



Faculdade de Pindamonhangaba



Camila Cristina de Oliveira dos Santos

Monice de Oliveira Moraes

HEPATOTOXICIDADE POR PARACETAMOL

**Pindamonhangaba – SP
2014**



Faculdade de Pindamonhangaba



Camila Cristina de Oliveira dos Santos

Monice de Oliveira Moraes

HEPATOTOXICIDADE POR PARACETAMOL

Monografia apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Diploma de Bacharel pelo Curso de Farmácia da Faculdade de Pindamonhangaba
Orientador:

Prof^a Msc Heleneide Cristina Campos Brum

**Pindamonhangaba – SP
2014**

Santos, Camila Cristina de Oliveira; Moraes, Monice de Oliveira

Hepatotoxicidade por paracetamol / Camila Cristina de Oliveira dos Santos; Monice de Oliveira Moraes / Pindamonhangaba-SP : FAPI Faculdade de Pindamonhangaba, 2014. 24f. : il.

Monografia (Graduação de Farmácia) FAPI – SP.

Orientador : Prof^a Msc Heleneide Cristina Campos Brum

1 Hepatotoxicidade. 2 Fígado. 3 Paracetamol. 4 AINEs.

I Hepatotoxicidade por paracetamol II Camila Cristina de Oliveira dos Santos; Monice de Oliveira Moraes.



Faculdade de Pindamonhangaba



**CAMILA CRISTINA DE OLIVEIRA DOS SANTOS
MONICE DE OLIVEIRA MORAES**

HEPATOTOXICIDADE POR PARACETAMOL

Monografia apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Diploma de Bacharel pelo Curso de Farmácia da Faculdade de Pindamonhangaba.

Data: _____

Resultado: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. _____ Faculdade de Pindamonhangaba

Assinatura _____

Prof. _____ Faculdade de Pindamonhangaba

Assinatura _____

Prof. _____

Assinatura _____

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus pelo dom da vida e por nos proporcionar esta oportunidade única. Agradecemos pela força e fé concedida a nós para enfrentarmos as diversas situações durante a vida acadêmica.

Agradecemos também aos nossos amigos e familiares que de forma direta ou indireta nos apoiaram nos dando força e apoio.

Agradecemos à professora e nossa orientadora Helineide Cristina Campos Brum por sua dedicação e esforço como professora, transmitindo o seu conhecimento durante estes anos e nos orientando.

E todos os professores que nestes 4 anos souberam repassar com sabedoria todo o conhecimento nos dando base para nossa vida profissional.

Muito obrigada a todos!

RESUMO

Acetaminofeno, também conhecido como paracetamol, é um dos analgésicos mais utilizados atualmente, por ser bastante seguro e não interagir com a maioria dos medicamentos e pelo fato de ser de venda livre, portanto “sem a necessidade da prescrição médica”. O acetaminofeno está frequentemente relacionado com problemas de intoxicação. Este fármaco é metabolizado no fígado, por três vias. Uma delas origina um metabólito que tem variável grau de toxicidade para vários órgãos, atingindo principalmente o fígado, o que pode causar insuficiência hepática (IH), além de danos ao sistema de coagulação e nefrotoxicidade. Baseando nestas informações foi realizado um estudo exploratório nas principais bases de dados visando avaliar os efeitos tóxicos do uso irracional do Paracetamol no meio farmacológico bem como manifestações clínicas quando o mesmo é administrado de forma imprópria.

Palavras-Chave: Paracetamol. Hepatotoxicidade. Fígado.

ABSTRACT

Acetaminophen also known as paracetamol, it is one of the most used analgesics nowadays, because it is very safe and does not interact with the most drugs and because it is free sale, therefore "without a doctor's prescription". The acetaminophen is often associated with intoxication problems. This drug is metabolized in the liver by three pathways, one of them originates a metabolic, which has variable degree of toxicity to many organs, affect mainly the liver, which can cause liver failure besides damage to the nephrotoxicity coagulation system. Based in this information was realized an exploratory study in the mainly data base tending assess the effect of the irrational use of paracetamol in the pharmacological environment well as clinical manifestations, when it is administered improperly.

Keywords: Paracetamol. Hepatotoxicity. Liver.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 MÉTODO	9
3 REVISÃO DE LITERATURA	10
3.1 Fígado	10
3.2 O metabolismo hepático	11
3.3 AINEs	12
3.4 Paracetamol	13
3.5 Mecanismo de hepatotoxicidade medicamentosa	14
3.5.1 HEPATOTOXICIDADE POR PARACETAMOL	14
3.5.2 N-ACETIL-P-BENZOQUINONAMINA: O METABÓLITO HEPATOTÓXICO	16
3.5.3 FATORES QUE INFLUENCIAM A HEPATOTOXICIDADE POR PARACETAMOL	17
4 DISCUSSÃO	19
5 CONCLUSÃO	21
REFERÊNCIAS	22

1 INTRODUÇÃO

O fígado é um dos órgãos que tem várias funções no organismo, sendo duas delas a metabolização e excreção de substâncias como, por exemplo, a de medicamentos. Tendo um importante papel na homeostasia as células hepáticas contribuem com aumento do fluxo sanguíneo após uma lesão no órgão, o que levará a um quadro de cirrose. Cirrose é um dos graves danos do hepáticos que pré dispõem à intoxicação por medicamentos, dentre estes destaca-se o paracetamol.¹

O paracetamol, bastante utilizado em países como Estados Unidos e Brasil, é um fármaco pertencente à classe dos AINEs (Anti-inflamatorios não esteroidais) sendo usado como analgésico e antipirético. Este fármaco apresenta uma baixa atividade anti-inflamatória e com eficácia clínica comprovada no alívio temporário de dores leves a moderadas como, dor de cabeça, dor de dente, dores musculares, dor nas costas, dores leves de artrite, cólicas menstruais e redução da febre, sendo eficaz em bebês, crianças e adultos.²

AINEs são classe de medicamentos que estão bastante envolvidos nas ocorrências de intoxicações perfazendo 13% do total, onde destaca-se: dipirona, paracetamol, diclofenaco, nimesulida, salicilatos, antiespasmódicos e outros analgésicos e anti-inflamatorios. O fácil acesso aos anti-inflamatorios tem propiciado um aumento no número de casos de intoxicações, sendo o paracetamol um dos mais graves.³

Mesmo sendo largamente utilizado por não apresentar efeitos adversos relevantes o paracetamol ainda não tem seu mecanismo de ação bem definido,⁴ mas sabe-se que o mesmo 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.⁵

A intoxicação por doses elevadas pode ocasionar distúrbios cardiovasculares, neurológicos, gastrointestinais e endócrinos. Para um diagnóstico de intoxicação por paracetamol são realizados diversos exames complementares.⁶

O tratamento inicial para superdosagem é lavagem gástrica e uso do carvão ativado. O antídoto mais utilizado é acetilcisteína, que deve ser utilizado até 8 horas após a intoxicação.⁷

A partir deste contexto o presente estudo teve como objetivo fazer uma revisão de literatura argumentando os danos causados pelo uso excessivo do paracetamol, mostrando seus mecanismos de hepatotoxicidade e demais complicações e também seu tratamento ideal.

2 MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão, onde os dados foram coletados da literatura sobre intoxicações por paracetamol.

Do material bibliográfico levantado foram usados periódicos, teses, monografias realizadas e/ou publicadas nos periódicos indexados nas bases de dados Scielo, Pudmed, Lilacs, Science Direct e Google Acadêmico. As palavras chave utilizadas foram: Paracetamol, Hepatotoxicidade e Fígado.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Fígado

O fígado é um dos órgãos mais importantes e o maior do corpo humano com 2% do peso corporal total ou 1,5Kg na pessoa adulta, possui 50.000 a 100.000 lóbulos individuais. Esses lóbulos são construídos em torno de uma veia central que drena para as veias hepáticas e, daí, para a veia cava. Eles são compostos por diversas placas celulares que se irradiam a partir da veia central. Entre as células adjacentes se situam as canalículos biliares que descem para os ductos biliares, nos septos fibrosos que reparam os lóbulos hepáticos adjacentes.¹

Os septos possuem pequenas vênulas portais que recebem o sangue, a partir dessas vênulas o sangue flui para os sinusoides hepáticos. Desse modo as células hepáticas estão expostas ao fluxo venoso. As células endoteliais típicas e as grandes células de Kupffer revestem os sinusoides venosos. As células de Kupffer são macrófagos capazes de fagocitar bactérias e outras substâncias estranhas sendo extremamente eficientes na limpeza do sangue.¹ A figura 1 demonstra a fisiologia do fígado.

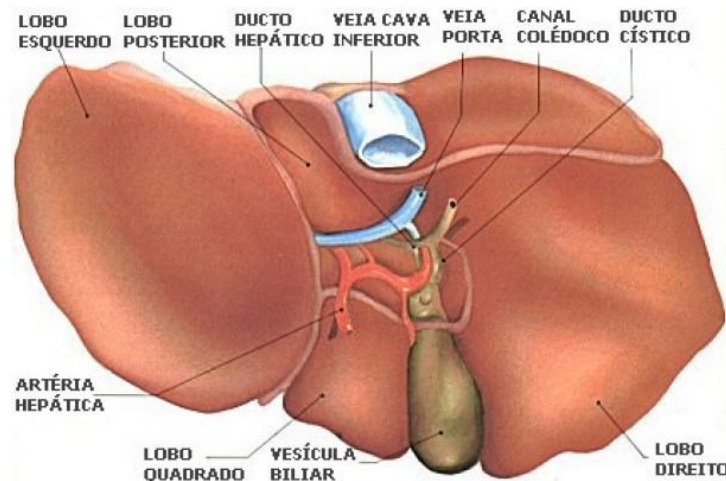


Figura 1 Fisiologia do Fígado Fonte: [http:// www.dsconto.com/galeriafisiologia-do-figado](http://www.dsconto.com/galeriafisiologia-do-figado)

O fígado apresenta elevado fluxo sanguíneo e baixa resistência vascular, onde 1,350 mililitros de sangue fluem a cada minuto, da veia porta para os sinusóides hepáticos e sinusóides das artérias hepáticas.¹

A função digestiva principal do fígado é a secreção de bile, sendo essencial para degradação e excreção de hormônios e drogas, armazenamento de substâncias, regulação do metabolismo de carboidratos e lipídios. O fígado também é um componente importante do

sistema imune. A célula hepática e o músculo esquelético constituem os principais locais de armazenamento de glicogênio e possui grande importância na produção de fatores pró-coagulação e inibidores da coagulação para manter a hemostasia.⁸

O fígado é o segundo órgão mais importante no armazenamento de ferro e armazenamento de vitaminas como A, D e B₁₂, também é responsável pelo metabolismo de proteínas sendo importante na fase de desaminação de aminoácidos, formação de uréia e proteínas plasmáticas.¹

No fígado são recebidos nutrientes e xenobióticos que serão absorvidos, armazenados e liberados no sangue além da produção e armazenamento da bile. Os xenobióticos são biotransformados no fígado pelo citocromo P450.⁹

Pela sua elevada importância na manutenção da homeostasia uma lesão hepática pode levar a sérios problemas como, por exemplo, a cirrose onde ocorre um aumento na resistência ao fluxo sanguíneo e as células parenquimatosas são destruídas e o tecido substituído por um tecido fibroso que se contrai em torno destes vasos sanguíneos impedindo a circulação no local. Apesar da perda de tecido, o fígado tem uma grande capacidade de regeneração.¹

3.2 O metabolismo hepático

O metabolismo hepático é muito alto, processando e sintetizando várias substâncias e transportando-as para outras áreas do corpo, metabolizando principalmente medicamentos. Os medicamentos são especificamente metabolizados no retículo endoplasmático do fígado onde possui várias enzimas microsômicas responsáveis pelo metabolismo do mesmo. Esse metabolismo ocorre por duas fases, a I fase é de oxidação reduzindo o medicamento que são polares em suas estruturas químicas e a fase II envolve ligação de uma molécula adicional ao medicamento para criar um produto mais hidrossolúvel. A fase II também inclui os processos de glicuronidação, sulfatação, conjugação com a glutatona, acetilação e a metilação. As enzimas pertencentes a fase I e fase II podem ser inibidas por algum xenobiótico ou medicamento, a inibição leva ao aumento da concentração do substrato, e/ou a indução leva a diminuição do medicamento.¹⁰

Um dos principais motivos da intoxicação é a diminuição significativa da glutatona, que ocorre por acúmulo de produtos oxidativos normais ou por substâncias químicas tóxicas. O ciclo do redox da glutatona reduzida é essencial para proteção, pois diminui o dano celular do estresse oxidativo.⁹

3.3 AINEs

Os anti-inflamatórios não esteroidais estão entre os agentes terapêuticos amplamente utilizados no mundo inteiro. São frequentemente prescritos para aliviar queixas músculo esqueléticas. Existem dois tipos de enzima ciclooxigenase: a COX-1 e COX-2.¹¹

Sendo a COX-1 a enzima constitutiva expressa em muitos tecidos, desempenha papel de manutenção no corpo. A COX-1 está ligada à produção de prostaglandinas o que resulta em diversos efeitos fisiológicos, como proteção gástrica, agregação plaquetária, homeostase vascular e manutenção do fluxo sanguíneo renal.¹¹

A COX 2 esta presente nos locais de inflamação e é denominada de enzima indutiva. Ela é expressa primariamente por células envolvidas no processo inflamatório. É que encontrado em outros tecidos e órgãos, como rins, cérebro, ovário, útero, cartilagem, ossos e endotélio vascular e é induzida pelas citocinas interleucinas (IL-1, IL-2 e fator de necrose tumoral [TNF]) e outros mediadores nos sítios de inflamação. É expressa no sistema nervoso central, e tem papel na mediação central da dor e da febre.¹²

Existe uma variante do gene da COX-1, descrito como COX-3. Sendo esta expressa em altos níveis no sistema nervoso central e pode ser encontrada também no coração e na aorta. A COX-3 enzima é inibida por drogas analgésicas e antipiréticas, como paracetamol. A inibição desta COX pode ser por um mecanismo primário central pelo qual essas drogas diminuem a dor e possivelmente a febre.¹³

Os AINEs abrangem uma variedade de agentes que pertencem a diferentes classes químicas. Podem ser classificados quanto a sua capacidade de inibição das enzimas ciclooxigenases 1 e 2 em: **Fortes inibidores da COX-1:** Ácido acetilsalicílico, dipirona, fenilbutazona, oxifenilbutazona, piroxicam, diflunisal, diclofenaco, indometacina, etodolaco, sulindaco, tolmetin, ácido mefenâmico, meclofenamato, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, cetoprofeno, fenoprofeno, ketrolac; **Fracos inibidores da COX-1:** Paracetamol, salsalate, meloxicam, nimesulida; **Inibidores seletivos da COX-2:** Rofecoxibe, celecoxibe, etoricoxibe, valdecoxibe, lumiracoxibe, parecoxibe.¹²

Os inibidores da COX-2 se dividem em primeira geração: Rofecoxibe e celecoxibe e os de segunda geração: etoricoxibe, valdecoxibe, lumiracoxibe e parecoxibe. Os de segunda geração são mais seguros dos que o de primeira geração quando se fala de hepatotoxicidade.¹²

Atualmente todos os AINEs disponíveis no mercado apresentam efeitos indesejáveis significativos. No geral estes efeitos estão relacionados a ação primária dos fármacos, ou seja, inibição da araquidonato ciclooxigenase, sendo assim, a inibição das prostaglandinas e

tromboxanos. A ação anti-inflamatória dos AINEs deve-se à inibição da COX-2, já efeitos indesejáveis decorrem pela inibição da COX-1 e suas ações farmacológicas na maioria do AINEs não têm diferenças significativas, exceto o paracetamol que tem pouca ou nenhuma ação anti-inflamatória. Verifica-se alta incidência de efeitos colaterais no trato gastrintestinal, fígado, rim, baço, sangue e medula óssea.¹³ A figura 2 ilustra o mecanismo de ação do AINEs

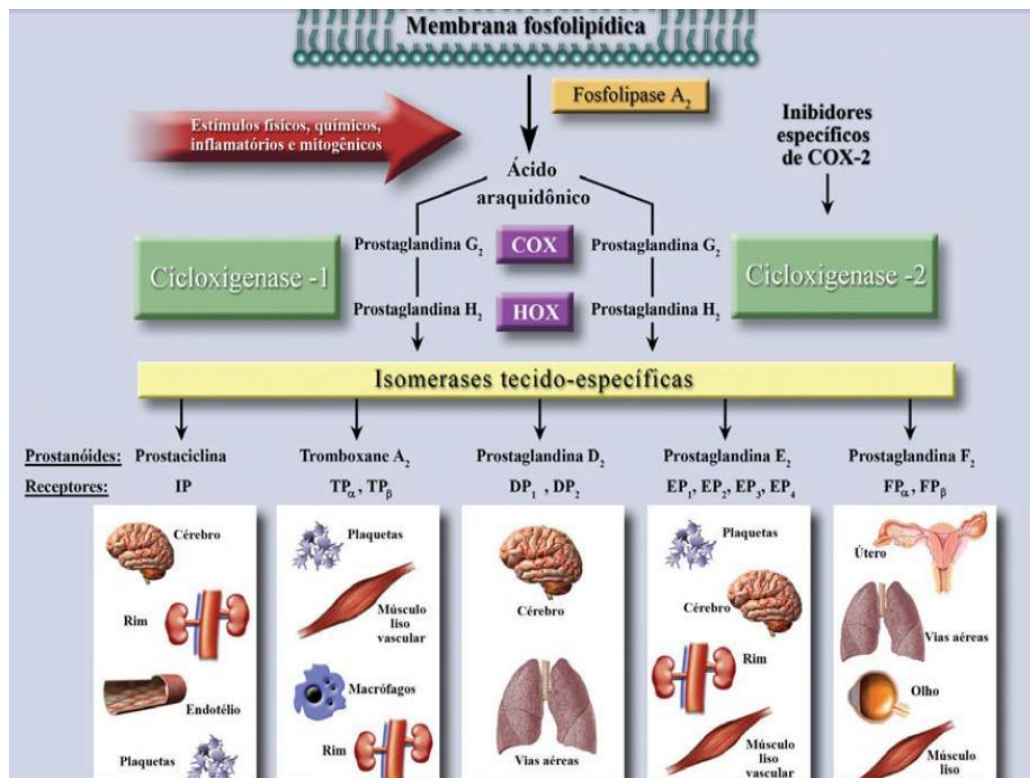


Figura 2: Metabolismo do ácido araquidônico (Adaptado de FITZGERALD; PATRONO, 2001 por ARAÚJO et al, 2005)

3.4 Paracetamol

O paracetamol também, conhecido como acetaminofeno, é o um analgésico-antipirético, sendo uma das opções de escolha por pacientes que sofrem de alergias frente ao uso de ácido acetilsalicílico ou com antecedentes de úlcera péptica. A eficácia do paracetamol se equivale eficácia do ácido acetilsalicílico, porém sem efeito anti-inflamatório. Sua ação é decorrente a inibição da síntese das prostaglandinas.¹⁴

É um fármaco pertencente à classe dos AINEs usado principalmente como analgésico e antipirético, apresenta uma baixa atividade anti-inflamatória.¹¹ A figura 3 nos mostra a fórmula estrutural do paracetamol.

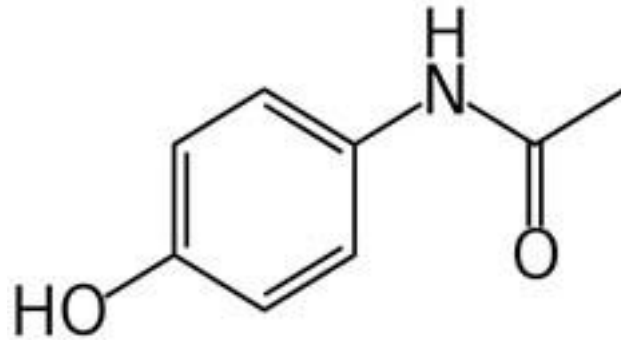


Figura3: Fórmula estrutural do Paracetamol . [Fonte:htt://www.brasilecola.com.br/paracetamol](http://www.brasilecola.com.br/paracetamol)

O seu uso em países como Estados Unidos, Reino Unido, Nova Zelândia e Austrália é muito grande e com isso o número de intoxicações frente este medicamento é bem alto. Nos países europeus o acetaminofeno é utilizado intencionalmente para tentativa de suicídio, enquanto no Brasil o mesmo é usado apenas como analgésico e antipirético.¹⁵

3.5 Mecanismo de hepatotoxicidade medicamentosa

DILI (Drug Induced Liver Disease) ou lesão hepática induzida por droga são frequentes nos centros de referências para doenças hepáticas. Sendo que contribui com valor significativo para a morbimortalidade por doença do fígado, como na retirada de medicamentos do mercado. Em alguns casos é preciso que a hepatotoxicidade seja observada em vários indivíduos do grupo teste, para que um único caso seja detectado, sendo que as vezes isso só é percebido após a comercialização. O número de casos por hepatotoxicidade por paracetamol nos Estados Unidos é relevante, sendo responsável por 50% de falência aguda do fígado. No Banco de Transplantes de Órgãos norte americano, pelo menos 15% foram relacionados a drogas. No caso do paracetamol há um metabólito secundário que é responsável pela toxicidade.¹⁶

3.5.1 HEPATOTOXICIDADE POR PARACETAMOL

O paracetamol por via oral é pronta e quase completamente absorvido no trato gastrointestinal, atingindo níveis plasmáticos máximos em cerca de 50 a 60 minutos. Recomenda-se que oriente o paciente a usar em doses terapêuticas de 60mg/kg/dia, é descrito que a intoxicação se da por dose supraterapêutica. Não se liga significativamente a proteínas

sélicas nas doses terapêuticas, o volume aparente de distribuição é de cerca de 1 L/kg. Tem meia vida de 1 a 2,5 horas; a ação dura 3 a 4 horas, sofre biotransformação no fígado; onde pequena proporção é biotransformada a derivados hidroxilados e desacetilados, o metabólito hidroxilado é tido como o responsável pela hepatotoxicidade. É eliminado por via renal, principalmente na forma de conjugados glicuronídeos e sulfatos.¹⁴

A intoxicação pelo paracetamol apresenta-se em 3 estágios que são bem definidos. Nas primeiras 24 horas da intoxicação o paciente apresenta-se sem sintomas ou apenas com leve mal-estar. As 24-72 horas o paciente ainda segue assintomático ou com sintomas leve parecidos com os do primeiro estágio, pode ocorrer também dor no hipocôndrio direito. No período de 72 horas a cinco dias é onde ocorrem sintomas bem característicos da hepatotoxicidade, que poderá levar a falência hepática aguda. A intoxicação também pode causar distúrbios cardiovasculares, neurológicos, gastrointestinais e endócrinos quando causadas em doses muito elevadas.⁷

O diagnóstico desta intoxicação pode ser feitos por vários exames entre eles: dosagem sérica do paracetamol, no qual a amostra deve ser observada 4 horas após administração; coagulograma, determinação das transaminases, onde se avalia os níveis séricos de alanina aminotransferase (ATL) e aspartato aminotransferase (AST) que se elevam após administração do paracetamol; albumina, onde os níveis de pré-albumina caem e permanecem assim; e ainda bilirrubina, glicemia e amilase que se elevam.⁷

Quando em dose indetectável submete-se o paciente a exames utilizando genes derivados das células sanguíneas. Existe um biomarcador específico acetaminofen-cisteína (APAP-CYS), que em quadros de intoxicação apresenta-se em concentrações elevadas.¹⁶ Na figura 4 observa-se os níveis de paracetamol no plasma.

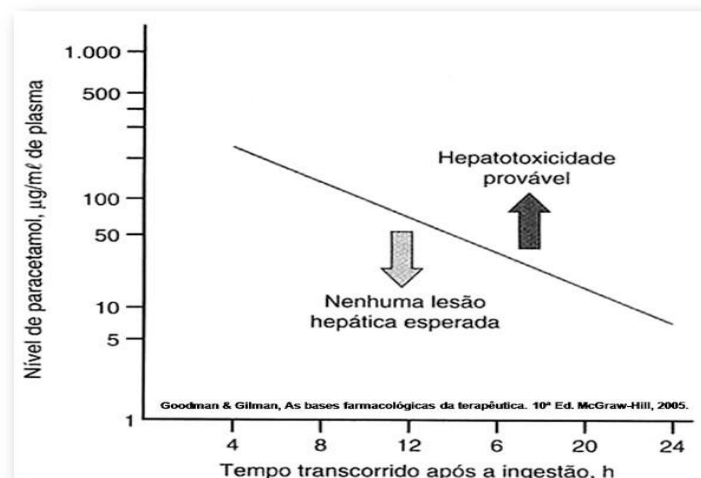


Figura 4: Nível da concentração do paracetamol no plasma (Adaptado de GOODMAN; GILMAN, 2005, 10ª Ed.)

3.5.2 N-ACETIL-P-BENZOQUINONAMINA: O METABÓLITO HEPATOTÓXICO

O fígado é o principal órgão onde se dá a via de metabolização do paracetamol, que ocorre por três mecanismos, sendo eles: conjugação com ácido glicurônico, sulfatação e oxidação. A via oxidativa produz um metabólito altamente tóxico, que se liga ao glutathione, formando um conjugado de cisteína e ácido mercaptúrico. As vias da glicuronização e sulfatação produzem metabólitos atóxicos.⁶

Em doses maiores de 4g/dia, depois da saturação dessas vias, o paracetamol sofre um processo de oxidação e com isso libera um metabólito tóxico, o n-acetil-p-benzoquinonamina.(NAPQI).¹⁷

Quando em doses terapêuticas o paracetamol produz pequenas quantidades de NAPQI sendo conjugados com glutathione. Com oxidação o paracetamol ativa o sistema citocromo P450(CYP), que aumenta a produção de NAPQI e com esse aumento causa um processo irreversível de lesão hepática.¹⁸

Localizado no retículo endoplasmático o CYP450, utiliza o NADPH nas suas reações catalíticas, sendo uma das principais vias metabólicas envolvidas na geração de espécies reativas do oxigênio (EROs). Acredita-se que o cofator NADPH esteja envolvido no mecanismo de produção das EROs e experimentos mostram que NADPH pode levar ao aumento da peroxidação lipídica microsomal em ratos e é também encontrado no processo de biotransformação do paracetamol.¹⁹

Para intoxicação por paracetamol o tratamento é o mesmo utilizado em overdoses comuns, ou seja, lavagem gástrica. A lavagem gástrica ajuda a diminuir a absorção do paracetamol, sendo feito até 2 horas após a intoxicação.

Recomenda-se também o uso de carvão ativado junto com a lavagem gástrica para diminuir absorção do paracetamol pelo trato gastrointestinal. Tornando assim a diminuição a aspiração pulmonar.²⁰

O antídoto para intoxicação pelo paracetamol é a N-acetilcisteína (NAC), sendo segura e eficaz. Ela irá reduzir a toxicidade pelo paracetamol através do fornecimento de grupos sulfidrilicos que irão neutralizar o metabólito tóxico NAPQI.²¹ A figura 5 esquematiza o mecanismo da lesão hepática causada pelo paracetamol.

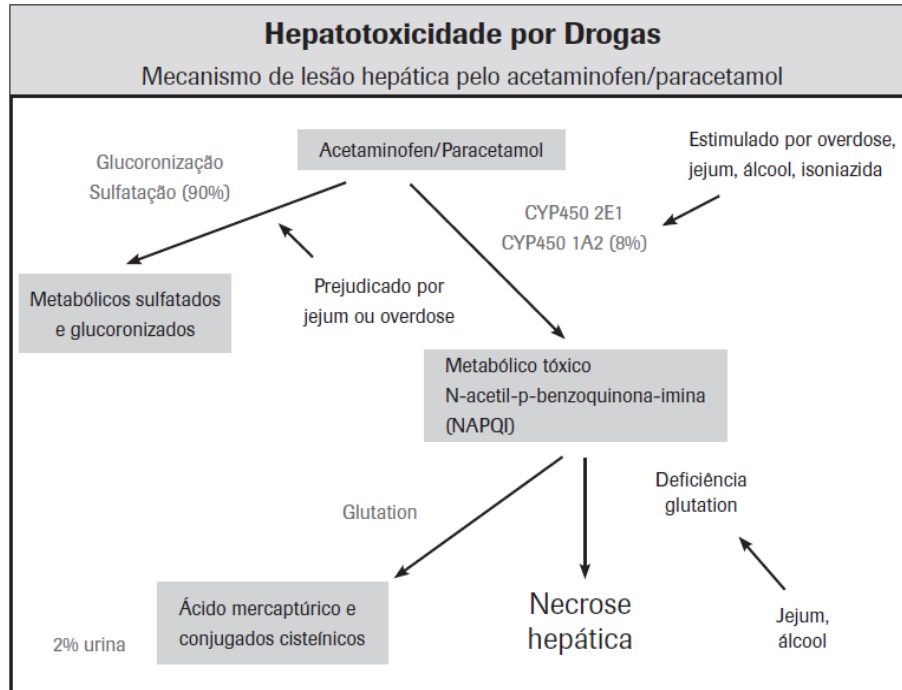


Figura 5: Metabolismo do paracetamol e risco de toxicidade (adaptado por Paraná, Raymundo)

3.5.3 FATORES QUE INFLUENCIAM A HEPATOTOXICIDADE POR PARACETAMOL

Vários são os fatores que levam a toxicidade hepática dentre eles destacam-se:

Idade: Crianças menores de 5 anos são menos susceptíveis a hepatotoxicidade por paracetamol, pois apresentam uma baixa de NAPQI resultando em uma maior metabolização por sulfatação e glucuronização. Em adultos ocorre um aumento da metabolização por CYP a hepatotoxicidade ocorre em doses proporcionalmente menores.²²

Genética: polimorfismos que ocorrem nas isoenzimas do CYP contribuem para redução do metabolismo, ausência de metabolismo ou metabolização excessiva de determinado composto.²²

Álcool: Ingestão alcoólica crônica incrementa a atividade do CYP2E1 e depleta os níveis de glutatona. Nesta circunstância hepatotoxicidade pelo paracetamol pode ocorrer em menores doses, quando o paciente suspende o consumo de álcool dias anteriores do uso do acetaminofen são mais susceptíveis, mas sendo ainda dose dependente. A intoxicação alcoólica aguda em paciente não etilista crônico, não predispõe a hepatotoxicidade pelo

paracetamol ocorrendo competição do álcool com o paracetamol para a metabolização e menor produção de NAPQI, com provável efeito protetor.²²

Medicamentos: Os fármacos que estimulam a atividade do CYP podem elevar os níveis de NAPQI favorecendo assim hepatotoxicidade pelo paracetamol. Alguns exemplos são: Isoniazida, halotano. Fenitoína, fenobarbital, zidovudina e sulfa-trimetoprim reduzem glicuronização do paracetamol. Os pacientes que fazem o uso da wafarin deve ser monitorados durante seu tratamento pelo seu índice terapêutico estreito, o seu efeito é controlado calculando o RNI (Razão Normalizada Internacional), quando razão esta associada ao paracetamol os níveis de RNI são aumentados levando a complicação mais grave que é o sangramento. Foram identificadas algumas drogas protetoras como os inibidores da enzima conversora do angiotensinogênio (IECA) e os antagonistas do receptor da angiotensina para os adultos jovens, os fibratos e os anti-inflamatórios não-esteroides para o sexo feminino e, para ambos os sexos, as estatinas. Por isso deve sempre fazer uma interrogação quanto uso dos medicamentos que o paciente utiliza, antes da administração de paracetamol.²²

Estado nutricional: Potencial hepatotoxicidade ocorre em situações de jejum prolongado, desnutrição, anorexia e AIDS avançada. Com jejum ocorre a diminuição de glutathione e induz o CYP2E1, aumentando a toxicidade do paracetamol, particularmente em pacientes etilistas crônicos. Jejum promove redução dos níveis de glicogênio no hepatócito, reduzindo a glicuronização do paracetamol.²²

Tabagismo: tabaco contém produtos indutores do CYP1A2 e aumenta o metabolismo oxidativo.²²

Hepatopatas: A administração de dose de até 4g/dia em pacientes hepatopatas não evidenciou toxicidade em relação ao grupo controle em estudo de Gelette et al., 2007. Mas uma análise foi feita e registrou 42.781 casos de overdose por paracetamol no período de 1998-2005, demonstrando que a taxa de lesão hepática aguda foi de 7,2%, sendo que a maior parte eram pacientes com HVC (Hepatite C por vírus).

Hepatopatia alcoólica, hepatopatia não alcoólica e desnutrição também conferiram risco aumentado, de 5, 8 e 4 vezes, respectivamente.²²

4 DISCUSSÃO

De acordo Eliezer o Paracetamol causa necrose aguda no fígado detectada desde 1966, por isso o estudo do metabolismo e a formação de intermediários não só deste fármaco, mas como de outros se torna extremamente importante.²³

Segundo Paulo Lisboa Bittencourt não existem dados epidemiológicos disponíveis sobre todo o espectro de manifestações das lesões hepáticas induzidas por drogas. Vários problemas hepáticos distintos podem ser desencadeados pelo uso de drogas e xenobióticos, sendo hepatite aguda, hepatite crônica, hepatite fulminante, doenças hepáticas colestáticas, doença hepática gordurosa não alcoólica, distúrbios vasculares do fígado e tumores hepáticos. Mais de 1.200 substâncias farmacêuticas possuem capacidade de provocar problemas hepáticos com uma natureza idiossincrásica.²⁴

Por ação do citocromo P450 o acetaminofeno produz a iminoquinona cujo mecanismo foi muito discutido. Foi sugerida uma transformação de um derivado N-hidroxilado que seria produzido por desidratação, verificou-se que a hipótese não era verdadeira que para a formação envolve a transferência de dois elétrons. Outro metabolito produzido pelo metabolismo do paracetamol é o catecol pela transferência de elétrons.²³

De acordo com a Organização mundial da saúde (OMS) mais de três milhões de casos já foram notificados. No entanto, dois terços dos casos relatados não foram empregados qualquer critério validado de relação causal entre fármaco imputado e reação hepatotóxica adversa.²⁴

Em grupo de pacientes etilistas crônicos que tiveram hepatotoxicidade associada ao paracetamol, verificou-se que naqueles que ingeriam mais de 60g de álcool/dia, 60% ingeriram menos de 6g/dia e 40% menos de 4g/dia. Recente estudo demonstrou que 10% dos pacientes com insuficiência hepática aguda grave (IHAG) decorrente de hepatotoxicidade pelo paracetamol em etilistas crônicos ocorreram em doses inferiores a 4g/dia. Pacientes etilistas crônicos frequentemente apresentam desnutrição que favorece a redução dos níveis de glutathione. Por outro lado, pode haver redução da atividade do CYP 2E1 após período de abstinência. Inexistem estudos prospectivos acerca da hepatotoxicidade do paracetamol em etilistas.¹⁹

De acordo com a OMS as principais medicações descritas nas LHID sintomáticas são: paracetamol (17%), antiretrovirais com a mesma porcentagem. Também em estudos foi demonstrado que o paracetamol em doses recomendadas pode inibir a inflamação neuronal e protege os neurônios dopaminérgicos expostos ao stresse oxidativo.²⁴

A hepatotoxicidade também fica aumentada pelo consumo de álcool, tabagismo, idade, interação de outros medicamentos e estado nutricional.²⁴

Segundo Jones o tratamento precoce é de extrema importância. O N-acetilcisteína (NAC) é um antídoto seguro e eficaz para tratamento da intoxicação pelo paracetamol. É também recomendado tratamento com a NAC, mesmo antes da comprovação pelos resultados laboratoriais. O NAC é um fármaco capaz de repor os estoques da Glutathione (GSH).²⁵

Para que o tratamento seja precoce é necessária preocupação com a identificação desta intoxicação tais autores Milesi-Hallé e Abdel-Rahman, relatam que os exames realizados momento da admissão hospitalar mostraram elevação das transaminases e discreta elevação na creatinina. Esta alteração ocorre nos casos de doses tóxicas do Paracetamol, demonstrando assim, certa lesão dos hepatócitos decorrente da ação deletéria do metabólito tóxico (NAPQI) originado pela via CYP 450-2EA, embora, tais elevações ainda não demonstrassem um toxicidade efetiva, a qual foi confirmada posteriormente aliando a esse quadro, outros exames e o estado clínico da paciente, visto que a sua dose embora potencialmente tóxica, poderia não levar a um caso grave de intoxicação.²⁶

5 CONCLUSÃO

O paracetamol constitui grande causa de dano hepático nos Centros de Informação Toxicológica de países como Estados Unidos e Reino Unido, pelo seu fácil acesso e a variação de formas farmacêuticas em que é encontrado. No Brasil, também pela grande facilidade em adquiri-lo, vem seguindo o mesmo caminho que estes países aumentando o número das intoxicações por esse fármaco.

Os exames complementares são essenciais para a avaliação clínica do paciente intoxicado e podem fornecer informações importantes para o diagnóstico e evolução da intoxicação além de guiar a investigação para uma análise toxicológica específica.

Portanto, sugerimos que todos os casos de intoxicação por paracetamol sejam registrados para que possa contribuir com estudos que venham desenvolver métodos para se evitar e tratar a intoxicação, diminuindo assim o número de casos.

E também o Ceatox (Centro de atendimento toxicológico) poderia contribuir orientando os pacientes intoxicados fazendo seguinte protocolo: identificar a dose ingerida e o tempo de ingestão, para que se observe a necessidade da ingestão do antídoto e os sinais e sintomas apresentados.

REFERÊNCIAS

- 1 Guyton AC, Hall JE. Trad. Charles Alfred Esberard. et al. Tratado de Fisiologia Médica. 10^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2002.
- 2 Araujo ACM, Bittencourt MA, Brito AS. Paracetamol, uma visão farmacológica e toxicológica. V Seminário de Pesquisas e TCC da FUG, 2013.pag.2.
- 3 Abdalla DSP, Faine LA. Fundamentos da Toxicologia. SEIZI, O. 2^aed. São Paulo. Atheneu.
- 4 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.
- 5 Anderson B.J. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. Paediatr. Anaesth. 18(10): 915-921, 2008.
- 6 Sebben VC, Lugoch R W, Cristina Simões Schlinker C R, Arbo MD, Vianna RL. Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica de paracetamol. 2010.145 p.
- 7 Lopes J, Matheus ME. Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem). 2012.p 412-413.
- 8 Bachmann KA, Lervis JD, Fullir MA, Bonfiglio MF. Interações Medicamentosas. 2^a Ed. Manoli.
- 9 Carvalho WL, Maioli MA, Mendes LCN. Mecanismos da intoxicação do fígado de rato causada pelo gossipol. 2013. p340.
- 10 Schinoni MI. Fisiologia Hepática. 2006. p 5-9
- 11 Korolkovas A; França FFAC. Dicionário Terapêutico Guanabara. ed. Rio de Janeiro-RJ: Guanabara Koogan.
- 12 Simkin S, Hawton K, Kapur N, Gunnell D. What can be done to reduce mortality from paracetamol overdoses ? A patient interview study. Q Journal Medicine, 2012;105 p. 41-51.
- 13 Rang HP, Dale MM, Ritter JM, PK. Moore. Farmacologia. ed. Rio de Janeiro-RJ: Elsevier. 2003. 277-9.
- 14 Carvalho AW, Carvalho RDS, Santos FR. Analgésicos Inibidores Específicos da Ciclooxigenase-2: Avanços Terapêuticos. 2004; 448-464.
- 15 Chahade W.H.; Giorgi R.D.N.; Szajubok JCM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. 2008.168p
- 16 Paraná R. Mecanismos de hepatotoxicidade medicamentosa: o exemplo do acetaminofen/paracetamol. 2011; 10-11.

- 17 Bushel PR. etl al. Blood gene expression signatures predict exposure levels. *PNAs*. 2007; 104:18211-16.
- 18 He YY., Zhang BX., Jia FL. Protective effects of 2,4- dihydroxybenzophenone against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *World Journal of Gastroenterology*. 2011;17(21): 2663-66.
- 19 Letelier ME, López-Valladares M, Peredo-Silva L, Rojassepúlveda D, Aracena P. Microsomal oxidative damage promoted by acetaminophen metabolism. *Toxicology in Vitro*. 2011;25:1310–3.
- 20 Bushel PR. etl al. Blood gene expression signatures predict exposure levels. *PNAs*. 2007; 104:18211-6.
- 21 Giustarini D, Milzani A, Dalle-Donne I, Tsikas D, Rossi R. NAcetylcysteine ethyl ester (NACET): A novel lipophilic cell-permeable cysteine derivative with an unusual pharmacokinetic feature and remarkable antioxidant potential. *Biochemical Pharmacology*, v. 84. n. 11, p. 1522–1533, 2012.
- 22 Junior E.V.M. Situações que favorecem ou reduzem a hepatotoxicidade pelo acetaminofem. *Rev. Suplem. hepatotoxicidade*. : 06-47, 2011.
- 23 Manssour AC, Barreiro E. *Química Medicinal as Bases Moleculares da Ação dos Fármacos*. Porto Alegre. Artmed. 2002. p 46-47
- 24- Bittencourt PL. Epidemiologia da hepatotoxicidade por drogas. 2011;14-15
- 25 Jones, AL. Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *Journal of Toxicology*. 1998;36:277-285.
- 26 Milesi-Hallé, A, Abdel-Rahman SM, Brown A, Mccullough SS, Letzig L, Hinson, JA, James LP. Indocyanine green clearance varies as a function of N acetylcysteine treatment in a murine model of acetaminophen toxicity. *Chemico-Biological Interactions*. 2011;189:222–9.