

INTERAÇÃO DA FUNÇÃO QUÍMICA DO ÁLCOOL ETÍLICO E PARACETAMOL

Carlos Eduardo Silva de Mesquita¹
Alex Sandro Rodrigues Baiense²

RESUMO: O paracetamol também conhecido como acetaminofeno é um fármaco utilizado como analgésico e antipirético, ou seja, para casos de dores (leves e moderadas) e febre. É medicamento de venda livre e de custo baixo. A intoxicação por meio do paracetamol juntamente com álcool está entre uma das mais comuns, pois além do paracetamol ser um medicamento isento de prescrição, grande parte da população não sabe que este já possui um efeito tóxico, o que piora quando misturado com o álcool etílico.

Palavras-chave: Paracetamol. Interação medicamentosa. Toxicidade. Álcool. Automedicação.

ABSTRACT: Paracetamol, also known as acetaminophen, is a drug used as a analgesic and antipyretic, that is, for cases of pain (mild and moderate) and fever. And over-the-counter and low-cost medicine. Intoxication through paracetamol together with alcohol is among one of the most common, because in addition to paracetamol being an over-the-counter drug, a large part of the population does not know that it already has a toxic effect, which worsens when mixed with alcohol.

Keywords: Paracetamol. Drug interaction. Toxicity. alcohol. Self-medication.

1. INTRODUÇÃO

O principal perigo da maioria dos medicamentos é a automedicação e a administração incorreta, além do uso de doses elevadas, que pode originar uma verdadeira intoxicação. A falta de conhecimento da população sobre os benefícios e malefícios do uso racional dos medicamentos é uma das principais causas para este sério problema de saúde pública (CORUJA, 2022).

O paracetamol também conhecido como acetaminofeno é fármaco considerado seguro e eficaz, utilizado como analgésico e antitérmico, para alívio de dores leves a moderadas, sendo efetivo para todas as idades. É um medicamento isento de prescrição médica e de baixo custo (MEZAROBBA e BITENCOURT; 2020).

¹Graduação em Farmácia, Nova Iguaçu, RJ. UNIG – Universidade Iguaçu

²Orientador: do curso de Farmácia, Nova Iguaçu, RJ. UNIG – Universidade Iguaçu,

É um fármaco considerado da classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), sem seletividades para as $cox-1$ e $cox-2$ e com seletividade para $cox-3$ (BRAYNER, SILVA e ALMEIDA;2020).

Cada via de administração tem sua biodisponibilidade e seu pico plasmático. O pico plasmático é de 15 minutos por via endovenosa (ALVES e BACH HI; 2020). A administração do paracetamol é por via oral, endovenosa, e via retal. Este fármaco é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal e com alta biodisponibilidade (entre 60 a 95%). A concentração plasmática de pico atinge 45 - 60 minutos após a ingestão na forma de comprimido oral e atinge 30 minutos na forma líquida. O tempo de meia vida é de 2 - 4 horas e quando há superdosagem pode chegar a 12 horas. A eliminação do paracetamol é por via renal (MEZAROBBA e BITENCOURT; 2020).

A dose terapêutica recomendada é de até 4g/dia em adultos e para os usuários de álcool não exceder 2g/dia. A dose remendada para administração em crianças é uma dose de 10mg/kg, não ultrapassando 5 doses/dia (BRAYNER, SILVA e ALMEIDA; 2020). A hepatotoxicidade do paracetamol, ocorre quando é ingerida em doses superiores às recomendadas, sendo ela de 10g a 15g em adultos e mais de 150mg/kg em crianças. É considerado fatal, doses entre 20-25g (ALVES e BACH HI; 2020).

Quando uma pessoa bebe, ela metaboliza o etanol por ação de enzimas hepáticas. Essas mesmas enzimas também servem para metabolizar alguns fármacos. Isso significa que, se o etanol e o medicamento são administrados juntos, o organismo fica sobrecarregado, e o efeito do medicamento é reduzido ou até anulado, além de debilitar o fígado. Muitos medicamentos também são eliminados pela urina. O etanol e o excesso de líquidos, dois elementos coringas de uma cerveja da, por exemplo, têm efeito diurético e, portanto, podem acelerar a excreção dessas substâncias (BRASIL, 2023)

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Apresentar os riscos do uso indiscriminado e irracional do paracetamol e o risco da interação com etanol.

2.2 Objetivos Específicos:

- Descrever sobre o paracetamol;

- Exemplificar a farmacocinética do paracetamol com o etanol;
- Relatar a toxicidade da interação do etanol com o paracetamol;
- Demonstrar como o farmacêutico pode orientar sobre o uso do paracetamol;
- Verificar a atuação do farmacêutico no uso consciente do etanol e paracetamol.

3. METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter descritivo e explicativo, em que se visa esclarecer os danos causados pelo uso inadequado de paracetamol, mostrando seu mecanismo de toxicidade e os riscos do seu uso quando associado a bebidas alcoólicas. Para realizar este estudo foram usadas as bases de dados eletrônicos de artigos científicos e revista científica, tais como: Scielo, Google acadêmico, Ministério da saúde, entre outros.

Os artigos foram lidos e analisados e selecionado apenas os que continham os descritores: Paracetamol; Interação medicamentosa; Toxicidade; Álcool; Automedicação. Os artigos pesquisados basearam-se na conformidade dos limites dos objetivos deste estudo, desconsiderando aqueles que, apesar de aparecerem no resultado de busca, não abordavam assunto sob o ponto de vista da pesquisa. Foram selecionados artigos entre os anos de 2020 e 2023. Quanto à formatação, foram utilizadas as regras da ABNT.

4. JUSTIFICATIVA

Justifica-se a escolha do tema, pois muitos não sabem da toxicidade do paracetamol quando utilizado junto ao álcool, sendo o farmacêutico uma importante ponte para alertar os usuários dos seus malefícios.

5. DESENVOLVIMENTO

5.1. PARACETAMOL

Em 1877 foi descoberto o paracetamol na Alemanha, sendo o fármaco mais usado na Europa e nos Estados Unidos para febre e alívio das dores (OLIVEIRA e ANDRADE; 2021). A comercialização do paracetamol começou em 1955, com o nome Tylenol®. O paracetamol foi introduzido na Farmacopeia Britânica em 1963 e logo adquiriu popularidade. Atualmente é um fármaco de efeito analgésico mais aceito no

mercado pela sua segurança e por não haver interação com a maioria dos medicamentos (MEZAROBBA e BITENCOURT; 2020).

São de primeira escolha da população, os medicamentos considerados de venda livre, conhecido também como MIP's (medicamentos isentos de prescrição) para enfermidades, o paracetamol não precisa de prescrição médica, pois é uma medicação de venda livre (OLIVEIRA e ANDRADE; 2021).

O paracetamol ou acetaminofeno é medicamento utilizado para afins analgésico e antitérmico, é apresentado na forma farmacêutica líquida: soluções, gotas, xaropes e injetáveis e apresentado em forma sólida: drágeas, comprimidos, cápsulas, pós e pastilhas, podendo está associado ou não com outras substâncias, sendo em qualquer forma farmacêutica (COSTA e OLIVEIRA; 2021).

A concentração plasmática quando administrado em via oral na forma líquida é de aproximadamente 30 minutos, em sua forma sólida de 45-60 minutos. Por via retal seu pico plasmático é de 2 a 4 horas após a administração, sua biodisponibilidade é considerada imprevisível. O pico plasmático por via endovenosa ocorre aproximadamente 15 minutos após a administração (ALVES e BACH HI; 2020).

É um fármaco de baixo custo e seguro, consumido pelo público em geral (crianças, adultos e idosos (SILVA JÚNIOR *et al.*, 2020). Este medicamento é o principal causador de intoxicação, é um medicamento de venda livre, usado para alívio de dores leves à moderadas, é um fármaco que não causa dependência. Atualmente é o medicamento mais utilizado (FREITAS, FREITAS e SOUZA; 2020).

Tabela 1: Vias de administração do paracetamol e sua biodisponibilidade e o tempo de concentração plasmática.

Via de administração	Formulação	Biodisponibilidade	Tempo para atingir a concentração plasmática
Oral	-Xaropes/gotas -Comprimidos de liberação regular -Comprimidos de liberação prolongada	Boa	- Xarope/gotas: 30 minutos -Comprimido de liberação regular: 45 - 60 minutos - Comprimido de liberação prolongada: 60 - 120 minutos
Retal	Supositórios	Imprevisível e errático	2 - 4 horas
Endovenosa	Solução injetável	Excelente	15 minutos

Fonte: Adaptado de SANTOS, 2020.

5.2. FARMACOCINÉTICA DO PARACETAMOL COM ÁLCOOL ETÍLICO

O etanol é absorvido no estômago e, predominantemente, no intestino delgado. Sua biodisponibilidade é de 100%. A presença de alimento retarda o esvaziamento gástrico, diminuindo a velocidade de absorção e produzindo menor intensidade de efeitos. Distribui-se ampla mente no organismo, atingindo concentrações cerebrais semelhantes às plasmáticas. A biotransformação hepática do etanol envolve duas enzimas: álcool desidrogenase e aldeído desidrogenase. A primeira metaboliza o álcool a acetaldeído, substância tóxica e carcinogênica. Numa segunda etapa, acetaldeído transforma-se em acetato que, por sua vez, é facilmente metabolizado em água e CO₂ (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES, 2020).

Enzimas do sistema citocromo P₄₅₀ (CYP_{2E1}) e catalase também metabolizam etanol em acetaldeído. Porém, CYP_{2E1} somente se ativa depois de a pessoa ter consumido grande quantidade de etanol, e catalase metaboliza somente pequena fração de etanol no organismo. etanol também pode interagir com ácidos graxos, formando ésteres que contribuem para o dano hepático e pancreático (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES, 2020).

A eliminação obedece à cinética de ordem zero. O fígado só consegue metabolizar uma quantidade fixa na unidade de tempo, aproximadamente 10 ml por hora, em média. Se o indivíduo ingeriu 40 ml, a meia-vida será de duas horas. Para 80 ml, a meia-vida será de quatro horas (DA SILVA, 2020).

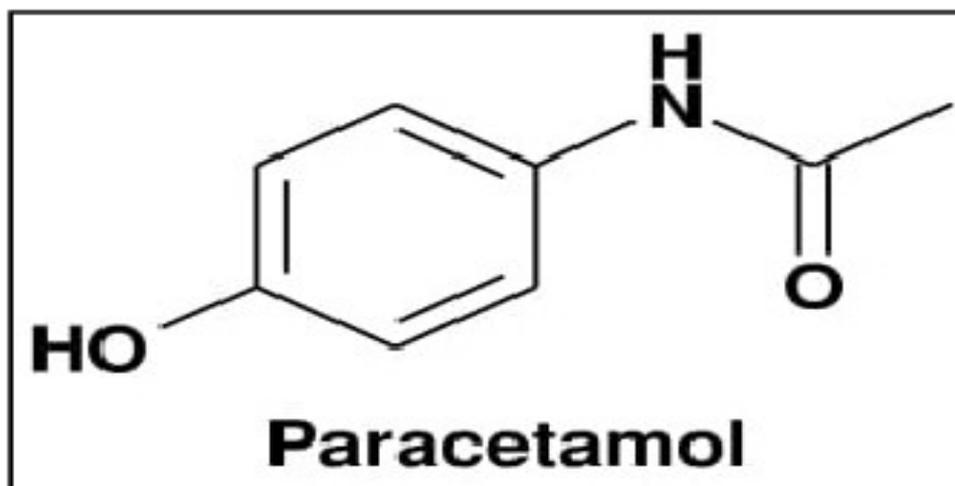
Etanol altera a expressão ou a atividade de algumas enzimas utilizadas na biotransformação de vários fármacos. Em uso crônico, induz a atividade microsomal, determinando maior metabolismo de alguns fármacos. Em caso de sobrecarga aguda de álcool, há competição por sistemas detoxificadores hepáticos, com diminuição do metabolismo de certos medicamentos. Etanol induz a enzima CYP_{2E1}, envolvida na formação do metabólito hepatotóxico de paracetamol (JANG E HARRIS, 2021).

Por isso, no decorrer de anos, associou-se dano hepático a uso de paracetamol em pacientes alcoolistas. Ensaio randomizados e controlados por placebo mostraram que a ingestão repetida de dose terapêutica de paracetamol durante 48 horas por pacientes com alcoolismo grave não produziu aumento em aminotransferases hepáticas, tempo de protrombina e outros parâmetros bioquímicos, nem

manifestações clínicas adversas em comparação ao placebo. Em vários estudos, dose única de 1-2 gramas de paracetamol, administrada a pacientes alcoólicos para

estudar metabolismo, não causou dano hepático. Assim, o uso terapêutico de paracetamol em alcoolistas é razoável. Para controle de dor crônica nesses indivíduos, paracetamol deve ser preferido ao uso prolongado de anti-inflamatórios não-esteróides (WANNMACHER, 2021).

Figura 1: Fórmula estrutural do acetaminofeno



Fonte: CASTRO, 2020

5.3. TOXICIDADE ENTRE PARACETAMOL E ETANOL

5905

Existem fatores que podem determinar a ocorrência de toxicidade do paracetamol até mesmo por doses terapêuticas. Esses fatores podem depender do indivíduo, como genética, idade, comorbidades e uso de outras medicações, ou podem ser relacionados a seus hábitos de consumo, principalmente a ingestão de bebidas alcoólicas (SANTOS; MORAES, 2020).

Depois de ingerido, o etanol segue até os locais onde ocorrerá sua absorção (mucosa gástrica e mucosa intestinal). O metabolismo do etanol é feito quase que completamente (80-90%) no fígado, onde será oxidado com a ajuda de enzimas. Essas enzimas são: álcool desidrogenase (ADH), catalase e CYP_{2E1}. Essa última é o principal componente do sistema microsomal hepático de oxidação do etanol e de diversos medicamentos, incluindo o paracetamol (REIS *et al.*, 2020).

Vários estudos relacionam o consumo alcoólico, principalmente crônico, e o desenvolvimento de toxicidade pelo paracetamol, mesmo em doses terapêuticas. Por isso, a associação entre esses dois compostos envolve um risco elevado (VILELA, 2021).

Geralmente, os problemas hepáticos graves acontecem quando a dose de paracetamol é tóxica, ultrapassando 10 g/dia. Em indivíduos que sofrem de alcoolismo, os valores como os da dose terapêutica (menor que 4g/dia) já podem causar lesões no fígado, influenciando a ocorrência da hepatotoxicidade provocada pelo medicamento. Porém, o consumo agudo ou crônico de álcool possui efeitos contrários nessa situação (GUPTA; SINGH, 2021).

O consumo agudo de etanol não aumenta os riscos de toxicidade pelo paracetamol, sendo um competidor do metabolismo oxidativo. O etanol também é degradado pela enzima CYP2E1, fazendo com que a produção do metabólito tóxico do paracetamol (NAPQI) seja diminuída, gerando proteção contra uma possível lesão hepática. O perigo da ingestão aguda aparece quando os níveis plasmáticos do álcool vão caindo e esse efeito protetor diminui, deixando o organismo mais suscetível à toxicidade do paracetamol (SCHMITD; DALHOFF; POULSEN, 2021).

Na doença alcoólica crônica é comum existir a formação de espécies reativas de oxigênio, estresse oxidativo e lesões nas células do fígado. Por esse motivo, pessoas que consomem etanol todos os dias estão mais propensas a apresentar riscos à toxicidade do paracetamol, já que possuem um metabolismo hepático mais prejudicado. Essa forma de consumo alcoólico afetará o metabolismo do fármaco de dois modos diferentes: impulsionando o sistema citocromo P450, através da enzima CYP2E1, aumentando a conversão de paracetamol em composto reativo (NAPQI); ou através da depleção dos níveis de glutathione hepática, impossibilitando a sua capacidade de desintoxicar o organismo pelo excesso de NAPQI. Isso causará hepatotoxicidade até mesmo em doses que são consideradas seguras. Pacientes etilistas crônicos frequentemente apresentam outro fator importante que influencia na toxicidade do paracetamol, a má nutrição crônica, que também diminuirá a concentração plasmática de glutathione (SANTOS, 2020).

Visto que ainda não se conhece uma dose mínima de paracetamol considerada segura em pacientes que fazem uso crônico de etanol, o recomendado seria evitar o consumo do fármaco por completo, principalmente durante a abstinência, sendo o período de maior risco, já que a concentração de álcool no sangue diminuirá e aumentará a quantidade de NAPQI (LOPES; MATHEUS, 2021).

5.4. O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA ORIENTAÇÃO DO USO DE PARACETAMOL E ETANOL

O papel paliativo ou curativo de um medicamento não se limita somente à acessibilidade, deve ser acompanhado de informações apropriadas, sejam verbais ou por escritas, com intervenção de forma decisiva na sua utilização no intuito de minimizar os riscos previsíveis. Dentro deste contexto, pode ser dito que um medicamento é a soma do produto farmacêutico com a informação sobre o mesmo (BOLZAN, 2020).

Segundo Nunes (2020), o farmacêutico é o último profissional da saúde que tem contato direto com o paciente depois da decisão médica. Desta forma, dentro do sistema de saúde, representa umas das últimas oportunidades de identificar, corrigir ou reduzir possíveis erros associados à terapêutica. Com efeito, diversos estudos demonstraram diminuição significativa do número de erros de medicações e reforçaram a ideia de que a intervenção farmacêutica reduz o número de eventos adversos, aumenta a qualidade de assistencial e diminui os custos hospitalares.

O farmacêutico é considerado um dos profissionais com maior acesso a população, responsável por orientar os pacientes em relação ao uso adequado dos medicamentos. A farmácia oferece o acesso primário à saúde, sendo o farmacêutico solicitado, por muitas vezes, antes de um atendimento em uma unidade hospitalar. Desse modo, o farmacêutico deve estar apto tecnicamente e de forma empática para atuar na atenção farmacêutica. A orientação direta ao paciente pelo profissional farmacêutico é imprescindível, com a finalidade de garantir o uso racional de medicamentos e esclarecer a população sobre a importância dessa prática, evitando possíveis quadros de superdosagens e minimizando a automedicação (SOUSA *et al.*, 2020).

Para Severino (2020), o farmacêutico desenvolve várias ações positivas para o benefício e melhoria do tratamento e qualidade de vida dos pacientes, para isso o mesmo necessita estar bem articulado com uma equipe que esteja capacitada e possa perceber o momento de intervir no tratamento do paciente caso perceba que algo está sendo irregular do que foi repassado, e o profissional farmacêutico tem o conhecimento teórico e científico para realizar a prática da orientação e assistência farmacêutica sobre o uso correto de medicamentos, principalmente do paracetamol, seja através de palestras, reuniões e demais ações que podem ser desenvolvidas tanto no ambiente

público ou privado, dando ao paciente a orientação adequada ao uso de medicamento com ou sem prescrição da receita conforme legislação (SEVERINO, 2020).

CONCLUSÃO

Atualmente o paracetamol é a droga mais utilizada e prescrita como analgésico e antitérmico. É um medicamento considerado seguro quando nas indicações e dosagens apropriadas, porém algumas situações de risco devem ser analisadas antes da sua prescrição, com o propósito de realizar a melhor e mais segura escolha. O consumo frequente e excessivo de bebidas alcoólicas pode impulsionar a toxicidade do paracetamol, afetando a função hepática e renal do paciente. Por essa razão, quando há consumo de etanol, é recomendado o uso de analgésicos alternativos como o ibuprofeno e o ácido acetilsalicílico.

A importância de uma boa assistência farmacêutica no uso dos medicamentos de venda livre e de grande importância, pois irá minimizar os efeitos colaterais e demais situações que podem agravar o quadro clínico do nosso cliente.

REFERÊNCIAS

- ALVES BMT, BACH HI EM. **Hepatotoxicidade induzida pelo uso excessivo de paracetamol.** São Paulo, Revista UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 17, n. 49, 2020.
- BOLZAN, M.H. **Intervenções Farmacêutica para Uso Racional de Medicamentos.** Rio de Janeiro, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Mistura de álcool com remédios pode custar caro à saúde; confirma os riscos.** 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/fevereiro/mistura-de-alcool-com-remedios-pode-custar-car-a-saude-confirma-os-riscos> Acesso em: 23 de agosto de 2023.
- BRAYNER NF, SILVA AA, ALMEIDA FR. **O risco do uso irracional do paracetamol na população brasileira e seus efeitos na hemostasia.** Recife, Revista Científica da FASETE, 2020.
- CASTRO PLP. **Farmacocinética do paracetamol.** Universidade Fernando Pessoa, 2020. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/stream/1084/415/1/PPG_21981.pdf. Acesso em: 20 de agosto de 2023.
- CORUJA. C.I.K. **Intoxicação por paracetamol no Rio Grande do Sul.** Porto Alegre, 2022.
- COSTA BA, OLIVEIRA CN. **Hepatotoxicidade causada pelo uso excessivo do paracetamol.** São Paulo, Revista Inovação Tecnológica, v. 11, n. 2, p.02-13, 2021.

DA SILVA OB, FUCHS FD. **FÁRMACOS DE USO NÃO-MÉDICO**. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia Clínica. Fundamentos da Terapêutica Racional*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2020: 605-623.

FREITAS KB, FREITAS LM, SOUZA AH. **Uso indiscriminado do paracetamol no Rio Grande do Sul: perfil de uma década**. Canoas – Rio Grande do Sul, *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano*, v. 8, n. 2, 2020.

GUPTA, R. S.; SINGH, D. **Hepatoprotective activity of methanol extract of *Tecomella undulata* against alcohol and paracetamol induced hepatotoxicity in rats**. *Life Sci Med Res.*, v. 26, p. 1-8, 2021.

JANG GR, HARRIS RZ. **Drug interactions involving ethanol and alcoholic beverages**. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2021; 3 (5): 719-731.

LOPES, J.; MATHEUS, M. E. **Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem)**. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 93, n. 4, p. 411-414, 2021.

MEZAROBBA G, BITENCOURT RM. **Toxicidade do paracetamol: o álcool como um fator de risco**. Santa Catarina, *Unoesc & Ciências-ACBS Joaçaba*, v.9, n. 1, p. 105-112, jan./jun. 2020.

NUNES, P *et al.* **Intervenção Farmacêutica e Prevenção de Eventos Adversos**. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020, 44.

OLIVEIRA BCF, ANDRADE LG. **A orientação farmacêutica ao consumo indiscriminado do paracetamol**. São Paulo, *Revista Ibero-Americana de Humanidades, ciências e educação*, v. 7, n. 10, out.2021.

REIS, G. A. *et al.*, **Alcoolismo e seu tratamento**. *Revista Científica do ITPAC, Araguaína*, v. 7, n. 2, Pub. 4, 2020.

SANTOS DBA. **O paracetamol mata? Hábitos de consumo na população portuguesa**. Universidade do Porto, 2020. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/102/770/2/748.pdf>. Acesso em: 20 de agosto de 2023.

SANTOS, C. C. O.; MORAES, M. O. **Hepatotoxicidade por paracetamol**. Faculdade de Pindamonhangaba, Pindamonhangaba, São Paulo, 2020.

SCHMITD, L. E.; DALHOFF, K.; POULSEN, H. E. **Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity**. *Hepatology*, v. 35, n. 4, p. 876-882, 2021.

SILVA JUNIOR JG, *et al.*, **Hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol e a utilização do nomograma de rumack-matthew para avaliar a terapêutica com n-acetilcisteína**. Paraná, *Revista UNINGÁ, Maringá*, v. 56, n. 4, p. 65-84, out./dez.2020.

SOUSA, Hudson WO; SILVA, Jennyff L.; NETO, Marcelino S. **A importância do profissional farmacêutico no combate à automedicação no Brasil.** Revista eletrônica de farmácia, v. 5, n. 1, 2020.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES. **National Institutes of Health National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.** Alcohol Alert April 2020. N. 72 p. 1-5.

VILELA, E. M. **Controvérsia sobre a toxicidade hepática das doses terapêuticas de paracetamol.** 2021. 50 p. Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Portugal, 2021.

WANNMACHER L. **Paracetamol Versus Dipirona: como mensurar o risco?** In: **Organização Pan-Americana da Saúde, Brasil.** Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados. Brasília: OPAS; 2021. V.2 N.5