# Paracetamolo assolto dal rischio di asma, danno epatico e difetti alla nascita nei bambini

**Data** 25 aprile 2011
**Categoria** pediatria

Secondo il Report del PhVWP (Pharmacovigilance Working Party) del Febbraio 2011 l'evidenza disponibile non supporta una relazione causale tra paracetamolo e asma nei bambini dopo esposizione in gravidanza o uso nella prima infanzia. Come con altri medicinali, il paracetamolo dovrebbe essere usato durante la gravidanza o nei bambini solo se strettamentenecessario

Una possibile associazione causale tra paracetamolo ed asma dopo esposizione in gravidanza o uso nella prima infanzia era stata suggerita da alcuni studi e vari meccanismi biologici sono stati proposti per spiegare questa associazione. Negli ultimi dieci anni è stato condotto un numero crescente di studi epidemiologici che hanno indagato questo problema. La possibile associazione causale tra paracetamolo ed asma dopo esposizione in gravidanza o uso nella prima infanzia è già stata presa in considerazione dal PhVWP nel 2008, e poiché sono stati pubblicati vari studi epidemiologici che hanno indagato questa possibilità, il PhVWP ha iniziato una revisione dei risultati di questi studi. Il paracetamolo, per il suo profilo di safety, è considerato in genere l'analgesico di scelta sia in gravidanza sia nell'infanzia. La maggior parte degli studi condotti per valutare la possibile associazione causale tra paracetamolo ed asma dopo esposizione in gravidanza o uso nella prima infanzia sono stati revisioni cross-sectional con limitazioni nel loro disegno. Studi più recenti hanno incluso studi di coorte. Questi studi hanno riportato risultati contrastanti circa la presenza o meno di una associazione causale. La valutazione di questi studi ha chiarito le difficoltà inerenti questo problema, dovute al possibile confondente di indicazione, poiché il paracetamolo è comunemente usato per trattare sintomi di malattie febbrili/infezioni respiratorie, che possono essere associate ad un aumentato rischio di asma. Il PhVWP ha concluso che non si è potuto stabilire, sulla base degli studi disponibili per l'aggiornamento una relazione causale tra paracetamolo ed asma dopo esposizione in gravidanza o uso nella prima infanzia. Il PhVWP ha sottolineato la mancanza di alternative terapeutiche al paracetamolo per l'uso in gravidanza e nei bambini. Considerando le incertezze riguardo la attuale evidenza, non ha ritenuto necessario operare azioni regolatorie. Qualsiasi nuovo dato emergente sarà attentamente valutato. Come per altri farmaci, il paracetamolo dovrebbe essere usato durante la gravidanza o nei bambini solo se strettamente necessario.

**Riferimento**
Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) February 2011 EMA/CHMP/PhVWP/132783/2011 Page 6/7

Tra i 9 studi revisionati dal PhWP, quello pubblicato sul BMJ nel settembre 2010 è uno studio prospettico di coorte, realizzato in Australia, a Melbourne, che ha valutato se il paracetamolo fosse un fattore di rischio indipendente per l'asma nei bambini,. Hanno partecipato 620 bambini con una storia familiare di malattie allergiche, con uso di paracetamolo documentato prospetticamente in 18 occasioni dalla nascita a 2 anni di età e seguiti fino all'età di 7 anni. L'outcome primario era l'asma nei bambini, accertata attraverso un questionario a 6-7 anni. Outcome secondari erano convulsioni infantili, rinite allergica, eczma e prick test cutaneo positivo.

**Risultati**
Il pracetamolo è stato usato nel 51% (295/575) dei bambini a 12 settimane di età e nel 97% (556/575) dai 2 anni. Tra i 6 e i 7 anni, l'80% (495/620) era seguito in follow-up; il 30% (148) aveva asma ricorrente. L'aumentata frequenza d'uso del paracetamolo era debolmente associata all'aumentato rischio di asma infantile (odds ratio 1.18, 95% intervallo di confidenza da 1.00 a 1.39, per il raddoppio dei giorni di uso). Tuttavia, dopo aggiustamento per frequenza di infezioni respiratorie, questa associazione essenzialmente spariva (odds ratio 1.08, da 0.91 a 1.29). L'uso di paracetamolo per cause non respiratorie non era associato ad asma (odds ratio 0.95, da 0.81 a 1.12).
Gli autori, pertanto, concludono che nei bambini con storia familiare di malattie allergiche, non è stata trovata associazione tra uso precoce di paracetamolo e rischio di conseguenti malattie allergiche dopo aggiustamento per infezioni respiratorie o quando l'uso del paracetamolo era ristretto a infezioni non-respiratorie. Questi risultati suggeriscono che l'uso precoce del paracetamolo non aumenta il rischio di asma.

**Riferimento**
Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. Adrian J Lowe, John B Carlin, Catherine M Bennettetall.
BMJ 2010; 341:c4616 doi: 10.1136/bmj.c4616 (Published 15 September 2010)

**Il paracetamolo a dosi terapeutiche non è associato a danno epatico nei bambini**

Poiché esiste preoccupazione circa il potenziale danno epatico con dosi terapeutiche di paracetamolo nei bambini, gli autori di questa revisione hanno revisionato sistematicamente la letteratura medica per determinare il tasso con il quale è stato riportato il danno epatico in bambini trattati con dosi terapeutiche di paracetamolo (75 mg/kg/die per via orale o endovenosa o 100 mg/kg/die per via rettale). Gli autori hanno ricercato su Medline, Embase, e il Cochrane Central Register of Controlled Trials per individuare tutti gli studi nei quali il paracetamolo era stato somministrato per una

popolazione pediatrica definita per un periodo 24 ore e per tutti i case reports di danno epatico dopo dosi terapeutiche di paracetamolo. Gli eventi avversi epatici, maggiori e minori (EA), sono stati definiti prospetticamente. La causalità è stata valutata con l'algoritmo di Naranjo.

**Risultati**
E' stato incluso un totale di 62 studi che hanno arruolato 32.414 bambini.
Non è stato riportato nessun bambino (0% ) per chiari segni o sintomi di danno epatico, per aver ricevuto un antidoto o un trapianto, o per essere morto. Sono stati riportati EA maggiori o minori per 10 bambini (0.031% ). Il più alto valore riportato di transaminasi era di 600 IU/L. Gli score di Naranjo (2–3) hanno suggerito una "possibile" causalità. Sono stati identificati 22 case reports. In 9 casi, lo score di Naranjo ha suggerito "probabile" causalità.
Gli autori concludono che dopo dosi terapeutiche di paracetamolo nei bambini è raramente riportata epatotossicità in studi di popolazioni definite. I case reports suggeriscono che questo fenomeno si può verificare, ma pochi reports contengono dati sufficienti per supportare una probabile relazione causale.

**Riferimento**
Therapeutic Acetaminophen Is Not Associated With Liver Injury in Children: A Systematic Review. Eric J. Lavonas, Kate M. Reynolds, Richard C. Dart
Pediatrics. Vol. 126 No. 6 December 2010, pp.1430-1444

**Uso di paracetamolo in gravidanza e rischio di difetti alla nascita**

Per valutare se l'esposizione durante il primo trimestre di gravidanza a paracetamolo aumentasse il rischio di difetti maggiori alla nascita, gli autori di questo studio hanno utilizzato i dati provenienti dal National Birth Defects Prevention Study, uno studio caso-controllo, basato su popolazione. Sono state incluse donne che avevano partorito tra l'1 Gennaio 1997 e il 31 Dicembre 2004, e che avevano partecipato ad una intervista telefonica. Il tipi e il tempo di uso di paracetamolo venivano valutati sul report materno. Le donne che avevano riportato uso di paracetamolo nel primo trimestre di gravidanza come prodotti combinati sono state escluse, risultando, per l'analisi, un totale di 11.610 bambini nel gruppo dei casi e 4.500 nel gruppo dei controlli.

**Risultati**
La prevalenza di uso di paracetamolo come ingrediente singolo nel primo trimestre era comune: 46.9% (n=5.440) tra le donne del gruppo dei casi e 45.8% (n=2.059) tra le donne nel gruppo dei controlli (P=.21). Complessivamente, il paracetamolo non era associato ad un aumentato rischio di difetti alla nascita. Tra le donne che hanno riportato infezioni e febbre nel primo trimestre, l'uso di paracetamolo era associato ad una ridotta odds ratio (OR), statisticamente significativa di anencefalia e cranio rachischisi (OR aggiustata 0.35, 95% IC 0.08–0.80), encefalocele (OR aggiustata 0.17, 95% IC 0.03–0.87), anotia o microtia (OR aggiustata 0.25, 95% IC 0.07–0.86), labbro leporino con o senza palatoschisi (OR aggiustata 0.44, 95% IC 0.26–0.75), e gastroschisi (OR aggiustata 0.41, 95% IC 0.18–0.94).

**Conclusioni**
L'uso durante il primo trimestre di gravidanza di paracetamolo, come ingrediente singolo, non sembra aumentare il rischio di difetti maggiori alla nascita. Può, invece, ridurre il rischio di alcune malformazioni quando usato per malattie febbrili.

**Limitazioni ammesse dagli autori**
Poiché lo studio ha prodotto molti paragoni (fenotipo, tipo di farmaco, infezioni/stato febbrile), alcune associazioni possono risultare azzardate.
Molte associazioni, sia positive, sia negative, sono deboli e potrebbero essere il risultato di bias o di confondenti residuali. I bias possono essere causati da vari fattori, quali l'esposizione assegnata basandosi sul report materno. Per un farmaco comune come il paracetamolo, la misclassificazione di esposizione si può verificare per scarso ricordo del tempo di assunzione precedente o nel corso della gravidanza, per gli esatti ingredienti del prodotto, per la dose di esposizione, e per la durata dell'esposizione. Inoltre, le donne possono avere difficoltà a ricordare specifici prodotti utilizzati che contengono il paracetamolo, sia come ingrediente singolo, sia come prodotti di combinazione, e le madri dei bambini nel gruppo dei casi possono richiamare eventi passati ed esposizioni in maniera diversa dalle madri nel gruppo dei controlli. Si è cercato di ridurre la misclassificazione di esposizione escludendo le donne che avevano riportato l'uso di prodotti a base di paracetamolo "al bisogno", perché il tempo di esposizione non poteva essere assegnato con certezza. Il bias di ricordo, se presente, potrebbe variare per tipo e gravità del difetto alla nascita ed è difficile da provare o confutare.
Un'altra fonte potenziale di bias è la partecipazione differente tra madri di bambini nel gruppo dei casi e nel gruppo dei controlli. Sebbene la partecipazione complessiva fosse simile tra madri nel gruppo dei casi (72%) e madri nel gruppo dei controlli (69%) nel National Birth Defects Prevention Study, non si possono escludere bias di partecipazione.
Il controllo per confondenti è stato basato su regressione multivariata che ha usato un set standard di covariate. È stata trovata una piccola diffrenza tra OR cruda e aggiustata, il che suggerisce che questi fattori hanno un piccolo effetto sulle stime effettive. Nonostante la stratificazione utilizzata, è ancora possibile che confondenti residuali o modificazioni di effetti possano aver influenzato i risultati.
Gli autori concludono sottolineando che lo studio contribuisce in vari modi alla conoscenza circa il rischio teratogenico del paracetamolo nel primo trimestre di gravidanza. Primo, vi è una piccola evidenza che il paracetamolo aumenti il rischio di una vasta gamma di difetti alla nascita. Precedenti risultati, in piccoli studi, suggerivano un aumentato rischio di gastroschisi, non confermato in questo studio (531 casi, OR aggiustata 1.03, 95% IC 0.83–1.28). Secondo, rispetto al non-uso, l'uso di paracetamolo, come ingrediente unico, durante un'infezione febbrile, era associato ad una riduzione

del rischio di alcuni difetti alla nascita. L'ipertermia è stata associata ad un aumentato rischio di difetti alla nascita sia negli animali sia nell'uomo, particolarmente per difetti del tubo neurale. Sebbene siano necessarie conferme, i risultati di questo studio sono intriganti e suggeriscono un possibile effetto benefico del paracetamolo come ingrediente unico sui difetti alla nascita, quando usato in uno specifico contesto clinico, ovvero, durante una malattia febbrile nel primo trimestre di gravidanza.

**Riferimento**

Acetaminophen Use in Pregnancy and Risk of Birth Defects: Findings From the National Birth Defects Prevention Study
Feldkamp, Marcia L; Meyer, Robert E.; Krikov, Sergey.
Obstetrics & Gynecology: January 2010 - Volume 115 - Issue 1 - pp 109-115

**Commento di Patrizia Iaccarino**

Sinceramente, oltre che come medico di medicina generale, come donna e come madre, mi sento molto sollevata nel leggere questi studi e queste revisioni, date le "colpevolizzazioni", sicuramente involontarie, eppure infine tali, operate da vari allarmi di safety. Condannare la donna gravida al non uso di qualsiasi farmaco sintomatico nel corso di una malattia febbrile, pena difetti alla nascita o asma del bambino nell'infanzia, o qualsiasi madre al non uso del paracetamolo nell'infanzia, pena danno epatico certo, mi sembrava molto dura come condanna! Soprattutto laddove non esistono terapie alternative migliori da questo punto di vista.
Allo stato delle evidenze, possiamo sentirci abbastanza rassicurati, fermo restando che è opportuno fare nostro il suggerimento del PhWP circa l'uso del paracetamolo (così come dovrebbe sempre essere per qualsiasi farmaco!) ove strettamentenecessario.