

## RISCOS HEPATOTÓXICOS DO PARACETAMOL: REVISÃO DA LITERATURA

PEDRO MÁRLON MARTTER MOURA<sup>1</sup>; MARIA ELVIRA SICA CRUZEIRO<sup>2</sup>; TREICI MARQUES LECCE<sup>2</sup>; ANA DIAS DO AMARAL DOS SANTOS<sup>2</sup>; MARYSABEL PINTO TELIS SILVEIRA<sup>3</sup>;

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – [marlon\\_martter@hotmail.com](mailto:marlon_martter@hotmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas- [vicacruzheiro@yahoo.com.br](mailto:vicacruzheiro@yahoo.com.br)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas- [treicilecce@gmail.com](mailto:treicilecce@gmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas- [anadamaral@hotmail.com](mailto:anadamaral@hotmail.com)

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – [marysabelfarmacologia@yahoo.com.br](mailto:marysabelfarmacologia@yahoo.com.br)

### 1. INTRODUÇÃO

A automedicação é um problema evidenciado no mundo todo. As principais justificativas para a utilização de medicamentos de forma indiscriminada são a necessidade de alívio imediato da dor e a dificuldade do acesso ao sistema de saúde público (CRFSP, 2014).

Entre os fármacos mais utilizados indiscriminadamente e irracionalmente pela população estão os AINES (antiinflamatórios não-esteróides). Alguns AINES como dipirona, paracetamol e o ácido acetilsalicílico (AAS) são Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP), no entanto a maior parte dos AINES deve ser vendida sob apresentação de receita. As principais propriedades dos AINES, em geral, são: antiinflamatória, analgésica, antipirética e antiagregante plaquetária, resultantes da inibição da ciclooxigenase, enzima sintetizadora de prostaglandinas e tromboxanos (GOODMAN, 2012).

O paracetamol (acetaminofeno) faz parte deste grupo de fármacos, sendo seu uso direcionado para analgesia e febre, não possuindo atividade antiinflamatória. A hepatotoxicidade é um grave efeito adverso causado pelo paracetamol que pode levar à morte. Tal fato acontece quando há o consumo de doses elevadas do fármaco, o que faz com que o sistema metabolizador citocromo P450 produza quantidades excessivas de metabólitos *N-acetil-p-benzoquinoneimina*, capazes de esgotar as reservas hepáticas de glutathione, substância com a qual normalmente se liga para tornar-se inofensivo. Isto permite que este metabólito tóxico se una à macromoléculas formando radicais livres, alterando a homeostasia e iniciando a apoptose das células do tecido hepático e do tecido renal, causando necrose desses tecidos e disfunção dos órgãos (MANCIPE; FERNÁNDEZ; FERNÁNDEZ, 2010).

As formas de apresentação de paracetamol são: comprimidos de 500mg e 750mg, solução oral de 200mg e suspensão oral de 32mg e 100mg. Assim sendo, a dose diária máxima varia de 6 (de 750mg cada) a 8 (de 500mg cada) comprimidos, ou seja, o consumo de quantidades superiores a estas doses, já põe em risco a vida de uma pessoa (LOPES; MATHEUS, 2012).

Tendo em vista que todo fármaco, por mais comum que seja o seu uso, deve ser utilizado de modo racional, com orientação de um profissional de saúde, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sobre os efeitos tóxicos do paracetamol visando o esclarecimento quanto aos riscos do uso deste fármaco de forma indiscriminada.

### 2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura em fontes de dados nacionais e internacionais sobre “Hepatotoxicidade causada pelo paracetamol”.

A pesquisa foi realizada nas bases de dados: Bireme (LILACS e MedLine) e PubMed. Os descritores utilizados em ambas bases de dados foram: *“paracetamol” AND “insuficiência hepática grave aguda” AND “agentes antiinflamatórios não esteroides” AND “automedicação”*. Entretanto, na base de dados PubMed, os descritores foram utilizados na língua inglesa: *“paracetamol” AND “acute hepatic failure” AND “agents antiinflammatory non-steroidal” AND “self-medication”*.

Os critérios de inclusão dos artigos foram: grau de relevância do resumo para o objetivo desta pesquisa e ter sido publicado nos últimos 10 anos.

Além dos meios eletrônicos de buscas em bases de dados, a pesquisa também se embasou nas recomendações dos órgãos regulamentares como os Conselhos Regionais e Federal de Farmácia, sendo utilizadas as palavras: “automedicação” “riscos do paracetamol” e “uso racional de medicamentos” no campo de busca do portal online de cada conselho.

### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A busca resultou em 63 artigos em inglês, português e espanhol, que após a submissão aos critérios de inclusão, resultaram em 8.

O paracetamol permanece sendo o fármaco de primeira escolha pela população para alívio da dor e febre, principalmente em crianças devido a sua eficácia, no entanto, a toxicidade deste fármaco é real e comumente relatada na literatura (ROLDÁN; LÓPEZ, 2012). Negativamente, o paracetamol vem sendo referido nas tentativas de suicídio intencionadas pelo uso de medicamentos em adultos (JAMES et al., 2009).

Nos tempos modernos o paracetamol foi o primeiro fármaco a ser disponibilizado como MIP nas farmácias. Na Austrália outros AINES como ibuprofeno, naproxeno e diclofenaco, foram disponibilizados à venda no balcão em 1989, 1990 e 1997, respectivamente, em contrapartida, no Brasil, tais fármacos precisam de prescrição (STOSIC, et al., 2011).

A frequência das intoxicações por paracetamol são causas de internações em unidades de emergência. Nas primeiras 24 a 48 horas da intoxicação os sinais e sintomas são: mal estar geral, náuseas, vômitos e diaforese, sendo que as provas de função hepática se apresentam normais. Nas 72 horas após a intoxicação os sintomas aparecem com maior intensidade, acompanhados de icterícia e alterações do estado de consciência, e as provas de função hepática se encontram elevadas, podendo evoluir para uma falha hepática fulminante (MANCIPE; FERNÁNDEZ; FERNÁNDEZ, 2010).

No Brasil, poucos relatos de hepatite fulminante causada pelo paracetamol foram encontrados, ao total foram relatados 4 casos nos últimos anos, sendo dois deles no Rio Grande do Sul. Essa realidade brasileira se diferencia da realidade europeia, onde o paracetamol é uma das primeiras causas de hepatite fulminante com indicação de transplante (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2011).

O tratamento inicial da intoxicação consiste em estabilizar o paciente e iniciar o manejo de suporte para diminuir a absorção do fármaco e detectar o comprometimento hepático (MANCIPE; FERNÁNDEZ; FERNÁNDEZ, 2010). O manejo específico consiste na lavagem gástrica e na administração de N-acetilcisteína (precursor da glutatona, antídoto do paracetamol), o qual tem como

principal mecanismo de ação restituir os níveis hepáticos de glutathione, o que leva à desintoxicação dos metabólitos tóxicos ou a impedir sua formação (MILLS; LEE, 2008).

A dose máxima diária de paracetamol para adultos, segundo GOODMAN et al. (2012) é de 4 gramas. Todavia há uma recomendação de especialistas para que a dose máxima recomendada diminua para 2,6 gramas no período de 24 horas, devido à seriedade do efeito tóxico, tendo em vista a disponibilidade e o fácil acesso a este fármaco (CRFSP, 2009).

Os relatos de hepatotoxicidade em crianças são muito raros quando o paracetamol é administrado em doses terapêuticas ( $\leq 75$  mg / kg por dia por via oral ou por via intravenosa ou  $\leq 100$  mg / kg por dia por via retal). O estudo populacional de LAVONAS; REYNOLDS; DART (2010) envolvendo um total de 32.414 crianças não relatou nenhum caso de lesão hepática causada pelo paracetamol quando administrado corretamente.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define o uso racional de medicamentos como sendo a situação onde o paciente recebe um medicamento específico para sua síndrome clínica, bem como doses e períodos de tratamento adequados à sua necessidade individual, o que difere da realidade atual do Brasil, onde 35% dos medicamentos adquiridos são através da automedicação (AQUINO, 2008). Neste contexto, as intoxicações medicamentosas representam 27% das intoxicações no país.

Os AINES utilizados com a finalidade analgésica ocupam o primeiro lugar em consumo pela população brasileira (11,15%), seguidos dos diuréticos (6,42%), antibacterianos para uso sistêmico (5,82%), antiinflamatórios (5,08%) e antiácidos (4,10%). Com base nessas evidências, fica claro a importância da atuação para o combate ao estoque domiciliar de medicamentos e ao uso irracional (RIBEIRO; HEINECK, 2010). Acredita-se, conforme RIBEIRO; HEINECK (2010), que o contato frequente com os profissionais da saúde, realidade esta que é subsidiada pela Estratégia da Saúde da Família (ESF), promova educação em saúde na comunidade.

#### **4. CONCLUSÕES**

A automedicação é um problema de saúde pública evidenciado no Brasil e no mundo. O paracetamol como representante de uma classe farmacológica que não necessita de prescrição para ser consumido é um fármaco altamente lesivo à saúde do indivíduo em doses acima de 4 gramas nos adultos.

Todavia a automedicação com AINES pode ser vista positivamente desde que a forma que é exercida seja racional por parte da população, ou seja, é necessário que a pessoa tenha conhecimento suficiente de seu estado de saúde, bem como o conhecimento acerca das indicações dos AINES, seus possíveis efeitos adversos, suas interações com outros fármacos e suas contraindicações.

Por fim, a disponibilidade de fontes de informação, esclarecimentos sobre medicamentos e sua utilização apropriada à disposição da comunidade, confiáveis, atualizadas e independentes, são requisitos indispensáveis para garantir que a educação em saúde no combate a automedicação, seja de fato, implementada e eficaz.

#### **5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

AQUINO, D. S. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v.13, suppl.0, p.733-736, 2008.

CRF-SP. **Paracetamol: dose máxima diária pode diminuir**. Portal do Conselho Regional de Farmácia, São Paulo, 6 jul. 2009. Acessado em 8 jul. 2014. Online. Disponível em: <http://portal.crfsp.org.br/noticias/1538-paracetamol-dose-maxima-diaria-pode-diminuir-6072009.html>

CRF-SP. **Perigos da automedicação**. Portal do Conselho Regional de Farmácia, São Paulo, 7 abr. 2014. Acessado em 8 jul 2014. Online. Disponível em: <http://portal.crfsp.org.br/noticias/5386-perigosautomedicacao.html>

GOODMAN L.S.G., HARDMAN J.G., LIMBIRD L.E. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

JAMES, L. P.; et al. Pharmacokinetics of acetaminophen-protein adducts in adults with acetaminophen overdose and acute liver failure. **Drug Metab Dispos**, Bethesda, v.37, n.8, p.1779-1784, 2009.

LAVONAS, E. J.; REYNOLDS, K. M.; DART, R. C. Therapeutic acetaminophen is not associated with liver injury in children: a systematic review. **Pediatrics**, Boulevard, v.126, n.6, p.1430-1444, 2010.

LOPES, J; MATHEUS, M E. Risco de hepatotoxicidade do paracetamol (Acetaminofem). **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v.93, n.4, p.411 - 414, 2012.

MANCIPE, L. C.; FERNÁNDEZ, D. C.; FERNÁNDEZ, A. Intoxicación por acetaminofén. **Rev. Fac. Med.**, Bogotá, v.18, n.2, p.221-227, 2010.

MILLS, M.O.; LEE, M.G. Acetaminophen overdose in Jamaica. **Wist. Indian. Med. J.**, Mona, v.57, n.2, p.132-134, 2008.

RIBEIRO, M. A.; HEINECK, I. Estoque domiciliar de medicamentos na comunidade ibiaense acompanhada pelo Programa Saúde da Família, em Ibiá-MG, Brasil. **Saúde Soc.**, São Paulo, v.19, n.3, p.653-663, 2010.

ROLDÁN, T.; LÓPEZ, A. Intoxicación por acetaminofén em pediatria: aproximación y manejo. **Univ. Méd. Bogotá**, Bogotá, v.53, n.1, p.56-67, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Reunião com Expertos em Hepatotoxicidade da Sociedade Brasileira de Hepatologia: Analgésicos, Antitérmicos, Insumos Vegetais, Fitoterápicos, Homeopáticos e AINEs. **Rev. Suplemento Hepatotoxicidade**, São Paulo, v.30, n.1, 2011.

STOSIC, R. et al. Responsible self-medication: perceived risks and benefits of over-the-counter analgesic use. **International Journal of Pharmacy Practice**, Sydney, v.19, n.4, p.236-245, 2011.