


ruep

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa
v. 17, n. 49, out./dez. 2020
ISSN 2318-2083 (eletrônico)

BIANCA MENEZES TORRES ALVES

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

EDGAR MATIAS BACH HI

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em dezembro de 2020.
Aprovado em dezembro de 2020.*

HEPATOTOXICIDADE INDUZIDA PELO USO EXCESSIVO DE PARACETAMOL

RESUMO

O paracetamol é um anti-inflamatório não esteroidal muito utilizado como analgésico-antitérmico e crescem cada vez mais os casos de intoxicação por este fármaco. Sendo assim, o objetivo principal deste trabalho foi de relatar os riscos de intoxicação pelo uso de paracetamol e as consequências do uso abusivo do mesmo. Secundariamente procurou-se compreender mecanismos farmacológicos e toxicológicos do fármaco em questão. A metodologia utilizada foi o levantamento de dados e fundamentação teórica por meio de pesquisas bibliográficas e realização de pesquisa descritiva. Foram utilizados artigos científicos e trabalhos acadêmicos encontrados em meio virtual e revistas científicas. Após pesquisa, concluiu-se que o paracetamol está entre os principais fármacos responsáveis por hepatotoxicidade, isto pode estar relacionado a comercialização sem prescrição médica e seu uso indiscriminado.

Palavras-Chave: paracetamol; acetaminofeno; hepatotoxicidade.

HEPATOTOXICITY INDUCED BY EXCESSIVE USE OF PARACETAMOL

ABSTRACT

Paracetamol is a non-steroidal anti-inflammatory widely used as analgesic-anti-thermal and more and more cases of intoxication by this drug are growing. Thus, the main objective of this study was to report the risks of intoxication by the use of paracetamol and the consequences of the abusive use of it. Secondly, we sought to understand pharmacological and toxicological mechanisms of the drug in question. The methodology used was data collection and theoretical foundation through bibliographic research and descriptive research. Scientific articles and academic papers found in virtual environment and scientific journals were used. After research, it was concluded that paracetamol is among the main drugs responsible for hepatotoxicity, this may be related to commercialization without medical prescription and its indiscriminate use.

Keywords: paracetamol; acetaminophen; hepatotoxicity.

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa
Rua Dr. Armando de Salles Oliveira, 150
Boqueirão - Santos - São Paulo
11050-071
<http://revista.lusiada.br/index.php/ruep>
revista.unilus@lusiada.br
Fone: +55 (13) 3202-4100

INTRODUÇÃO

O fígado é um órgão que exerce diversas funções no organismo, tendo como função principal a secreção de bile, auxiliar no controle da homeostasia, auxílio no sistema imunológico e a metabolização e excreção de drogas. Vale ressaltar sua importância para regulação do metabolismo dos lipídeos, carboidratos e proteínas (GUYTON & HALL, 2017).

Quando ocorre uma lesão hepática são geradas diversas alterações metabólicas, essas lesões podem ser causadas por drogas hepatotóxicas, como por exemplo, o paracetamol (LOTUFO, 2015).

O paracetamol (acetaminofeno) é um fármaco da classe dos Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), que possui ações analgésicas e antipiréticas, e baixa atividade anti-inflamatória. É um dos medicamentos mais utilizados em todo mundo, principalmente no Brasil e Estados Unidos da América (EUA) (SANTOS & MORAES, 2015).

É importante salientar que, mesmo sendo comercializado há anos o mecanismo de ação do paracetamol ainda é pouco compreendido, entretanto, estudos apontam que este fármaco tem ação no Sistema Nervoso Central (SNC) inibindo a Ciclo-oxigenase 3 (COX 3) e leva a inibição da conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas (MEZAROBBA & BITENCOURT, 2018).

Apenas no ano de 2020 foram registrados até o mês de maio 23.126 intoxicações por medicamentos, sendo que 12.600 ocorreram no estado de São Paulo (DATASUS, 2020). É notório o aumento do número de casos de intoxicação por paracetamol, isso se deve ao fato de haver um fácil acesso da população em geral aos anti-inflamatórios. Além do comprometimento hepático, a intoxicação por paracetamol pode gerar distúrbios neurológicos, cardiovasculares, endócrinos e gastrointestinais. Diversos exames são feitos para detecção de intoxicação por este fármaco e quando comprovada a intoxicação trata-se inicialmente com lavagem gástrica e administração de carvão ativado, posteriormente, em até 8 horas após a intoxicação, é administrado seu antídoto específico, a N-acetilcisteína (SANTOS & MORAES, 2015).

OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho foi de relatar os riscos de intoxicação pelo uso de paracetamol e as consequências do uso abusivo do fármaco. Secundariamente procurou-se compreender mecanismos farmacológicos e toxicológicos do fármaco em questão.

METODOLOGIA

O presente trabalho foi desenvolvido a partir do levantamento de dados e fundamentação teórica por meio de pesquisas bibliográficas e realização de pesquisa descritiva. Foram utilizados artigos científicos e trabalhos acadêmicos encontrados em meio virtual e revistas científicas usando os bancos de dados (indexadores): Scielo, LILACS, PubMed e MEDLINE, com uso das palavras chave: paracetamol, acetaminofeno, intoxicação hepática. Foi dado maior importância para artigos publicados a partir de 2015.

HEPATITES MEDICAMENTOSAS

Os hepatócitos são responsáveis por reações que convertem as drogas à sua forma inativa ou ativa. A metabolização hepática de drogas ocorre especificamente nos Retículos endoplasmáticos não granuloso em duas etapas. Na primeira etapa ocorrem transformações químicas, podendo ser elas oxidação, redução e hidrólise, nas quais as moléculas passam por alterações químicas covalentes. Já na segunda etapa ocorrem outras transformações químicas, nas quais acontecem biossíntese de moléculas polares endógenas.

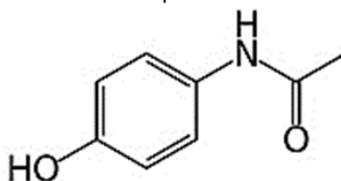
Assim, as drogas adquirem características solúveis, tornando mais fácil a excreção pelos rins ou secreção pela bile (COSTA, 2016; GUYTON & HALL, 2017).

No que se diz respeito às hepatites medicamentosas, estas representam cerca de 10% dos casos de hepatites agudas internadas e 25% das hepatites fulminantes. Possuem duas classificações: Tipo I - a hepatotoxicidade depende da dose administrada e atinge grande parte dos indivíduos expostos a mesma dosagem de fármaco, possui toxicidade previsível (característico do paracetamol); Tipo II - a hepatotoxicidade é independente da dose, atingindo indivíduos suscetíveis, envolvendo mecanismo metabólico idiossincrásico, no qual há formação de neo-antígenos através da reação de proteínas hepáticas com metabólitos de drogas reativas, levando a respostas imunológicas induzidas (Nevirapina e Abacavir são exemplos) (PANDIT; SACHDEVA; BAFNA, 2012).

PARACETAMOL

O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno ou N-acetil-p-aminofenol (Figura 1), é um fármaco analgésico e antipirético derivado do p-aminofenol, que possui baixa ação anti-inflamatória. Possui venda livre e é muito comercializado em todo mundo, sendo vendido em forma de drágeas, cápsulas, comprimidos, xarope, solução oral gotas, efervescentes e pastilha (ROCHA et al., 2017; ZHANG et al., 2017). Possui diversos nomes comerciais, entre eles Tylenol (o mais conhecido), Panadol, Supofen, Pantadolor, Panasorbe, Bem-u-ron e Efferalgan (TONON et al., 2020).

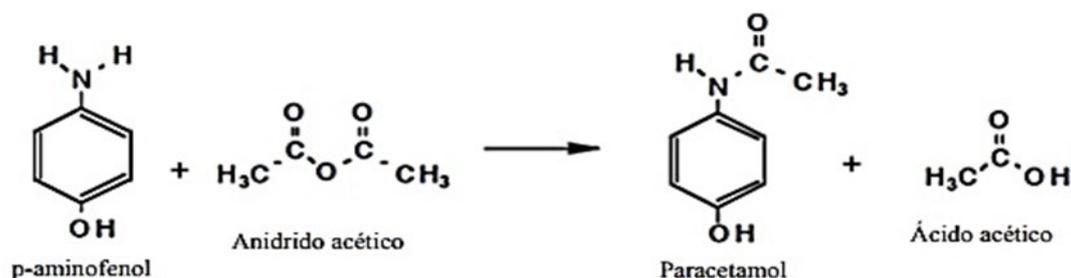
Figura 1: Fórmula estrutural do paracetamol (N-acetil-p-amifenol).



Fonte: CASTRO, 2014.

A fórmula molecular do paracetamol é C₈H₉NO₂ com massa molecular de 151,16g/mol. Possui fórmula estrutural N-(4-hidroxifenil) etanamida, como representada na Figura 1. Quanto à sua estrutura física, se apresenta como um pó branco cristalino e inodoro, sendo ligeiramente solúvel em água. A síntese do paracetamol (Figura 2) é feita a partir da reação do p-aminofenol com o anidrido acético, que resulta na acetilação do p-aminofenol, gerando paracetamol e ácido acético (CASTRO, 2014).

Figura 2: Síntese do paracetamol a partir do p-aminofenol com anidrido acético.



Fonte: CASTRO, 2014.

Em 1878, o paracetamol foi sintetizado por Hermon Northrop Morse e teve sua primeira utilização clínica em 1887 por Von Mering, no entanto deixou de ser utilizado, pois acreditava-se estar associado a toxicidade. Entretanto em 1948 foi “redescoberto” como um analgésico eficaz por Brodie e Axelrod, que o identificaram como sendo o

metabolito ativo de dois medicamentos antipiréticos e analgésicos, a fenacetina e a acetanilida. Assim a fenacetina foi substituída devido aos seus efeitos nefrotóxicos que a retiraram do mercado. Passou a ser utilizado no EUA em 1955 e no ano seguinte passou a ser comercializado no Reino Unido (GUERRA, 2015).

As indicações terapêuticas do paracetamol são para o alívio de cefaleias, dor dental, dor em pacientes com osteoartrite não inflamatória e para o alívio de outras dores com intensidade leve a moderada, podendo até mesmo ser indicada para o alívio de dor oncológica. Possui ação analgésica e antipirética bastante eficaz no alívio dos desconfortos associados a infecções bacterianas e infecções virais (TERRES, 2016).

O número crescente de intoxicações é consequência do seu fácil acesso à população e o uso indiscriminado sem o devido conhecimento sobre o medicamento, sendo uma grave problemática em diversos países. É o analgésico-antipirético mais utilizado, principalmente por grávidas acometidas por gripes e na pediatria (ZHANG et al., 2017; MEZAROBBA & BITENCOURT, 2018).

Além disso, o paracetamol também pode agravar quadros pré-existentes, como por exemplo, hepatite viral crônica e/ou cirrose. Responsável também por casos de lesão renal, sendo necessário atenção especial em pacientes com insuficiência renal e contraindicado para pessoas com hipersensibilidade (GUERRA, 2015; TONON et al., 2020).

Um fator que contribui muito na frequência dos casos de intoxicação são as associações do paracetamol com outros componentes e fazer parte da composição de outros medicamentos. Muitas pessoas desconhecem essas associações e acabam não conhecendo os riscos, podendo ingerir uma superdosagem, gerando toxicidade. São exemplos de associações carisoprodol + diclofenaco sódico + paracetamol + cafeína (Torsilax e Beserol); cloridrato de tramadol + paracetamol (Ultracet); paracetamol + fosfato de codeína (PACO); paracetamol + maleato de clorfeniramina + cloridrato de fenilefrina (Resfenol) (CASTRO, 2016).

Segundo Reis, Pavanelli e Braga (2017), as redes de comunicação apresentaram o paracetamol à população brasileira como o fármaco mais seguro no tratamento da sintomatologia da dengue, desde que sob orientação médica e seguindo instruções dadas pelo Ministério da Saúde. Esta predileção se deve ao fato que outros fármacos analgésicos, como o ibuprofeno e Ácido Acetilsalicílico (AAS), não poderem ser utilizados por pacientes com dengue pelo risco de aumentar e/ou agravar os episódios de sangramento (Brasil, 2013).

DOSE TERAPÊUTICA VS. DOSE TÓXICA

Em síntese, quando administrado nas dosagens adequadas o paracetamol é considerado um medicamento seguro. As doses recomendadas são de 500 mg a 1 g em comprimidos a cada 4 a 6 horas, tendo como dose máxima diária 4 g. Doses superiores não levam a um aumento na sua atividade analgésica, mas sim a um aumento na toxicidade (CASTRO, 2014). Em recém-nascidos e bebês com até três meses, a indicação de dosagem é de 40mg/dose (TERRES, 2016).

Quando há suspeita de dengue a dosagem máxima de paracetamol recomendada para adultos é de até 750 mg por administração, podendo tomar de 6 em 6 horas, sem exceder a dosagem máxima. Já para crianças de até 12 anos, deve-se administrar 1 gota/kg de 6 em 6 horas sem exceder dose máxima de 75mg/kg ao dia (REIS; PAVANELLI; BRAGA, 2017).

O paracetamol pode apresentar toxicidade, principalmente hepática, após ingestão de uma única dose de 10 a 15 g, que equivale a aproximadamente 150 a 250 mg/kg de paracetamol. Doses entre 20 a 25g, ou superiores, podem ser fatais (CASTRO, 2014).

O fato de não haver a necessidade de receita médica para obtenção do paracetamol, torna sua utilização frequente e isso juntamente a alta biodisponibilidade faz com que seja administrado em sobredosagem, podendo levar a Insuficiência Hepática Aguda (IHA) e podendo até mesmo ser fatal (CASTRO, 2014).

FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DO PARACETAMOL

O mecanismo de ação do paracetamol ainda não é bem compreendido, no entanto possui ação farmacológica e toxicológica semelhante a outros AINEs não seletivos. Sabe-se que ele atua preferencialmente no SNC inibindo COX 3 através da ação de redução. Essa ação leva a inibição da conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, diminuindo produção de mediadores da inflamação. Acredita-se que também possa haver ação do paracetamol sobre outras isoformas da COX (GLINKA & RIBEIRO, 2018).

Conforme Terres et al. (2016), o paracetamol possui uma boa absorção no TGI e possui diversas vias de administração. A administração ocorre por via oral, endovenosa e via retal, a biodisponibilidade e o pico plasmático variam de acordo com cada via de administração (Quadro 1).

Quadro 1: Variação da biodisponibilidade e o tempo para atingir picos plasmático do paracetamol de acordo com a via de administração.

Via de administração	Formulação	Biodisponibilidade	Tempo para atingir a concentração plasmática máxima
Oral	Comprimidos de liberação regular	Boa	45 a 60 minutos
	Comprimidos de liberação prolongada		60 a 120 minutos
	Gotas/Xarope		30 minutos
Retal	Supositórios	Errática e imprevisível	2 a 4 horas
Intravenosa	Solução injetável	Excelente	15 minutos

Fonte: Adaptado de SANTOS, 2014.

Quando administrado por via oral na forma sólida atinge sua concentração máxima plasmática entre 40 e 60 minutos, já quando administrado na forma líquida atinge sua concentração máxima em cerca de 30 minutos. Por via endovenosa o pico plasmático ocorre em cerca de 15 minutos após administração. Quando há uma superdosagem a sua absorção quase total ocorre em 2 horas, mas não atinge pico plasmático antes de 4 horas após a administração.

Por via oral, a taxa de absorção está diretamente ligada a taxa de esvaziamento gástrico, ou seja, quando o paracetamol é administrado juntamente a alimentos, sua taxa de absorção diminui. Desta forma, quando se deseja efeito rápido no alívio das dores deve-se administrar em jejum ou no intervalo entre as refeições (ANVISA, 2020).

A administração via retal pode ser considerada imprevisível quando comparada com via oral. O tempo médio de absorção e meia-vida é de aproximadamente 35 minutos e possui biodisponibilidade variante entre 24 e 98%. O tempo entre a administração do supositório e sua absorção dificulta a dosagem por esta via de administração, no entanto, o pico plasmático é atingido cerca de 2 a 4 horas após a administração (SANTOS, 2014).

Para Mezarobba e Bitencourt (2020), o paracetamol possui alta biodisponibilidade, entre 60 e 95% e o seu volume de distribuição é de 0,8 a 11mg/kg. Também há ligação a proteínas plasmáticas, cerca de 10 a 30%, sendo que pode chegar a 50% quando ocorre superdosagem. É capaz de atravessar a barreira placentária e a barreira hematoencefálica, sendo que atinge concentração máxima no líquido cefalorraquidiano após 2-3 horas. Além disso, pode ser excretado pelo leite materno, em cerca de 2% do total administrado na mãe.

O fígado é responsável pela maior parte da biotransformação do paracetamol, sendo que ele metaboliza mais de 90% da quantidade absorvida, além de realizar o metabolismo de primeira passagem. Essa metabolização ocorre através de três mecanismos,

a conjugação com ácido glicurônico ou glucuronidação (40% a 67%), sulfatação (20% a 46%) e oxidação (5% a 15%). Sendo que, a glucuronidação e a sulfatação são processos saturáveis e os produtos metabólicos produzidos nestas etapas são atóxicos, sendo excretados pela urina. A conjugação ao ácido glicurônico ocorre através de sulfotransferases e UDP-glicuronil-transferase (ANVISA, 2020).

A via oxidativa faz a metabolização através do Citocromo P-450 (CYP450), principalmente pelos subgrupos CYP1A2, CYP2E1 e CYP3A4, presentes no retículo endoplasmático hepático. Para o processo ele utiliza o NADH para as reações de catalisação, como consequência dessa metabolização é formado um metabólico reativo e altamente tóxico, o n-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI). No entanto, em doses terapêuticas, a enzima microsossomal Glutathione-S-Transferase (GST) catalisa a conjugação do NAPQI com a glutathione (GSH), formando conjugados de ácido mercaptúrico e cisteína, reduzindo a toxicidade e facilitando a excreção renal ou biliar (THIEL et al., 2017; ANVISA, 2020).

A excreção do paracetamol ocorre quase exclusivamente por via renal, sendo ele um ácido orgânico fraco e moderadamente solúvel nos lipídeos. Ocorre filtração glomerular e reabsorção tubular extensa e os metabólitos conjugados com ácido glicurônico e com sulfato são secretados pelos túbulos. Já o metabólito resultante da ligação entre NAPQI e GSH é secretado na bile e posteriormente é degradado por outros órgãos, inclusive o fígado, e os produtos resultantes são excretados pela urina (ANVISA, 2020).

MECANISMO DE TOXICIDADE HEPÁTICA DO PARACETAMOL

A intoxicação por paracetamol está dentre as principais causas de insuficiência hepática, a ingestão de quantidades acima de 10g/dia pode levar a um quadro de IHA. Entretanto, em pacientes etilistas crônicos ou pacientes que fazem tratamento com medicamentos que induzam o CYP450 apenas 3-4g/dia são capazes de gerar lesão hepática (MEZAROBBA & BITENCOURT, 2018).

Reis, Pavanelli e Braga (2017), afirmam que três mecanismos estão envolvidos com a hepatotoxicidade e lesão hepatocelular. Esses mecanismos podem ocorrer de forma independente ou associados. O primeiro mecanismo e mais comum é o de overdose, ou seja, ingestão de doses acima das doses terapêuticas, sendo elas doses superiores a 10g em adultos e até 150mg/kg em crianças. O segundo mecanismo é quando há excessiva ativação do sistema oxidativo CYP450 e o terceiro mecanismo é pela depleção dos níveis de GSH do hepatócito, devido a ingestão de álcool, overdose e desnutrição.

No caso da overdose há diminuição dos níveis hepatocelulares de GSH, o NAPQI livre liga-se covalentemente as proteínas hepáticas do grupo cisteína, o que resulta em alteração nos sistemas enzimáticos e desarranjo estrutural e metabólico, desencadeando a hepatotoxicidade e até mesmo a morte celular. Além disso, o hepatócito se torna suscetível ao estresse oxidativo e a apoptose devido a diminuição de GSH intracelular (Figura 3) (REIS; PAVANELLI; BRAGA, 2017; THIEL et al., 2017).

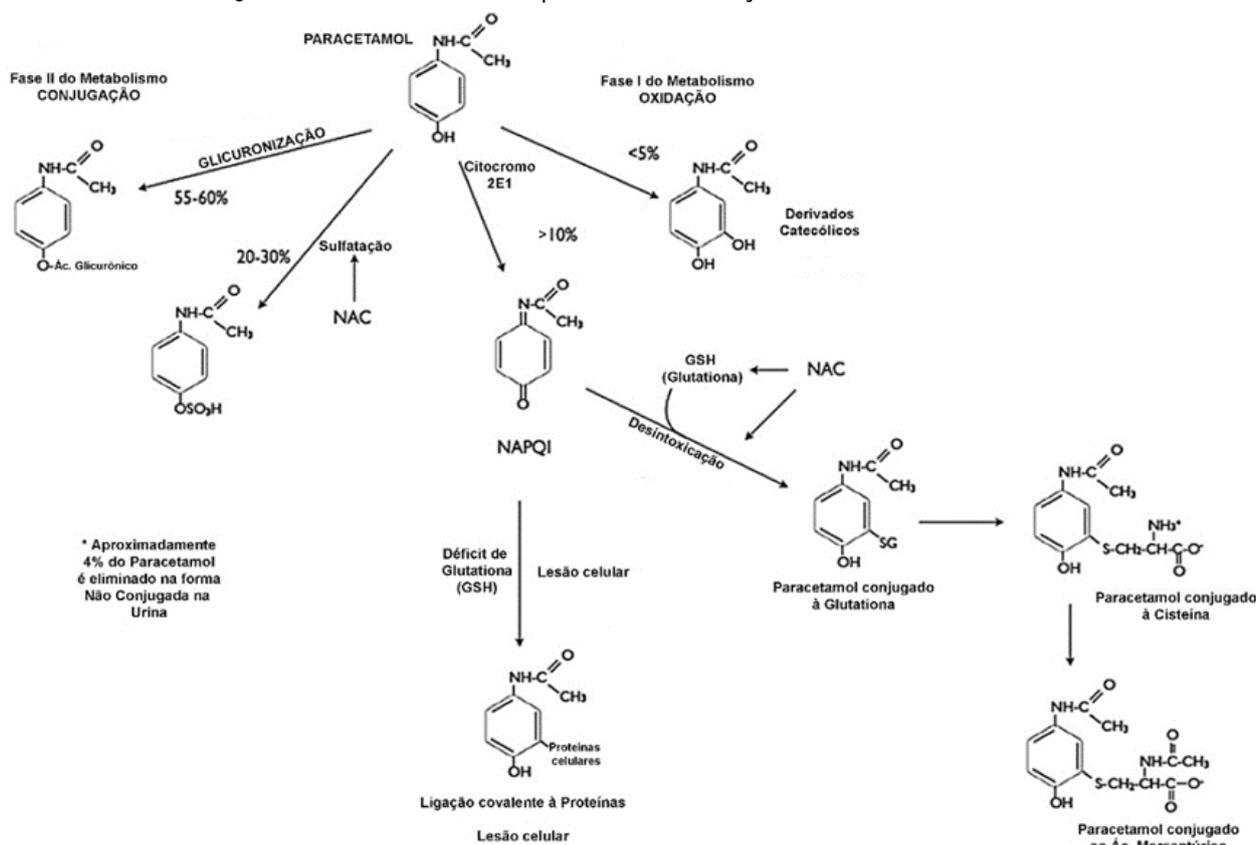
Em relação ao segundo mecanismo, o sistema oxidativo CYP450 se torna extremamente ativo devido a saturação das enzimas sulfotransferase e UDP-Transferase. Conseqüentemente, ocorre a produção de NAPQI em quantidades aumentadas, podendo saturar a enzima GST e esgotando os níveis do GSH, provocando o acúmulo desse metabólico, levando ao estresse oxidativo (FREITAS; SOUZA; FREITAS, 2020).

Entretanto, outros possíveis mecanismos fisiopatológicos relacionados com a intoxicação têm sido evidenciados em pesquisas, como por exemplo, inibição da cadeia mitocondrial, formação de radicais livres e perturbação da homeostasia do cálcio (SABBEN, 2010).

Na Figura 3 é representado todo mecanismo de metabolização do paracetamol, sua ação hepatotóxica e ação do seu antídoto específico n-acetilcisteína. Em doses terapêuticas cerca de 85% do paracetamol sofre conjugação de fase II por processos de

glucuronidação (predominante em adultos) e sulfatação (predominante em crianças de até 12 anos) e posteriormente são eliminados via renal. E cerca de 10% do paracetamol passa pelo processo de oxidação de fase I, no qual é formado o composto tóxico NAPQI, que em doses terapêuticas é conjugado com a glutatona e forma os conjugados de ácido mercaptúrico e cisteína, reduzindo a toxicidade. Em superdosagens de paracetamol ocorre saturação nos processos de sulfatação, aumentando a glucuronidação e, principalmente, na oxidação, produzindo o NAPQI em excesso, superando a quantidade disponível de glutatona, levando a um estresse oxidativo e conseqüentemente estes NAPQI livres se ligam as proteínas celulares e gera lesão hepática. Nos casos de superdosagem é administrado a n-acetilcisteína que vai agir na Fase I, na oxidação, ela auxilia no reestabelecimento dos níveis de glutatona dando condições para que o fígado faça a desintoxicação do composto NAPQI (HODGMAN & GARRARD, 2012).

Figura 3: Metabolismo do paracetamol e ação da n-acetilcisteína.



Fonte: Adaptado de HODGMAN e GARRARD, 2012.

Alguns fatores podem contribuir para o maior risco de hepatotoxicidade, destacando-se a idade, genética, álcool, cafeína e interações medicamentosas e a predisposição a intoxicação. Em crianças, por exemplo, a hepatotoxicidade pelo paracetamol é menos frequente e menos grave, além de ser raramente fatal. Uma explicação para isso são as diferenças no metabolismo entre adultos e crianças. Pacientes acima dos 40 anos podem ser considerados um fator de risco para desenvolver Insuficiência Hepática Fulminante (IHF) e mortalidade após a intoxicação por paracetamol. Pessoas com idade entre 15 e 24 anos tem maiores chances de sofrer intoxicação pelo paracetamol, sendo mais frequente nesta faixa, devido a maior frequência de automedicação (FREITAS; SOUZA; FREITAS, 2020).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ACHADOS LABORATORIAIS

O quadro clínico de pacientes com intoxicação aguda por paracetamol é dividido em quatro fases. A primeira fase (primeiras 24 horas) pode ser assintomática ou apresentar sintomas inespecíficos como palidez, mal-estar, náuseas, vômitos e anorexia. Na segunda fase (24-72 horas) ocorre o aparecimento de lesões hepáticas, nos quais ocorrerão alterações laboratoriais, o paciente pode continuar assintomático ou apresentar sintomas semelhantes à primeira fase, além de poder manifestar dor no hipocôndrio direito. Já na terceira fase (72-96 horas) é quando chega ao ponto máximo da hepatotoxicidade, em que se apresenta os sintomas de lesão hepática, dependendo do grau de lesão pode ocorrer IHF, hemorragia, septicemia, edema cerebral, Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), além de poder ocorrer falência múltipla de órgãos e a morte. Por fim, a quarta fase (96 horas - 2 semanas) incide em pacientes que sobreviveram após hepatotoxicidade, nesta etapa há a recuperação completa e sem sequelas dos pacientes, o tecido hepático regenera por completo (PINTO, 2015; TERRES, 2016).

Dentro destas fases, são observadas a evolução das alterações laboratoriais, na primeira fase os marcadores hepáticos se apresentam dentro da normalidade. Na segunda fase os marcadores de função hepática começam a apresentar alterações, ocorre aumento das enzimas hepáticas, dentre elas Aspartato aminotransferase (AST), Alanina aminotransferase (ALT) e há alteração no Tempo de Protrombina (TAP). Na terceira fase as provas de função hepática se encontram ainda mais alteradas, além de surgimento de alterações em outros marcadores hepáticos. É observado aumento de amônia, diminuição de ureia, hipoglicemia, bilirrubinemia, AST e ALT com valores 400x acima dos níveis normais, aumento de Fosfatase Alcalina (FAL) e prolongamento de TAP (GUIMARÃES; SOARES; CARVALHO, 2015).

As alterações laboratoriais corroboram as manifestações clínicas específicas de hepatotoxicidade (Quadro 2), principalmente no terceiro estágio, no qual há hepatomegalia devido à sobrecarga hepática, icterícia e encefalopatia hepática devido ao aumento de amônia e acidose metabólica devido à hipoglicemia (GUIMARÃES; SOARES; CARVALHO, 2015).

Quadro 2: Alterações laboratoriais e sintomatologia encontradas nas fases de intoxicação por paracetamol.

Fases da Intoxicação por paracetamol	Primeira Fase	Segunda Fase	Terceira Fase	Quarta Fase
Sintomas	Assintomático ou sintomas inespecíficos	Assintomático ou sintomas inespecíficos com dor no hipocôndrio direito	Sintomas de lesão hepática; possível IHF; hemorragia; septicemia; edema cerebral e SARA	Sem sintomatologia, reestabelecimento completo do paciente
Alterações Laboratoriais	Marcadores hepáticos dentro da normalidade	Aumento de enzimas hepáticas (ALT e AST) e alterações de TAP	Aumento de ALT e AST 400x acima da normalidade; Aumento de amônia; Diminuição de ureia; Hipoglicemia; Bilirrubinemia; Aumento de FAL e Prolongamento de TAP	Reestabelecimento dos marcadores hepáticos e de TAP

Fonte: Autoria própria.

Apesar destas manifestações clínicas e alterações laboratoriais características, para que se confirme a intoxicação por paracetamol é necessário à análise da concentração sérica.

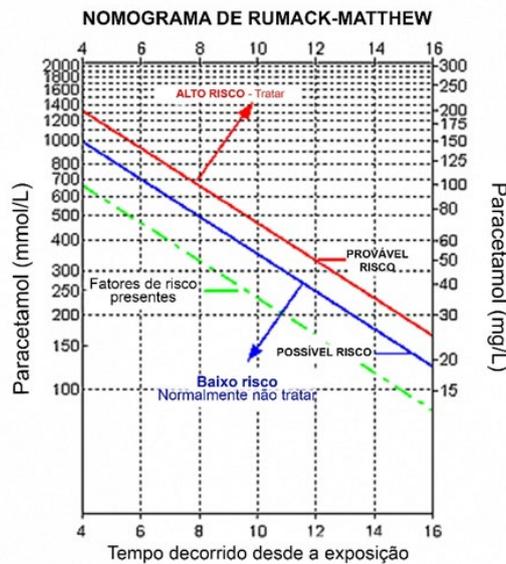
Para determinação da concentração sérica de paracetamol existem várias metodologias, porém nem todas estão disponíveis em laboratórios de emergência. Para esta aplicação a espectrofotometria é a técnica mais utilizada, inclusive em analisadores automáticos. No mercado existem dois princípios disponíveis:

- a) Competitivo: amostra a ser analisada é colocada em contato com um reagente contendo coenzima NAD e anticorpos anti-paracetamol. Em seguida é adicionado outro reagente contendo paracetamol ligado à enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). O paracetamol que possa estar na amostra e o paracetamol conjugado a G6PD competem pelos sítios de ligação dos anticorpos. A enzima G6PD permite a redução do NAD à NADH, o qual tem absorvância em 340nm. O resultado a absorvância é inversamente proporcional à quantidade de paracetamol na amostra (BECKMAN COULTER, 2012);
- b) Direto: amostra a ser analisada é colocada em contato com um reagente contendo uma enzima Aril Acil Amidase, que quebra a ligação amida dos aromaticos acilados. Se presente na amostra, a molécula de paracetamol é quebrada em p-aminofenol e ácido acético. O p-aminofenol continua a reação, onde reagirá com o-cresol e solução de cobre amoniacal, gerando indofenol, que tem coloração azul e absorvância em 630nm (CLS DIAGNOSTICS, 2017).

Além de confirmar o diagnóstico, a concentração sérica também avalia o risco de hepatotoxicidade através da interpretação do nomograma de Rumack-Matthew (Figura 4), que indica qual tratamento a ser utilizado de acordo com a concentração plasmática do paracetamol relacionada com o intervalo transcorrido desde a ingestão do medicamento até a coleta de sangue. Para ter validade deve-se dosar após 4 horas e antes de 24 horas após a ingestão do paracetamol (FREITAS; SOUZA; FREITAS, 2020).

O nomograma foi desenvolvido para auxiliar na decisão do tratamento a ser tomado. A linha entre 200mg/mL em 4 horas após a administração e 25mg/mL em 16 horas é determinada como linha 200, ou seja, linha que classifica o indivíduo como grupo de risco para hepatotoxicidade e até mesmo a morte. Outra linha paralela em 150mg/mL em 4 horas é chamada de linha 150 ou linha de tratamento, esta indica a necessidade de tratamento ou não com o antídoto específico (FREITAS; SOUZA; FREITAS, 2020).

Figura 4: Nomograma de Rumack-Matthew.



Fonte: COVISA, 2017.

O tratamento primário nos casos de intoxicação por paracetamol consiste na lavagem gástrica para reduzir absorção do fármaco e administração do carvão ativado, que age como um adsorvente do fármaco, reduzindo também sua absorção (GUERRA, 2015). Os casos mais graves de intoxicação por paracetamol, principalmente quando há um dano hepático grande, são tratados com a utilização do antídoto específico do paracetamol, a N-acetilcisteína (NAC), sendo esta, um precursor da GSH que restaura os níveis da mesma, evitando os danos hepáticos (FREITAS; SOUZA; FREITAS, 2020; COVISA, 2017).

Existem dois protocolos de tratamento com uso de NAC: oral e EV. No Protocolo NAC Oral deve-se utilizar NAC em pó por uma Dose de Ataque de 140 mg/kg dissolvidos em 200 mL de suco, água ou soro glicosado 5% (SG5%), seguido por doses de 70 mg/kg (mesma forma de administração) onde cada dose será administrada a cada 4 h, totalizando 17 doses. Já o Protocolo NAC EV faz uso de ampolas de NAC (300mg/3mL), administrado via EV em Dose de Ataque de 150 mg/kg diluído em 200 mL de SG5% (administrar em 60min), seguido de Dose de Manutenção I de 50 mg/kg diluído em 500mL de SG5% (administrar em 4h), finalizando com Dose de Manutenção II de 100 mg/kg diluído em 1L de SG5% (administrar em 16h) (COVISA, 2017). Evidências atuais mostram que o Protocolo NAC Oral possui número e frequência menor de efeitos colaterais, onde inclusive o estudo sugere que o Protocolo NAC EV deve ter seu tempo diminuído de 21 h para 12h (CHIEW et al., 2018).

Para que haja síntese de glutatona são necessários os aminoácidos cisteína, glutamato e glicina, sendo os últimos presentes em abundância nos hepatócitos. Por outro lado, a quantidade de cisteína é limitada. Após a administração de N-acetilcisteína ela é facilmente absorvida e entra facilmente nas células, onde será hidrolisada formando cisteína fazendo com que seus níveis se tornem elevados permitindo com que mais glutatona seja produzida. Uma vez elevada a disponibilidade de glutatona ela se liga ao NAPQI livre e diminui seus efeitos hepatotóxicos. Além disso, a N-acetilcisteína melhora a hemodinâmica, aumenta a depuração do verde de indocianina (medida da depuração hepática) e diminui o edema cerebral. Para este efeito ainda não possui mecanismo definido, mas pode estar relacionando a eliminação de radicais livres ou mudanças no fluxo de sangue no fígado (MINSART et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É notória a distribuição e grande utilização mundial do paracetamol, estando entre os medicamentos mais utilizados. No entanto, a liberação de comercialização sem

prescrição médica o torna um potencial desencadeador de hepatotoxicidade e fica entre os principais fármacos responsáveis por intoxicação. Administração acima de 4 g por dia em adultos e 40mg/dose em crianças podem ser potencialmente lesivas ao fígado, além do risco de mortalidade dependendo da dose administrada.

Ainda mais pesquisas e estudos são necessários para que se compreenda claramente seu mecanismo de ação e quais as vias e mecanismos de fato estão envolvidos na hepatotoxicidade. Não há dúvidas quanto aos danos causados pelo seu metabólito NAPQI, que é extremamente tóxico. A compreensão detalhada dos mecanismos em que o NAPQI está envolvido pode auxiliar em novas alternativas do uso do paracetamol e formas de prevenção da hepatotoxicidade.

Os danos hepáticos são detectados por exames laboratoriais, sempre associados ao quadro clínico. As principais enzimas hepáticas a serem analisadas são ALT e AST, sendo importante também a determinação dos níveis plasmáticos de paracetamol para decidir o tratamento em casos de intoxicação. O comprometimento hepático gerado pode alterar diversas vias metabólicas do fígado, podendo causar quadros de hipoglicemia e aumento de amônia podem levar a edema cerebral ou até mesmo a morte.

É o medicamento de primeira escolha nos casos de dengue, o risco de hemorragia por AAS e ibuprofeno o torna o principal medicamento utilizado no Brasil no tratamento das dores gerais e no controle da febre, principalmente no percurso de uma infecção pelo vírus da dengue. Pode ser substituído por outros medicamentos, no entanto, quando há suspeita de dengue o medicamento recomendado a substituí-lo é a dipirona. Entretanto, a dose máxima de paracetamol indicada em casos de dengue é de 750mg por administração de 6 em 6 horas, pois acima disso os riscos de lesões hepáticas são enormes, uma vez que o vírus da dengue também agride o fígado. Também é a primeira escolha para o uso em crianças, uma vez que o AAS está associado com a Síndrome de Reye nesta faixa etária.

A principal causa de intoxicações por paracetamol é a automedicação, além da utilização de forma inadequada por parte dos pacientes. Uma forma de prevenção destes casos acidentais é apresentar a população os riscos deste fármaco, de modo que a utilização seja somente por prescrição médica seguindo todas as recomendações de uso. Concluímos que uma educação populacional juntamente à escolha médica adequada quanto aos medicamentos a serem usados em cada paciente são as formas mais eficazes de se evitar quadros de intoxicação por paracetamol, reduzindo assim as estatísticas de intoxicação por este medicamento.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Bulário Eletrônico. Ministério da Saúde. Brasília (DF), 2020. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp> Acesso em: 12 dez 2020.

BECKMAN COULTER. Emit Tox Acetaminophen assay. Beckman Coulter, 2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Dengue: Diagnóstico Clínico e Manejo Clínico. 2013. Disponível em:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf> Acesso em: 28 maio 2017.

BUCARETCHI, Fábio; FERNANDES, Carla Borrasca; BRANCO, Maíra Migliari; CAPITANI, Eduardo Mello de; HYSLOP, Stephen; CALDAS, Jamil Pedro S.; MORENO, Carolina Araújo; PORTA, Gilda. Falência hepática aguda em neonato de termo após ingestão de doses repetidas de paracetamol. 2014. Disponível em:

<https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-05822014000100144&script=sci_arttext&tlng=pt> Acesso em: 10 mar. 2017.

CASTRO, María Paula Vargas. Intoxicación por acetaminofén en adultos. Medicina Legal de Costa Rica, v. 33, n. 1, p. 103-109, 2016.

CASTRO, Pedro Luís Pereira de. Farmacocinética do paracetamol. 2014. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4415/1/PPG_21981.pdf> Acesso em: 28 maio 2017.

CHIEW, Angela L; GLUUD, Christian; BROK, Jesper; BUCKLEY, Nick A. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 2, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/2F14651858.CD003328.pub3>> Acesso em: 10 dez. 2020.

CLS DIAGNOSTICS. Paracetamol (acetaminophen) assay kit. Cambridge life sciences, 2017.

COSTA, Ingrid Andresa Fernandes; OLIVEIRA, Fernando de Sousa. Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management, v. 17, n. 1, FÁRMACOS HEPATOTÓXICOS E HEPATOPROTETORES: UMA REVISÃO DE LITERATURA. 2020. Disponível em: <<http://revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm/article/view/5722/3477>> Acesso em: 09 dez. 2020.

COVISA (Coordenadoria de Vigilância em Saúde - Secretaria Municipal de Saúde - São Paulo). Manual de toxicologia Clínica: Orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas. São Paulo, Secretaria Municipal de Saúde, 2017. Disponível em: <<http://www.cvs.saude.sp.gov.br/up/MANUAL%20DE%20TOXICOLOGIA%20CL%C3%8DNICA%20-%20COVISA%202017.pdf>>. Acesso em: 11 dez. 2020.

DATASUS. Intoxicação Exógena - Informações registradas no SINAN-Net. 2020. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/Intoxbr.def>>. Acesso em: 10 dez. 2020.

FREITAS, Katrine Borba; SOUZA, Alessandra Hubner; FREITAS, Leandro Mendes. Uso indiscriminado do paracetamol no Rio Grande do Sul: perfil de uma década. Saúde e Desenvolvimento humano, v. 8, n. 2, p. 45-53, 2020.

GLINKA, Caroline; MORAIS RIBEIRO, Camila Nunes. O PAPEL DO PARACETAMOL NA HEPATITE MEDICAMENTOSA. REVISTA ELETRÔNICA BIOCÊNCIAS, BIOTECNOLOGIA E SAÚDE, v. 11, n. 21, p. 46-54, 2018.

GUERRA, Carla Sofia Teixeira. Paracetamol: Aspectos farmacológicos e toxicológicos e evolução do consumo em Portugal Continental entre 2000 e 2012. Porto, 2015. Disponível em: <http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5304/1/PPG_26077.pdf> Acesso em: 27 de maio de 2017.

GUIMARÃES, Livia Apolônio de Freitas; SOARES, Janete Eliza de Sá; CARVALHO, Teresa Maria de Jesus Ponte. Determinação sérica de paracetamol por espectrofotometria e cromatografia líquida de alta eficiência. Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade, v. 8, n. 2, 2015.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Tratado de Fisiologia Médica. Elsevier, Brasil, 13 ed., p. 881-886, 2017.

HODGMAN, Michael J.; GARRARD, Alexander R. A review of acetaminophen poisoning. Critical care clinics, v. 28, n. 4, p. 499-516, 2012.

LOTUFO, Paulo Andrade. Um desafio para 2025: reduzir a mortalidade precoce por doenças crônicas em todo o mundo. Diagnóstico & Tratamento, v. 20, n. 2, p. 51-52, 2015.

MEZAROBBA, Gabriela; BITENCOURT, Rafael Mariano. Toxicidade do paracetamol: o álcool como um fator de risco. Unoesc & Ciência-ACBS, v. 9, n. 1, p. 105-112, 2018.

MINSART, Charlotte et al. N-acetylcysteine and glycyrrhizin combination: Benefit outcome in a murine model of acetaminophen-induced liver failure. World Journal of Hepatology, v. 12, n. 9, p. 596, 2020.

PANDIT, Aashish; SACHDEVA, Tarun; BAFNA, Pallavi. Drug-Induced Hepatotoxicity: A Review. Journal Of Applied Pharmaceutical Science, v. 5, n. 2, p. 233-243, 2012.

PINTO, N. Q. O.; SILVA, G. A.; SANTOS, E.C.G.; BRITO, N.J.N. Atuação do profissional farmacêutico frente ao uso de paracetamol como medicamento de venda livre. FACIDER Revista Científica, n. 07, p. 1-18, 2015.

REIS, Ana Rosa Muniz dos; PAVANELLI, Mariana Felgueira; BRAGA, Lais de Souza. HEPATOTOXICIDADE PELO USO DE PARACETAMOL: Uma revisão da literatura. 2017. Disponível em: <<http://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/iniciare/article/view/2455>> Acesso em: 26 maio 2017.

ROCHA, Bruno Ambrósioda; RITTER, Alessandra M. Versuti; AMES, Franciele Queiroz; GONÇALVES, Odinei Hess; LEIMANN, Fernanda Vitória; BRACHT, Lívia; NATALI, Maria Raquel Marçal; CUMAN, Roberto Kenji Nakamura; BERSANI-AMADO, Ciomar Ap.. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: Preventive effect of trans anethole. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332216318443#!>> Acesso em: 30 jul. 2017.

SANTOS, Camila Cristina de Oliveira dos; MORAES, Monice de Oliveira. Hepatotoxicidade por Paracetamol. 2015. Disponível em:

<<http://www.bibliotecadigital.funvicpinda.org.br:8080/jspui/handle/123456789/265>> Acesso em: 23 jun. 2017.

SANTOS, Débora Bianca de Almeida. O paracetamol mata? Hábitos de consumo na população portuguesa. Universidade do Porto, 2014. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/77680/2/33748.pdf>> Acesso em: 23 jun. 2017.

TERRES, Daniele Refatti. Potencial Toxicológico de medicamento de venda livre: Ênfase no Paracetamol. FACIDER-Revista Científica, n. 8, p. 1-15, 2016.

THIEL, C.; CORDES, H.; BAIER, V.; BLANK, L. M.; KUEPFER, L. Multiscale modeling reveals inhibitory and stimulatory effects of caffeine on acetaminophen-induced toxicity in humans. CPT: pharmacometrics & systems pharmacology, v. 6, n. 2, p. 136-146, 2017.

TONON, Andreza Vire; BORGES, Camila Soares; ROVARI, Isabelle Marques; CINTRA, Raquel Barbosa. CONSEQUÊNCIAS DA AUTOMEDICAÇÃO E USO INDISCRIMINADO DO ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTERÓIDE PARACETAMOL EM ADULTOS. Revista Artigos. Com, v. 22, p. e5797-e5797, 2020.

TORTORA, G. J. Princípios de Anatomia Humana. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 10 ed., p. 834-837, 2011.

ZHANG, J; ZHANG, S.; BI, J.; GU, J.; DENG, Y.; LIU, C. Astaxanthin pretreatment attenuates acetaminophen-induced liver injury in mice. International immunopharmacology, v. 45, p. 26-33, 2017.