

RUOLO DEL CONFONDIMENTO NELL'ASSOCIAZIONE TRA USO DI PARACETAMOLO IN GRAVIDANZA E WHEEZING NEL BAMBINO



**Migliore E¹, Zugna D¹, Rusconi F², Nannelli T³,
Merletti F¹, Galassi C¹, Richiardi L¹**

*¹ Epidemiologia dei Tumori, CeRMS e CPO-Piemonte, Università degli Studi di Torino e
A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino*

² Unità di Epidemiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, Firenze

³ Dipartimento di Sanità Pubblica, Università di Firenze

Background

Uso di paracetamolo e insorgenza di wheezing

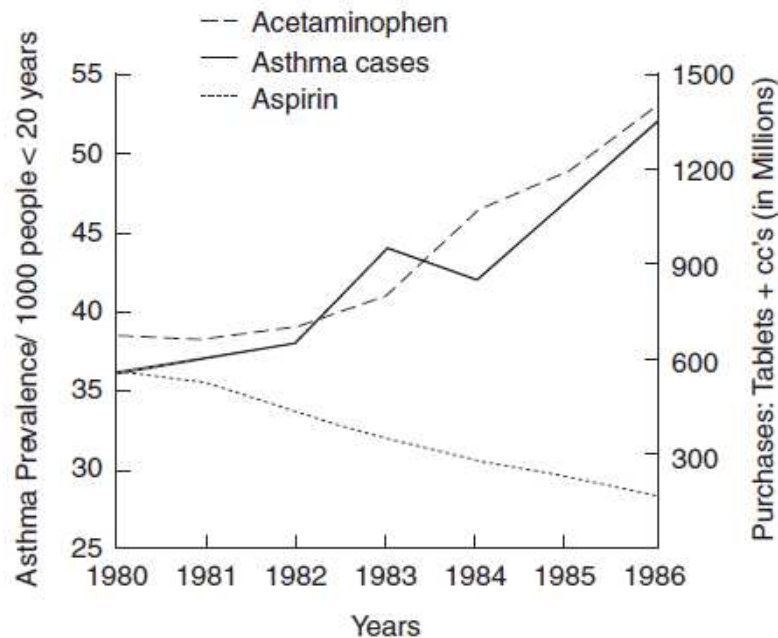


Fig. 2. Prevalence of asthma in people under the age of 20 years and (—) total drug store purchases of paediatric aspirin (· · · ·) and paracetamol (---) in the United States from 1980 to 1986 (Varner et al. [2]).

da: Farquhar, Clinical and Experimental Allergy, 2010

- ✓ Esposizione intrauterina
- ✓ Utilizzo nei primi anni di vita
- ✓ Utilizzo nei bambini
- ✓ Utilizzo negli adulti



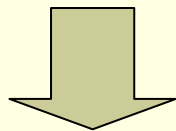
↑ rischio wheeze e/o asma

Potenziale meccanismo di azione:

Compromissione delle difese antiossidanti respiratorie, conseguente diminuzione di glutazione, con effetto di ipereattività bronchiale e rilascio di mediatori di infiammazione

Effetto diretto del paracetamolo sulle infezioni virali (abbassamento febbre) che porta ad un'alterazione nella produzione di citoleuchine

Influenza del paracetamolo sulla attività COX-2 nella produzione di prostaglandine



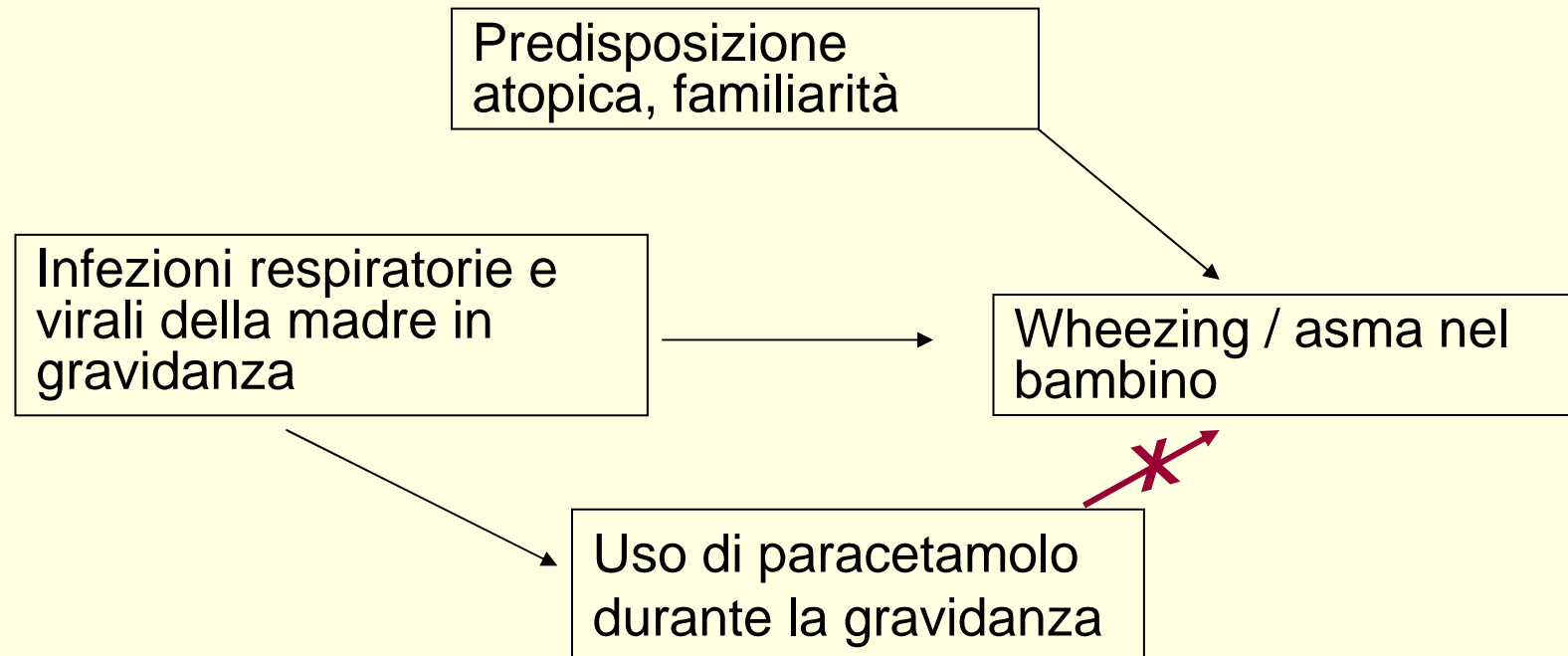
Wheezing
Incremento della suscettibilità
all'asma e ad altri disordini
allergici

Introduzione

Esposizione a paracetamolo in gravidanza e insorgenza di wheezing nel bambino

| <i>Paese (autori)</i> | <i>Studio</i> | <i>Esposizione</i> | <i>Età</i> | <i>Outcome</i> | <i>OR</i> |
|-------------------------------|--|--------------------|-----------------|----------------|--|
| UK (Shaheen SO, 2002 e 2005) | Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) | 20-32 sett. | 3 aa 6-7 aa | Wheeze | 2.10 (1.30 - 3.41) 1.86 (0.98-3.55) |
| Denmark (Rebordosa C, 2008) | Danish National Birth Cohort | In gravidanza | 18 mesi 7 aa | Wheeze | 1.13 (1.10-1.17) 1.37 (1.07-1.75) |
| Spain (Garcia-Marcos L, 2009) | Survey | In gravidanza | 3-5 aa | Wheeze | 1.71 (1.15-2.53) 0.95 (0.15-5.79) madi con asma 1.74 (1.15-2.61) madi senza asma |
| USA (Kang EM, 2009) | Cohort of 1505 pregnant women | In gravidanza | 6 aa | asma | 0.76 (0.53-1.10) |

Ipotesi che spiega l'associazione



Confondimento da indicazione (*Lowe et al., BMJ 2010, Rusconi et al, Int J Epidemiol, 2011*)

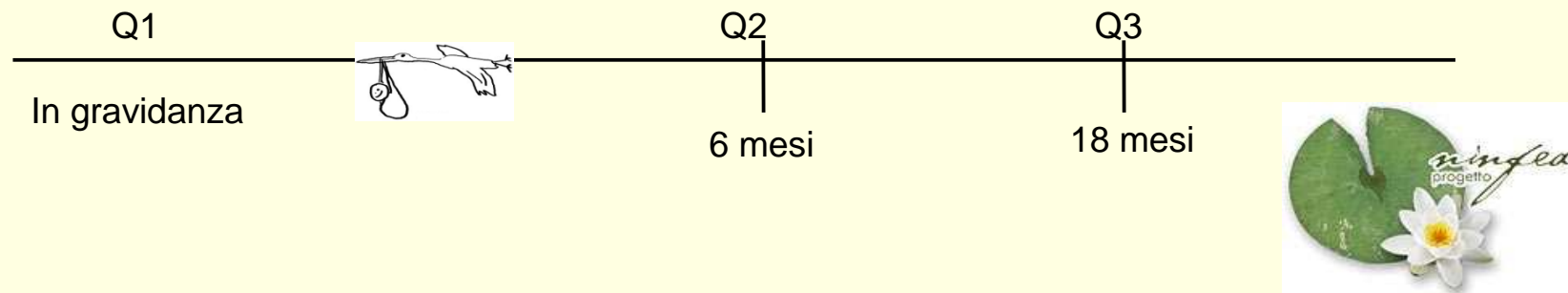
Obiettivo

Valutare il potenziale ruolo di confondimento da indicazione dell'utilizzo di paracetamolo in gravidanza in una coorte italiana di nuovi nati

Progetto Ninfea (www.progettoninfea.it)

Reclutamento donne in gravidanza per valutare l'effetto di esposizioni che si verificano durante la vita fetale e nei primi anni di vita sulla salute del neonato, bambino, adolescente e infine dell'adulto

Compilazione di questionari online



Analisi¹ - Modelli per associazione paracetamolo - wheezing

| | Outcome |
|--|---|
| Hai usato paracetamolo durante il I trimestre di gravidanza? | wheezing (almeno un episodio di fischi e sibili tra 0-18 mesi) |
| | wheezing (almeno un episodio tra 0-6 mesi e uno tra 6-18 mesi) o diagnosi di asma (6-18 mesi) |

Modelli:

- a. Stime grezze
- b. Aggiustamento per possibili fattori di rischio noti per wheezing nel bambino
età della madre, fumo della madre in gravidanza, età gestazionale, istruzione della madre, fratelli, utilizzo di antibiotici in gravidanza e rinite allergica, asma e/o bronchite della madre durante la gravidanza
- c. Modello b.+ malattie materne durante il I trimestre di gravidanza che possono dare indicazione all'uso di paracetamolo
patologie infettive/infiammatorie, emicrania, cefalea, sciatica
- d. Modello c. + altre malattie e/o disturbi materni durante il I trimestre di gravidanza che non hanno indicazione all'uso di paracetamolo
ansia, candidiasi, disturbi del sonno, ipotiroidismo, altre malattie con bassa prevalenza.

Analisi² - Paracetamolo per indicazione - wheezing

Indica quali tra queste patologie ti sono state diagnosticate da un medico:

- epatite virale
- ipertiroidismo
- disturbi del sonno
- sciatica
- emicrania
- cefalea

Quando hai sofferto di?

Prima della gravidanza

Durante la gravidanza

Sia prima che durante la gravidanza

Hai assunto farmaci per curare questa malattia?

Quali farmaci?

Indica il nome commerciale o generico dei farmaci che hai preso _____

Per quanti giorni sei stata trattata con questa terapia...

...nel primo mese della gravidanza?

...nel secondo mese della gravidanza?

...nel terzo mese della gravidanza?

...nel secondo trimestre della gravidanza?

Esposizione (3 livelli):

0= assenza di cefalea, sciatica, emicrania

1= non uso paracetamolo in presenza di cefalea, sciatica, emicrania

2= uso di paracetamolo a causa di cefalea, sciatica, emicrania

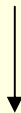


Outcome:

- wheezing (almeno un episodio di fischi e sibili tra 0-18 mesi)
- wheezing (almeno un episodio tra 0-6 mesi e uno tra 6-18 mesi) o diagnosi di asma (6-18 mesi)

Risultati¹

3646 bambini (a maggio 2012)



1956 bambini

Criteria di esclusione

- gemelli;
- bambini con età inferiore a 2 anni alla data di estrazione
- bambini nati da mamme che avevano compilato il questionario prima della fine del primo trimestre di gravidanza

Utilizzo paracetamolo nel I trimestre → 768 donne (39.3%)

Prevalenza wheezing nei bambini (0-18 mesi) → 366 (19.3%)

Prevalenza wheezing ricorrente o asma → 125 (6.6%)

Risultati²

Associazione (RR e IC95%) tra wheezing a 18 mesi e wheezing (0-6 e 6-18 mesi) o asma e esposizione a paracetamolo assunto dalla madre durante il I trimestre di gravidanza

| Uso di paracetamolo nel I trimestre di gravidanza | | |
|---|------------|--------------------------------|
| | n exp (%) | RR _{crude} (IC95%) |
| Wheezing 0-18 mesi (N=366) | 235 (64.2) | 1.28 (1.02-1.61) |
| Wheezing (0-6 e 6-18 mesi) o asma (N=125) | 56 (44.8) | 1.28 (0.89-1.85) |

Risultati²

Associazione (RR e IC95%) tra wheezing a 18 mesi e wheezing (0-6 e 6-18 mesi) o asma e esposizione a paracetamolo assunto dalla madre durante il I trimestre di gravidanza

| Uso di paracetamolo nel I trimestre di gravidanza | | | |
|---|------------|--------------------------------|--|
| | n exp (%) | RR _{crude} (IC95%) | RR _{adj1} [§] (IC95%) |
| Wheezing 0-18 mesi (N=366) | 235 (64.2) | 1.28 (1.02-1.61) | 1.16 (0.91-1.48) |
| Wheezing (0-6 e 6-18 mesi) o asma (N=125) | 56 (44.8) | 1.28 (0.89-1.85) | 1.10 (0.75-1.62) |

[§]Aggiustamento per età della madre, fumo della madre in gravidanza, età gestazionale, istruzione della madre, fratelli, utilizzo di antibiotici in gravidanza e rinite allergica, asma e/o bronchite della madre durante la gravidanza

Risultati²

Associazione (RR e IC95%) tra wheezing a 18 mesi e wheezing (0-6 e 6-18 mesi) o asma e esposizione a paracetamolo assunto dalla madre durante il I trimestre di gravidanza

| Uso di paracetamolo nel I trimestre di gravidanza | | | | |
|---|------------|--------------------------------|--|--|
| | n exp (%) | RR _{crude} (IC95%) | RR _{adj1} [§] (IC95%) | RR _{adj2} [*] (IC95%) |
| Wheezing 0-18 mesi (N=366) | 235 (64.2) | 1.28 (1.02-1.61) | 1.16 (0.91-1.48) | 1.07 (0.82-1.41) |
| Wheezing (0-6 e 6-18 mesi) o asma (N=125) | 56 (44.8) | 1.28 (0.89-1.85) | 1.10 (0.75-1.62) | 0.93 (0.57-1.51) |

§Aggiustamento per età della madre, fumo della madre in gravidanza, età gestazionale, istruzione della madre, fratelli, utilizzo di antibiotici in gravidanza e rinite allergica, asma e/o bronchite della madre durante la gravidanza

* come il precedente + malattie materne durante il I trimestre di gravidanza che possono dare indicazione all'uso di paracetamolo (patologie infettive/infiammatorie, emicrania, cefalea, sciatica)

Risultati²

Associazione (RR e IC95%) tra wheezing a 18 mesi e wheezing (0-6 e 6-18 mesi) o asma e esposizione a paracetamolo assunto dalla madre durante il I trimestre di gravidanza

| Uso di paracetamolo nel I trimestre di gravidanza | | | | | |
|---|------------|--------------------------------|--|--|---|
| | n exp (%) | RR _{crude} (IC95%) | RR _{adj1} [§] (IC95%) | RR _{adj2} [*] (IC95%) | RR _{adj3} ^{**} (IC95%) |
| Wheezing 0-18 mesi (N=366) | 235 (64.2) | 1.28 (1.02-1.61) | 1.16 (0.91-1.48) | 1.07 (0.82-1.41) | 1.02 (0.72-1.44) |
| Wheezing (0-6 e 6-18 mesi) o asma (N=125) | 56 (44.8) | 1.28 (0.89-1.85) | 1.10 (0.75-1.62) | 0.93 (0.57-1.51) | 0.72 (0.38-1.37) |

§Aggiustamento per età della madre, fumo della madre in gravidanza, età gestazionale, istruzione della madre, fratelli, utilizzo di antibiotici in gravidanza e rinite allergica, asma e/o bronchite della madre durante la gravidanza

* come il precedente + malattie materne durante il I trimestre di gravidanza che possono dare indicazione all'uso di paracetamolo (patologie infettive/infiammatorie, emicrania, cefalea, sciatica)

** come il precedente + altre malattie e/o disturbi materni durante il I trimestre di gravidanza che non danno direttamente indicazione all'uso di paracetamolo (ansia, candidiasi, disturbi del sonno, ipotiroidismo, altre malattie con bassa prevalenza).

Risultati³

Associazione (RR e IC95%) tra wheezing a 18 mesi e wheezing (almeno 2 attacchi) o asma e esposizione a paracetamolo per indicazione durante il I trimestre di gravidanza

| Uso di paracetamolo per indicazione | Wheezing (0-18 mesi) | | | Wheezing (0-6 e 6-18 mesi) o asma | | |
|---|----------------------|---------------------|-----------|-----------------------------------|---------------------|-----------|
| | N exp (%) | RR _{crude} | IC 95% | N exp (%) | RR _{crude} | IC 95% |
| Nessun episodio di emicrania/sciatica/cefalea durante la gravidanza | 308 (18.6) | 1.00 | - | 103 (6.2) | 1.00 | - |
| Presenza di emicrania/sciatica/cefalea durante la gravidanza, senza utilizzo di paracetamolo | 48 (20.2) | 1.11 | 0.79-1.56 | 18 (7.6) | 1.23 | 0.73-2.07 |
| Presenza di emicrania/sciatica/cefalea durante la gravidanza, con utilizzo di paracetamolo | 10 (18.5) | 0.96 | 0.48-1.93 | 3 (5.6) | 0.86 | 0.26-2.80 |

* I RR rimangono sostanzialmente invariati anche nei modelli con aggiustamento.

Discussione

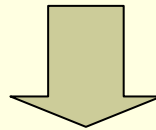
1. I nostri risultati confermano la presenza di un'associazione grezza tra paracetamolo (I trimestre di gravidanza) e wheezing nel bambino

- ✓ Tale associazione tende progressivamente a diminuire dopo aggiustamento per
 - principali fattori di rischio per wheezing
 - storia di infezioni/infiammazioni della madre durante la gravidanza che prevedono uso di paracetamolo
 - altre patologie della madre in gravidanza che non prevedono l'uso di paracetamolo

2. L'analisi sull'uso di paracetamolo per indicazione evidenzia un rischio confrontabile di wheezing nel bambino, indipendentemente dall'assunzione di paracetamolo per quell'indicazione.

Discussione

3. Questi risultati sono sostanzialmente confermati anche per l'esposizione a paracetamolo per l'intero periodo di gravidanza



Tutto questo depone a favore di un probabile confondimento per indicazione come possibile spiegazione dell'associazione paracetamolo - wheezing.

Di per sé il paracetamolo non sembra essere un fattore di rischio indipendente per le patologie respiratorie indagate nel bambino



Grazie!

Potenziale meccanismo di azione:

Compromissione delle difese antiossidanti respiratorie e conseguente diminuzione di glutazione

- danno ai tessuti (presenza di radicali di ossigeno),
- contrazione della muscolatura liscia,
- iper-reattività bronchiale,
- incremento della permeabilità vascolare,
- rilascio di mediatori di infiammazione,
- compromissione della funzionalità dei β -recettori

Wheezing/Asma

Modificazione del pattern di risposta dei linfociti Th1 e Th2

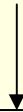
Incremento della suscettibilità all'asma e ad altri disordini allergici

Effetto diretto del paracetamolo sulle infezioni virali (abbassamento febbre) che porta ad un'alterazione nella produzione di citoleuchine

Influenza del paracetamolo sulla attività COX-2 nella produzione di prostaglandine

Risultati¹

3646 bambini (a maggio 2012)



1956 bambini nati da mamme che avevano compilato il primo questionario dopo il primo trimestre di gravidanza

esclusi i gemelli;
esclusi i bambini con età inferiore a 2 anni alla data di estrazione

Utilizzo paracetamolo nel I trimestre → 768 donne (39.3%)

Prevalenza wheezing nei bambini (0-18 mesi) → 366 (19.3%)

Prevalenza wheezing o asma → 125 (6.6%)

Presenza di cefalea/sciatica o emicrania nel I trimestre e utilizzo di paracetamolo → 54 donne (2.8%)

Presenza di emicrania, cefalea o sciatica ma non uso di paracetamolo → 238 donne (12.2%)