



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET-FARMÁCIA)
1ª CONSULTORIA ACADÊMICA – DISCIPLINA: TOXICOLOGIA

Bolsista: Camyla Caroliny Neves de Andrade – Graduanda do 7º período

Orientada por: Prof. Dr. Hemerson Yuri Ferreira Magalhães

Hepatotoxicidade causada pelo Paracetamol

O paracetamol é um fármaco proveniente do p-aminofenol que possui ação analgésica e antipirética, porém com baixa ação anti-inflamatória (HE et al., 2011). É um medicamento isento de prescrição, vendido na forma de cápsulas, drágeas ou comprimidos, como também, na forma de gotas, xarope, efervescentes e pastilhas. A facilidade de acesso ao paracetamol associado ao desconhecimento da população acerca dos seus efeitos nocivos ao organismo tem elevado expressivamente os casos de intoxicações por esse fármaco (SEBBEN et al., 2010).

Ultimamente é o analgésico-antipirético mais utilizado, sobretudo na pediatria, é também o fármaco de escolha em mulheres grávidas e em condições de afecções virais (SEBBEN et al., 2010; FRANCO; FRANCO, 2003; LOPES; MATHEUS, 2012). O paracetamol é avaliado como sendo um fármaco seguro quando é administrado nas doses sugeridas normalmente de 500 mg a 1 g em comprimidos, de quatro a seis horas, com uma dose diária máxima de 4 g por dia. A dose de 1 g relaciona-se ao efeito máximo deste fármaco em adultos, de forma que doses superiores não manifestam aumentos em sua atividade analgésica, aumentando, dessa forma, a sua toxicidade (BERTOLINI et al. 2006; CASTRO, 2014).

A alta biodisponibilidade do paracetamol e o seu uso frequente, sem que haja a necessidade de prescrição de um profissional habilitado para a sua aquisição, promove a administração desse fármaco em superdosagem na busca de tratar a dor e a febre, podendo provocar insuficiência hepática aguda, a qual pode ser fatal (PETTIE; DOW, 2013; CASTRO, 2014). O mecanismo de ação do paracetamol ainda não foi totalmente elucidado, mesmo com a sua utilização há anos para alívio da dor e febre (SHINODA et al., 2007).

É conhecido que o paracetamol age preferencialmente no sistema nervoso central inibindo a ciclo-oxigenase 3 (COX 3), a qual é tida como uma

variante da COX 1, inibindo a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas. A COX 3 é o alvo dos antitérmicos. Também não é excluída a ação do paracetamol sobre as outras isoformas de COX (ANDERSON, 2008).

O paracetamol é bem absorvido no trato gastrointestinal, obtendo o pico plasmático após 40 a 60 minutos quando administrado em forma sólida, e, em torno de 30 minutos quando em formas farmacêuticas líquidas. Sua biodisponibilidade é alta (cerca de 60% a 95%) e o volume de distribuição é de 0,8 a 1 L/Kg. A ligação à proteínas plasmáticas é de 10% a 30%, podendo chegar a 50% em casos de sobredose, e ainda possui a capacidade de atravessar a barreira placentária e hemato-encefálica (SEBBEN, 2010). E sua eliminação é renal (MARCOLIN et al., 2004).

N-acetil-p-benzoquinonaimina: o Metabólito Hepatotóxico

A via de metabolização principal do paracetamol é a hepática, a qual acontece por meio de três mecanismos metabólicos: a conjugação com ácido glicurônico (glicuronização), sulfatação e oxidação. A via oxidativa origina um metabólito elevadamente tóxico, que em condições terapêuticas, se agrega com a glutathione, formando conjugados de cisteína e ácido mercaptúrico. Em contrapartida a glicuronização e a sulfatação produzem metabólitos atóxicos (SEBBEN et al., 2010).

Após a saturação das vias metabólicas principais, em doses acima de 4 g/dia, o paracetamol sofre oxidação, originando o metabólito tóxico n-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI) (HE et al., 2011). Doses terapêuticas de paracetamol (325 a 1000 mg) resultam em quantidades pequenas de NAPQI na qual são conjugadas com a glutathione (JUNIOR, 2011). A oxidação do paracetamol através da ativação do sistema citocromo P450(CYP) aumenta a produção de NAPQI, e o acúmulo de NAPQI ocasiona um processo irreversível de lesão hepatocelular (JUNIOR, 2011).

A intoxicação por paracetamol é o principal causador de insuficiência hepática. Normalmente doses acima de 10 g/dia podem provocar insuficiência hepática aguda, entretanto, para indivíduos com alcoolismo crônico ou que utilizam fármacos que induzam o citocromo P450, como os anticonvulsivantes, doses de 3-4 g/dia já são capazes de causar a lesão hepática (ALBERTO, 2009).

O quadro clínico de intoxicação por paracetamol exhibe normalmente três períodos bem característicos. Nas primeiras 24 horas o indivíduo apresenta-se assintomático ou com leve mal-estar, náuseas, vômitos, palidez e epigastralgia. Entre 24 e 72 horas o indivíduo pode prosseguir assintomático ou demonstrar sintomatologia leve, parecido com as primeiras 24 horas e/ou com dor no hipocôndrio direito. A mudança característica é o aumento das transaminases hepáticas. O período de 72 horas a cinco dias é de máxima expressão da hepatotoxicidade, podendo evoluir para falência hepática aguda (SEBBEN et

al., 2010). As intoxicações causadas por doses elevadas (acima de 4g/dia) de paracetamol podem provocar também alterações cardiovasculares, neurológicas, gastrointestinais e endócrinas (SEBBEN et al., 2010).

Para diagnosticar a intoxicação por paracetamol podem ser realizados diversos exames complementares, a exemplo da dosagem sérica do paracetamol, em que a aquisição da amostra tem que ser 4 horas após a administração; transaminases, em que os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) se elevam após a administração de paracetamol, alcançando níveis maiores que 10.000 UI/L; bilirrubina; albumina, na qual os níveis de concentração da pré-albumina reduzem e permanecem baixos durante a falência hepática; glicemia; amilase e coagulograma (SEBBEN et al., 2010; HE et al., 2011).

A toxicidade do paracetamol poderá ser potencializada pela administração simultânea de fármacos indutores enzimáticos, tais como isoniazida e halotano, os quais elevam a atividade do CYP2E1; fenitoína, fenobarbital, carbamazepina e rifampicina, os quais aumentam atividade do CYP3A4 elevando os níveis de NAPQI (ALBERTO et al., 2009).

O tratamento inicial para uma intoxicação causada pelo paracetamol é a mesma realizada em overdoses comuns, ou seja, lavagem gástrica. A lavagem gástrica diminui a absorção de paracetamol, e deve ser realizada em até 2 horas após a ingestão. O uso do carvão ativado também é recomendado, pois ele diminui a quantidade absorvida de paracetamol pelo trato gastrointestinal e possui ainda uma vantagem em relação à lavagem gástrica, pois não favorece a aspiração pulmonar (SPILLER et al., 2006).

A acetilcisteína é um antídoto altamente eficaz e seguro que reduz a toxicidade do paracetamol ao fornecer grupos sulfidrílicos que neutralizam o metabólito tóxico NAPQI, não podendo dessa maneira, provocar danos nos hepatócitos. A NAC é bastante eficaz quando administrada até 8 horas após a intoxicação por paracetamol (JONES, 1998). A administração da NAC pode ser via endovenosa (150 mg/Kg e em seguida 50 mg/Kg) ou oral (dose inicial de ataque de 140 mg/Kg e dose de manutenção de 70 mg/kg) (JONES, 1998).

Portanto, conclui-se que o paracetamol é considerado um medicamento seguro, quando utilizado em posologia e dose adequada. No entanto, seu baixo custo e a facilidade de aquisição tem aumentado o surgimento de casos de sobredose, com a ingestão de altas doses de paracetamol (acima de 4g/dia) resultando em uma hepatotoxicidade. Mesmo sendo caracterizado como um medicamento isento de prescrição, a procura de informações com o farmacêutico e/ou profissionais da área de saúde para a obtenção deste medicamento é de extrema importância, e o farmacêutico é o profissional habilitado para dar as orientações necessárias sobre os medicamentos.

REFERÊNCIAS

- ALBERTO S.F., PIRES S.S., FIGUEIREDO A., DEUS, J.R. Insuficiência Hepática Aguda. **Acta Med. Port.** 22(6):809-820, 2009.
- ANDERSON B.J. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. **Pediatr. Anaesth.** 18(10): 915-921, 2008.
- BERTOLINI, A., et al. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. **Blackwell Publishing Inc.**, 12, pp. 250–275, 2006.
- CASTRO, Pedro Luís Pereira de. **Farmacocinética do paracetamol.** Dissertação apresentada à Universidade Fernando Pessoa. 2014.
- FRANCO Y.O., FRANCO L.M. Biotransformação: importância e toxicidade. **Saúde Rev.** 5(9): 69-76, 2003.
- GAZIANO, J.M. & GIBSON, C.M. Potential for drug-drug interactions in patients taking analgesics for mild-to-moderate pain and low-dose aspirin for cardioprotection. **Am J Cardiol.** 8(97): 23-29, 2008.
- GOODMAN L.S.G., HARDMAN J.G., LIMBIRD L.E. As bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. **Rio de Janeiro: McGraw-Hill**, 2010. 1821p.
- HE Y.Y., ZHANG B.X., JIA F.L. Protective effects of 2,4-dihydroxybenzophenone against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. **World Journal of Gastroenterology.** 17(21): 2663-2666, 2011.
- JONES, A.L. Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. **Journal of Toxicology.** 36(4):277-285, 1998.
- JUNIOR E.V.M. Situações que favorecem ou reduzem a hepatotoxicidade pelo acetaminofem. **Rev. Suplem. hepatotoxicidade.** 30(1): 06-47, 2011.
- LOPES, J.; MATHEUS, M. E. Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem). **Rev. Bras. Farm.**, v. 93, n. 4, p. 411-414, 2012.
- PETTIE, J.; DOW, M. Assessment and management of paracetamol poisoning in adults. **Nurs Stand**, 27, pp. 39-47, 2013.
- SEBEN V.C., LUGOCH R.W., SCHLINKER C.S., ARBO M.D., VIANNA R.L. Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica do paracetamol. **Rev. Bras. Patol. Med. Lab.** 46(2): 143-148, 2010.
- SHINODA S., AOYAMA T., AOYAMA Y., TOMIOKA S., MATSUMOTO Y., OHE Y. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in Japanese patients with chronic pain. **Biological & pharmaceutical bulletin.** 30(1):157-161, 2007.
- SPILLER, H.A., INVERNO M.L., KLEIN-SCHWARTZ W., BANGH S.A. Efficacy of activated charcoal administered more than four hours after acetaminophen overdose. **J Emerg Med.** 30(1):1-5, 2006.