

HEPATOTOXICIDADE CAUSADA PELO USO EXCESSIVO DO PARACETAMOL

Camila Nunes Oliveira¹
Bruno Andrade Costa²

RESUMO

O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno, é um medicamento de venda livre amplamente utilizado em todo o mundo, com excelente ação analgésica, antipirética e baixíssima atividade anti-inflamatória. O baixo custo aliado à facilidade de aquisição desse medicamento no Brasil tem sido um dos principais fatores em relação à automedicação e, conseqüentemente, causador de hepatotoxicidade. Diante desse cenário, o objetivo deste estudo é analisar as evidências científicas sobre a hepatotoxicidade do uso indiscriminado do paracetamol em humanos e também da N-acetil-cisteína utilizada no tratamento atual como antídoto para o paracetamol. Para a obtenção dos dados apresentados, utilizou-se um processo metodológico do tipo revisão bibliográfica narrativa, com buscas realizadas entre os meses de março e novembro de 2021. Foram utilizados artigos científicos, dissertações de mestrado e teses de doutorado para a formulação dos resultados e respostas a respeito da problematização. As pesquisas foram realizadas nas principais bases de dados gratuitas disponíveis, *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*, *National Library of Medicine (NLM)* e *Google Scholar*. Como resultado, foi possível verificar que quando não é respeitado o limite máximo de 4 gramas de paracetamol por dia para adultos com peso aproximado de 70 kg, ocorre uma sobrecarga do metabolismo hepático, com produção excessiva de N-acetil-p-benzoquinona imina, um metabólito reativo do paracetamol que diminui a glutathiona hepática, um antioxidante que protege os hepatócitos de possíveis danos, que podem causar necrose no fígado. Além da amplamente conhecida e utilizada N-acetil-cisteína, alguns fitoterápicos têm sido testados em animais de laboratório, cujos resultados são promissores para o tratamento em humanos.

Palavras-chave: Acetaminofeno; Fígado; Antídoto; Intoxicação; N-Acetilcisteína.

¹ OLIVEIRA, Camila Nunes: Acadêmica do Curso de Bacharelado em Farmácia da AJES - Faculdade Noroeste do Mato Grosso. E-mail: camila.nunes.acad@ajes.edu.br

² COSTA, Bruno Andrade: Coordenador de Curso e Professor Doutor do Curso de Bacharelado em Farmácia da AJES - Faculdade Noroeste do Mato Grosso. Orientador. E-mail: coord.farmacia.jna@ajes.edu.br

ABSTRACT

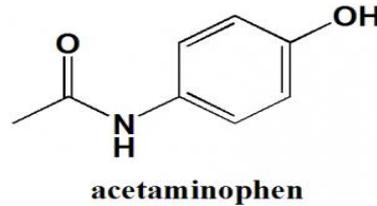
Paracetamol also known as acetaminophen, is an over-the-counter drug widely used all over the world, with excellent analgesic, antipyretic action and very low anti-inflammatory activity. The low cost along with the ease of purchasing this drug in Brazil has been one of the main factors in relation to self-medication and consequently causing hepatotoxicity. Given this scenario, the aim of this study is to analyze the scientific evidence on the hepatotoxicity of the indiscriminate use of paracetamol in humans and also the *N-acetyl-cysteine* used in current treatment as an antidote to paracetamol. To obtain the data presented, a methodological process of the narrative bibliographic review type was used, with searches carried out between the months of March and November 2021. Scientific articles, master's dissertations and doctoral theses were used to formulate the results and answers about of the problematization. Searches were conducted in the main free databases available, National Center for Biotechnology Information (NCBI), National Library of Medicine (NLM) and Google Scholar. As a result, it was possible to verify that when the maximum limit of 4 grams of paracetamol per day for adults weighing approximately 70 kg is not respected, there is an overload of the hepatic metabolism, with excessive production of N-acetyl-p-benzoquinone imine, a reactive metabolite of paracetamol which decreases hepatic glutathione, an antioxidant that protects hepatocytes from possible damage, which may cause liver necrosis. In addition to the widely known and used N-acetyl-cysteine, some phytotherapeutics have been tested in laboratory animals in which the results are very promising for treatment in humans.

Keywords: Acetaminophen; Liver; Antidote; Intoxication; N-Acetylcysteine.

INTRODUÇÃO

O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno conforme a estrutura química da Figura 1, é um fármaco de venda livre no Brasil com excelente ação analgésica, antipirética e muito baixa atividade anti-inflamatória. No país, o fármaco apresenta-se na forma farmacêutica sólida: comprimidos, drágeas, cápsulas, pós e pastilhas, ou pode apresentar-se também na forma farmacêutica líquida: injetável (intravenoso), gotas, soluções e xaropes, em todas as formas farmacêuticas, podem estar “sozinho” ou em associação com outros princípios ativos para a mesma ou diferentes finalidades. Por ser um medicamento amplamente conhecido, é bastante consumido pela população em geral (crianças, adultos e idosos) e isso tem se tornado elevado o seu índice de intoxicação (GLINKA et al., 2018).

Figura 1. Estrutura Química do Paracetamol. Nome IUPAC: N-(4- hidroxifenil) acetamida

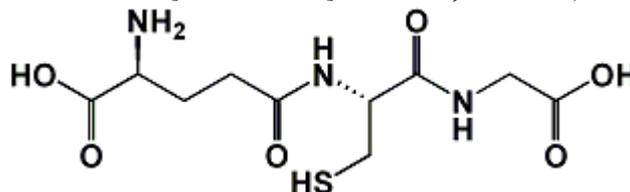


Fonte: IUPAC, 2021.

O baixo custo e a facilidade de compra desse medicamento, tem sido um dos principais fatores em relação a automedicação e conseqüentemente a sua hepatotoxicidade. No entanto, a automedicação tem sido um grande problema de saúde pública, tanto no Brasil como em outros países do mundo. Diante desse cenário, juntamente com o *marketing* que as mídias sociais acarretam, acabam por facilitar ainda mais o seu consumo indiscriminado, além de que as lentidões do atendimento no serviço público de saúde fazem com que a automedicação seja ainda muito mais frequente, principalmente entre mulheres (GLINKA; RIBEIRO, 2018).

Existem inúmeras combinações de outros ativos com o paracetamol a fim de potencializar o seu efeito, devido a isso, estima-se que principalmente a população idosa use o medicamento juntamente com outras associações para síndromes como dor crônica que é mais prevalente nessa população. Quando não respeitado o limite máximo de 4 gramas diárias, há a sobrecarga do metabolismo hepático, havendo produção excessiva de N-acetil-p-benzoquinona-imina, metabólito reativo que diminui a glutatona hepática conforme a estrutura química da Figura 2, antioxidante que protege os hepatócitos de possíveis danos, podendo ocasionar necrose hepática (PEREIRA, 2018).

Figura 2. Estrutura química da Glutaciona. Nome IUPAC: ácido (2S)-amino-4-[[[(1R) 1-[(carboximetil) carbamoil]-2-sulfaniletíl] carbamoil] butanóico)

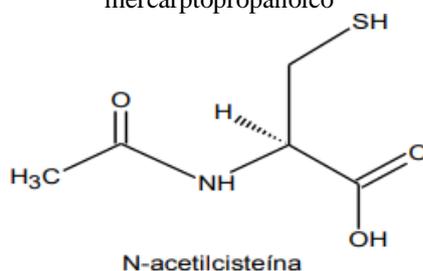


Fonte: IUPAC, 2021.

A falência hepática é principalmente observada na intoxicação medicamentosa pelo paracetamol, enquanto a curto e a longo prazo, a sua utilização está associada à elevação das transaminases hepáticas que são marcadores indicativos específicos de lesão dos hepatócitos (GLINKA; RIBEIRO, 2018). Existem os antídotos, carvão ativado e lavagem gástrica, porém

o mais eficaz é com a administração da *N*-acetil-cisteína (NAC) conforme a estrutura química da Figura 3 que em síntese, a NAC repõe os estoques de glutatona hepática, aumentando a conjugação desta substância ao N-acetil-p-benzo-quinona imina (NAPQI) e sua consequente desintoxicação. Vale ressaltar que sua administração deve ser estabelecida em qualquer paciente com possibilidades de desenvolvimento de lesão hepática (DE FARIAS et al., 2021).

Figura 3. **Estrutura química do *N*-acetil-cisteína**. Nome IUPAC: (R)-2-acetamido-3-ácido-mercaptopropanóico



Fonte: IUPAC, 2021.

Em caso de uma super dosagem, seja ela acidental ou não, o tratamento vai depender do tempo da ingestão da droga conforme mostra o Quadro 1.

Quadro 1: **Período da ingestão da droga e tratamento**

Período da ingestão	Tratamento
0,5 a 1,0 hora	Lavagem gástrica e/ou administração de carvão ativado
1,0 a 8,0 horas	<i>N</i> -acetil-cisteína (Fluimucil®)

Fonte: Adaptado de ANNMACHER, 2012.

A *N*-acetil-cisteína que já é amplamente conhecido o seu mecanismo de ação, tem sido o antídoto principal utilizado para tentar reverter o caso em que doses elevadas tenham sido utilizadas durante um período entre 1,0 a 8,0 horas (GLINKA; RIBEIRO, 2018).

“Segundo dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), 28% dos casos de intoxicação que ocorreram no Brasil em 2013 foram por medicamentos, nas quais 0,4% (46 pessoas) foram a óbito dos 11.985 casos notificados” (DOS REIS; BRAGA; PAVANELLI, 2017).

Já que o paracetamol é vendido livremente no Brasil, diante de todo desse cenário, é imprescindível que o profissional farmacêutico seja capacitado para promover a Assistência Farmacêutica (AF), a todos os pacientes.

No entanto, a AF tem por principal objetivo principal a prevenção, detecção e resolução dos Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM), promover o uso racional dos medicamentos, a fim de melhorar a saúde e a qualidade de vida dos usuários, bem como o conjunto de ações e de serviços que visem a assegurar a assistência terapêutica integral e a promoção, proteção e a recuperação da saúde nos estabelecimentos públicos e privados que desempenhem atividades farmacêuticas (FERNANDES et al., 2020).

Diante das evidências apresentadas, este estudo consiste em avaliar os efeitos hepatotóxicos do uso indiscriminado do paracetamol, mas também informar sobre a forma correta de uso, recomendando-se que, não ultrapasse a dose terapêutica já estabelecidas para que haja uso seguro e racional, além de, uma melhor efetividade e adesão terapêutica.

METODOLOGIA

Para obtenção dos dados apresentados no presente trabalho, foi utilizado o processo metodológico do tipo revisão bibliográfica narrativa, com buscas realizadas entre os meses de março a novembro de 2021. Artigos científicos, dissertações e teses foram utilizados para formular os resultados e respostas acerca da problematização apresentada neste trabalho. As pesquisas foram realizadas nas principais bases de dados gratuitas disponíveis, *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), *National Library of Medicine* (NLM) e Google Acadêmico. Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos foram publicações nos idiomas inglês e português nos últimos 5 anos, com buscas na hepatotoxicidade causada pelo paracetamol. Foram excluídas publicações duplicadas, apenas resumos e que não atendiam ao objetivo proposto. Utilizou-se para a pesquisa o booleano ‘AND’ e em inglês: ‘*Acetaminophen toxicity liver and pharmaceutics*’ na base de dados PUBMED.

Para os levantamentos dos dados, questiona-se: Qual a importância do farmacêutico para fazer uma farmacoterapia eficiente em casos de hepatotoxicidade causada pelo paracetamol? Como a população pode prevenir a automedicação do paracetamol a fim de não causar hepatotoxicidade?

Após realizar a leitura do título, quando pertinente, foi realizada a leitura do resumo e considerações finais de forma minuciosa. Os trabalhos que atenderam os seguintes requisitos, foram selecionados e posteriormente incluídos.

RESULTADOS

Na busca realizada foram encontrados 34 títulos, após uma análise geral, foram excluídos os duplicados, em outros idiomas que não fossem o inglês e português e os que apresentava apenas resumo, restando assim 21 trabalhos. Ao final, após uma leitura minuciosa de todos os 21 trabalhos, foram selecionados apenas 13 que atendiam aos critérios propostos para serem utilizados.

Este estudo consistiu em avaliar os efeitos hepatotóxicos do uso indiscriminado do paracetamol e informar sobre a forma correta de uso. Mesmo o paracetamol sendo um medicamento de livre acesso, recomenda-se que não ocorra a automedicação para evitar uma possível superdose. Para que haja o uso seguro e racional, o medicamento deve ser indicado por um profissional habilitado e capacitado a fim de uma melhor efetividade terapêutica.

A terapia clínica atual para toxicidade hepática induzida por paracetamol é a administração de *N-acetil-cisteína* (NAC), sua administração é feita via oral, com o nome comercial de Fluimucil[®], um composto sulfidrilado aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que atua respondendo os estoques de glutatona celular (GSH) no fígado (SUBRAMANYA et al., 2018).

Já, os fitoterápicos conforme apresentados no Quadro 2, tem sido oferecido como uma alternativa a *N-acetil-cisteína*, pois atenuam a morte celular necrótica protegendo contra a toxicidade hepática induzida por paracetamol, além de, mostrar o melhoramento dos antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos endógenos para inibir a peroxidação lipídica e a ativação e liberação de citocinas pró-inflamatórias concomitantes com a prevenção da depleção de GSH do fígado (SUBRAMANYA et al., 2018). No entanto, como há poucas alternativas para tratar a hepatotoxicidade é relevante ressaltar princípios ativos de plantas medicinais com elevado índice terapêutico cientificamente comprovado em estudo com camundongos para a intoxicação por paracetamol.

Quadro 2: Fitoterápicos alternativos ao tratamento com *N-acetil-cisteína* testados em animais de laboratório

Princípio Ativo	Plantas (nomes populares)	Efeito hepatoprotetor
Ajoene	Alho	Inibe de forma dependente da dose a depleção do conteúdo de tiol e GSH do fígado e restaura as enzimas hepáticas em camundongos modelo de hepatotoxicidade induzida por paracetamol.

Diosmina	Soja, uva, frutas cítricas: laranja, limão, abacaxi	A diosmina foi encontrada para atenuar a toxicidade hepática induzida por paracetamol ao inibir a depleção de GSH do fígado e melhorar as enzimas que ativam a glutationa- s- transferases, permitindo a captura dos metabólitos reativos do paracetamol.
Alpha Hederin	Almecega	A α -Hederin atenua a hepatotoxicidade em camundongos induzida por vários tóxicos hepáticos, incluindo o paracetamol, ao suprimir de forma dependente da dose as enzimas CYP450, CYPB5, CYP1A, CYP2A e CYP3A, bem como a atividade NADPH citocromo- C- redutase em microsomas hepáticos.
Bixin	Urucun	Apresenta potentes propriedades antioxidantes e antiinflamatórias e proteção contra danos ao DNA e peroxidação lipídica no fígado. Mostra que a formulação de nanopartículas de lipídios sólidos de bixina exibe liberação sustentada seguindo a cinética de difusão de primeira ordem e tipo não Fickiano de mecanismo de liberação. Os estudos <i>in vivo</i> revelaram a propriedade hepatoprotetora seguida pela localização de nanopartículas de bixin em tecidos hepáticos.
Antocianinas	Batata doce da polpa roxa	Restaura as enzimas hepáticas, melhora as enzimas antioxidantes, inibi a peroxidação lipídica e diminui a depleção de GSH do fígado.
Apigenina	Salsa, laranja, toranja, aipo, cebola, tomilho, erva-cidreira, camomila e brotos de trigo	Possuiu propriedades organoprotetoras e também encontrado efeito hepatoprotetor em modelos de camundongos de toxicidade induzida por paracetamol, salvando tecidos do fígado, restaurando antioxidantes, enzimas hepáticas e conteúdo de GSH junto com a inibição da peroxidação lipídica.
Hesperidina	Laranja, tangerina, toranja e outras frutas cítricas	Apresenta propriedade hepatoprotetora em muitos modelos experimentais, incluindo hepatotoxicidade induzida por paracetamol. Foi descoberto que ele restaura os níveis de enzimas antioxidantes e níveis séricos de enzimas hepáticas e previne a morte apoptótica e citocinas inflamatórias.

Magnolol	Magnólia	Demonstra a atividade hepatoprotetora do magnolol na hepatotoxicidade induzida por paracetamol, melhorando antioxidantes, enzimas hepáticas e melhorando a peroxidação lipídica junto com a recuperação dos tecidos hepáticos.
----------	----------	--

Fonte: Adaptado de SUBRAMANYA et al., 2018.

DISCUSSÃO

O Paracetamol é o agente analgésico e antipirético mais popular do mundo (ISHITSUKA, et al., 2020). O medicamento também é indicado para todas as faixas etárias (crianças, adultos e idosos) devido as diferentes formas farmacêuticas (oral e injetável), sua boa tolerância de acordo com a posologia e utilizado por um curto período (SUBRAMANYA et al., 2018).

É um composto ativo de outras combinações, incluindo analgésicos e medicamentos para gripe e resfriado, além de xaropes para tosse. Os pacientes comumente desconhecem ou talvez desconsideram a toxicidade do paracetamol, assim negligenciando em reconhecer quando estão inadvertidamente tomando mais de um produto contendo o princípio ativo (MITCHELL et al., 2020).

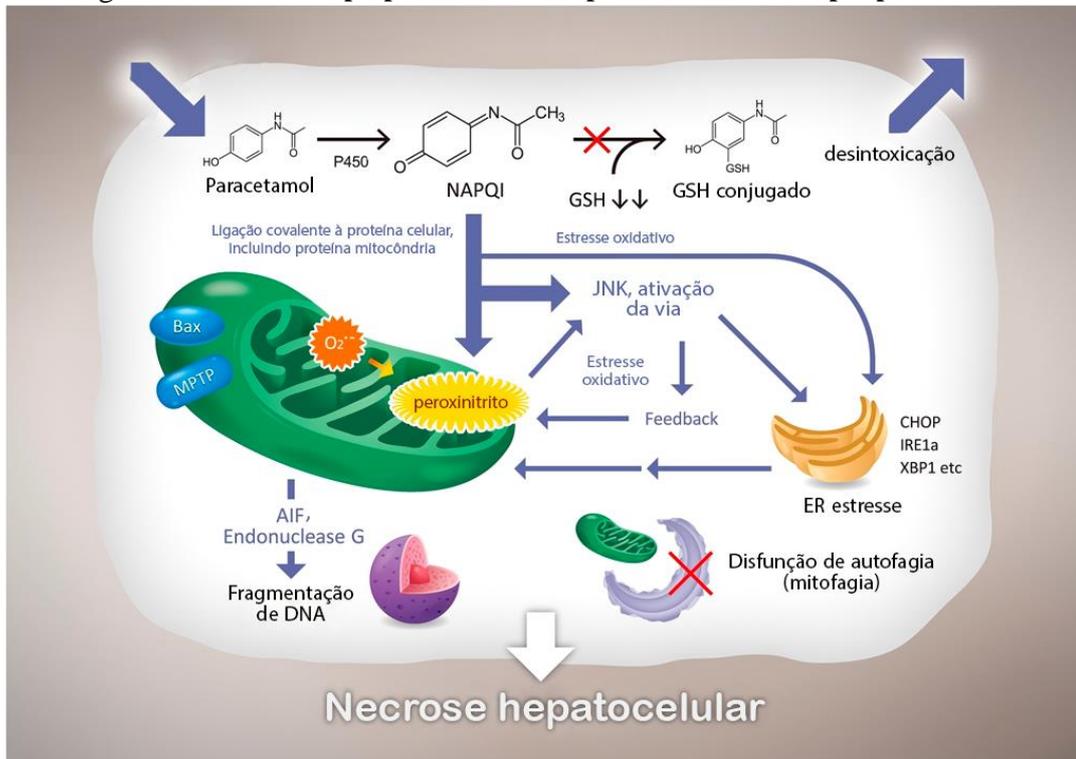
A concentração plasmática após a administração oral varia entre 40 e 60 minutos, sendo 30 minutos em formas líquidas. O metabolismo é hepático e a excreção renal. A analgesia acontece por meio da elevação do limiar da dor e a antipirese da ação no centro hipotalâmico que regula a temperatura (VALVERDE et al., 2019).

A hepatotoxicidade é o efeito adverso grave mais conhecido do paracetamol. Em caso da utilização de superdosagem, pode induzir lesão hepática grave em roedores e humanos com alta reprodutibilidade. Curiosamente, alguns estudos mostram que uma das causas mais frequentes de insuficiência hepática aguda nos Estados Unidos da América (EUA) é a superdosagem intencional ou não intencional. O paracetamol, particularmente em casos de superdosagem, apresenta caracteristicamente lesão hepatocelular direta ocasionada por metabólitos tóxicos derivado do paracetamol (ISHITSUKA et al., 2020).

O paracetamol induz hepatotoxicidade (Figura 4) através de mecanismos envolvidos na produção do metabólito reativo N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), depleção de glutathiona (GSH), formação de aduto de proteína NAPQI, geração de espécies reativas de

oxigênio (ROS), ativação sustentada de c-Jun N-terminal cinase (JNK), interrupção do potencial de membrana mitocondrial (MMP) e, finalmente, indução de necrose de hepatócitos (KOENDERINK et al., 2020).

Figura 4. Mecanismos propostos de lesão hepatocelular induzida por paracetamol



Fonte: Adaptado de ISHITSUKA et al., 2020.

A glutathione é um antioxidante intracelular que protege as células contra o estresse oxidativo, neutralizando as lesões. O paracetamol, por sua vez, quando administrado a ponto de “*overdose*”, causa grave hepatotoxicidade por debilitar a glutathione, que consequentemente causa necrose centrilobular da zona 3 onde possui maior concentração de dejetos metabólicos dos hepatócitos (GLINKA; RIBEIRO, 2018).

Quando estudos foram realizados sobre a toxicidade do paracetamol, eles revelaram que a sensibilidade relativa de hepatócitos isolados de camundongos, ratos e hamsters que os hepatócitos humanos são relativamente resistentes à citotoxicidade do paracetamol. A disponibilidade de NAPQI quimicamente definido permitiu que esses estudos estabelecessem que as diferenças na sensibilidade das espécies eram devidas a diferenças na taxa de conversão metabólica do paracetamol em NAPQI (ATHERSUCH, 2018).

O NAPQI excessivo pode esgotar o GSH hepático e ligar-se às proteínas e ao DNA, o que acaba levando a alterações patológicas dos hepatócitos, incluindo estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, necrose celular e apoptose. Até o momento, a *N-acetil-cisteína* é a terapia mais importante para o tratamento de insuficiência hepática aguda induzida pelo excesso de paracetamol, tendo também como tratamento de lavagem gástrica. No entanto, o transplante de fígado costuma ser necessário se os pacientes não forem tratados a tempo. Portanto, é urgente explorar novos candidatos para prevenir e tratar a hepatotoxicidade induzida por intoxicação do paracetamol (TAN et al., 2017).

As reações adversas mais comuns relatadas no tratamento com *N-acetil-cisteína* são: reação anafilactóide, um composto de sintomas que incluem: rubor, vermelhidão, urticária, falta de ar e / ou angioedema o qual podem ser revertidos com tratamento anti-histamínicos e corticosteroides. Porém, estudos científicos mostra que a maioria dos pacientes tolerou o tratamento sem efeitos adversos (TAN et al., 2017).

CONCLUSÃO

As evidências científicas neste trabalho concluíram que o paracetamol é seguro em doses usuais, até 4 gramas diárias, sendo prescritas por profissional habilitado e capacitado, porém tende a ser hepatotóxicos em doses excessivas ocasionando a necrose hepatocelular. Para a reversão do quadro, existem 3 mecanismos para inibir a hepatotoxicidade, porém o tratamento via oral com a *N-acetil-cisteína* é o tratamento mais eficaz conhecido atualmente com tempo de ingestão maiores de 1 hora. O estudo apresentou também tratamentos promissores com plantas medicinais com propriedades hepatoprotetores que obtiveram resultados satisfatórios atenuando a morte celular necrótica, assim protegendo contra a hepatotoxicidade do paracetamol. Entretanto, são necessárias mais pesquisas científicas com as plantas selecionadas no ramo da fitoterapia para resultados mais precisos.

REFERÊNCIAS

ATHERSUCH, T. J. et al. Metabolismo do paracetamol, hepatotoxicidade, biomarcadores e intervenções terapêuticas: uma perspectiva. **Pesquisa de toxicologia**, v. 7, n. 3, pág. 347-357, 2018.

DE FARIAS, M. T. et al. Aspectos moleculares e citotóxicos do paracetamol: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 8, p. e8511-e8511, 2021.

DOS REIS, A. R. M. et al. Hepatotoxicidade pelo uso de paracetamol: uma revisão da literatura. **Revista Iniciare**, v. 2, n. 1, 2017.

FERNANDES, P. C. et. al. **A importância do uso racional de medicamentos nas políticas de atenção farmacêutica e a prevenção da automedicação da população**, v. 13, n. 5, p 80-86, 2020.

GLINKA, C. et. al. O papel do paracetamol na hepatite medicamentosa. **Revista eletrônica biociências, biotecnologia e saúde**, v. 11, n. 21, p. 46-54, 2018.

ISHITSUKA, Y. et al. Toxicological property of acetaminophen: the dark side of a safe antipyretic/analgesic drug?. **Biological and pharmaceutical bulletin**, v. 43, n. 2, p. 195-206, 2020.

IUPAC. International Union of Pure and Applied Chemistry, 2021. Disponível em: <<http://www.iupac.org/home/about.html>>. Acesso em 10 de setembro de 2021.

KOENDERINK, J. B. et al. Human multidrug resistance protein 4 (MRP4) is a cellular efflux transporter for paracetamol glutathione and cysteine conjugates. **Archives of Toxicology**, v. 94, p. 3027-3032, 2020.

MITCHELL, R. A. et al. Public awareness of acetaminophen and risks of drug induced liver injury: Results of a large outpatient clinic survey. **PloS one**, v. 15, n. 3, p. e0229070, 2020.

PEREIRA, M. A. M. **Mecanismo de Hepatotoxicidade do Paracetamol**. 2018. 62f. Mestrado (Medicina) - Faculdade de Medicina Universidade do Porto. Portugal, 2018.

SUBRAMANYA, S. B. et. al. Therapeutic Potential of Plants and Plant Derived Phytochemicals against Acetaminophen-Induced Liver Injury. **International journal of molecular sciences**, 19(12), 3776.

TAN, C. J. et. al. Characterisation and outcomes of adult patients with paracetamol overdose presenting to a tertiary hospital in Singapore. **Singapore medical journal**, v. 58, n. 12, p. 695, 2017.

VALVERDE, D. L. B. et al. **Os riscos as automedicação com ênfase no uso indiscriminado dos analgésicos de venda livre**. Faculdade Unida de Campinas. Brasil, 2019.

WANNMACHER, L. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. Medicamentos de uso corrente no manejo de dor e febre. **Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Brasília: Ministério da Saúde**, p. 73-82, 2012.