



Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem)

Risk of hepatotoxicity with Acetaminophen

Recebido em 27/06/2012

Aceito em 01/08/2012

Juliana Lopes^{1*} & Maria Eline Matheus²

¹ Pós-Graduando em Farmacologia, Associação Brasileira de Farmácia(ABF), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

² Docente orientadora, Programa de Pesquisa em Desenvolvimento de Fármacos, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

RESUMO

O paracetamol é atualmente um dos analgésicos – antipiréticos mais utilizados. Porém o fácil acesso ao medicamento e o desconhecimento da população sobre seus efeitos nocivos tem aumentado o número de intoxicações por este fármaco. A administração do paracetamol em doses elevadas pode causar hepatotoxicidade. Em contraste, em doses terapêuticas, além de ter excelente ação antipirética e analgésica, o paracetamol protege os neurônios expostos ao stress oxidativo. É muito importante à busca de orientações necessárias sobre o paracetamol com o farmacêutico.

Palavras-Chave: Paracetamol, Hepatotoxicidade, Indutores Enzimáticos, Stress oxidativo

ABSTRACT

The paracetamol is currently one of the most used analgesics – antipyretic agents. However, both the easy access to this medicament and the population's unawareness of its toxic effects have contributed to a rise in the number of intoxications caused by this drug. The administration of high doses of acetaminophen can cause hepatotoxicity. In contrast, in therapeutic doses, and has excellent and antipyretic analgesic paracetamol protects neurons exposed to oxidative stress. It is very important to the search for necessary guidance to the pharmaceutical about the paracetamol.

Keywords: Acetaminophen, Hepatotoxicity, Enzymatic Induction, Oxidative Stress

INTRODUÇÃO

Paracetamol

O paracetamol (figura 1) é um analgésico-antitérmico derivado do p-aminofenol que possui ação antipirética e analgésica e baixa ação anti-inflamatória (He *et al.*, 2011). É um medicamento de venda livre, comercializado na forma de cápsulas, drágeas ou comprimidos e também na forma de gotas, xarope, efervescentes e pastilhas (Sebben *et al.*, 2010). Esse fácil acesso ao paracetamol e o desconhecimento da população sobre seus efeitos nocivos ao organismo têm aumentado significativamente o número de intoxicações por esse fármaco (Sebben *et al.*, 2010).

Atualmente é o analgésico-antipirético mais utilizado, principalmente em pediatria (Sebben *et al.*, 2010). É também o fármaco de escolha em pacientes grávidas e em condições de afecções virais. Esta escolha em pacientes grávidas é devido ele possuir poucos eventos adversos

como erupções cutâneas, urticaria, angioedema, anafilaxia e irritação gástrica (Franco & Franco, 2003).

A dose terapêutica convencional varia de 325 a 1000 mg em adultos, não ultrapassando 4000 mg ao dia. Já em crianças, pode-se administrar uma dose de 10 mg/kg, não utilizando mais que 5 doses em 24 horas (Goodman *et al.*, 2010).

O completo entendimento do mecanismo de ação do paracetamol ainda não é conhecido, mesmo com o seu uso há anos para alívio da dor e febre (Shinoda *et al.*, 2007). Sabe-se que o paracetamol atua preferencialmente no sistema nervoso central inibindo a ciclo-oxigenase 3 (COX 3), considerada uma variante da COX 1, inibindo a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas. A COX 3 é o alvo dos antitérmicos. Também não está eliminada a ação do paracetamol sobre as outras isoformas de COX (Anderson, 2008).

* Contato: Juliana Lopes, Associação Brasileira de Farmacêuticos, ABF, Rua das Andradas, 96/10º andar-Centro - CEP 20051-001 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil, E-mail: juliana_lopes@yahoo.com.br

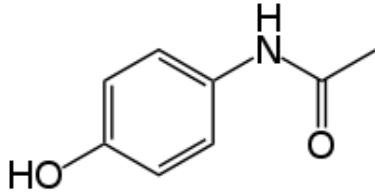


Figura 1. Estrutura do paracetamol (fonte: Shinoda *et al.*, 2007)

O paracetamol é bem absorvido no trato gastrointestinal, alcançando o pico plasmático após 40 a 60 minutos quando administrado em forma sólida, e, em torno de 30 minutos quando em preparações líquidas. A 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. Apresenta capacidade de atravessar a barreira placentária e hemato-encefálica (Sebben *et al.*, 2010). E sua eliminação é renal (Marcolin *et al.*, 2004).

N-acetil-p-benzoquinonaimina: o Metabólito Hepatotóxico

A principal via de metabolização (figura 2) do paracetamol é a hepática, na qual ocorre por meio de três mecanismos metabólicos: conjugação com ácido glicurônico (glicuronização), sulfatação e oxidação. A via oxidativa produz um metabólito altamente tóxico, que em condições terapêuticas, se une o glutatión, formando conjugados de cisteína e ácido mercaptúrico. Enquanto a glicuronização e a sulfatação produzem metabólitos atóxicos (Sebben *et al.*, 2010).

Em doses acima de 4 g/dia, após a saturação das vias metabólicas principais, o paracetamol sofre oxidação, gerando o metabólito tóxico n-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI) (He *et al.*, 2011). Doses terapêuticas de paracetamol (325 à 1000 mg) resultam em quantidades pequenas de NAPQI na qual são conjugadas com o glutatión (Junior, 2011).

A oxidação do paracetamol através da ativação do sistema citocromo P450(CYP) incrementa a produção de NAPQI, e o acúmulo de N APQI acaba levando a um processo irreversível de lesão hepatocelular (Junior, 2011).

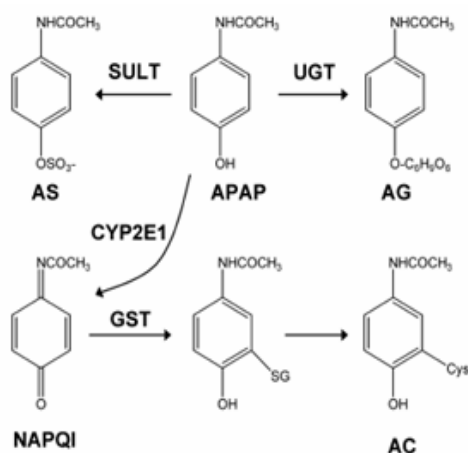


Figura 2. Metabolismo do Paracetamol (fonte: Shinoda *et al.*, 2007) APAP – Acetaminofem; AS - Sulfato de Acetaminofem; AG - Glicuronídeo de Acetaminofem;

NAPQI - N-acetil-p-benzoquinonaimina; AC - Acetaminofem-cisteína metabólito; SULT – Sulfotransferase; UGT - UDP-glicuronídeo transferase; GST - Glutation S transferase

Hepatotoxicidade

O paracetamol é considerado hepatotóxico e pode promover uma lesão hepatocelular através de três mecanismos, ocorrendo de maneira independente ou em associação. A forma mais comum de hepatotoxicidade é a “overdose” (ingestão de doses superiores a 10 g em adultos e até 150 mg/ kg em crianças). O outro mecanismo é a situação de excessiva ativação do sistema citocromo P450 (CYP), resultante do uso de determinados medicamentos indutores enzimáticos e álcool crônico, e o terceiro é através da depleção dos níveis de glutatión do hepatócito por ingestão alcoólica, “overdose” e desnutrição (Junior, 2011).

A principal causa de insuficiência hepática é a intoxicação por paracetamol. Geralmente valores acima de 10 g/dia podem causar insuficiência hepática aguda, no entanto, para doentes com alcoolismo crônico ou com ingestão de fármacos que induzam o citocromo P 450, como os anticonvulsivantes, valores de 3-4 g/dia são suficientes para causar uma lesão hepática (Alberto *et al.*, 2009). Em doses elevadas (acima de 4g/dia), podem já promover uma hepatotoxicidade (Gaziano & Gibson, 2008).

O quadro clínico de intoxicação por paracetamol apresenta geralmente três períodos bem definidos. Nas primeiras 24 horas o paciente se apresenta assintomático ou com leve mal-estar, vômitos, náuseas, palidez e epigastralgia. Entre 24 e 72 horas o paciente pode seguir assintomático ou apresentar sintomatologia leve, semelhante ao primeiro período e/ou com dor no hipocôndrio direito. A alteração 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 ocasionar também distúrbios cardiovasculares, neurológicos, gastrointestinais e endócrinos (Sebben *et al.*, 2010).

Para diagnosticar a intoxicação e/ou exposição por paracetamol podem ser feitos diversos exames complementares, como a dosagem sérica do paracetamol, na qual a obtenção da amostra deve ser efetuada 4 horas após a administração; transaminases, onde níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) se elevam após a administração de paracetamol, atingindo níveis maiores que 10.000 UI/L; bilirrubina; albumina, onde os níveis de concentração da pré-albumina caem e permanecem baixos durante a falência hepática; glicemia; amilase e coagulograma (Sebben *et al.*, 2010; He *et al.*, 2011).

E, quando se tem uma lesão hepática e os níveis séricos de paracetamol podem ser baixos ou indetectáveis, existe uma necessidade de um diagnóstico utilizando a expressão de genes derivados das células sanguíneas (Bushel *et al.*, 2007). Existe também um biomarcador específico, acetaminofem-cisteína (APAP-CYS), quando se tem uma

intoxicação por paracetamol, onde são encontrados concentrações elevadas de acetaminofem-cisteína. Já em doses terapêuticas são detectáveis concentrações mais baixas desse biomarcador (Heard *et al.*, 2011).

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

Além da ingestão de fármacos que potencializam a hepatotoxicidade do paracetamol, existem outros fatores que influenciam, como a álcool, tabagismo, genética, idade, estado nutricional e hepatopatias. A ingestão alcoólica crônica aumenta a atividade da CYP2E1 e depleta os níveis de glutathione, enquanto o tabaco contém produtos indutores do CYP1A2. E em relação à idade, crianças com idade inferior a 5 anos são menos susceptíveis à hepatotoxicidade pelo paracetamol em decorrência da menor produção de NAPQI e em adultos ocorre um aumento da metabolização por CYP (Junior, 2011).

O tratamento inicial para uma sobredose de paracetamol é a mesma utilizada para as overdoses comuns, ou seja, lavagem gástrica. A lavagem gástrica diminui a absorção de paracetamol, devendo ser realizada até 2 horas após a ingestão. Já o uso do carvão ativado também está recomendado, pois ele reduz a quantidade absorvida de paracetamol pelo trato gastro-intestinal e tem uma vantagem sobre a lavagem gástrica de não permitir a aspiração pulmonar (Spiller, *et al.*, 2006).

A acetilcisteína (também chamada de N-acetil cisteína ou NAC) é um antídoto altamente eficaz e seguro onde reduz a toxicidade do paracetamol ao fornecer grupos sulfidrílicos que neutralizam o metabólito tóxico NAPQI, que assim não pode provocar danos nos hepatócitos. A NAC é bastante eficaz quando administrada até 8 horas após a intoxicação por paracetamol. Caso níveis séricos de paracetamol não sejam mais tóxicos (30mg/dL), suspende-se a administração com NAC (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). A administração oral é de difícil execução em grandes intoxicações, devido o aparecimento de sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia. Já a administração endovenosa tem um maior risco de reações adversas, como reações alérgicas com broncoespasmos, erupção cutânea e hipotensão (Jones, 1998).

Paracetamol X Stress Oxidativo

O stress oxidativo mostra ser um componente fundamental para desencadear doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e doença de Parkinson. O stress oxidativo provoca a liberação de citocinas inflamatórias e quimiocinas dos neurônios (Tripathy & Grammas, 2009).

O paracetamol em baixas doses protege os neurônios do hipocampo e também os neurônios dopaminérgicos de danos oxidativos. Este fármaco reduz a liberação de prote-

ínas inflamatórias do cérebro causados pelo stress oxidativo (Tripathy & Grammas, 2009).

DISCUSSÃO

Embora o paracetamol seja um medicamento com potencial hepatotóxico quando administrado em doses superiores a 4 g/dia, o medicamento é considerado seguro para utilização em doses terapêuticas. A hepatotoxicidade fica aumentada por consumo de álcool, idade, tabagismo, estado nutricional e interações medicamentosas com outros fármacos lesivos ao fígado e/ou indutores enzimáticos, mas, mesmo na presença desses fatores, é rara com doses terapêuticas.

Em doses indicadas, o paracetamol não causa irritação gástrica, não interfere na função plaquetária e não causa nefropatia. E, além disso, é indicado no tratamento dos sintomas da dengue.

É inegável a eficácia do paracetamol como analgésico e antitérmico. E, além disso, o paracetamol em doses recomendadas inibe a inflamação neuronal e protege os neurônios dopaminérgicos expostos ao stress oxidativo. Têm sido documentados os efeitos benéficos do paracetamol em doenças neuro degenerativas como Mal de Alzheimer e Parkinson.

CONCLUSÃO

O paracetamol é considerado seguro, quando utilizados em posologias e doses adequadas. Mas seu baixo preço e essa facilidade de aquisição tem provocado o aparecimento de alguns casos de sobredose. Em contraste, a ingestão de altas doses de paracetamol (acima de 4g/dia) resulta em uma hepatotoxicidade.

Mesmo sendo um medicamento isento de prescrição, a busca de informações com o farmacêutico e/ou profissionais da área de saúde para a aquisição deste medicamento é muito importante. O farmacêutico é o profissional capacitado a fornecer 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. *Paediatr. Anaesth.* 18(10): 915-921, 2008.
- Bushel P.R., *et al.* Blood gene expression signatures predict exposure levels. *PNAS.* Vol.104(46):18211-18216, 2007.
- 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.

Heard K.J., Green J.L., James L.P., Judge B.S., Zolot, I., Rhyee S., Dart R.C. Acetaminophen-cysteine adducts during therapeutic dosing and following overdose. *BMC gastroenterology*. 11(20), 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.

Marcolin M.A., Cantarelli M.G., Junior M.G. Interações farmacológicas entre indicações clínicas e psiquiátricas. *Rev.Psiq. Clin.* 31(2): 70-81,2004.

Sebben 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.

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.

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.

Tripathy D., Grammas P. Acetaminophen inhibits neuronal inflammation and protects neurons from oxidative stress. *Journal of neuroinflammation*. 6(10): 1-9, 2009.