



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Farmácia
Trabalho de Conclusão de Curso

**Associação entre paracetamol e asma na infância: uma revisão de
literatura**

Gama-DF
2022

MARIANA DE SOUZA E SILVA

Associação entre paracetamol e asma na infância: uma revisão de literatura

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Farmácia pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Prof Dr. Alcidésio Sales de Souza Júnior

Gama-DF

2022

MARIANA DE SOUZA E SILVA

Associação entre paracetamol e asma na infância: uma revisão de literatura

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Farmácia pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 20 de junho de 2022.

Banca Examinadora

Alcidésio Sales de Souza Júnior

Prof. Nome completo
Orientador

Maria Amélia Albergaria Estrela

Prof. Nome completo
Examinador

Lízia Lenza Campos

Prof. Nome Completo
Examinador

Associação entre paracetamol e asma na infância: uma revisão de literatura

Mariana de Souza e Silva¹

Resumo:

O aumento da prevalência de asma na idade pediátrica começou a partir de 1980, o que coincidiu com o declínio da utilização de aspirina e o fortalecimento do uso do paracetamol. O objetivo é compreender a associação entre a asma e o uso do paracetamol em criança na primeira idade. A coleta de dados dessa revisão de literatura foi realizada através de levantamento de dados de artigos científicos em base de dados, “PUBMED”, “BVS (*Biblioteca Virtual de Saúde*)”. Foi utilizado critério de inclusão e exclusão em artigos disponíveis em inglês publicados no período de 2012 a 2022. Foram encontrados 54 artigos científicos, sendo 5 selecionados. O resultado foi apresentado em formato de texto. Os artigos abordam a associação entre o uso do paracetamol e a exacerbação de sintomas da doença. A literatura é escassa sobre o tema sendo necessárias pesquisas adicionais de farmacovigilância. Apesar disso, esse artigo traz considerações importantes sobre o uso nessa faixa etária.

Palavras-chave: paracetamol; asma; crianças.

Abstract:

The increase in the prevalence of asthma in children began in the 1980s, which coincided with the decline in the use of aspirin and the strengthening of the use of paracetamol. The objective is to understand the association between asthma and the use of paracetamol in children in the first age. The data collection of this literature review was carried out by collecting data from scientific articles in the database, “PUBMED”, “BVS (Virtual Health Library)”. Inclusion and exclusion criteria were used in articles available in English published from 2012 to 2022. 54 scientific articles were found, 5 of which were selected. The result was presented in text format. The articles address the association between the use of paracetamol and the exacerbation of disease symptoms. The literature is scarce on the subject and further pharmacovigilance research is needed. Despite this, this article brings important considerations about its use in this age group.

Keywords: paracetamol; asthma; children.

¹Graduanda do curso de Farmácia, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: mariisouzas1@gmail.com.

1 INTRODUÇÃO

O paracetamol é o analgésico e antipirético mais utilizado no Brasil de venda livre, sem necessidade de prescrição médica. Esse medicamento age no alívio de dor com intensidade leve ou moderada e também trata a febre. O seu uso é mais prevalente em crianças com menos de 12 anos de idade, apesar de ser recomendado a populações específicas, a exemplo grávidas. (ANDERSON, 2008).

O alerta entre a associação do uso do paracetamol e a ocorrência da asma foi levantada inicialmente, devido ao uso de salicilato e a ocorrência de bronquite asmática em 1992. Vêras de Araújo e cols (2013), publicaram no Brasil uma revisão sobre a relação entre o Paracetamol e o aparecimento da asma, onde explicam possíveis mecanismos fisiopatológicos até as associações ecológicas relacionadas ao paracetamol. O paracetamol tem um mecanismo fisiopatológico de muita relevância pois ele diminui a glutatona nos pulmões, essa diminuição contém altos e contínuos níveis de paracetamol que são citotóxicos, sendo que suas doses terapêuticas também conseguem reduzir os níveis de glutatona nos pneumócitos tipo II e macrófagos alveolares (ARAÚJO *et al.*, 2013).

O estresse oxidativo nas vias aéreas pulmonares contribue para a patogênese da asma, levando ao processo inflamatório o que promove a hiperresponsividade brônquica , enquanto os antioxidantes como a glutatona fornecem alguns defensores contra espécies reativas de oxigênio produzidas por células inflamatórias nas vias aéreas da asma e isso pode não ser suficiente se a ingestão dietética estiver insuficiente de antioxidante ou aumento da carga oxidante devido a poluentes ou medicamentos inalados (SHAHEEN *et al.*,2002).

Neste contexto, questiona-se sobre o uso do paracetamol e a indução da crise asmática. Desta forma o objetivo desse estudo está direcionado a relatar a indução da asma com o uso do paracetamol na idade pediátrica e conhecer indícios atualizados sobre o tema.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Asma

De acordo com o documento IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma com França *et al* (2006, p.225).

A asma é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar. Resulta na interação entre carga genética, exposição ambiental e alérgenos e irritantes, e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas.

A inflamação pulmonar e a desregulação fisiológica observada na asma são caracterizadas pelo resultado final de eventos moleculares e celulares envolvidos na sensibilização, desenvolvimento de células Th2, processamento de citocinas Th2 e ativação dos mecanismos efetores dessas citocinas. A inflamação pulmonar observada na asma envolve o recrutamento e ativação de células inflamatórias e alterações nas células estruturais dos pulmões. Normalmente, há expressão aumentada de vários mediadores envolvidos em redes complexas de resposta inflamatória, incluindo citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, enzimas, receptores e moléculas de adesão (CAMPOS, 2007).

O aumento da transcrição de genes inflamatórios é regulado por fatores de transcrição pró-inflamatórios. Algumas das citocinas envolvidas desencadeiam a resposta inflamatória ativando fatores de transcrição, que são proteínas que se ligam às regiões promotoras dos genes. Os fatores de transcrição implicados na inflamação asmática incluem fator nuclear kB (NF-kB), ativina-1, fator nuclear que ativa células T (NFAT), proteínas de ligação ao elemento de resposta cAMP e vários membros da família de fatores de transcrição ativados. Fatores de transcrição atuam em genes que codificam citocinas inflamatórias, quimiocinas, moléculas de adesão e outras proteínas que induzem e mantêm a inflamação. A expressão de moléculas de adesão é induzida pela ação de citocinas, levando ao mecanismo de adesão das células inflamatórias ao endotélio e à migração dessas células da circulação para a lâmina própria, epitélio brônquico e até mesmo o lúmen brônquico (CAMPOS, 2007).

O pneumologista Antônio Costa diz que são necessárias pesquisas para a classificação fenotípica para que a asma tenha uma utilidade clínica. Alguns fenótipos foram identificados na Tabela 1 a seguir, são eles:

Tabela 1- Classificação dos fenótipos da asma

Classificação	Sintomas	Tratamento
Asma alérgica ou atópica	Tosse (especialmente à noite e durante exercícios) Falta de ar. Chiado. Aperto, dor ou pressão no peito.	O tratamento é feito por meio de cuidados individuais e do uso de broncodilatadores medicamentosos ajudam a controlar o problema.
Asma não alérgica	Pode ser desencadeada por fatores como exercício, estresse, ansiedade, ar frio ou seco.	Mudança de rotina, efeitos da asma podem deixar de se manifestar, mas isso depende de esforços para evitar determinados erros em casa, como tapetes, carpetes, animais de pelúcia e objetos com poeira, falta de manutenção do ar-condicionado, entre outros.
Asma de início tardio (adulto)	Falta de ar, insuficiência cardíaca e a doença pulmonar obstrutiva crônica.	Muitas vezes necessitam de doses mais elevadas de corticoides ou são relativamente refratários a este tratamento.
Asma com obstrução fixa	Sibilância, falta de ar, aperto no peito e tosse, que variam ao longo do tempo e de intensidade, associados a uma limitação do fluxo aéreo expiratório variável.	O tratamento medicamentoso é com corticóides inalados em baixa dose (ICS) é altamente eficaz na redução dos sintomas de asma, na prevenção de exacerbações, hospitalizações e mortes relacionadas com a doença.
Asma e obesidade	De acordo com a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), o excesso de peso provoca uma ação pró-inflamatória do tecido adiposo que, por sua vez, é capaz de inflamar as vias aéreas e causar a asma	Além do tratamento medicamentoso, geralmente feito com corticoides e broncodilatadores, o paciente que tem sobrepeso ou obesidade precisa reduzir o peso fazendo dieta, atividades físicas ou, em casos mais extremos, cirurgia bariátrica
Asma ocupacional	Falta de ar, sensação de pressão no tórax, respiração ruidosa e tosse. Algumas vezes as pessoas apresentam sinais de alergia à poeira no trabalho, com sintomas de espirros, coriza e olhos lacrimejantes.	No tratamento da asma ocupacional, os objetivos principais são eliminar a exposição ao agente causal e melhorar os sintomas respiratórios com o uso de medicamentos broncodilatadores, incluindo os inaladores e os nebulizadores manuais. Em alguns casos, os sintomas podem persistir apesar da remoção da fonte de exposição.
Asma induzida pelo exercício	Tosse, chiado, falta de ar, dor ou aperto no peito e cansaço.	O tratamento para asma induzido por exercício físico deve ser orientado por um pneumologista ou alergologista e normalmente, é feito com remédios que devem ser inalados antes do exercício físico para evitar os sintomas.

Fonte: Saúde e bem estar, 2020.

De acordo com o site da Fundação Oswaldo Cruz (2022) o aumento da prevalência global da asma ainda não foi vinculado a nenhum fator específico. Assim, mudanças em aspectos como predisposição genética, exposição a agentes ambientais que causam alergia, poluição do ar, fatores alimentares e reações imunológicas fora do padrão desenvolvem a asma. No contexto das mudanças climáticas, a duração e a frequência da exposição a agentes alérgenos e irritantes podem ser fatores cruciais que levam ao desenvolvimento da doença. Com isso, infecções virais precoces e a exposição passiva à fumaça de cigarros e a poluentes atmosféricos podem estar associados ao desenvolvimento de asma em crianças.

2.2 Paracetamol

Por volta dos anos 80, os médicos buscavam fármacos que combatesse febre e inflamação com menos efeitos nocivos. Então, durante esse período foi desenvolvido a acetanilida e fenacetina ambos agentes antipiréticos, e atualmente foi um dos analgésicos mais comercializados por não ter interação com nenhum medicamento (MAZAROBBA *et al.*, 2018).

O paracetamol (N-acetil- p- aminofenol ou acetaminofeno) é o medicamento mais utilizados para o tratamento da dor e febre e, provavelmente, o fármaco comumente prescrito em crianças. Ele foi sintetizado em 1878 por Morse e clinicamente utilizado somente em 1887 por Von Mering (PEREIRA, 2013).

O mecanismo de ação exato do paracetamol ainda não é conhecido, pois existem evidências de mecanismos centrais diferentes, entre eles as prostaglandinas e na neurotransmissão. O paracetamol é um analgésico e antipirético e possui um efeito anti-inflamatório, porém muito baixo pois as enzimas ciclooxigenase (COX) são sensíveis em ambiente de oxidação, por isso é necessário um agente redutor ou oxidante para converter a COX da forma ativa para a forma inativa. Por sua vez o fenol tem ação redutora, e o paracetamol, funciona como o agente redutor. Portanto o paracetamol inibe seletivamente a ciclooxigenase nas células em que os níveis de ácido araquidônico são baixos, pois inibe a síntese das prostaglandinas (TERRES, 2016). O mecanismo de ação do paracetamol produz analgesia e antipirese por mecanismo semelhante aos salicilatos que inibe a ciclooxigenase no sistema nervoso central. No entanto, o contrário dos salicilatos, o paracetamol não tem atividade uricosúrica. Tem algumas evidências sugerem que o acetaminofeno tem atividade anti-inflamatória fraca em algumas doenças não reumatoides, por exemplo, após receber cirurgia oral. Na mesma dose, os efeitos analgésicos e antipiréticos produzidos pela droga é semelhante ao produzido pela aspirina. Paracetamol atua no hipotálamo, o aumento da dissipação de calor

que é o resultado de vasodilatação e do aumento do fluxo sanguíneo periférico (FIOCRUZ, 2006).

O fígado é considerado o segundo maior órgão do corpo humano, dentre suas diversas funções está a metabolização que possui mecanismos de processamento e sintetização de substâncias que transporta para outras extensões do corpo. O paracetamol é metabolizado no retículo endoplasmático das células hepáticas, onde se encontra enzimas microssômicas responsáveis pela metabolização. Essa metabolização envolve as três principais vias: conjugação com glucoronídeo, conjugação com sulfato e oxidação através da via enzimática do sistema citocromo P450. A via oxidativa forma um intermediário reativo que é detoxificado por conjugação com glutathione para formar cisteína inerte e metabólitos mercaptopúricos. Em adultos, a maior parte do paracetamol é conjugada com ácido glucurônico e em menor extensão com sulfato. A administração diária consecutiva de doses de 4g por dia induz glucoronidação em adultos saudáveis e com disfunção hepática, resultando essencialmente em depuração total aumentada do paracetamol no decorrer do tempo e acúmulo plasmático limitado, ele se associa a glutathione que resulta em um composto não tóxico eliminado na urina onde uma pequena fração é eliminada sem sofrer nenhuma metabolização. Essa eliminação ocorre em nível renal, com uma excreção biliar pouco significativa, onde a meia-vida em uma pessoa normal é de 2 a 4 horas e nos prematuros 11 horas. Em recém nascidos é no de tempo de 4 a 5 horas, isso em uma criança pode haver efeitos tóxicos numa dose superior a 150mg/kg, isso ocorre pois os metabólitos de eliminação do paracetamol e a bioativação dos rins amadurecem em ritmos diferentes, o que pode afetar a toxicidade do fármaco (PEREIRA, 2013).

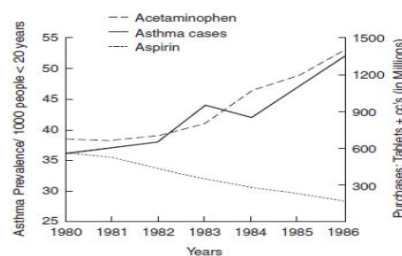
O estresse oxidativo nas vias aéreas pulmonares contribuem para a patogênese da asma, levando ao processo inflamatório o que promove a hiperresponsividade brônquica, enquanto os antioxidantes como a glutathione fornece alguns defensores contra espécies reativas de oxigênio produzidas por células inflamatórias nas vias aéreas da asma e isso pode não ser suficiente se a ingestão dietética estiver insuficiente de antioxidante ou aumento da carga oxidante devido a poluentes ou medicamentos inalados (SHAHEEN *et al.*, 2002).

2.3 Exposição do paracetamol na idade pediátrica

Na segunda metade do século XX até os anos 90 a prevalência de asma aumentou significativamente em idades pediátricas e estava com maior evidência no início dos anos 80. Nos Estados Unidos da América o aumento de crianças com asma foi de 3,6% em 1980 para 5,8% em 2003. Nessa mesma década foi reduzido o uso de aspirina e foi quando o consumo do paracetamol aumentou (PEREIRA, 2013).

Nos anos 2000, foram feitos os primeiros estudos que fizeram a associação entre o paracetamol e a asma. Nesses estudos foram utilizados dados do *Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* que ocorreu nos anos 1994 e 1995 onde analisaram a prevalência de sintomas de asma, eczema atópico e rinoconjuntivite alérgica em vários países, outro estudo que foram feitas associações foi o *European Community Respiratory Survey (ECRHS)* que ocorreu entre os anos de 1991 e 1992 onde analisaram associação entre vendas de paracetamol e a prevalência de asma e outras doenças em adultos com idades entre 20 até os 42 anos (Figura 1). Esses estudos demonstram uma possível associação entre o uso do paracetamol durante a gravidez e asma infantil pois tem como base uma teoria que diz que o metabolismo do paracetamol pode esgotar a glutathione no pulmão em desenvolvimento, levando a danos oxidativos e inflamação (NEWSON *et al.*, 2000).

FIGURA 1 – Prevalência de asma em idade inferior a 20 anos



Fonte: Pereira, 2013

Um estudo feito pelo *Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)* encontrou evidências nos primeiros meses de gestação, ou seja, as mães utilizam o paracetamol na maioria dos dias da gestação de 20 a 32 semanas de idade gestacional. Uma diminuição dependente da dose nos níveis do antioxidante glutathione nos pulmões é um possível mecanismo entre o uso de paracetamol e a asma (REBORDOSA *et al.*, 2008).

No Brasil, o ISAAC concebeu testes realizados em 3 fases sucessivas, na primeira fase, o estudo do núcleo obrigatório foi desenvolvido para avaliar a prevalência e a gravidade de asma e de doenças alérgicas em populações selecionadas, utilizando-se questionário padronizado cuja população foi crianças de 6 a 14 anos para avaliar asma, de rinite alérgica e eczema atópico. Na segunda fase, investigaram-se possíveis fatores etiológicos, especialmente aqueles sugeridos pelos resultados da fase anterior; na terceira fase, repetiu-se a primeira após

um período mínimo de cinco anos, avaliando-se a tendência evolutiva da prevalência de asma e de doenças alérgicas em determinado período, incluindo centros que participaram das fases I e III. Nas conclusões obtidas foi constatado que a análise de todos os dados do ISAAC fase III revelou que a exposição ao paracetamol no primeiro ano de vida e na atualidade é significativamente relacionada ao maior risco de asma, rinoconjuntivite e de eczema no Brasil (SOLÉ *et al.*, 2014).

3 PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

Trata-se de um estudo de revisão de literatura, onde foi elaborada uma pergunta norteadora para verificação do problema abordado no estudo “O uso do paracetamol induz asma em crianças?”. Uma busca foi sugerida e realizada em bases de dados científicos para elaboração da pesquisa.

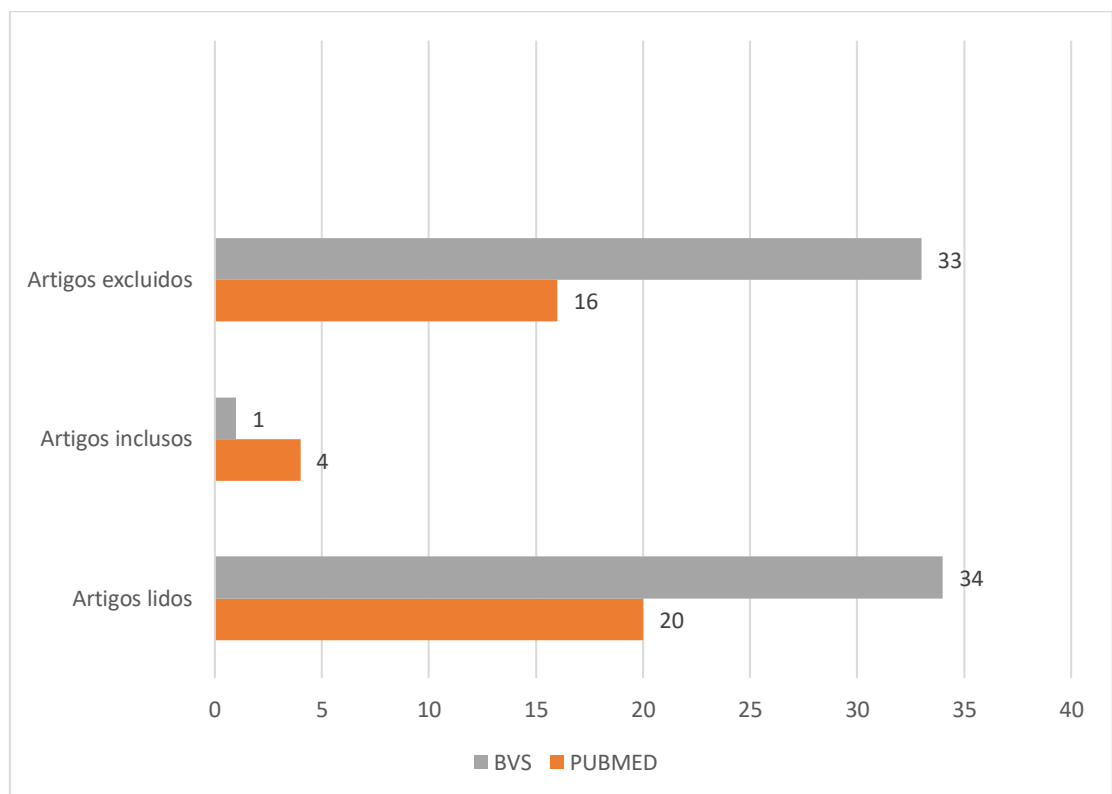
Para a revisão de literatura foi realizada buscas nas bases de dados: “*Medline (PUBMED)*”, “*Biblioteca Virtual de saúde (BVS)*”, utilizando as seguintes palavras chaves: Acetaminophen, asthma, allergy, pediatric asthma, use of acetaminophen, incidence of asthma, através do operador “AND”.

No meio dos critérios de pesquisa de busca de dados foram selecionados artigos disponíveis em inglês, português, publicados no período de 2012 a 2022, com critérios de inclusão e exclusão.

4 APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

A pesquisa dos dados ocorreu entre os anos de 2010 a 2022 e após a realização de busca em bases de dados, encontrou-se 20 artigos no PUBMED e 34 BVS e que posteriormente seguiu-se a temática e aplicação do critério de inclusão e exclusão, no qual foram incluídos artigos disponibilizados na íntegra, artigos que estavam dentro do período de 12 anos e estudos que se enquadravam em ensaio clínico, meta-análise e revisão sistemática. Os artigos excluídos foram os artigos que não eram dispostos na íntegra pelas bases de dados, os que não respondiam à pergunta norteadora e artigos que antecederam 2010. Foi feita a leitura prévia dos artigos e selecionados apenas os que se enquadravam nos critérios, no qual apenas 4 artigos do PUBMED e 1 do BVS foram selecionados fazendo o total de 5 artigos científicos que se enquadravam no critério proposto de inclusão e exclusão, de acordo com a Figura 2, a seguir.

Figura 2 – Artigos selecionados após aplicação dos critérios de busca



Portanto todos os artigos analisados foram selecionados para fazer parte deste estudo, sendo todos em inglês, no qual foram traduzidos para facilitar o entendimento do levantamento da literatura e também para a temática do assunto. Os artigos foram organizados em forma de tabela para melhorar a visualização e a discussão dos resultados conforme a Tabela 2.

Tabela 2 – Resultados de pesquisas sobre o uso do paracetamol na infância e a indução da asma

Autor /ano	Título	Tipo de estudo	População	Objetivo
SOFERMAN <i>et al.</i> , (2012)	O efeito de uma dose única de paracetamol na resposta das vias aéreas em crianças com asma.	Ensaio clínico – Teste controlado e aleatório	42 crianças asmáticas e 21 controles saudáveis da mesma idade.	Investigar o efeito imediato de uma dose única de paracetamol na reatividade e inflamação das vias aéreas em asmáticos e controles.
SORDILLO <i>et al.</i> , (2015)	Exposição pré-natal e infantil ao acetaminofeno e ibuprofeno e o risco de síbrios e asma em crianças.	Ensaio clínico	Crianças na primeira infância 3-5 anos de idade e no meio da infância 7-10 anos de idade.	Investigamos a associação da ingestão de anti-hipertéticos durante a gravidez e durante o primeiro ano de vida infância com desfechos relacionados à asma antes e após o controle de infecções.
EYERS <i>et al.</i> , (2011)	Paracetamol na gravidez e o risco de síbilância na prole: revisão sistemática e metanálise	Revisão sistemática e metanálise	Revisão sistemática e meta-análise de estudos que relatam a associação do uso de paracetamol na gravidez.	Revisar as evidências de estudos que investigam a associação entre o uso de paracetamol na gravidez e asma infantil.
FAN <i>et al.</i> , (2017)	Uso pré-natal de paracetamol e asma na infância: uma revisão sistemática e metanálise	Revisão sistemática e metanálise	Crianças asmáticas e de controle.	A exposição pré-natal ao paracetamol pode estar associada ao risco de asma infantil portanto, realizamos uma meta-análise para investigar sua relação.
MANVI <i>et al.</i> , (2021)	Exposição ao paracetamol e asma: o que dizem as evidências? Uma visão geral das revisões sistemáticas	Revisão sistemática e metanálise.	Crianças asmáticas e de controle.	Conduzir uma revisão geral, reunindo as evidências existentes para determinar se existe uma associação entre a exposição ao paracetamol in-utero ou na infância e o desenvolvimento de asma infantil.

Fonte: Do auto, 2022

De acordo com Soferman *et al.* (2012) em seu estudo nenhuma das variáveis estudadas tiveram um resultado de alteração após a ingestão do paracetamol ou placebo nos grupos estudados, portanto para ele a dose única ingerida do paracetamol não tem uma resposta de broncoconstrição nem aumento da inflamação das vias áreas em crianças asmáticas e que as evidências sugeridas são errôneas quanto ao uso do paracetamol. Semelhante ao estudo de Sordillo *et al.* (2015) que constatou resultados onde a ingestão do paracetamol e do ibuprofeno estão associados a sibilância recorrente onde o paracetamol está associado a sensibilização a alérgenos, ou seja, respostas inadequadas do sistema imunológico a uma substância que normalmente é inofensiva.

Outros autores mostram uma opinião contraditória a algumas evidências como Eyers *et al.* (2011) que demonstrou em seu estudo que a ingestão de paracetamol durante a gravidez está sendo associado a asma infantil onde existem evidências que relatam o aumento do risco de a criança vir a ser asmática quando exposta ao paracetamol no ambiente intrauterino que pode perdurar na infância e na sua vida adulta. As características dos estudos incluíram variavelmente uma associação com o uso de paracetamol durante todos os trimestres da gravidez e uma associação com asma persistente, asma grave e atopia.

Estudos realizados por Fan *et al.* (2017) sugerem que a exposição do pré-natal ao paracetamol está em associação com a asma infantil e foi sugerido que o paracetamol estava associado com redução do estado antioxidante e com as concentrações de glutathione eritrocitária. Semelhante ao estudo de Manvi *et al.* (2021) que diz que existe uma associação entre o desenvolvimento da asma e a exposição do paracetamol no útero, mesmo que não haja muitos estudos que descrevem essa exposição ao paracetamol, pois 70% das mulheres tomaram paracetamol durante a gravidez apresentavam risco acrescido de vir a ter um filho com asma ao tomar o medicamento. Porém ele diz que as recentes pesquisas são somente observacionais com vieses inerentes.

Na gestação o paracetamol atravessa a placenta e tem um grande risco a ser observado que está relacionado à capacidade limitada do feto em metabolizar o paracetamol. A glicuronidação inicia-se na 18ª semana gestacional e aumenta até a 23ª semana, o que pode estar relacionado ao aumento do risco de exposição no primeiro trimestre. O metabolismo do paracetamol ao óxido altamente reativo *N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina, depende da atividade do sistema citocromo P450 e da Glutathione S Transferase. A expressão de GST (Glutathione S Transferase) no pulmão do feto diminui progressivamente após a 15ª semana de gestação, e isso

pode estar relacionado ao aumento do risco do uso de paracetamol no terceiro trimestre (REBORDOSA *et al.*, 2008).

Mesmo que alguns estudos demonstrem que o uso do paracetamol não está associado a uma maior incidência ao aumento de sinais e sintomas da asma, algumas observações epidemiológicas anteriores dizem que o uso mais frequente de paracetamol é o que está comprometendo a asma em crianças, mas ainda não está claro se existem subgrupos de crianças asmáticas com risco aumentado para desfechos piores com a exposição ao paracetamol. O suposto mecanismo que liga a asma e o paracetamol é a redução no antioxidante, glutatona, que conjuga o paracetamol para excreção. Embora esse processo seja crucial para a desintoxicação, ele também consome irreversivelmente os estoques de glutatona ao estresse oxidante. Mais pesquisas são necessárias para se obter dados concretos sobre os efeitos causados do paracetamol na gestação e na infância, para determinar a magnitude e as características de qualquer risco. Existe também uma associação temporal entre as tendências de aumento do uso de paracetamol e aumento da prevalência de asma nas últimas décadas (FARQUHAR H *et al.*, 2010)

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O paracetamol é largamente usado pela população, sendo utilizado frequentemente na faixa pediátrica como analgésico e antitérmico. Os artigos incluídos nesse estudo apresentam algumas evidências entre o uso do paracetamol e o risco em desenvolver asma nessa população. Também, a asma pode ser induzida nos recém nascidos após a utilização no período gestacional.

Embora a maior parte dos estudos evidencie que não tenham mecanismo de ação biológico, verificou-se que a literatura é escassa sobre o tema, sendo necessárias pesquisas adicionais de farmacovigilância. Apesar disso, o paracetamol apresenta segurança aceitável, devendo seu uso ser analisado de forma judiciosa. Esse artigo traz considerações importantes sobre esse uso nessa faixa etária de forma a alertar os profissionais de saúde sobre o tema.

REFERÊNCIAS

ALVES, B. / O. / O.-M. **Asma | Biblioteca Virtual em Saúde MS**. Disponível em:

<<https://bvsmms.saude.gov.br/asma/>>. Acesso em: 30 de março de 2022.

ANDERSON BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. **Paediatr Anaesth**. vol.18. nº.10, p.915-2,2008. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18811827/#:~:text=Paracetamol%20has%20a%20central%20analgesic,active%20metabolite%20influencing%20cannabinoid%20receptors>. Acesso em: 20 de março de 2022.

ARAÚJO GV.; BARRETO BAP.; SARINHO ESC.; STEFANI G.; NETO HJC.; CHIABAI J, et al. Paracetamol e asma: evidências atuais, Braz **J Allergy Immunol**.vol.1, nº.6, p. 297-304, 2013. Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=667. Acesso em: 10 de abril de 2022.

Asma - o que é, sintomas, causas, tipos, tratamento, tem cura? Disponível em:

<<https://www.saudebemestar.pt/pt/medicina/pneumologia/asma/#:~:text=No%20entanto%2C%20at%C3%A9%20C3%A0%20data>>. Acesso em: 21 jun. 2022.

Asma | Observatório de Clima e Saúde. Disponível em:

<<https://climaesaude.icict.fiocruz.br/asma>>. Acesso em: 22 de março 2022.

CAMPOS, Hisbello S. Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticosteróide. **Rev. Brás. Pneumol. Sanit.**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, pág. 47-60,

dez. 2007. Disponível em <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1982-32582007000100007&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 20 de março 2022.

EYERS S.; WEATHERALL M.; JEFFERIES S.; BEASLEY R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. **Clin Exp Allergy**. vol.41, nº.4, p.482-9,2011. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21338428/#:~:text=The%20pooled%20random%20effects%20OR,confidence%20interval%201.02%2D1.44>). Acesso em: 10 de maio de 2022.

FAN G.; WANG B.; LIU C.; LI D. Prenatal paracetamol use and asthma in childhood: A systematic review and meta-analysis. **Allergol Immunopathol (Madr)**. vol.45, nº.6, p.528-533,2017. Disponível em: <https://www.elsevier.es/en-revista-allergologia-et-immunopathologia-105-pdf-S0301054617300058>. Acesso em: 10 de maio 2022.

FARQUHAR H.; STEWART A.; MITCHELL E.; CRANE J.; EYERS S.; WEATHERALL M.; BEASLEY R. The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. **Clin Exp Allergy**. Vol.40, nº1, p. 32-41, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20205695/>. Acesso em: 11 de junho de 2022.

FRANÇA A.T.; FERNANDES A.L.G.F.; PASTORINO A.C.; NASPTZ C.K.; BURNS D.A.R.; SARINHO E.S.C.; PIZZICHINI E.; PRADO E.A.; CASTRO F.F.M.; TEBYRIÇA J.N.; RIZZO J.A.; RIBEIRO J.D.; CHATKIN J.M.; FITERMAN J.; PEREIRA L.F.F.; COSTA M.R.S.R.; LIMA M.; FILHO N.A.R.; CAMARGOS P.A.; DALCIN P.T.R.; STELMACH.; AMANTEA S.L.; VALLE S.O.R.; AUN W.T. IV diretrizes brasileiras para o manejo da asma. **Rev. bras. aleg. imunopatol.** vol.29, nº 5, p.225, 2006. Disponível em: https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1336736875IV_diretrizes_brasileiras_para_o_manejo_da_asma.pdf. Acesso em: 04 de abril de 2022.

MANVI.S; VARUKOLU S.; CHAUHAN A.; JAISWAL N.; PRADHAN P.; MATHEW JL.; Singh M. Paracetamol exposure and asthma: What does the evidence say? An overview of systematic reviews. **Pediatr Pulmonol.** vol.56, nº,10, p.3189-3199, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.25595>. Acesso em: 20 de março de 2022.

MEZAROBBA, G.; BITENCOURT, R. M. DE. Toxicidade do paracetamol: o álcool como um fator de risco. **Unoesc & Ciência - ACBS**, v. 9, n. 1, p. 105–112, 28, 2018. Disponível em: <https://portalperiodicos.unoesc.edu.br/acbs/article/view/12352/pdf>. Acesso em: 04 de abril de 2022.

NEWSON RB.; SHAHEEN SO.; CHINN S.; BURNEY PG.; Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis. **Eur Respir J.** Vol.16, nº.5, p817-23, nov. 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11153577/>. Acesso em: 10 de maio de 2022.

Paracetamol | Farmanguinhos . Disponível em: <http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/images/stories/phocadownload/paracetamol.pdf>. Acesso em: 04 de abril de 2022.

PEREIRA, A. D. L. **Paracetamol e asma em idade pediátrica**. Mar. 2013. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/48052?locale=pt.>>. Acesso em: 22 de mar. 2022.

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. **Int J Epidemiol.** vol.37, nº3, p.583-90, jun, 2008. Disponível em: <https://academic.oup.com/ije/article/37/3/583/749710?login=false>. Acesso em: 22 de março de 2022.

SHAHEEN, SO et al. Uso de paracetamol na gravidez e sibilância na primeira infância. **Tórax**, vol. 57, nº. 11, p 958-963, 2002. Disponível em: <https://thorax.bmj.com/content/57/11/958>. Acesso em: 11 de abril de 2022.

SHEEHAN WJ.; MAUGER DT.; PAUL IM.; MOY JN.; BOEHMER SJ.; SZEFLER SJ.;

SOFERMAN R., TSIVION A., FARBER M., SIVAN Y. The effect of a single dose of acetaminophen on airways response in children with asthma. **Clin Pediatr (Phila)**.; vol.52, nº.1, p.42-8, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23047989/>. Acesso em: 20 de março de 2022.

SHEEHAN WJ.; MAUGER DT.; PAUL IM.; MOY JN.; BOEHMER SJ.; SZEFLER SJ.; FITZPATRICK AM.; JACKSON DJ.; BACHARIER LB.; CABANA MD.; COVAR R.; HOLGUIN F.; LEMANSKE RF JR.; MARTINEZ FD.; PONGRACIC JÁ.; BEIGELMAN A.; BAXI SN.; BENSON M.; BLAKE K.; CHMIEL JF.; DAINES CL.; DAINES MO.; GAFFIN JM.; GENTILE DA.; GOWER WA.; ISRAEL E.; KUMAR HV.; LANG JE.; LAZARUS SC.; LIMA JJ.; LY N.; MARBIN J.; MORGAN WJ.; MYERS RE.; OLIN JT.; PETERS SP.; RAISSY HH.; ROBISON RG.; ROSS K.; SORKNESS CA.; THYNE SM.; WECHSLER ME.; PHIPATANAKUL W.;NIH/NHLBI .AsthmaNet. Acetaminophen versus Ibuprofen in Young Children with Mild Persistent Asthma. **N Engl J Med**. vol.18;375, nº.7, p.619-30, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27532828/#:~:text=Conclusions%3A%20Among%20young%20children%20with,as%2Dneeded%20use%20of%20ibuprofen>. Acesso em: 10 de março de 2022.

SOLÉ, D. Estudos epidemiológicos e seus impactos na saúde da criança: international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 5, n. 3, p. 261–262,2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/gPbmLWDgN5zB4G6M9rXfDHR/?lang=pt>. Acesso em 30 de março de 2022.

SORDILLO JE.; SCIRICA CV.; RIFAS-SHIMAN SL.; GILLMAN MW.; BUNYAVANICH S.; CAMARGO CA JR.; WEISS ST.; GOLD DR.; LITONJUA AA. Prenatal and infant exposure to acetaminophen and ibuprofen and the risk for wheeze and asthma in children. **J Allergy Clin Immunol**. vol.135, nº2, p.441-8. Feb 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25441647/>. Acesso em: 19 de março de 2022.

TERRES, D. Potencial toxicológico de medicamento de venda livre: ênfase no paracetamol. **FACIDER - Revista Científica**, fev. 2016. Disponível em: <<http://revista.sei-cesucol.edu.br/index.php/facider/article/view/135>>. Acesso em: 22 mar. 2022.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus.

Agradeço ao meu orientador Alcidésio Sales de Souza Júnior por aceitar conduzir o meu trabalho de pesquisa.

A todos os meus professores do curso de Farmácia da UNICEPLAC – Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos excelência da qualidade técnica de cada um.

Aos meus pais Maria de Souza e Lúcio Flávio que sempre estiveram ao meu lado me apoiando ao longo de toda a minha trajetória.