

Medicamentos isentos de prescrição: perfil de consumo e os riscos tóxicos do paracetamol.

Jhonattas Alexandre Barbosa Freitas

Farmacêutico pela Universidade Federal do Ceará, Brasil.

Marta Maria de França Fonteles

Professora Doutora, Departamento de Farmácia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Brasil.

Matheus Eugênio de Sousa Lima

Graduando do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará, Brasil.

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

Professora Mestre no Curso de Medicina, Universidade Estadual do Ceará, Brasil.

Teresa Maria de Jesus Ponte Carvalho

Professora Doutora, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Brasil.

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol10ed3.337>

Resumo

Os Medicamentos Isentos de Prescrição (MIPs) representam uma parcela importante na farmacoterapia mundial para tratamento de doenças e sintomas menores. Intoxicações relacionadas aos MIPs são frequentes e relevantes. Dentre os MIPs, destaca-se o paracetamol, um dos fármacos mais consumidos, sendo hepatotóxico em sobredosagens. Este estudo objetivou focar o risco tóxico do paracetamol isoladamente ou em associação com outros fármacos, consistindo em uma análise teórica, tipo revisão narrativa, utilizando as bases de dados SciELO, Bireme e PubMed e fontes como Lilacs, Medline, Microsoft e Google Academic, além de informações de sites de instituições oficiais e repositórios. Observou-se que analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), representam as classes mais consumidas no Brasil, destacando-se paracetamol, dipirona e ácido acetilsalicílico. Nas intoxicações por MIPs, assim como naquelas causadas por associações medicamentosas, os analgésicos e AINES predominam; o paracetamol destaca-se com índices superiores a 70%. Os mecanismos tóxicos do paracetamol envolvem geração de metabólito tóxico, disfunção mitocondrial e alteração da imunidade inata,

acarretando comprometimento hepático, com manifestações clínicas variando de assintomáticas a sintomáticas, agravadas por fatores de risco como uso de álcool, desnutrição, doenças, como dengue, e medicamentos em uso concomitante. Neste contexto, o farmacêutico desempenha relevante papel na monitorização e prevenção de intoxicações por paracetamol.

Palavras-chave: Medicamentos isentos de prescrição. Intoxicação. Paracetamol.

Over-the-counter drugs: consumption profile and toxic risks of acetaminophen.

Abstract

The Over-the-Counter drugs (OTC drugs) represent a significant portion of the worldwide pharmacotherapy for treatment of minor illnesses and symptoms. However, cases of poisoning are frequent. Among the OTC drugs stands acetaminophen, one of the most consumed drugs, being hepatotoxic in overdoses. This study aimed to emphasize the toxicity of acetaminophen, alone or in combination with other drugs, which consisted in a theoretical analysis (narrative review) in database (Scielo, Bireme and PubMed), other sources (Lilacs, Medline, Microsoft Academic and Google Academic), as through official institutions websites and other materials (thesis, monographs, books and articles). As a result it was observed that analgesics, antipyretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) represent the classes most consumed in Brazil, especially acetaminophen, dipyrrone and acetylsalicylic acid. In poisonings OTC drugs analgesics and NSAIDs are most prevalent in notifications, being acetaminophen the main drug related with rates higher than 70% of cases. Acetaminophen leads to toxic effects that include hepatic impairment by the generation of a toxic metabolite, mitochondrial dysfunction and impaired innate immunity. The clinical manifestations occur asymptotically or symptomatically and several risk factors are linked to the intoxicated patient, which makes pharmaceutical important part in the monitoring and prevention of poisoning by acetaminophen.

Keywords: Over-the-counter drugs. Intoxication. Acetaminophen.

Recebido em 22/07//2017 Aceito em 22/09/2017

INTRODUÇÃO

Os Medicamentos Isentos de Prescrição ou de venda livre (MIPs), ou ainda, pela notação internacional, referidos como *over-the-counter drugs* (OTC drugs), são aprovados pelas autoridades de saúde para tratar doenças e sintomas considerados menores e estão disponíveis sem receita médica, considerando-se apenas as orientações disponíveis nas bulas e nos rótulos. Os MIPs ou OTC podem ser indicados

para vários tipos de condições tais como: doenças gástricas, azia, dores de cabeça e musculares, constipação, diarreia, congestão nasal, fadiga e sonolência, febre, tosse, acne, dermatofitoses, dentre outros (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS ISENTOS DE PRESCRIÇÃO, 2016).

Nos Estados Unidos (EUA) e na União Europeia, os MIPs são listados pelos princípios ativos (Huertas, Urdan, 2004). No Brasil, a classificação se faz de forma indireta, ou seja, os medicamentos cujos grupos e indicações terapêuticas estejam descritos em uma Lista de Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas (GITE) são considerados como MIPs (BRASIL, 2003).

A menção aos MIPs, no Brasil, foi feita pela primeira vez na Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o controle sanitário de medicamentos. Esses medicamentos podiam ser comercializados em estabelecimentos hoteleiros e similares para atendimento exclusivo de seus usuários. Em 2003, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou uma Resolução de Diretoria Colegiada de 29/05/2003 (RDC 138), que prevê a categoria de venda de medicamentos isentos de prescrição, descritas na GITE, que foi estabelecida baseando-se em critérios como índice terapêutico, toxicidade, legislações internacionais e a lista de medicamentos essenciais (RENAME). Para os medicamentos cujas apresentações estão em associação de princípios ativos, a resolução estabelece no art. 3º que, quando pelo menos um de seus princípios ativos não se encontrar no GITE, estes deverão ser comercializados sob prescrição médica. Medicamentos novos devem ser, obrigatoriamente, vendidos sob prescrição médica; entretanto, nos casos de medicamentos vendidos há pelo menos cinco anos nos mercados dos EUA e da Europa, o enquadramento pode ser concedido junto à ANVISA no momento do registro (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS ISENTOS DE PRESCRIÇÃO, 2016; YAZBEK, 2012; BRASIL, 2003).

A Associação da Indústria de Automedicação Europeia (AESGP) classifica os MIPs por princípios ativos e, caso um produto seja apresentado em associações, cada princípio ativo será descrito como MIPs ou não. Podem-se citar exemplos de substâncias como o paracetamol que é MIPs no Brasil, mas há exigência de prescrição na Noruega, na República Eslováquia e nos Estados Unidos. O ácido acetilsalicílico não é isento de prescrição na República Eslováquia, na Argentina e nos Estados Unidos. O ibuprofeno, uso oral, não é considerado MIPs na Bulgária, Croácia,

Noruega, Argentina, Austrália, Canadá, Japão, Nova Zelândia, Singapura e Estados Unidos (WORLD SELF-MEDICATION INDUSTRY, 2011). No Brasil, formulações do ibuprofeno que contenham mais que 600mg do princípio ativo não são isentas de prescrição (BRASIL, 2003).

A discussão desta temática ganhou mais importância no Brasil com a Resolução N° 586 de 29/08/2013 do Conselho Federal de Farmácia (CFF), que trata da regulamentação da prescrição farmacêutica e vem na perspectiva de consolidar a atuação do farmacêutico no âmbito da farmácia clínica.

Este trabalho teve por objetivo identificar, dentre os MIPs, os mais vendidos e causadores de intoxicações, destacando o risco tóxico do paracetamol, isoladamente ou em associação com outros fármacos.

METODOLOGIA

Este trabalho consistiu em uma revisão de literatura do tipo narrativa, evidenciando uma organização de ideias sobre o tema com base em referências bibliográficas de autores, estudiosos e profissionais reconhecidos no meio acadêmico (TACHIZAWA; MENDES, 2006).

Foi realizada uma busca nas bases de dados como: Scielo, Bireme, Lilacs e PubMed em fontes como Medline, Microsoft Academic e Google Academic, utilizando os seguintes unitermos: Intoxicação/intoxication, toxicologia/toxicology, atendimento de emergência/emergency care, medicamentos isentos de prescrição (MIPs)/*over-the-counter drugs* (OTC drugs), automedicação/self-medication, paracetamol/acetaminophen. Foram utilizados também informações de sites de instituições oficiais como Ministério da Saúde (MS), Organização Mundial da Saúde (OMS), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Sistema Nacional de Informações Tóxico/Farmacológicas (SINITOX), Academia Americana de Toxicologia Clínica (AACT), Associação Americana de Centros de Controle de Intoxicação (AAPCC), Colégio Americano de Toxicologia Médica (ACMT), Instituto de Toxicológica – Núcleo de Tecnologia Educacional para a Saúde/Universidade Federal do Rio de Janeiro (ITC-NUTES/UFRJ) e Centros de Informações Toxicológicas (CITs).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Perfil de consumo dos Medicamentos Isentos de Prescrição

No Brasil, segundo dados da Associação Brasileira de Redes de Farmácia e Drogarias (ABRAFARMA), o setor do varejo farmacêutico cresce acima de dois dígitos, obtendo em 2015 uma venda total de 35,94 bilhões de reais, representando um aumento de 11,99 % em relação a 2014. As vendas de medicamentos representam 66% de todo faturamento. Deste, os medicamentos tarjados representam 60%, seguidos dos MIPs com 23% (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE REDES DE FARMÁCIAS E DROGARIAS, 2016).

Em 2008, em Montes Claro-MG foi realizado um estudo sobre o perfil de utilização de MIPs em 11 farmácias, apontando quais MIPs são considerados protagonistas, e relacionou as classes terapêuticas e os medicamentos mais vendidos. Os resultados evidenciam que os medicamentos pertencentes às classes farmacológicas dos analgésicos e antipiréticos, anti-inflamatórios e antigripais foram os mais comercializados. Quando categorizados por medicamento, os MIPs mais comercializados foram aqueles que continham os princípios ativos dipirona, paracetamol e ácido acetilsalicílico (Tabela 1) (BARBOSA et al., 2012).

Um estudo realizado por uma empresa de consultoria farmacêutica demonstrou que os MIPs mais consumidos no Brasil, classificados por grupos terapêuticos foram: analgésicos não narcóticos e antipiréticos; emolientes e protetores dermatológicos; antiácidos, antiflatulentos e carminativos; antirreumáticos e analgésicos tópicos; expectorantes; medicamentos para obstipação; estomatológicos; vitamina C, inclusive associada com minerais; preparados nasais para uso tópico; antigripais, excluindo-se anti-infecciosos. Estes dados vêm ao encontro ao trabalho de Barbosa e colaboradores (2012), de modo a evidenciar de forma mais abrangente, que, as tendências de consumos dos grupos como anti-inflamatórios, antipiréticos e antigripais são as mais prevalentes no país, e os medicamentos contendo os princípios ativos paracetamol, dipirona e ácido acetilsalicílico são os mais frequentes em relação ao uso pelos consumidores (BARBOSA et al., 2012; INTERCONTINENTAL MARKETING SERVICES, 2016).

Tabela 1: Relação dos medicamentos mais citados pelos estabelecimentos farmacêuticos em Montes Claros-MG em 2008.

Medicamentos fracionados	Classe terapêutica
Anador® (Dipirona sódica)	
Novalgina®(Dipirona sódica)	
Dipirona (Dipirona sódica)	
Lisador® (Dipirona/Cloridrato de adifenina e prometazina)	Analgésico e Antipirético
Tylenol® (Paracetamol)	
Paracetamol – Genérico (Paracetamol)	
Doril® (Ácido acetilsalicílico/Cafeína)	
Apracur® (Dipirona sódica/Maleato clorfeniramina/Ácido ascórbico)	
Benegrip® (Dipirona sódica/Maleato de clorfeniramina/Cafeína)	Antigripais
Coristina® D (Ácido acetilsalicílico/Maleato de dexclorfeniramina/ Cloridrato de fenilefrina/Cafeína)	
Dorflex® (Citrato de orfenadrina/Dipirona sódica/Cafeína)	Analgésico e Relaxante muscular
Neosaldina® (Dipirona/Mucato de isometepteno/Cafeína)	Analgésico e Antiespasmódico
AAS® (Ácido acetilsalicílico)	Anti-inflamatórios
Aspirina® (Ácido acetilsalicílico)	
Dramin® (Dimenidrinato)	Antiemético

FONTE: (BARBOSA et al., 2012)

Epidemiologia das intoxicações provocadas por MIPs

A intoxicação por medicamentos atinge pessoas em todo o mundo. Nos países desenvolvidos como Alemanha, França, Itália, Estados Unidos, Inglaterra e Canadá, os medicamentos correspondem entre um terço e metade dos casos de intoxicação registrados. Apesar da insuficiência de dados estatísticos, é possível admitir que, no Brasil, as intoxicações agudas por medicamentos constituem importante problema de saúde pública (TERRES, 2015).

Segundo dados do Sistema Nacional de Informação Tóxico-Farmacológicas do ano 2000, os medicamentos correspondiam a 30,4% dos casos registrados de exposição humana a substâncias tóxicas, mantendo essa constante durante a década seguinte. Em consonância com os dados nacionais, dados dos centros de assistência, controle e informações toxicológicas de Campinas/SP, do Rio Grande do Sul, de São Paulo e Campina Grande/PB, os medicamentos ocupam as primeiras colocações nos números de ocorrências de intoxicações na última década, lado a lado com os eventos provocados pelos animais peçonhentos e agrotóxicos (CENTRO DE INFORMAÇÃO TOXICOLÓGICA DO RIO GRANDE DO SUL, 2015; COSTA; ALONZO, 2015; CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES - SÃO PAULO, 2008; MORAIS et al., 2008).

No Rio Grande do Sul, em 2014, as intoxicações por medicamentos corresponderam a 42,66%. Quando considerados os MIPs, destacam-se as classes dos analgésicos/antipiréticos e dos AINES, que juntos somam 8,7% dos casos registrados de intoxicações por medicamentos, onde o acetaminofen (paracetamol) é o principal agente da classe analgésicos/antipiréticos, seguido pela dipirona e ácido acetilsalicílico. Dentre os AINES, o ibuprofeno está em primeiro lugar, seguido pelo diclofenaco (CENTRO DE INFORMAÇÃO TOXICOLÓGICA DO RIO GRANDE DO SUL, 2015).

Estes dados vêm ao encontro de outro estudo feito no período de 2005-2007 em Campina Grande – PB que trata da distribuição das intoxicações por medicamentos segundo grupos terapêuticos e respectivos princípios ativos, mostrando que as classes de analgésicos e AINES aparecem em segundo lugar entre as ocorrências (10,6 % dos casos de intoxicações por medicamentos). Mostrou, também, que dentre as principais substâncias provocadoras de intoxicações estão o ácido acetilsalicílico, o diclofenaco, a dipirona e o paracetamol, com destaque para o último por ser o mais frequente nas ocorrências. Este estudo aponta ainda que dentre os grupos

farmacológicos que apareceram nas intoxicações em associações com outros medicamentos estão os analgésicos e os AINES, com 94,87% dos casos (MORAIS et al., 2008).

Todos estes estudos evidenciam a importância que os MIPs desempenham na ocorrência de intoxicações. Assim, os analgésicos e AINES podem ser considerados de grande relevância toxicológica no Brasil. No entanto, observa-se uma carência na literatura sobre o tema das intoxicações por MIPs quando estes estão em associação, sendo importante que os centros de informação e os trabalhos científicos apontem nesta perspectiva.

Outro aspecto importante faz referência aos grupos populacionais onde as intoxicações são mais frequentes, como as crianças (zero a quatro anos) e as mulheres, os quais se mostram mais expostos. Entre as intoxicações, 42,5% dos casos notificados ocorreram em menores de cinco anos e, nesta faixa etária, os medicamentos foram responsáveis por 32,5% dos eventos tóxicos registrados de 1998-2011 em Campinas/SP (COSTA; ALONZO, 2015).

Paracetamol: toxicocinética, overdose e conduta nas intoxicações

O paracetamol ou acetaminofen pertence à classe dos analgésicos e antipiréticos, tendo média ação analgésica e alta ação antipirética (LOPES; MATHEUS, 2012). Quanto à dose, é indicada a ingestão máxima de 4000 mg/dia, com administração em intervalo de quatro a seis horas em adultos acima de 12 anos. O paracetamol pode ser administrado por via oral, podendo ser encontrado em formulação sólida como as cápsulas, drágeas, pastilhas e comprimidos, e em formulação líquida como em gotas e xarope (TERRES, 2015).

O paracetamol é rapidamente absorvido a partir do trato gastrointestinal (TGI) com pico de concentrações atingidas em 90 minutos para uma dose terapêutica. A presença de alimentos no estômago pode atrasar o pico, mas não a extensão da absorção. A biodisponibilidade é de 60 a 95 %. A distribuição é rápida, com um volume de distribuição (Vd) de 0,9 L/kg e ligação mínima a proteínas plasmáticas nas concentrações terapêuticas, mas, podendo chegar a 50% em casos de overdose. Seu coeficiente de partição em octanol e água é 3.2, podendo atravessar a barreira

placentária e hematoencefálica (GRAHAM et al., 2013; SEBBEN et al., 2010).

A meia-vida do paracetamol é de 2,0 a 2,5 horas, mas quando há lesão hepática, a meia-vida é prolongada para mais de quatro horas (GRAHAM et al., 2013). A biotransformação ocorre preferencialmente com mais de 90% da quantidade absorvida pela via hepática, ocorrendo predomínio das reações de fase II com três mecanismos metabólicos: a conjugação com ácido glicurônico (40 a 67%), a sulfatação (20 a 46%) e a via alternativa da glutathione, que é precedida pelas reações de oxidação. A glicuronidação é predominante em adultos, ao passo que a sulfatação predomina em crianças até 12 anos de idade. A oxidação via citocromo P₄₅₀ é responsável por 5 a 15% desse metabolismo, e a oxidação do anel dando origem a derivados do catecol podem representar 5% do metabolismo (JOZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014).

Enquanto conjugação e sulfatação são processos saturáveis e que produzem metabólitos atóxicos, eliminados pela urina, a via oxidativa produz um metabólito reativo altamente tóxico, (N-acetil-p-benzoquinoneína, NAPQI). Em condições terapêuticas, o NAPQI se une à glutathione (GSH), formando conjugados de cisteína e ácido mercaptúrico e então são eliminados do organismo, não sendo observada hepatotoxicidade. No entanto, quando a ingestão de paracetamol exceder as doses terapêuticas, as vias de glicuronidação e sulfatação são saturadas e a via dependente do P₄₅₀ (majoritariamente representada pela CYP2E1 como enzima primária no processo de oxidação) torna-se cada vez mais importante, levando ao acúmulo do metabólito tóxico reativo (NAPQI), resultando em hepatotoxicidade, uma vez que reagirá com macromoléculas que possuam centros nucleófilos como grupos sulfidrílicos de proteínas hepáticas. Esta perturbação celular leva a uma diminuição na atividade da ATPase de cálcio e a um aumento nos níveis de cálcio citosólico. A homeostase perturbada do cálcio celular pode alterar a permeabilidade da célula, causando a formação de bolhas (vesículas) na membrana celular levando à perda de integridade (LETELIER et al., 2011; SEBBEN et al., 2010; CHUN et al., 2009).

A hepatotoxicidade se dá pelo acúmulo do metabólito tóxico provocado pela depleção de glutathione, mas também devido a uma cascata de acontecimentos intracelulares que inclui o stress oxidativo mitocondrial, geração de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, ativação de proteínas de estresse, mediadores de transcrição de genes e mobilização do sistema imunológico inato do fígado. O

equilíbrio entre estas numerosas vias determina se há recuperação celular ou morte. Falha mitocondrial parece ser o evento terminal anunciador da morte celular. Embora vias apoptóticas sejam ativadas, a morte celular por necrose é tipicamente a que ocorre, porque impõe a morte celular com sequência irreduzível da falha mitocondrial. Zonas de hepatócitos, ricas em CYP2E1, são mais susceptíveis a lesões e isso leva ao padrão centrolobular característico da necrose hepática associada ao paracetamol (JOZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014; HODGMAN; GARRARD, 2012).

A sobredosagem de paracetamol pode então causar disfunção mitocondrial. As proteínas mitocondriais modificadas e altos níveis de cálcio citosólico podem deprimir a respiração mitocondrial e trifosfato de adenosina (ATP) e induzir o stress oxidativo mitocondrial com o aumento da produção de peroxinitrito, um potente oxidante e agente de nitração, podendo gerar ligações covalentes adicionais com proteínas celulares, aumentando a disfunção mitocondrial. Eventualmente, existe alteração da permeabilidade da membrana levando ao colapso do potencial da membrana mitocondrial, a interrupção da síntese de ATP, liberação de proteínas mitocondriais no citoplasma da célula, e necrose oncótica de hepatócitos (INSTITUTO DE TOXICOLOGIA/UFRJ, 2016; TERRES, 2015).

Foi demonstrado que, no fígado, o sistema imune inato desempenha um papel importante na progressão da lesão hepática causada por paracetamol. A morte celular causada pela NAPQI primeiro causa uma ativação nas células de Kupffer (macrófagos fagocíticos do fígado), para então liberar citocinas, incluindo a interleucina-12, interleucina-18, e fator de necrose tumoral, podendo assim ativar *natural killers* (NK) e linfócitos do timo. A ativação destas células pode causar danos ao fígado por atividade citotóxica, promovendo ainda mais a ativação de células Kupffer e estimulando a produção local de quimiocinas. Os mediadores inflamatórios, citocinas e quimioquinas, recrutam e acumulam neutrófilos no fígado e, assim, exacerbaram a lesão hepática (GRAHAM et al., 2013; LETELIER et al., 2011; CHUN et al., 2009).

A consequência não-hepática mais frequente da intoxicação por paracetamol é a falência renal, que pode ocasionalmente ocorrer na ausência de necrose hepática. A necrose renal localiza-se no túbulo proximal, mas também distal, com descamação das células tubulares indo para o interior do néfron, bem como dos ductos coletores. A fisiopatologia da toxicidade renal é majoritariamente atribuída, tal como acontece na toxicidade hepática, à ativação metabólica local do paracetamol pelo citocromo P450

(CYP2E1) renal, mas, também à prostaglandina-endoperóxido sintetase (PGHS), responsável pela ativação do paracetamol a metabolitos tóxicos (provavelmente a NAPQI), levando a ligação covalente a proteínas celulares, seguida de morte celular e necrose tecidual (PARANA; WASKMAN, 2011; MELGAÇO et al., 2010; MAZER; PERRONE, 2008).

As manifestações clínicas da intoxicação por paracetamol podem ser divididas em quatro fases distintas: na primeira fase (primeiros minutos após a ingestão do fármaco até 12 a 24 horas), são observadas manifestações de irritabilidade gastrointestinal como náuseas e vômitos, anorexia e diaforese. Na segunda fase, a toxicidade hepática está evidenciada na clínica e nos exames laboratoriais, apresentando elevação de enzimas hepáticas, dor no hipocôndrio direito e elevação das bilirrubinas, prolongamento do tempo de protrombina (TP), trombocitopenia e alteração da função renal, podendo ocorrer manifestações cardíacas. Na terceira fase, são observadas manifestações clínicas de hepatotoxicidade aguda que lembram hepatites virais sem reações tóxicas representadas pela febre. Observa-se ainda, em alguns casos, alterações da coagulação sanguínea com manifestação de sangramentos, icterícia, náusea e vômitos, insuficiência renal, alterações cardíacas principalmente em segmento ST e onda T, encefalopatia hepática, alterações urinárias principalmente com anúria, evolução com diminuição do nível de consciência até coma e finalmente óbito. A quarta fase evolui com a completa resolução do quadro de disfunção hepática que ocorre entre quatro dias a duas semanas aproximadamente (INSTITUTO DE TOXICOLOGIA/UFRJ, 2016; ARAÚJO, 2015; SEBEN et al., 2010; MAZER; PERRONE, 2008;).

O paciente com suspeita de intoxicação por paracetamol requer o controle de parâmetros laboratoriais gerais como as análises hepáticas, renais e hematológicas. Os pacientes apresentam elevação acentuada na atividade sérica das transaminases hepáticas, alanina aminotransferase (ALT), a qual é encontrada em alta concentração nos hepatócitos, sendo considerada específica de lesão hepatocelular, e aspartato aminotransferase (AST), a qual pode ser encontrada nas hemácias, músculos estriados e coração. Outro parâmetro correlacionado com a hepatotoxicidade provocada pelo paracetamol é a bilirrubinemia (INSTITUTO DE TOXICOLOGIA/UFRJ, 2016; BUCARETCHI et al., 2014; LOPES; MATHEUS, 2012; BERNAL et al., 2010).

Já quando se trata de avaliar o quadro hematológico, faz-se necessário observar se o tempo de protrombina (TAP) está aumentado. A coagulopatia definida como Razão Normalizada Internacional (RNI) maior que 1,5 é uma manifestação da hepatotoxicidade. A coagulopatia ocorre por deficiência dos fatores de coagulação, particularmente fatores II, V, VII, IX e X, deficiência de protrombina e redução do fibrinogênio plasmático, cuja deficiência se deve à disfunção hepática gerada pela destruição dos hepatócitos. Assim, o monitoramento através do TAP e NRI se faz necessário a fim de avaliar o prognóstico da lesão hepática (SANTOS, 2013; Mazer; Perrone, 2008).

A dosagem glicêmica se justifica, pois, a insuficiência hepática com hipoglicemia acontece em função da depleção dos estoques de glicogênio nos hepatócitos e também pela redução da capacidade de gliconeogênese. O doseamento de eletrólitos e da gasometria justifica-se pelo estado de hipoperfusão tecidual que o dano hepático promove, com isso, ocorre um aumento do metabolismo anaeróbico elevando a concentração de ácido láctico no sangue. A redução do *clearance* hepático desta molécula contribui para o desenvolvimento de acidose metabólica e um pH sanguíneo menor que 7,3 está relacionado com pior prognóstico e se constitui em um dos critérios de indicação para transplante hepático (BARBOSA, 2013; BERNAL et al, 2010).

A insuficiência renal aguda é uma complicação que pode ocorrer nas intoxicações agudas por paracetamol e tem origem multifatorial, como: necrose tubular aguda e hipovolemia. Por isso, é recomendada a monitorização contínua do débito urinário e dos marcadores bioquímicos de função renal, ureia e creatinina. Ureia e creatinina são doseadas quando a AST for superior a 1000 UI/L ou se o tempo de protrombina estiver aumentado. Assim o monitoramento desses marcadores renais serve para determinar se houve e qual a extensão da lesão renal provocada pelo paracetamol (SANTOS, 2013; MAZER; PERRONE, 2008).

Para a análise de paracetamol em fluidos biológicos, os testes rápidos de coloração e/ou precipitação para identificação do agente na urina são usados como triagem e a partir dos resultados obtidos com tais testes, pode se direcionar o trabalho analítico, utilizando a cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia gás-líquido (CGL). Deve ser realizada também a determinação quantitativa do paracetamol em plasma, cuja interpretação é realizada através do Nomograma de Rumack, correlacionando-se a concentração de paracetamol e o tempo de ingestão (a partir de 4 horas da ingestão do medicamento, ou seja, após o pico de absorção). Para tanto,

se faz a coleta da amostra de sangue. A quantificação do paracetamol é importante para avaliação do risco de dano hepático, em casos de intoxicação aguda (BUCARETCHI et al., 2014).

O nomograma só é útil para ingestões agudas quando o tempo de ingestão é conhecido. Se houver qualquer incerteza quanto ao tempo de ingestão, o pior cenário de tempo de ingestão deve ser usado. Níveis obtidos antes de 4 horas irão indicar se paracetamol foi ingerido, mas não podem ser plotados no nomograma para avaliar o risco de toxicidade. Da mesma forma, o nomograma foi construído com os dados do doente apenas para cerca de 16 horas e foi validado para uso somente até 24 horas após a overdose aguda e não é válido para pacientes que apresentam ingestão aguda depois de 24 horas, pacientes com um tempo desconhecido de ingestão (nesses casos faz-se uma dosagem na admissão e outra quatro horas após a admissão), pacientes com história de uma overdose escalonada, e os pacientes com história de ingestão supratrapêutica repetida (HODGMAN; GARRARD, 2012).

Para inferir o dano hepático ainda no seu início, alguns marcadores podem ser utilizados, como os produtos metabólicos de proteína-paracetamol (3-(cisteína-S-yl)-paracetamol), o aminoácido taurina, liberado na corrente sanguínea pelos hepatócitos quando ocorre lesão hepática e biomarcadores circulantes do fígado, tais como micro RNA específico miR-122 e a proteína relacionada a necrose HMGB1 (BATEMAN, 2015; TERRES, 2015; BUCARETCHI et al., 2014; BARBOSA, 2013; FERNER et al., 2011).

A base do tratamento para os pacientes que tomaram uma dose potencialmente tóxica de paracetamol é a N-acetilcisteína (NAC), que é um doador de grupo sulfidril, substituindo a glutatona hepática e fazendo com que uma menor quantidade do metabólito tóxico seja produzida. A NAC fornece também cisteína para a reposição e manutenção dos estoques de glutatona hepática, aumenta a atividade da via de eliminação por sulfatação e pode reduzir diretamente NAPQI de volta a paracetamol (HODGMAN; GARRARD, 2012).

Apesar das benéficas vantagens da NAC, reações adversas são relatadas para o antídoto. Por via oral, sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia) são frequentes. Na administração venosa, ocorrem reações alérgicas, do tipo anafilática (com broncoespasmo, erupção cutânea e hipotensão) (BATEMAN, 2015; HODGMAN; GARRARD, 2012; FERNER et al., 2011). O uso da substância N-Acetil-Cisteína-Etil-Éster (NACET) vem sendo utilizado; por via oral, apresenta rápida absorção e

excelente biodisponibilidade e área sob a curva concentração plasmática *versus* tempo (ASC), atingindo rapidamente os tecidos, devido a sua alta lipofilicidade, quando comparada com a NAC. Assim desempenha sua ação antioxidante com maior eficiência e menores efeitos colaterais (BARBOSA, 2013; SANTOS, 2013).

Paracetamol: fatores de risco tóxico

Inicialmente, pode-se considerar a dosagem ingerida como o primeiro fator de risco a ser observado na admissão do paciente intoxicado por paracetamol. Doses de 2 a 4g geralmente provocam apenas náuseas, 4 a 7g desenvolve sintomatologia gastrointestinal mais exacerbada com risco de hepatotoxicidade e, em doses superiores a 10g, pode-se observar o quadro clínico clássico de intoxicação por paracetamol (FILHO et al. 2001). Em virtude dessa preocupação, o FDA, nos Estados Unidos, emitiu parecer limitando o conteúdo de paracetamol em comprimidos, para 325 mg (quantidade anterior era de 500 mg), cuja dose total diária de paracetamol fica em torno de 2.600 mg, caso oito comprimidos forem tomados diariamente. Isso, a fim de reduzir a overdose acidental, frequentemente relatada no país, principalmente, pelo alto uso de comprimidos de paracetamol em combinação com outros fármacos (BATEMAN, 2015; ESTADOS UNIDOS, 2009).

Outro fator de risco a ser considerado é a interação entre o etanol e paracetamol. O etanol em situações de ingestão aguda compete com a CYP2E1, enzima responsável pelo metabolismo microsomal primário do paracetamol para NAPQI, levando a uma hepatoproteção. No entanto, a administração crônica de etanol leva a um aumento na toxicidade hepática causada pelo paracetamol, tanto pela regulação positiva de CYP2E1 como pela exaustão de glutathione. Assim, o álcool age em situações crônicas de uso como um indutor enzimático aumentando a produção de NAPQI (JOZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014; HODGMAN; GARRARD, 2012; WALLACE et al., 2002).

De forma geral, todos os fármacos que agem como indutores da CYP₄₅₀ principalmente a isoforma 2E1 favorecem a hepatotoxicidade pelo NAPQI. Como exemplo, os barbitúricos, rifampicina, sulfampirazona e carbamazepina são exemplos de fármacos que atuam no CYP sendo capazes de aumentar a hepatotoxicidade do paracetamol. Outra interação seria entre azidovudina e o sulfametazol associado ao

trimetoprim, associações utilizadas no tratamento de infecções, por redução da capacidade de glicuronidação do paracetamol (INSTITUTO DE TOXICOLOGIA/UFRJ, 2016; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2015).

Outro fator de risco a ser considerado é o tabagismo, pois no tabaco estão presentes várias substâncias indutoras da CYP₄₅₀ aumentando o metabolismo do paracetamol. Desta mesma forma, os contraceptivos orais agem promovendo alterações no metabolismo hepático podendo gerar efeitos que vão da indução a inibição da CYP₄₅₀ por mecanismos ainda não bem esclarecidos. Fitoterápicos como a erva-de-são-joão diminuem a atividade farmacológica do paracetamol. Assim a automedicação constitui um fator importante a ser levado em consideração nessa temática (HODGMAN; GARRARD, 2012; LOPES; MATHEUS, 2012; ESTADOS UNIDOS, 2009; BUCARETCHI; BARACAT, 2005).

O uso simultâneo e prolongado de paracetamol com outros analgésicos anti-inflamatórios não-esteroidais (ácido acetilsalicílico ou outros salicilatos) pode aumentar o risco de efeitos renais. É recomendado que a dose combinada de paracetamol e salicilato quando utilizada em curto período de tempo, não exceda a dose recomendada para o paracetamol ou para o salicilato quando administrados separadamente (JOZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014; MAZER; PERRONE, 2008; REMY et al., 2006; AGUADO et al., 2005).

Recentemente um fator que tem se mostrado relevante no Brasil, é a relação tóxica entre o uso de paracetamol quando utilizado por pacientes com dengue, uma vez que o medicamento é, em geral, indicado por conta do desenvolvimento de dores nos músculos e articulações nos pacientes. A dengue está associada à ocorrência de alterações hepáticas em alguns casos, incluindo encefalopatia hepática e falência hepática fulminante. Os sinais de comprometimento do fígado, em pacientes com dengue, são hepatomegalia e aumento das enzimas hepáticas principalmente AST e ALT. Como, pelas diretrizes nacionais e internacionais, o paracetamol é o analgésico/antipirético de primeira escolha para paciente com dengue, esta indicação passa a ser revista, uma vez que há a relação causal entre dengue, paracetamol e a hepatotoxicidade. Em pacientes sem lesão hepática, a hepatotoxicidade do paracetamol é dose-dependente, isto é, ocorre acima de 4 g diárias, quando é excedida a capacidade de metabolização da droga via sulfatação, glicuronidação e sistema do citocromo P-450. Em pacientes com dengue, a hepatotoxicidade não é dose-dependente, pois há uma depleção da glutathiona, característica dos quadros virais,

Revinter, v. 10, n. 03, p. 134-154, out. 2017.

fazendo com que esta substância que é responsável em tamponar os metabólitos reativos do paracetamol, esteja inibida, deixando o NAPQI livre, capaz de fazer uma forte e irreversível ligação covalente com proteínas que resulta em destruição dos hepatócitos e resultando em extensas áreas de necrose hepática (HOEFLER, 2015; OLIVEIRA, 2013; LENZI; COURA, 2004).

CONCLUSÃO

Os MIPs constituem uma importante fatia econômica do setor da indústria e varejo farmacêutico em países desenvolvidos e em desenvolvimento, com índices de consumo cada vez maiores nos últimos anos e perspectivas de manutenção no padrão de crescimento.

No Brasil, as classes de MIPs com destaque em consumo, apesar das variações entre regiões e da influência de outros fatores, aponta para os analgésicos/antipiréticos e anti-inflamatórios e os princípios ativos dipirona, paracetamol e ácido acetilsalicílico, como aqueles mais comumente consumidos pela população.

Em virtude do risco tóxico do paracetamol, isoladamente ou em associação, há que se promover o acompanhamento farmacêutico a fim de minimizar a automedicação e o consumo em excesso deste medicamento tão amplamente utilizado, levando-se em consideração os fatores que promovem aumento da hepatotoxicidade decorrente de sua utilização, como o uso crônico de álcool, o tabagismo, a interação com outros fármacos, a dengue e a utilização do paracetamol em associação com outros fármacos.

REFERÊNCIAS

AGUADO, IC; LÓPEZ, IJ; PINILLA, MLC; GARCÍA, IC; LÁZARO, AMP, BENGOCHEA, PB; CONTRERAS, MR. Eficacia de ibuprofeno y paracetamol como antitérmicos. *Anales de Pediatría*, v. 62, n. 2: p.117–122, 2005.

ARAÚJO G. Atuação do profissional farmacêutico frente ao uso do paracetamol como medicamento de venda livre. *FACIDER Revista Científica*, n. 7: p.1-19, 2015.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS ISENTOS DE PRESCRIÇÃO, ABIMIPS. Medicamentos OTC. Disponível em: <http://www.abiMIP.org.br/site/index.php>. Acesso em: 16 de abril de 2016.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE REDES DE FARMÁCIAS E DROGARIAS, ABRAFARMA. Abrafarma em números – Resultados 2015. Fonte de informação de análise interna – Fundação Instituto de Administração da USP (FIA-USP). Disponível em: http://media.wix.com/ugd/03661a_fb59a67_aa92b42bbb2651f71c99762f0.pdf. Acesso em: 01 de maio de 2016.

BARBOSA, ARR; SARMENTO E SILVA, JL; SPÓSITO, PA; RODRIGUES, HG. Perfil do consumo dos medicamentos isentos de prescrição em Montes Claros, MG. Estudo das reações adversas e toxicológicas, Revista Digital. Buenos Aires, 164(16), 2012. Disponível em: <http://www.efdeportes.com/efd164/consumo-dos-medicamentos-isentos-de-prescricao.htm>. Acesso em: 02 de maio de 2016.

BARBOSA, FO. Intoxicação por paracetamol: um relato de caso. Journal of Chemical Information and Modeling, v. 53, n. 9: p.1689–1699, 2013.

BATEMAN, DN. Paracetamol poisoning: beyond the nomogram. British Journal of Clinical Pharmacology, v. 80, n. 1: p.45–50, 2015.

BERNAL, W; HALL, C; KARVELLAS, CJ; AUZINGER, G; SIZER, E; WENDON, J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. Hepatology, v. 46, n. 6: p.1844-1852, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº. 138, de 29 de maio de 2003.

BUCARETCHI, F; FERNANDES, CB; BRANCO, MM; DE CAPITANI, EM; HYSLOP, S; CALDAS, JPS; MORENO, CA; PORTA, G. Falência hepática aguda em neonato de termo após ingestão de doses repetidas de paracetamol. Revista Paulista de Pediatria, v. 32, n. 1: p.144–148, 2014.

BUCARETCHI, F; BARACAT, ECE. Exposições tóxicas agudas em crianças: um panorama. Jornal de Pediatria, v. 81, n. 5: p.212–222, 2005.

CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES - SÃO PAULO, CCI-SP. Intoxicações medicamentosas. 2008. Disponível em: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:XUd80u3_dNwJ:ltc-ead.nutes.ufrj.br/toxicologia/down/mV_Intoxicacao%2520por%2520medicamentos.p

pt+&cd=3&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br. Acesso em: 13 de maio de 2016.

CENTRO DE INFORMAÇÃO TOXICOLÓGICA DO RIO GRANDE DO SUL, CIT-RS. Relatório anual 2014; Dados de atendimento. 2015. Disponível em: <
http://www.cit.rs.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=137&Itemid=61 >. Acesso em 24 de maio de 2016.

CHUN, LJ; TONG, MJ; BUSUTTIL, RW; HIATT, JR. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *Journal of clinical gastroenterology*, v. 43, n. 4: p.342–349, 2009.

COSTA, A.; ALONZO, H. Casos de exposições e Intoxicações por medicamentos registrados em um Centro de Controle de intoxicações do interior do Estado de São Paulo. *Rev. Bras. Pesq. Saúde*, v. 17, n. 2, p. 52-60, 2015.

ESTADOS UNIDOS. Food and Drug Administration. FDA'S Safe Use Initiative. 2009.

FERNER, RE; DEAR, JW; BATEMAN, DN. Management of paracetamol poisoning. *Trends in Pharmacological Sciences BMJ*, v. 24, n. 4: p.150–158, 2011.

FILHO, AA; CAMPOLINA, D; DIAS, MB. Toxicologia na prática clínica. Belo Horizonte: Follium, p.343, 2001.

GRAHAM, GG; DAVIES, MJ; DAY, RO; MOHAMUDALLY, A; SCOTT, KF. The modern pharmacology of paracetamol: Therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*, v. 21, n. 3: p.201–232, 2013.

HODGMAN, MJ; GARRARD, ARA. A review of acetaminophen poisoning. *Critical Care Clinics*. v. 28, n. 4: p.499–516, 2012.

HOEFLER, R. Hepatotoxicidade do paracetamol em pacientes com dengue. *Boletim Farmacoterapêutico*, p. 53, 2015.

HUERTAS, M. K.; URDAN, A. Propaganda de medicamentos no Brasil: informação ou emoção. Anais do 28º Encontro Anual da Associação Nacional dos Programas de Pós-graduação em Administração, 2004. Disponível em:
<http://www.anpad.org.br/enanpad/2004/htm/enanpad2004-mkt-1137-resumo.html>. Acesso em: 16 de abril de 2016.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, IPCS/OMS. Monographs: analytical and toxicological. Basic Analytical Toxicology. WHO. Geneva. 1995. Disponível em: http://www.who.int/ipcs/publications/training_poisons/basic_analytical_tox/en/index11.html. Acesso em: 28 de maio de 2016.

INTERCONTINENTAL MARKETING SERVICES, IMS HEALTH. Pharmaceutical Market Brasil – Pesquisa de mercado OTC.2015-2016. 2016. Disponível em: <http://www.guiadafarmacia.com.br/suplementos-especiais/mip/mips-2015>. Acesso em: 02 de maio de 2016.

INSTITUTO DE TOXICOLOGIA/UFRJ, ITC. UFRJ. NÚCLEO DE TECNOLOGIA EDUCACIONAL PARA SAÚDE/UFRJ, NUTES. Fundamentos em Toxicologia. 2016. Disponível em: <http://ltc-ead.nutes.ufrj.br/toxicologia/modV.htm>. Acesso em: 14 de maio de 2016.

JOZWIAK-BEBENISTA, M.; NOWAK, J. Z. Paracetamol: Mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, v. 71, n. 1, p. 11–23, 2014.

LENZI, MF; COURA, LC. Prevenção da dengue: a informação em foco. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* v. 37, n. 4: p.343–350, 2004.

LETELIER, ME; LÓPEZ-VALLADARES, M; PAREDO-SILVA, L; ROJAS-SEPÚLVEDA, D; ARACENA, P. Microsomal oxidative damage promoted by acetaminophen metabolism. *Toxicology in Vitro*, v. 25, n. 7: p.1310–1313, 2011.

LOPES, J; MATHEUS, ME. Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem). *Brazilian Journal of Pharmacy*, v. 93, n. 4: p.411–414, 2012.

MAZER, M; PERRONE, J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Journal of Medical Toxicology*, v. 4, n. 1: p.2–6, 2008.

MELGAÇO, SSC; SARAIVA, MIR; LIMA, TTC; SILVA JÚNIOR, GB; DAHER, EF. Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. *Critical Care Medicine*, v. 43, n. 4: p.382-390, 2010.

MORAIS, Isabel Cristina Oliveira de, et al. Perfil epidemiológico das intoxicações medicamentosas registradas pelo Centro de Assistência e Informação Toxicológica de Campina Grande (PB) no período de 2005 a 2007. *Rev. Bras. Farm.*, v. 89, n. 4, p. 352-357, 2008. Disponível em: < http://www.rbfarma.org.br/files/pag_352a357_perfil_epidemiologico.pdf >. Acesso em: 16 de maio de 2016.

OLIVEIRA, H. C. Paracetamol ou Dipirona para o tratamento da dengue?. Centro de Informações de Medicamentos (CIM-HUJM). 2013.

PARANA, R; WASKMAN, J. Mecanismos de hepatotoxicidade medicamentosa: o exemplo do acetaminofen/paracetamol. *Gastroenterol. Endosc. Dig.*, v. 30, supl. 1: p.10-13, 2011.

REMY, C; MARRET, E; BONNET, F. State of the art of paracetamol in acute pain therapy. *Current Opinion in Anaesthesiology*, v. 19, n. 5: p.562–565, 2006.

SANTOS, FM. Potencial terapêutico da s-nitrosoglutationa (GSNO) na insuficiência hepática aguda experimental induzida por paracetamol. *Journal of Chemical Information and Modeling*, v. 53, n. 9: p.1689–1699, 2013.

SEBBEN, VC; LUGOCH, RW; SHLINKER, CS; ARBO, MD; VIANNA, RL. Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica de paracetamol. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 46, n. 2: p.143–148, 2010.

TACHIZAWA, T; MENDES, G.. Como fazer monografia na prática. n. 12, p. 153. ed. FGV. Rio de Janeiro. 2006. Disponível em: https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=vBzfZWVf_7gC&oi=fnd&pg=PA9&dq=tipos+de+monografia+revis%C3%A3o+de+literatura&ots=LbdH0wgCBU&sig=eDtsOxNdaYHeSoE0S9wCxnMBbwc#v=onepage&q=tipos%20de%20monografia%20revis%C3%A3o%20de%20literatura&f=false. Acesso em: 12 de maio de 2016.

TERRES, DR. Potencial toxicológico de medicamento de venda livre : ênfase no paracetamol. *FACIDER Revista Científica*, n. 8: p.1–15, 2015.

WALLACE, CI; DARGAN, PI; JONES, AL. Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management. *Emerg Med Journal*, n.19: p.202–205, 2002.

WORLD SELF-MEDICATION INDUSTRY, WSMI. Legal classification status of selected ingredients worldwide. 31 de janeiro de 2011. Disponível em: http://www.abiMIPs.org.br/site/conteudo.php?p=material_de_apoio. Acesso em 24 de abril. 2016.

YAZBEK, PB. Atenção Farmacêutica: o processo de indicação farmacêutica para Medicamentos Isentos de Prescrição. 2012. São Paulo. 134 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Farmácia-Bioquímica). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista.