

O USO INDISCRIMINADO DO PARACETAMOL

Helena da Silva Luiz¹
Alex Sandro Rodrigues Baiense²
Leonardo Guimarães de Andrade³

RESUMO: O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno, é um medicamento utilizado como analgésico e antipirético, ou seja, no tratamento de dores (leves e moderadas) e febre. É um medicamento vendido sem receita e barato. O uso indiscriminado e irracional de paracetamol pode causar hepatotoxicidade quando a dose é superior à recomendada, sendo esta uma das principais causas de insuficiência hepática e superdosagem. O objetivo deste estudo é apresentar os riscos do uso indevido e irracional do paracetamol e indicar medidas terapêuticas para tratamento da intoxicação, que dependerão do tempo de ingestão e da compreensão dos mecanismos farmacológicos e toxicológicos do medicamento. É então processado no fígado pela glucuronosil transferase, conjugando-se com o ácido glucurônico, tornando-se solúvel e produzindo eliminação, a ação enzimática do P450 para formar elementos tóxicos, N-acetil-P-benzoquinona, glutathione permite o metabolismo natural, porém, esta glutathione é limitada e pode ocorrer intoxicação. A automedicação é um dos principais contribuintes para problemas de saúde, levando ao uso indevido e irracional de medicamentos, incluindo o paracetamol, onde tem havido muitos casos de intoxicação por altas doses, e a orientação dos profissionais de saúde é vital para reduzir isso.

2002

Palavras-chave: Paracetamol. Hepatotoxicidade. Automedicação. Superdosagem. Insuficiência hepática. Uso indiscriminado e irracional.

ABSTRACT: Paracetamol, also known as acetaminophen, is a medicine used as an analgesic and antipyretic, that is, to treat pain (mild and moderate) and fever. It is an over-the-counter and inexpensive medicine. The indiscriminate and irrational use of paracetamol can cause hepatotoxicity when the dose is higher than the recommended dose, which is one of the main causes of liver failure and overdose. The objective of this study is to present the risks of improper and irrational use of paracetamol and indicate therapeutic measures to treat intoxication, which will depend on the time of ingestion and understanding of the pharmacological and toxicological mechanisms of the drug. It is then processed in the liver by glucuronosyl transferase, conjugating with glucuronic acid, becoming soluble and producing elimination, the enzymatic action of P450 to form toxic elements, N-acetyl-P-benzoquinone, glutathione allows natural metabolism, however, this glutathione is limited and intoxication can occur. Self-medication is a major contributor to health problems, leading to the misuse and irrational use of medicines, including paracetamol, where there have been many cases of high dose poisoning, and guidance from healthcare professionals is vital to reduce this.

Keywords: Paracetamol. Hepatotoxicity. Self-medication. Overdose. Liver failure. Indiscriminate and irrational use.

¹ Graduação em Farmácia, Nova Iguaçu-RJ, Brasil. Universidade Iguaçu, UNIG.

² Orientador (a): do curso em Farmácia, Nova Iguaçu-RJ, Brasil. Universidade Iguaçu, UNIG.

³ Co-orientador: do curso em Farmácia, Nova Iguaçu-RJ, Brasil. Universidade Iguaçu, UNIG.

INTRODUÇÃO

O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno, é um medicamento considerado seguro e eficaz, utilizado como analgésico e antipirético no alívio da dor leve a moderada e eficaz em todas as idades. É um medicamento barato que não requer receita médica. É um medicamento considerado da classe dos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) que não é seletivo para $cox-1$ e $cox-2$, mas seletivo para $cox-3$ (BRAYNER *et al.*, 2020).

Cada via de administração tem sua biodisponibilidade e níveis plasmáticos máximos. Os níveis plasmáticos máximos foram alcançados 15 minutos após a injeção intravenosa. O paracetamol é administrado por via oral, intravenosa e retal. A droga é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal com alta biodisponibilidade (60% a 95%). As concentrações plasmáticas máximas são atingidas 45-60 minutos após a ingestão do comprimido oral e 30 minutos após a ingestão de líquidos. A meia-vida é de 2 a 4 horas, podendo exceder até 12 horas, o paracetamol é eliminado pelos rins (ALVES & BACH, 2020).

O paracetamol é biotransformado principalmente no fígado. O metabolismo desta droga ocorre através de três mecanismos: glicuronidação, sulfatação e oxidação. Durante seu metabolismo, uma pequena porção da droga é oxidada pelas enzimas do citocromo P450 (CYP450) para formar o metabólito altamente ativo N-acetil-p-benzoquinoneamina (NAPQI), um intermediário tóxico convertido em ácido tiúrico-cisteína excretado no corpo pela urina. Na conjugação (glicuronidação e sulfatação), não produz compostos tóxicos (BRAYNER *et al.*, 2020).

A dose terapêutica recomendada é de até 4g/dia para adultos e não superior a 2g/dia para alcoólatras. A dosagem para crianças é de 10mg/kg, não mais que 5 doses por dia. A hepatotoxicidade ocorre quando o paracetamol é ingerido em doses superiores à dose recomendada (10g a 15g em adultos e mais de 150 mg/kg em crianças). Considerando doses entre 20-25 gramas são fatais (ALVES & BACH, 2020).

Os casos de intoxicação por paracetamol ocorrem principalmente em pessoas de 15 a 24 anos, e aqueles com mais de 40 anos são considerados de “alto risco” devido às taxas mais altas de insuficiência hepática fulminante e morte (SILVA JÚNIOR *et al.*, 2021).

Vários testes são necessários para detectar intoxicação por esta droga. O tratamento inicial é lavagem gástrica e/ou carvão ativado e N-acetilcisteína (usada principalmente como antídoto) dentro de 8 horas após o envenenamento (ALVES & BACH, 2020).

O diagnóstico de intoxicação por paracetamol é avaliado pela interpretação do nomograma de Rumack-Matthew e o tratamento é baseado na concentração plasmática do medicamento (ALVES & BACH, 2020).

A medição da concentração plasmática de paracetamol é iniciada 4 horas após a ingestão, o antídoto é administrado apenas de acordo com a concentração plasmática de paracetamol, se medido anteriormente podem ocorrer resultados errôneos. Se você não souber a hora exata em que tomou o medicamento, será coletada uma amostra de sangue (SILVA *et al.*, 2021).

O paracetamol é um medicamento de fácil acesso e amplamente utilizado. Um dos principais fatores que levam à intoxicação é a automedicação, podemos destacar também alguns exemplos como uso inadequado de medicamentos, prescrições erradas, desejo pessoal de suicídio (COSTA & OLIVEIRA, 2021).

Em teoria, o paracetamol é considerado seguro, mas a superdose pode causar problemas de saúde. Para alcançar um melhor efeito terapêutico, os medicamentos devem ser utilizados de forma razoável e segura, sob a orientação de profissionais de saúde qualificados. Segundo a Organização Mundial da Saúde, 50% dos medicamentos são vendidos e dispensados de forma inadequada e a maioria das pessoas não os utiliza corretamente (COSTA & OLIVEIRA, 2021).

OBJETIVO GERAL

O objetivo do presente artigo é apresentar os riscos do uso indiscriminado e irracional do paracetamol, indicar medidas de tratamento e compreender os mecanismos farmacológicos e toxicológicos deste medicamento.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a dose terapêutica correto do paracetamol;
- Identificar o impacto dos riscos do uso do paracetamol;
- Compreender as medidas terapêuticas em casos de intoxicação;
- Analisar o antídoto principal para reverter o quadro de intoxicação;

- Orientar sobre a automedicação, levando a diminuição de casos por intoxicação medicamentosa;

JUSTIFICATIVA

O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno, é um medicamento utilizado como analgésico e antipirético, ou seja, para tratar quadros de dor (leve e moderada) e febre. É um medicamento de venda livre e barato. O uso indiscriminado e irracional de paracetamol, superior à dose recomendada causará toxicidade hepática, que é uma das principais causas de insuficiência hepática e superdosagem. Este tratamento possui antídotos específicos como: lavagem gástrica e/ou carvão ativado e mais comumente N-acetilcisteína (NAC), que repõe a glutatona neutralizando (NAPQI) N-acetil-p- (GSH) Reserva benzoquinoneamina. A automedicação é um dos principais contribuintes para problemas de saúde, levando ao abuso de substâncias, incluindo o paracetamol, ao uso irracional de medicamentos e a múltiplos episódios de intoxicação por altas doses. A orientação dos profissionais de saúde é essencial para reduzir isso.

METODOLOGIA

2005

Este trabalho foi realizado por meio de dados coletados, pesquisas eletrônicas e artigos científicos (Google Acadêmico e Scielo). Dada a importância do tema, o processo de uso irracional do paracetamol foi bem pesquisado e selecionado com o objetivo de poder identificar e incluir estudos significativos sobre o tema abordado, utilizando como descritor ‘hepatotoxicidade do paracetamol’, “uso irracional de paracetamol”, “automedicação” e “riscos do abuso de paracetamol”. As informações são agregadas por meio dos sites oficiais da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Os materiais incluídos neste trabalho são aqueles disponíveis na plataforma de acesso, artigos publicados em português e inglês entre 2020 e 2022.

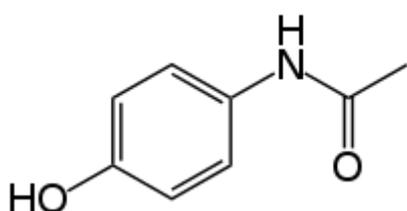
REVISÃO DE LITERATURA

PARACETAMOL

Descoberto na Alemanha em 1877, o paracetamol tornou-se o medicamento antipirético e redutor da dor mais utilizado na Europa e nos Estados Unidos (OLIVEIRA & ANDRADE, 2021).

O paracetamol foi comercializado em 1955 com o nome de Tylenol®. O paracetamol foi introduzido na Farmacopeia Britânica em 1963 e rapidamente ganhou popularidade. É o analgésico mais aceito no mercado atualmente devido ao seu perfil de segurança e à falta de interação com a maioria dos medicamentos. São a primeira escolha das pessoas, os medicamentos isentos de prescrição, também conhecidos como MIP's (medicamentos de venda livre) para tratar doenças, o paracetamol não necessita de receita médica por ser um medicamento de venda livre (COSTA & OLIVEIRA, 2021).

Figura 1: Fórmula estrutural do Acetaminofeno (Paracetamol).



Fonte: COSTA & OLIVEIRA, 2021.

O paracetamol ou acetaminofeno é um medicamento utilizado com finalidade analgésica e antipirética, disponível nas formas farmacêuticas líquidas: soluções, gotas, xaropes e injeções, e nas formas sólidas: comprimidos, comprimidos, cápsulas, pós e pastilhas, podendo ou não ser agentes, estar associado a outras substâncias em qualquer forma farmacêutica. É um medicamento de baixo custo e seguro para consumo do público em geral (crianças, adultos e idosos). Este medicamento é uma das principais causas de envenenamento. É um medicamento de venda livre usado para aliviar dores leves a moderadas. É um medicamento que não causa dependência e é o medicamento mais utilizado atualmente (FREITAS *et al.*, 2020).

O paracetamol está disponível como medicamento genérico e sob diversas marcas comerciais. Atualmente é um dos fatores mais identificados pela população, e alguns dos fatores que levam os indivíduos à automedicação incluem recomendações de amigos e familiares, experiência anterior com medicamentos e insatisfação com atrasos e má qualidade do atendimento médico (OLIVEIRA & ANDRADE, 2021).

O mecanismo de ação do paracetamol é desconhecido. Tem efeitos farmacológicos ao inibir a ciclooxigenase (COX), uma enzima expressa em muitos tecidos do nosso corpo. Pertence à categoria dos AINEs (antiinflamatórios não esteróides), mas não possui efeitos anti-inflamatórios (SILVA *et al.*, 2021).

O paracetamol é o único inibidor fraco que atua inibindo a peroxidase. Foi sugerido que a COX-3 atua no sistema nervoso central (SNC) e é uma variante da COX-1, uma fosfolipase de membrana que produz ácido araquidônico, convertida em prostaglandinas. A COX-2 não elimina os efeitos do paracetamol sobre outras isoformas da COX e tem menor atividade enzimática (BRAYNER *et al.*, 2020).

O terceiro isômero da ciclooxigenase (COX-3), também conhecido como COX-1-b, é uma variante da COX-1. Esta enzima atua no SNC e o paracetamol atua mais centralmente do que periféricamente. Portanto, o medicamento possui propriedades analgésicas e antipiréticas (ação central), mas não propriedades anti-inflamatórias. Podem ocorrer efeitos colaterais como danos gástricos porque apenas a isoforma COX-1, e não a COX-3, está presente na mucosa gástrica (TORRES *et al.*, 2020).

DOSE TERAPÊUTICA x DOSE TÓXICA

O paracetamol é considerado um medicamento seguro se tomado de maneira adequada. A hepatotoxicidade com este medicamento está associada a altas doses, sejam intencionais ou não intencionais. É importante ressaltar que o consumo excessivo de álcool e paracetamol pode aumentar as chances de um indivíduo tornar-se sensível a esse medicamento e desenvolver hepatotoxicidade (TONON *et al.*, 2020).

2007

O paracetamol é um dos analgésicos mais comuns usados por crianças e mulheres em todo o mundo durante a gravidez, mas seu uso durante a gravidez aumenta o risco de TEA (transtorno do espectro do autismo) e TDAH (transtorno de déficit de atenção e hiperatividade). Embora este medicamento seja seguro durante a gravidez, atualmente existem efeitos colaterais negativos associados ao seu uso por mulheres grávidas. O risco de transtorno do espectro do autismo (TEA) e TDAH (TDAH) em crianças devido ao paracetamol está associado à exposição pré-natal, relatam pesquisas (BUHRER *et al.*, 2021).

Dores no corpo são comuns durante a gravidez devido a mudanças na anatomia e fisiologia. Essas alterações durante a gravidez podem afetar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento e podem alterar os resultados esperados. Isso dificulta muito a prescrição de medicamentos para gestantes, e o paracetamol continua sendo o analgésico mais escolhido durante a gravidez, mas é importante priorizar a dose mais baixa e pelo menor tempo possível (ARAGÃO & TOBIAS, 2020).

A dose terapêutica para adultos é de até 4 g/dia, para alcoólatras não superior a 2 g/dia, para crianças a dose terapêutica é de 10 mg/kg, não superior a 5 doses por dia. A meia-vida do paracetamol é de 2 a 3 horas em adultos, 1h30 a 3 horas em crianças e aproximadamente 1 hora a mais em pacientes com diagnóstico de cirrose. O paracetamol é absorvido pelo trato gastrointestinal quando tomado por via oral e possui alta biodisponibilidade (60-95%). Quando o medicamento é absorvido, 90% é biotransformado nas reações de Fase I e Fase II. Na fase II, 50% a 60% são conjugados de glicuronídeo, 25% a 35% de conjugados de sulfato e 3% de metabólitos de cisteína, 5 ~ 15% é metabolizado pela via de oxidação da fase I e excretado pela urina (MEZAROBBA & BITENCOURT, 2020).

Tabela 1: Vias de administração de paracetamol e sua biodisponibilidade e duração concentração plasmática

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

Fonte: MEZAROBBA & BITENCOURT, 2020.

O paracetamol está disponível por via oral, retal e intravenosa. As concentrações plasmáticas são de aproximadamente 30 minutos quando a forma líquida é administrada por via oral e 45-60 minutos quando a forma sólida é administrada por via oral. Após administração retal, seus níveis plasmáticos máximos ocorrem 2 a 4 horas após a administração e sua biodisponibilidade é considerada imprevisível. O pico de plasma venoso ocorre aproximadamente 15 minutos após a administração (ALVES & BACH, 2020).

O consumo excessivo de paracetamol pode causar danos ao corpo de um indivíduo. A toxicidade ocorre devido à overdose de drogas. O aumento da dose não resulta em aumento dos efeitos da dor. Como o paracetamol pode ser adquirido sem receita médica, ele

é usado com tanta frequência que as pessoas não tomam o medicamento corretamente, o que pode causar danos ao fígado e morte (ALVES & BACH, 2020).

Dependendo da dose administrada, o paracetamol é considerado hepatotóxico e pode causar dano hepatocelular e superativação do CYP450. Na intoxicação aguda por paracetamol, embora não seja muito grave, o primeiro sintoma do paciente é dor abdominal, seguida de náuseas e vômitos (BARBOSA *et al.*, 2020).

Em casos com mau prognóstico, pode levar à falência de múltiplos órgãos, incluindo insuficiência renal, hipoglicemia, edema cerebral e acidose láctica, sintomas que podem levar os indivíduos a serem submetidos a transplante de fígado (SOUZA *et al.*, 2021).

METABOLISMO DO PARACETAMOL

O paracetamol é metabolizado no fígado por três mecanismos: conjugação do ácido araquidônico ou glucuronidação, sulfatação e oxidação. A principal via de conjugação em crianças é a sulfatação e em adultos é a glicuronidação. Alguns medicamentos são metabolizados na via oxidativa através das enzimas do citocromo P450 (CYP450) para formar o metabólito ativo e altamente tóxico N-acetil-p-benzoquinonimina (NAPQI). Contudo, em doses terapêuticas, este metabólito combina-se rapidamente com a enzima glutatona (GSH) presente no fígado para produzir um composto inativo (MEZAROBBA & BITENCOURT, 2020).

2009

Quando o metabólito tóxico (NAPQI) se combina com a glutatona (GSH), forma-se um conjugado de cisteína e ácido mercaptúrico, reduzindo os efeitos tóxicos e promovendo a excreção renal. Combine (glucuronidação e sulfatação) para produzir compostos não tóxicos (BRAYNER *et al.*, 2020).

Mesmo em doses terapêuticas, existem fatores que influenciam a intoxicação por paracetamol, como: idade, genética, comorbidades, uso de outros medicamentos, hábitos de consumo, principalmente em bebedores (MEZAROBBA & BITENCOURT, 2020).

A toxicidade hepática começa quando os níveis de glutatona se esgotam, por overdose de paracetamol, favorecendo o aumento dos metabólitos tóxicos (NAPQI) (FARIAS *et al.*, 2021).

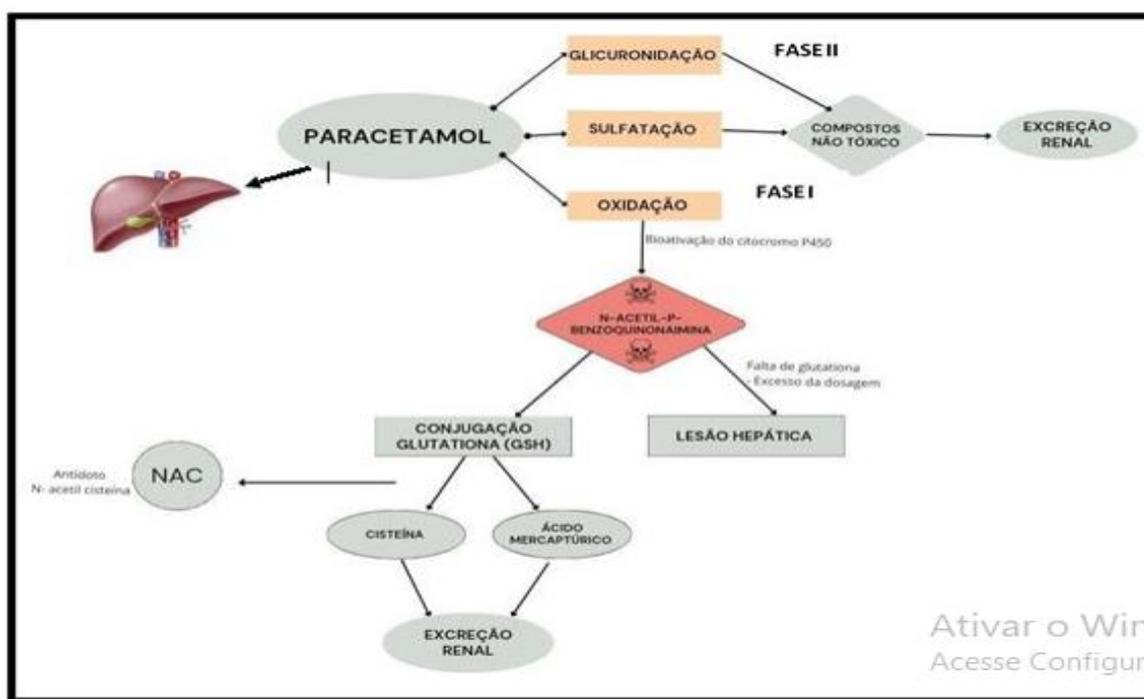
A intoxicação induzida por paracetamol é mais comum em jovens de 15 a 24 anos, os que bebem muito são considerados de alto risco e as pessoas com 40 anos ou mais têm maior probabilidade de desenvolver insuficiência hepática, que pode ser fatal (SILVA *et al.*, 2021).

Existem 4 estágios de intoxicação por paracetamol. O primeiro estágio pode ser assintomático (nas primeiras 24 horas) e podem ocorrer anorexia, mal-estar, vômitos e náuseas. Na segunda fase, os pacientes podem permanecer assintomáticos ou apresentar alguns sintomas semelhantes aos da primeira fase, mas também podem desenvolver lesões hepáticas (24-72 horas). No terceiro estágio ocorre hepatotoxicidade (72-96 horas) e aparecem sintomas como insuficiência hepática, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), edema cerebral e sangramento, que pode ser fatal. A fase 4, finalmente, regeneração do tecido hepático (96 horas-2 semanas) está associada à recuperação de pacientes que sobrevivem à hepatotoxicidade sem sequelas (ALVES & BACH, 2020).

Fase I (Oxidação) - Etapa em que se forma o composto tóxico NAPQI, que em doses terapêuticas se combina com a glutatona para formar um conjugado de cisteína e ácido mercaptúrico, reduzindo a hepatotoxicidade. Se forem tomadas doses mais elevadas de paracetamol, a oxidação pode levar à saturação por sulfatação e ao aumento da glucuronidação, resultando no aumento da produção de compostos tóxicos (NAPQI), que podem levar ao stress oxidativo e produzir danos no fígado. Os níveis de GSH aumentaram após a administração de NAC. Na segunda fase – glicuronidação (principal via em adultos) e sulfatação (principal via em crianças menores de 12 anos), sua excreção é renal (ALVES & BACH, 2020).

2010

Figura 1: Metabolismo do paracetamol e a ação de N-acetilcisteína.



Fonte: ALVES & BACH, 2020.

O antídoto para a intoxicação por paracetamol é a lavagem gástrica ou carvão ativado, mas o mais utilizado é a N-acetilcisteína (NAC). NAC restaura os níveis de glutathione, que é um agente desintoxicante que auxilia na desintoxicação. O tratamento depende de quando o medicamento é tomado (se ocorrer overdose), o que pode ou não ser acidental (COSTA & OLIVEIRA, 2021).

A lavagem gástrica (para reduzir a absorção do medicamento) e o uso de carvão ativado são os principais tratamentos para a intoxicação por paracetamol. Em casos mais graves, quando ocorrem danos hepáticos mais graves, o tratamento pode ser administrado com N-acetilcisteína, um antídoto mais específico (ALVES & BACH, 2020).

A lavagem gástrica dentro de 2 horas após a ingestão pode reduzir a absorção do paracetamol. O carvão ativado pode reduzir a absorção de paracetamol em 50-90% quando tomado dentro de 4 horas após a ingestão. O uso do NAC é muito eficaz, se administrado em até 8 horas após a intoxicação a situação é mais grave (BRAYNER *et al.*, 2020).

Tabela 2: Período do tempo de ingestão do paracetamol e o tratamento (intoxicação).

TRATAMENTO	Tempo da ingestão
Lavagem gastrointestinal	Em até 2 horas após a ingestão
Administração de carvão ativado	Em até 4 horas após a ingestão
Administração da NAC	Em até 8 horas após a intoxicação

Fonte: COSTA & OLIVEIRA, 2021.

A N-acetilcisteína é administrada por duas vias: oral e intravenosa. De acordo com o protocolo, a dosagem oral do NAC é utilizada na forma de medicamento em pó na dose de 140mg/kg, que é dissolvido em 200mL de água, soro (SG5%) ou mesmo suco, e depois dosado em 70mg/kg (em da mesma maneira) a cada 4 horas uma injeção para um total de 17 doses. NAC IV é uma ampola de 300 mg/3 ml, com dose de ataque de 150 mg/kg diluída em 200 ml de soro glicosado a 5% (administrado em 60 minutos), manutenção I, seguida de (administrado em 4 horas) dose de 50 mg/kg diluído em 50 ml de SG5% e finalmente diluído em 1L de SG5% na dose de 100 mg/kg durante 16 horas (Manutenção II). O antídoto NAC é rapidamente absorvido após a administração, será hidrolisado para produzir cisteína, aumentar os níveis de glutathione (GSH) e reduzir os efeitos hepatotóxicos (ALVES & BACH, 2020).

Efeitos adversos como rubor, vermelhidão, falta de ar, urticária, etc. podem ocorrer durante o tratamento da NAC. No entanto, esta reação pode ser revertida com medicamentos como corticosteróides e anti-histamínicos. Na maioria dos casos, os pacientes não apresentarão reações adversas (COSTA & OLIVEIRA, 2021).

HEPATOTOXICIDADE PELO PARACETAMOL

Mais de 50% dos casos de insuficiência hepática aguda nos Estados Unidos estão relacionados com medicamentos. No Banco de Transplantes dos EUA, pelo menos 15% de todos os receptores de transplantes estão relacionados com medicamentos e, em alguns países europeus, a causa mais comum de insuficiência hepática induzida por medicamentos é o uso de acetaminofeno/paracetamol. Este fato está diretamente relacionado ao seu metabolismo, ou seja, à produção de metabólitos secundários que podem causar toxicidade (PARANÁ & WAKSMAN, 2021).

A toxicidade do paracetamol é uma consequência muito comum da sobredosagem e pode levar à insuficiência hepática aguda (ALF). Outro estudo nos Estados Unidos mostrou que 48% dos 662 pacientes de cuidados terciários que desenvolveram hepatotoxicidade grave com paracetamol foram intoxicados involuntariamente e estavam tomando o medicamento para fins terapêuticos; esses pacientes tinham menos probabilidade de serem intoxicados em comparação com pacientes intencionais (tentativa de suicídio) (LARSON *et al.*, 2020).

Os dados históricos mostram que a toxicidade geralmente só ocorre acima de 150 mg/kg. O metabolismo do paracetamol pode produzir intermediários altamente reativos nos hepatócitos. Durante esse processo, a maioria deles é combinada com sulfato e ácido glucurônico, e uma pequena parte passa pelo citocromo P-450. A última via produzirá um composto eletrofílico reativo conhecido como NAPQI ou N-acetil-p-benzoquinona-imina (PARANÁ & WAKSMAN, 2021).

Em doses terapêuticas, o NAPQI liga-se à glutadiona nucleofílica, mas em doses excessivas, a depleção da glutadiona pode levar ao resultado patológico de necrose hepática. Quando altas doses são tomadas, os estoques de sulfato se esgotam antes mesmo que a maior parte do paracetamol seja biotransformada. Devido à taxa limitada do processo de glicuronidação, a maioria dos medicamentos é desviada para metabolismo pelo sistema do citocromo P450. Este intermediário de reação pode ser inativado através de uma reação de conjugação com glutadiona. Contudo, as reservas de glutadiona são esgotadas pelo

paracetamol, impedindo a neutralização e permitindo que intermediários reativos reajam com substituintes nucleofílicos presentes na macromolécula, promovendo assim a hepatotoxicidade. As doses de paracetamol serão aumentadas se a via metabólica do P450 for induzida ou se os estoques de sulfato ou glutathione forem esgotados pelo estresse. Portanto, a hepatotoxicidade do paracetamol requer uma dose suficiente para promover a depleção de sulfato, inibir a glicuronidação, aumentar a biotransformação através da via do citocromo P450 e, por fim, esgotar a glutathione (SILVA, 2020).

FATORES QUE INFLUENCIAM A HEPATOTOXICIDADE DO PARACETAMOL

O paracetamol é considerado um componente hepatotóxico dose-dependente que promove danos às células hepáticas através de três mecanismos, que ocorrem de forma independente ou em combinação, mais comumente overdose (ingestão de doses mais altas); em segundo lugar, a ingestão de certos medicamentos pode causar superativação do citocromo P450 (CYP) sistema, e essas drogas podem promover a formação de radicais livres, o que pode levar a danos nas células do fígado; finalmente, a perda de NAPQI pode ocorrer devido à diminuição dos níveis de glutathione nos hepatócitos devido ao consumo de álcool, overdose e desnutrição (ZHAO *et al.*, 2021).

2013

Os fatores que podem diminuir o limiar de sobredosagem ou aumentar a probabilidade de insuficiência hepática incluem:

- **Álcool:** A hepatotoxicidade do paracetamol não ocorre em pacientes crônicos não alcoólicos porque o álcool compete com o paracetamol pelo metabolismo e reduz a produção de NAPQI, o que pode ter um efeito protetor. O consumo crônico de álcool ativa as vias metabólicas do CYP, esgota os níveis de glutathione e aumenta a produção de NAPQI, de modo que níveis hepatotóxicos podem ser observados com doses mais baixas de paracetamol. Estudos recentes sugerem que 10% dos alcoólicos crônicos necessitam de doses inferiores a 4 g/dia para evitar danos no fígado (LARSON *et al.*, 2020).

- **Idade e sexo:** Como as crianças normalmente têm reservas de glutathione mais elevadas, espera-se que sejam menos susceptíveis aos efeitos do paracetamol; no entanto, os níveis de glutathione podem diminuir durante períodos prolongados de febre, diarreia, vômitos ou desnutrição. Torna as crianças tão susceptíveis como adultos e pode causar danos graves ao fígado, além de icterícia (ZHAO *et al.*, 2021).

- **Genética:** Existem polimorfismos nas isoenzimas CYP que resultam em redução, falta de metabolismo ou metabolismo excessivo de compostos específicos. Várias mutações foram identificadas na fase I e na fase II (genes de desintoxicação necessários para o metabolismo do paracetamol), que podem afetar sua taxa de eliminação ou produção do metabólito tóxico NAPQI (LARSON *et al.*, 2020).

- **Tabagismo:** O tabaco contém produtos que induzem o CYP_{1A2} e aumentam o metabolismo oxidativo. Independentemente da mortalidade associada à sobredosagem de paracetamol, o tabagismo é considerado um fator de risco (ZHAO *et al.*, 2021).

- **Doença Hepática:** Em pacientes com doença hepática grave, uma meia-vida de eliminação prolongada do medicamento está associada a hipoalbuminemia e tempo de protrombina prolongado. A Associação Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas (AASLD) recomenda o uso de paracetamol em baixas doses para tratar dor e febre em pacientes com doença hepática (dose máxima de 2 g/dia) (ZHAO *et al.*, 2021).

- **Estado nutricional:** O jejum promove diminuição dos níveis de glicogênio nos hepatócitos, levando à depleção de glutatona e indução do CYP_{2E1}, aumentando a toxicidade do paracetamol, principalmente em pacientes alcoolistas crônicos (PARANÁ & WAKSMAN, 2021).

- **Medicamentos:** Os medicamentos que estimulam a atividade do CYP podem aumentar os níveis de NAPQI, resultando em hepatotoxicidade do paracetamol. Tomar paracetamol concomitantemente com zidovudina pode resultar em aumento da toxicidade de ambos. Medicamentos que ativam enzimas microssomais hepáticas, como fenobarbital e isoniazida, podem aumentar os efeitos hepatotóxicos do paracetamol (PARANÁ & WAKSMAN, 2021).

AUTOMEDICAÇÃO

A automedicação é o medicamento escolhido para tal tratamento pelo indivíduo por meio do autodiagnóstico, sem necessidade de prescrição médica ou consulta com profissional de saúde (DELGADO & VRIESMANN, 2020).

A automedicação é um dos principais problemas de intoxicação em todo o mundo. A facilidade de compra, o baixo custo e a divulgação do marketing nas redes sociais levaram ao alto consumo incontrolável de paracetamol. As pessoas muitas vezes se automedicam devido à falta de flexibilidade e atrasos nas instalações de saúde (ALVES & BACH, 2020).

A intoxicação infantil ocorre na fase da descoberta, a fase da curiosidade, quando os pais estão acostumados a colocar medicamentos de fácil acesso, como xaropes coloridos ou comprimidos de formatos diversos, que lembram balas e despertam o interesse das crianças. Por outro lado, a internet passa online informações levaram a um aumento nos incidentes de envenenamento infantil (SILVA *et al.*, 2022).

Segundo o Conselho Federal de Farmácia (CFF), quase 80% da população brasileira pratica a automedicação. Os dados foram coletados pelo Datafolha no período de 13 a 20 de março de 2019. O estudo examinou os comportamentos de compra e uso de drogas dos brasileiros, entrevistando 2.074 pessoas com 16 anos ou mais de diversas regiões do Brasil. Segundo a análise, 47% dos brasileiros se automedicam uma vez por mês e 25% se automedicam diariamente ou semanalmente. Segundo registros brasileiros, quase 30% dos casos de intoxicação são causados pelo uso indevido de medicamentos (BRAYNER *et al.*, 2020).

A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) alerta que as pessoas precisam estar atentas aos reais riscos da automedicação, que pode levar a reações graves e possivelmente à morte do indivíduo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 50% dos medicamentos prescritos são vendidos e dispensados de forma inadequada e a maioria das pessoas não os utiliza corretamente (ANVISA, 2021).

2015

O Conselho Federal de Farmácia lançou uma campanha de conscientização sobre o uso correto de medicamentos sob o tema “Saúde não é jogo”. No Brasil, 5 de maio é o Dia Nacional do Medicamento Racional, segundo o Conselho Federal de Farmácia e os 27 comitês regionais associados ao sistema (BRAYNER *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

A conclusão é que, em doses terapêuticas, o paracetamol é considerado seguro e eficaz e, em doses mais elevadas, pode causar hepatotoxicidade, seja intencional ou não, leve ou grave, podendo levar à morte dos indivíduos.

Por ser de fácil obtenção, baixo custo e não necessitar de prescrição médica (como os MIP's), este medicamento é amplamente utilizado por todos (crianças, adultos e idosos) com finalidade de melhora. O consumo excessivo de álcool pode estimular o envenenamento por paracetamol.

Existem fatores que podem reverter a intoxicação por paracetamol, como lavagem gastrointestinal, administração de carvão ativado e tratamento com N-acetilcisteína, o antídoto mais eficaz atualmente disponível, reduzindo assim a mortalidade. O diagnóstico de hepatotoxicidade foi feito por meio do nomograma Rumack Matthew, ferramenta de avaliação dos níveis séricos de paracetamol que permite analisar a gravidade da intoxicação em 4 a 24 horas e indica como tratar com NAC. Este desintoxicante atua como um antioxidante, repondo os níveis de glutathiona (GSH), desintoxicando assim o NAPQI metabólico tóxico. A NAPQI (N-acetil-p-benzoquinonaimina) é o principal responsável pela geração de toxicidade e é formado no primeiro estágio pela via oxidativa juntamente com as enzimas CYP450.

Sendo assim, cabe ressaltar que a automedicação, além de causar a morte dos indivíduos, é um dos problemas de intoxicação mais comuns em todo o mundo. Os atrasos nos cuidados nas unidades de saúde estão a levar as pessoas a automedicar-se e as pessoas precisam de estar conscientes dos riscos reais que o paracetamol pode representar. Para reduzir os casos de intoxicações, é necessária orientação dos profissionais de saúde para que as pessoas possam fazer uso racional dos medicamentos.

2016

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- ANVISA, **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**; 2021 <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/202104/anvisaalertaparariscosdaautomedicao>.
- 2- ALVES BMT, BACH HI EM. **Hepatotoxicidade induzida pelo uso excessivo de paracetamol**. São Paulo, Revista UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 17, n. 49, out./dez. 2020.
- 3- BARBOSA FO, *et al.* **Intoxicação por paracetamol: um relato de caso**. Campina grande – PB, Realize Eventos Científico e Editora Ltda, jun. 2020.
- 4- 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.
- 5- BUHRER C, ENDESFELDER S, SCHEUER T, SCHMITZ T. **Paracetamol (Acetaminophen) and the Developing Brain**. International Journal of Molecular Sciences, v. 22, ed. 20, out. 2021.
- 6- COSTA BA, OLIVEIRA CN. **Hepatotoxicidade causada pelo uso excessivo do paracetamol**. São Paulo, Revista Inovação Tecnológica, v. 11, n. 2, p.02-13, jun./dez. 2021.

- 7- DELGADO AFS, VRIESMANN LC. **O perfil da automedicação na sociedade brasileira.** Minas Gerais, Revista Saúde e Desenvolvimento, v. 12, n. 11, 57-75, out. 2020.
- 8- FARIAS MT, *et al.* **Aspectos moleculares e citotóxicos do paracetamol: uma revisão narrativa.** Jacobina – BA. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 13 (8), ago. 2021.
- 9- 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.
- 10- LARSON, A *et al.* **Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study.** Hepatology, 2020 dec, 42 (6): 1364-74.
- 11- 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.
- 12- OLIVEIRA BCF, ANDRADE LG. **A orientação farmacêutica ao consumo indiscriminado do paracetamol.** São Paulo, Revista Ibero-American de Humanidades, ciências e educação, v. 7, n. 10, out.2021.
- 13- PARANÁ, R.; WAKSMAN, J. C. **Mecanismos de hepatotoxicidade medicamentosa: o exemplo do acetaminofen/paracetamol.** Gastroenterologia Endoscopia Digestiva, São Paulo, v. 30, p. 10 - 13, fevereiro de 2021.
- 14- SILVA, Penildon. **Farmacologia.** 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2020, p.441-453. 2017
- 15- 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. 2021.
- 16- SILVA GC, TEXEIRA KM, MARQUES HCL, JUNIOR OMR. **Uma comparação por intoxicação no uso indiscriminado do paracetamol versus ibuprofeno em crianças menores de 5 anos: uma revisão integrativa.** Brasil, Research, Society and Development, v.11, n.7, maio.2022.
- 17- SOUZA AC, SOUZA HS, SILVA RO. **Hepatotoxicidade associada ao uso de paracetamol: revisão sistemática.** Curitiba, Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 11, p. 107073-107085, nov.2021.
- 18- TONON AV, BORGES CS, ROVARI IM, CINTRA RB. **Consequências da automedicação e uso indiscriminado do anti-inflamatório não esteroide paracetamol em adultos.** São Paulo, Revista Artigo.com, v. 22, 2020.
- 19- TORRES LV, *et al.* **Hepatotoxicidade do paracetamol e fatores predisponentes.** João Pessoa, Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança, v. 17, n. 1, abr.2020.
- 20- ZHAO, L *et al.* **Paracetamol metabolism and related genetic difeferences.** Drug Metab Rev. 2021; 43 (1): 41-52.