



HEPATOTOXICIDADE POR PARACETAMOL

PARACETAMOL HEPATOTOXICITY

HEPATOTOXICIDAD PARACETAMOL

Piter Picole Silva Sousa¹, Mayana Bastos de Souza Andrade¹, Ana Carolina Diniz Mendes², Maria Eduarda Brotto de Souza³, Lucielly Brigida Matos de Carvalho³, Ana Maria Bezerra Ramos³, Christian de Oliveira Nolasco³, Bárbara Barbosa Pires³, Cleber Queiroz Leite³, Brian França dos Santos⁴

e432869

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i3.2869>

PUBLICADO: 03/2023

RESUMO

O paracetamol é comercializado desde a década de 1950, sendo um medicamento de amplo acesso a população por não precisar de prescrição médica, ser de baixo custo e por ter ampla distribuição, além de apresentar de média analgesia, alta ação antipirética e baixa ação anti-inflamatória se comparados a outros medicamentos de mesma classe. Embora ele seja considerado seguro em doses terapêuticas, as superdoses podem cursar com lesão hepática grave. Nesse contexto, a presente revisão visa evidenciar os principais fatores que predisõem a hepatotoxicidade do paracetamol, bem como mostrar os seus mecanismos de hepatotoxicidade. Entende-se que o paracetamol é um dos medicamentos mais utilizados de maneira indiscriminada pela população mundial tendo como consequências elevados índices de automedicação. Dessa forma, esse fármaco em doses altas e repetidas exerce um papel tóxico ao organismo, como pode ser percebido por meio de experimentos *in vitro*, os quais atestaram o seu potencial de esgotamento de glutathione que incapacitam o organismo de realizar a desintoxicação. Diante disso, como o fígado é o principal órgão que metaboliza o paracetamol, a superdosagem de tal medicamento acarreta lesões hepáticas de três maneiras, tais como overdose, oxidação da CYP450 e depleção dos hepatócitos. Contudo, observa-se que a overdose é o fator de toxicidade mais comum devido ao envenenamento recorrente, uma vez que não exclui uma faixa etária específica, atingindo tanto crianças quanto idosos.

PALAVRAS-CHAVE: Paracetamol. Hepatotoxicidade. Intoxicação.

ABSTRACT

Paracetamol has been marketed since the 1950s, being a drug widely accessible to the population because it does not need a medical prescription, is low cost and widely distributed, in addition to presenting medium analgesia, high antipyretic action and low antipyretic action. inflammatory effect compared to other drugs of the same class. Although it is considered safe in therapeutic doses, overdoses can cause severe liver damage. In this context, the present review aims to highlight the main factors that predispose paracetamol hepatotoxicity, as well as to show its mechanisms of hepatotoxicity. It is understood that paracetamol is one of the drugs most used indiscriminately by the world's population, resulting in high rates of self-medication. Thus, this drug, in high and repeated doses, plays a toxic role in the body, as can be seen through in vitro experiments, which attested to its potential for glutathione depletion, which disables the body from carrying out detoxification. Given this, as the liver is the main organ that metabolizes paracetamol, overdose of such a drug causes liver damage in three ways, such as overdose, CYP450 oxidation and hepatocyte depletion. However, it is observed that overdose is the most common toxicity factor due to recurrent poisoning, since it does not exclude a specific age group, affecting both children and the elderly.

KEYWORDS: Paracetamol. Hepatotoxicity. Intoxication.

¹ Centro Universitário Aparício de Carvalho - FIMCA.

² Universidade Federal de Rondônia - UNIR.

³ Centro Universitário São Lucas - UNISL.

⁴ Universidade Iguazu - UNIG.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

HEPATOTOXICIDADE POR PARACETAMOL

Piter Picole Silva Sousa, Mayana Bastos de Souza Andrade, Ana Carolina Diniz Mendes, Maria Eduarda Brotto de Souza, Lúcielly Brigida Matos de Carvalho, Ana Maria Bezerra Ramos, Christian de Oliveira Nolasco, Bárbara Barbosa Pires, Cleber Queiroz Leite, Brian França dos Santos

RESUMEN

*El paracetamol se comercializa desde la década de 1950, siendo un fármaco ampliamente accesible a la población debido a que no necesita prescripción médica, es de bajo costo y de amplia distribución, además de presentar analgesia media, alta acción antipirética y bajo efecto antiinflamatorio comparado a otras drogas de la misma clase. Aunque se considera seguro en dosis terapéuticas, las sobredosis pueden causar daño hepático severo. En este contexto, la presente revisión tiene como objetivo destacar los principales factores que predisponen a la hepatotoxicidad por paracetamol, así como mostrar sus mecanismos de hepatotoxicidad. Se entiende que el paracetamol es una de las drogas más utilizadas indiscriminadamente por la población mundial, lo que se traduce en altas tasas de automedicación. Así, este fármaco, en dosis altas y repetidas, juega un papel tóxico en el organismo, como se puede comprobar a través de experimentos *in vitro*, que atestiguan su potencial para la depleción del glutatión, lo que impide que el organismo realice la desintoxicación. Dado esto, como el hígado es el principal órgano que metaboliza el paracetamol, la sobredosis de dicho fármaco provoca daño hepático de tres formas, como son la sobredosis, la oxidación del CYP450 y la depleción de hepatocitos. Sin embargo, se observa que la sobredosis es el factor de toxicidad más frecuente por intoxicación recurrente, ya que no excluye un grupo de edad específico, afectando tanto a niños como a ancianos.*

PALABRAS CLAVE: Paracetamol. Hepatotoxicidad. Intoxicación.

INTRODUÇÃO

O paracetamol é um analgésico-antitérmico derivado do p-aminofenol que possui ação antipirética, analgésica e baixa ação anti-inflamatória (FERREIRA *et al.*, 2021). O paracetamol foi desenvolvido em 1852, no entanto, apenas no ano de 1951 ele foi aprovado para uso e hoje se configura como um dos medicamentos mais utilizados, com ou sem prescrição médica, tendo média ação na analgesia, alta ação contra a febre e baixa ação anti-inflamatória quando comparado com os demais Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINEs) (LOPES; MATHEUS, 2012).

Os AINEs são conhecidos como anti-inflamatórios não esteroidais, que fazem parte dos medicamentos mais prescritos e utilizados no mundo (DE SOUZA; E SOUZA; DA SILVA, 2021).

Nesse sentido, pesquisas demonstram que os AINES são o grupo farmacológico mais envolvido na prática da automedicação. Estes são fármacos eficientes no tratamento da dor relacionada à inflamação e à lesão tecidual. Contudo, sabe-se que a automedicação pode levar a intoxicação (XAVIER *et al.*, 2021). No caso do paracetamol, aumentam os estudos que comprovam toxicidade e menor eficácia quando comparados à dipirona e ao ibuprofeno, somado ao fato de esses medicamentos serem de venda livre, existe uma significância na intoxicação, principalmente em crianças menores (TORRES *et al.*, 2019).

Os AINEs perfazem uma classe de medicamentos bastante presentes, em casos de intoxicação. O paracetamol é descrito relativamente como não tóxico quando devidamente administrado em suas doses terapêuticas, também é conhecido por causar toxicidade quando consumido em dose alta e repetida (DE SOUZA; E SOUZA; DA SILVA, 2021).

Contudo, a toxicidade do Paracetamol é estudada em experimentos *in vitro* e em animais, nas quais os testes mostraram que o Paracetamol em excesso esgota a glutatona endógena (GSH),



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

HEPATOTOXICIDADE POR PARACETAMOL

Piter Picole Silva Sousa, Mayana Bastos de Souza Andrade, Ana Carolina Diniz Mendes, Maria Eduarda Brotto de Souza, Lucielli Brigida Matos de Carvalho, Ana Maria Bezerra Ramos, Christian de Oliveira Nolasco, Bárbara Barbosa Pires, Cleber Queiroz Leite, Brian França dos Santos

levando a uma incapacidade de desintoxicação, resultando em toxicidade hepática e renal (CAIRES; BARONI; PEREIRA, 2018). Assim, quando os estoques de glutatona estão depletados, inicia o processo de dano hepático, processo de injúria com necrose hepatocelular centrolobular, que pode se seguir por uma resposta inflamatória secundária a partir das células de Kupffer em um segundo estágio, estendendo a zona de lesão hepática (ZANARDO *et al.*, 2013).

Diante dessas informações preliminares, este estudo tem como objetivo evidenciar os principais fatores que predisõem a hepatotoxicidade do paracetamol, bem como mostrar os seus mecanismos de hepatotoxicidade.

MÉTODO

Nesta revisão narrativa da literatura, buscou-se artigos indexados nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed, Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde, publicados entre os anos de 2012 e 2022. Os descritores foram utilizados em conjunto de acordo com os seguintes operadores booleanos: "Acetaminofeno" OR "Paracetamol" OR "Tylenol" AND "Hepatotoxicidade", tendo a busca ocorrida no período do mês de agosto e setembro de 2022.

Para a discussão dos dados, foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: ano de publicação nos últimos 10 anos; artigos disponíveis na íntegra, nos idiomas português, inglês e espanhol; abordagem ao tema proposto. Como critérios de exclusão, optou-se por não analisar artigos fora da data estabelecida e nem aqueles que fogem ao tema. Foram, então, selecionados 19 artigos para análise nesta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O paracetamol, ou como também conhecido acetaminofeno, APAP, é comercializado desde a década de 1950, sendo um medicamento de amplo acesso a população comum por não precisar de prescrição médica, ser de baixo custo e por ter ampla distribuição, além de apresentar de média analgesia, alta ação antipirética e baixa ação anti-inflamatória se comparados a outros medicamentos de mesma classe (FERREIRA *et al.*, 2021). Embora seja considerado seguro em doses terapêuticas (limite de 4 g/dia), superdoses dele podem cursar com lesão hepática grave, que a depender do grau e tamanho da extensão da lesão, pode até mesmo progredir para Insuficiência Hepática Aguda (IHA), sendo esta a causa mais comum de IHA tanto nos Estados Unidos, quanto na maioria dos países ocidentais (BUCARETCHI *et al.*, 2014).

É importante salientar que, mesmo sendo comercializado há anos, o mecanismo de ação do paracetamol ainda é pouco compreendido, entretanto, possui ação farmacológica e toxicológica semelhante a outros AINEs não seletivos (CAIRES *et al.*, 2018). Sabe-se que ele atua preferencialmente no Sistema Nervoso Central (SNC) inibindo a Ciclo-oxigenase 3 (COX 3) através da ação de redução. Essa ação leva à inibição da conversão do ácido araquidônico em



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

HEPATOTOXICIDADE POR PARACETAMOL

Piter Picole Silva Sousa, Mayana Bastos de Souza Andrade, Ana Carolina Diniz Mendes, Maria Eduarda Brotto de Souza, Lucielly Brigida Matos de Carvalho, Ana Maria Bezerra Ramos, Christian de Oliveira Nolasco, Bárbara Barbosa Pires, Cleber Queiroz Leite, Brian França dos Santos

prostaglandinas, diminuindo a produção de mediadores da inflamação. Acredita-se que também possa haver ação do paracetamol sobre outras isoformas da COX (TORRES *et al.*, 2019).

O paracetamol é bem absorvido pelo Trato Gastrointestinal (TGI) sendo administrado por via oral, endovenosa e via retal, sendo que a biodisponibilidade e o pico plasmático oscilam conforme a via de administração (EGÍDIO *et al.*, 2021). Pela via oral, na forma de comprimido, atinge-se o pico de concentração plasmática dentro de 40 a 60 minutos, já na forma líquida é por volta dos 30 minutos. Pela via endovenosa, a concentração máxima é atingida em torno de 15 minutos, enquanto pela via retal este tempo ainda é meio imprevisível (TORRES *et al.*, 2019).

O fígado é o segundo maior órgão do corpo, tendo como função a eliminação de substâncias tóxicas, produção da bile, entre outros, sendo também o principal responsável pela metabolização do paracetamol, logo, a intoxicação por este medicamento vai lesar justamente esse órgão (WU *et al.*, 2012). Dessa forma, há três mecanismos pelos quais ocorre a hepatotoxicidade e a lesão hepatocelular que podem ocorrer de maneira independentes ou associados entre si. O primeiro mecanismo e mais comum, é o de overdose, ou seja, ingestão de doses acima das doses terapêuticas, sendo elas doses superiores a 10g em adultos e até 150mg/kg em crianças (CHIEW *et al.*, 2018). O segundo mecanismo é quando há excessiva ativação do sistema oxidativo CYP450 e o terceiro mecanismo é pela depleção dos níveis de GSH do hepatócito, devido a ingestão de álcool, overdose e desnutrição. (ZANARDO *et al.*, 2013).

Os efeitos adversos do uso do paracetamol são incomuns, porém quando ocorre hepatotoxicidade devido à utilização em superdosagem deste medicamento é bem relacionada a ingestão repetida de paracetamol supraterapêutica (RSPI, do inglês *repeated suprathapeutic paracetamol ingestion*) (HEARD *et al.*, 2014). Sendo assim, os motivos para tal comportamento são muito imprecisos podendo haver incompreensão sobre a terapêutica, automedicação, combinação feita de forma inadequada, entre outros (BLIEDEN *et al.*, 2014).

A intoxicação hepática pode ser aguda ou crônica, sendo que a aguda ocorre em 4 etapas, a primeira delas ocorre em até 24 horas, pode ser assintomática ou com manifestações clínicas inespecíficas, e os exames laboratoriais de função hepática estão normais ou com moderadas alterações. A segunda etapa é caracterizada por dor no hipocôndrio direito e aumento do volume hepático, o AST pode ser utilizado para detectar o início da hepatotoxicidade e evitar possível disfunção hepática (ZANARDO *et al.*, 2013).

A terceira etapa cursa com a hepatotoxicidade máxima, determinada por manifestações clínicas inespecíficas e, concomitantemente, surge a icterícia, encefalopatia hepática e hemorragia (BLIEDEN *et al.*, 2014). Nessas situações, as alterações laboratoriais são mais evidentes e confirmam, em sua maioria, um prognóstico desfavorável. A quarta etapa manifesta-se entre 4 dias e 2 semanas para aqueles pacientes que sobrevivem ao quadro de hepatotoxicidade máxima e, logo após melhora clínica, iniciam a recuperação hepática que pode durar até três meses. Vale destacar



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

HEPATOTOXICIDADE POR PARACETAMOL

Piter Picole Silva Sousa, Mayana Bastos de Souza Andrade, Ana Carolina Diniz Mendes, Maria Eduarda Brotto de Souza, Lucielly Brigida Matos de Carvalho, Ana Maria Bezerra Ramos, Christian de Oliveira Nolasco, Bárbara Barbosa Pires, Cleber Queiroz Leite, Brian França dos Santos

que a intoxicação crônica cursa com quadro idêntico à aguda, porém, observa-se também alterações renais (ZANARDO *et al.*, 2013).

A preocupação com risco de hepatotoxicidade por superdose por APAP é comum. Em serviços como no Reino Unido, o *National Poisons Information Service* relatou mais de 4.000 teleconsultas por parte de profissionais de saúde que demonstravam preocupação com pacientes com overdose acidental ou por terapêutica inadequada (Relatório do Serviço Nacional de Informação Antivenenos 2013/14), já nos EUA os centros de envenenamento e overdose relataram mais de 20.000 consultas telefônicas com a mesma finalidade, incluindo desde crianças menores de 5 anos, até idosos (MOWRY *et al.*, 2015).

Em casos de overdose aguda, há evidências que auxiliarão na avaliação do risco ligado à concentração plasmática, desde a ingestão ao quadro atual (SALES *et al.*, 2013). Quando há comprovação ou o paciente é classificado como de risco, utiliza-se como antídoto a N-acetilcisteína, fármaco conhecido por sua ação antioxidante e anti-inflamatória (NABI *et al.*, 2017).

Diretrizes de gestão atuais, se baseiam fundamentalmente na dose ingerida e referida pelo paciente para que possa escalonar o risco de toxicidade, porém, apesar de raro, pode haver hepatotoxicidade que tem sido observada mesmo respeitando as recomendações sobre as doses a nível terapêutico (MOWRY *et al.*, 2015). Algumas diretrizes internacionais recomendam que além da dose ingerida, também devem ser analisadas as transaminases hepáticas, em caso de valores dentro da normalidade, o tratamento com N-acetilcisteína (QUEIROZ *et al.*, 2013).

Diante de um quadro de intoxicação por paracetamol deve-se incluir informações como a identificação dos agentes, gravidade do quadro, dose ingerida, intenção do uso, tempo da utilização, tempo da ingesta e condições clínicas (ALVES *et al.*, 2021). Em seguida, é necessário obter a dosagem sérica de paracetamol o mais breve possível, em até 24 horas, para estratificar o risco de hepatotoxicidade no Nomogramma de rumack. Além disso, podem ser solicitados bilirrubinas, eletrólitos, fosfato, lactato, exames que avaliem a função renal, e para analisar a função hepática é preciso solicitar TP/INR, AST, ALT e creatinina a cada 24 horas (ZANARDO *et al.*, 2013).

CONSIDERAÇÕES

Portanto, entende-se que o paracetamol é um dos medicamentos mais utilizados de maneira indiscriminada pela população mundial por conta do seu fácil acesso, baixo custo e a não necessidade de prescrição médica, tendo como consequências elevados índices de automedicação. Dessa forma, esse fármaco em doses altas e repetidas exerce um papel tóxico ao organismo, como pôde ser percebido por meio de experimentos *in vitro*, os quais atestaram o seu potencial de esgotamento de glutathione que incapacitam o organismo de realizar a desintoxicação.

Diante disso, como o fígado é o principal órgão que metaboliza o paracetamol, a superdosagem de tal medicamento acarreta lesões hepáticas de três maneiras, tais como overdose, oxidação da CYP450 e depleção dos hepatócitos. Sendo assim, conforme foi demonstrado em



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

HEPATOTOXICIDADE POR PARACETAMOL

Piter Picole Silva Sousa, Mayana Bastos de Souza Andrade, Ana Carolina Diniz Mendes, Maria Eduarda Brotto de Souza, Lucielly Brigida Matos de Carvalho, Ana Maria Bezerra Ramos, Christian de Oliveira Nolasco, Bárbara Barbosa Pires, Cleber Queiroz Leite, Brian França dos Santos

pesquisas estadunidenses, conclui-se que a overdose é o fator de toxicidade mais comum devido ao envenenamento recorrente, uma vez que não exclui uma faixa etária específica, atingindo tanto crianças quanto idosos.

REFERÊNCIAS

ALVES, Bianca Menezes Torres; HI, Edgar Matias Bach. Hepatotoxicidade induzida pelo uso excessivo de paracetamol. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 17, n. 49, p. 226-238, 2021.

BLIEDEN, Marissa et al. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. **Expert review of clinical pharmacology**, v. 7, n. 3, p. 341-348, 2014.

BUCARETCHI, Fábio et al. Acute liver failure in a term neonate after repeated paracetamol administration. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 32, p. 144-148, 2014.

CAIRES, Cassia Regina Suzuki; BARONI, Caroline Córdova; PEREIRA, Luis Lenin Vicente. Intoxicação Medicamentosa Com Foco Nos Efeitos Do Paracetamol. **Revista Científica**, [s. l.], v. 1, n. 1, 2018.

CHIEW, Angela L.; BUCKLEY, Nicholas A. Acetaminophen poisoning. **Critical care clinics**, v. 37, n. 3, p. 543-561, 2021.

DE SOUZA, Amanda Cabral et al. Hepatotoxicidade associada ao uso de paracetamol: revisão sistemática. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 11, p. 107073-107085, 2021.

EGÍDIO, Ana Carolina de Matos et al. Atuação do farmacêutico no processo de intoxicação por analgésicos não-opioides e anti-inflamatórios não-esteroides (AINES). **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 9, p. 884-894, 2021.

FERREIRA, Francisca das Chagas et al. O impacto da prática da automedicação no Brasil: Revisão Sistemática. **Brazilian Applied Science Review**, v. 5, n. 3, p. 1505-1518, 2021.

HEARD, Kennon et al. Toxicity from repeated doses of acetaminophen in children: assessment of causality and dose in reported cases. **American journal of therapeutics**, v. 21, n. 3, p. 174, 2014.

LOPES, Juliana; MATHEUS, Maria Eline. Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem). **Rev. Bras. Farm**, v. 93, n. 4, p. 411-14, 2012.

MOWRY, James B. et al. 2014 annual report of the american association of poison control centers' national poison data system (NPDS): 32nd annual report. **Clinical toxicology**, v. 53, n. 10, p. 962-1147, 2015.

NABI, Tauseef et al. Role of N-acetylcysteine treatment in non-acetaminophen-induced acute liver failure: A prospective study. **Saudi journal of gastroenterology**, v. 23, n. 3, p. 169, 2017.

QUEIROZ, Thallita Pereira et al. Dipirona versus paracetamol no controle da dor pós-operatória. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 42, p. 78-82, 2013.

SALES, Ibrahim et al. Use of acetylcysteine for non-acetaminophen-induced acute liver failure. **Annals of Hepatology**, v. 12, n. 1, p. 6-10, 2013.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

HEPATOTOXICIDADE POR PARACETAMOL

Piter Picole Silva Sousa, Mayana Bastos de Souza Andrade, Ana Carolina Diniz Mendes, Maria Eduarda Brotto de Souza, Lucielly Brigida Matos de Carvalho, Ana Maria Bezerra Ramos, Christian de Oliveira Nolasco, Bárbara Barbosa Pires, Cleber Queiroz Leite, Brian França dos Santos

TORRES, Luciana Vilar et al. Hepatotoxicidade do paracetamol e fatores predisponentes. **Revista de ciências da saúde Nova Esperança**, v. 17, n. 1, p. 93-99, 2019.

VIEIRA, Ariane Lombarde; FRANÇA, Gustavo Galvão. As consequências no consumo indiscriminado do paracetamol e orientação farmacêutica à promoção ao uso racional. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz**, São Paulo, v. 6, n. 6, p. 1-12, 2015.

WU, Shijin; ZHANG, Lili; CHEN, Jianmeng. Paracetamol in the environment and its degradation by microorganisms. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 96, p. 875-884, 2012.

XAVIER, Mateus Silva et al. Automedicação e o risco à saúde: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 225-240, 2021.

ZANARDO, Carla Helfenstein et al. Intoxicação por paracetamol. **Acta méd.** (Porto Alegre), v. 34, 2013.