenatal paracetamol exposure and asthma: further evidence against confounding. *International Journal of Epidemiology*. 2010 Jun 1;39(3):790–4.
16. Koniman R, Chan YH, Tan TN, Van Bever HP. A matched patient-sibling study on the usage of paracetamol and the subsequent development of allergy and asthma. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2007 Mar;18(2):128–34.
17. Rebordosa C, Kogevinas M, Sørensen HT, Olsen J. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. *International Journal of Epidemiology*. 2008 Jun 1;37(3):583–90.
18. Persky V, Piorowski J, Hernandez E, Chavez N, Wagner-Cassanova C, Vergara C, et al. Prenatal exposure to acetaminophen and respiratory symptoms in the first year of life. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008 Sep;101(3):271–8.
19. Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Perez-Fernandez V, Pastor-Vivero MD, Mondejar-Lopez P, Valverde-Molina J. Is the effect of prenatal paracetamol exposure on wheezing in preschool children modified by asthma in the mother? *International Archives of Allergy and Immunology*. 2009 Jan;149(1):33–7.
20. Kang EM, Lundsberg LS, Illuzzi JL, Bracken MB. Prenatal exposure to acetaminophen and asthma in children. *Obstetrics and Gynecology*. 2009 Dec;114(6):1295–306.
21. Perzanowski MS, Miller RL, Tang D, Ali D, Garfinkel RS, Chew GL, et al. Prenatal acetaminophen exposure and risk of wheeze at age 5 years in an urban low-income cohort. *Thorax*. 2010 Feb 1;65(2):118–23.
22. Bakkeheim E, Mowinckel P, Carlsen KH, Håland G, Carlsen KCL. Paracetamol in early infancy: the risk of childhood allergy and asthma. *Acta Paediatrica*. 2011 Jan;100(1):90–6.
23. Andersen ABT, Farkas DK, Mehnert F, Ehrenstein V, Erichsen R. Use of prescription paracetamol during pregnancy and risk of asthma in children: a population-based Danish cohort study. *Clinical Epidemiology*. 2012 Jan;4:33–40.
24. Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA. Asthma Morbidity After the Short-Term Use of Ibuprofen in Children. *Pediatrics*. 2002 Feb 1;109(2):e20–e20.
25. Cohet C, Cheng S, MacDonald C, Baker M, Foliaki S, Huntington N, et al. Infections, medication use, and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in childhood. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2004 Oct 1;58(10):852–7.
26. Karimi M, Mirzaei M, Ahmadi MH. Acetaminophen use and the symptoms of asthma, allergic rhinitis and eczema in children. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2006 Jul;5(2):63–7.

27. Vlaski E, Stavric K, Isjanovska R, Seckova L, Kimovska M. Acetaminophen intake and risk of asthma, hay fever and eczema in early adolescence. *Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology*. 2007 Sep;6(3):143–9.
28. Del-Rio-Navarro BE, Ito-Tsuchiya FM, Berber A, Zepeda-Ortega B, Sienra-Monge JLL, Garcia-Almaraz R, et al. Study of the relationship between acetaminophen and asthma in Mexican children aged 6 to 7 years in 3 Mexican cities using ISAAC methodology. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. 2008 Jan;18(3):194–201.
29. Beasley R, Clayton T, Crane J, Von Mutius E, Lai CKW, Montefort S, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet*. 2008 Sep 20;372(9643):1039–48.
30. Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CKW, Montefort SR, Mutius E von, et al. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011 Jan 15;183(2):171–8.
31. Thomsen SF, Kyvik KO, Skadhauge L, Steffensen I, Backer V. Intake of paracetamol and risk of asthma in adults. *The Journal of Asthma*. 2008 Oct;45(8):675–6.
32. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Allen KJ, Robertson CF, et al. Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *BMJ*. 2010 Sep 15;341(sep15 1):c4616–c4616.
33. Epton MJ, Town GI, Ingham T, Wickens K, Fishwick D, Crane J. The New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study (NZACS): assembly, demographics and investigations. *BMC Public Health*. 2007 Jan;7(1):26.
34. Wickens K, Beasley R, Town I, Epton M, Pattermore P, Ingham T, et al. The effects of early and late paracetamol exposure on asthma and atopy: a birth cohort. *Clinical and Experimental Allergy*. 2011 Mar;41(3):399–406.
35. Rusconi F, Gagliardi L, Galassi C, Forastiere F, Brunetti L, La Grutta S, et al. Paracetamol and antibiotics in childhood and subsequent development of wheezing/asthma: association or causation? *International Journal of Epidemiology*. 2011 Jun 1;40(3):662–7.
36. Eneli I, Sadri K, Camargo Carlos J, Barr RG. Acetaminophen and the Risk of Asthma*The Epidemiologic and Pathophysiologic Evidence. *CHEST Journal*. 2005 Feb 1;127(2):604–12.
37. Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, Doyle-Waters M, Aminzadeh K, FitzGerald JM. Acetaminophen Use and the Risk of Asthma in Children and Adults A Systematic Review and Metaanalysis. *CHEST Journal*. 2009 Nov 1;136(5):1316–23.

38. Schnabel E, Heinrich J. Respiratory tract infections and not paracetamol medication during infancy are associated with asthma development in childhood. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010 Nov;126(5):1071–3.
39. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing Rhinovirus Illnesses in Early Life Predict Asthma Development in High-Risk Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* . 2008 Oct 1;178 (7):667–72.
40. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999 Aug;354(9178):541–5.
41. Tapiainen T, Dunder T, Möttönen M, Pokka T, Uhari M. Adolescents with asthma or atopic eczema have more febrile days in early childhood: A possible explanation for the connection between paracetamol and asthma? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010 Mar 1;125(3):751–2.
42. Davey G, Sedgwick P, Maier W, Visick G, Strachan DP, Anderson HR. Association between migraine and asthma: matched case-control study. *The British Journal of General Practice*. 2002 Sep;52(482):723–7.
43. Foliaki S, Pearce N, Björkstén B, Mallol J, Montefort S, Von Mutius E. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Elsevier; 2009;124(5):982–9.
44. Wickens K, Pearce N, Crane J, Beasley R. Antibiotic use in early childhood and the development of asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 1999 Jun 1;29(6):766–71.
45. Kozyrskyj AL, Ernst P, Becker AB. Increased Risk of Childhood Asthma From Antibiotic Use in Early Life*. *CHEST Journal*. 2007 Jun 1;131(6):1753–9.
46. Droste JHJ, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Vermeire PA, Van Bever HP. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clinical & Experimental Allergy*. 2000 Nov 1;30(11):1548–53.
47. Marra F, Marra CA, Richardson K, Lynd LD, Kozyrskyj A, Patrick DM, et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics*. 2009 Mar 1;123(3):1003–10.
48. Celedón JC, Litonjua AA, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. Lack of Association between Antibiotic Use in the First Year of Life and Asthma, Allergic Rhinitis, or Eczema at Age 5 Years. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002 Jul 1;166 (1):72–5.
49. Celedón JC, Fuhlbrigge A, Rifas-Shiman S, Weiss ST, Finkelstein JA. Antibiotic use in the first year of life and asthma in early childhood. *Clinical and Experimental Allergy*. 2004 Jul;34(7):1011–6.

50. Comhair SA, Bhatena PR, Farver C, Thunnissen FB, Erzurum SC. Extracellular glutathione peroxidase induction in asthmatic lungs: evidence for redox regulation of expression in human airway epithelial cells. *FASEB Journal*. 2001 Jan 1;15(1):70–8.
51. Corradi M, Folesani G, Andreoli R, Manini P, Bodini A, Piacentin G, et al. Aldehydes and glutathione in exhaled breath condensate of children with asthma exacerbation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* . 2002 Oct 31;
52. Nuttall SL, Khan JN, Thorpe GH, Langford N, Kendall MJ. The impact of therapeutic doses of paracetamol on serum total antioxidant capacity. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2003 Aug;28(4):289–94.
53. Dimova S, Hoet PHM, Dinsdale D, Nemery B. Acetaminophen decreases intracellular glutathione levels and modulates cytokine production in human alveolar macrophages and type II pneumocytes in vitro. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2005 Aug;37(8):1727–37.
54. Barnes PJ. Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Radical Biology and Medicine*. 1990 Jan;9(3):235–43.
55. Fryer AA, Bianco A, Hepple M, Jones PW, Strange RC, Spiteri MA. Polymorphism at the Glutathione S-transferase GSTP1 Locus: A New Marker for Bronchial Hyperresponsiveness and Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000 May 1;161(5):1437–42.
56. Persky VW. Acetaminophen and asthma. *Thorax*. 2010 Feb 1;65(2):99–100.
57. Holgate ST. The Acetaminophen Enigma in Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011 Jan 15;183 (2):147–51.
58. Minelli C, Granell R, Newson R, Rose-Zerilli MJ, Torrent M, Ring SM, et al. Glutathione-S-transferase genes and asthma phenotypes: a Human Genome Epidemiology (HuGE) systematic review and meta-analysis including unpublished data. *International Journal of Epidemiology*. 2010 Apr 1;39(2):539–62.
59. Peterson JD. Glutathione levels in antigen-presenting cells modulate Th1 versus Th2 response patterns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998 Mar 17;95(6):3071–6.
60. De Paramo BJ, Gancedo SQ, Cuevas M, Camo IP, Martin JA, Cosmes EL. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2000 Dec;85(6 Pt 1):508–11.
61. Farquhar H, Stewart A, Mitchell E, Crane J, Evers S, Weatherall M, et al. The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. 2010 Jan;40(1):32–41.
62. Shaheen SO, Newson RB, Ring SM, Rose-Zerilli MJ, Holloway JW, Henderson AJ. Prenatal and infant acetaminophen exposure, antioxidant gene polymorphisms, and

- childhood asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010 Dec 1;126(6):1141–8.e7.
63. Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*. 2011 Mar 1;127(3):580–7.
 64. Purssell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Archives of Disease in Childhood*. 2011 Dec 1;96(12):1175–9.
 65. McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Archives of Disease in Childhood*. 1996 Feb 1;74(2):164–7.
 66. Hinz B, Brune K. Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012 Jan;71(1):20–5.
 67. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ*. 2004 Feb 21;328(7437):434.
 68. Kanabar D, Dale S, Rawat M. A Review of Ibuprofen and Acetaminophen Use in Febrile Children and the Occurrence of Asthma-Related Symptoms. *Clinical Therapeutics*. Elsevier; 2007;29(12):2716–23.
 69. Lesko SM, Mitchell AA. The Safety of Acetaminophen and Ibuprofen Among Children Younger Than Two Years Old. *Pediatrics*. 1999 Oct 1;104(4):e39–e39.
 70. McBride JT. The association of acetaminophen and asthma prevalence and severity. *Pediatrics*. 2011 Dec;128(6):1181–5.
 71. Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA. Childhood asthma and use during pregnancy of acetaminophen. A critical review. *Reproductive Toxicology*. 2010 Dec;30(4):508–19.
 72. Farquhar H, Stewart A, Mitchell E, Crane J, Eyers S, Weatherall M, et al. The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. 2010 Jan;40(1):32–41.