



## INTOXICAÇÃO HEPÁTICA POR PARACETAMOL

JORGE, Thaynna de Paula<sup>1</sup>

Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva – FAIT

LIMA, Paula Fernanda de<sup>2</sup>

Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva – FAIT

### RESUMO

O objetivo do presente artigo é compreender quais são as consequências da intoxicação hepática por paracetamol, apresentando a fisiologia desse medicamento e os principais sintomas que podem ser tratados com ele. Todavia, quando ocorre o uso inadequado do medicamento, podem ocorrer algumas consequências graves, como a lesão hepática. Assim, a intoxicação vem a ser causada pelo uso inadequado de substâncias químicas. A intoxicação causada pelo uso excessivo do paracetamol se enquadra em uma das principais ocorrências de falência hepática, e entre o tratamento indicado para esses casos se encontra o transplante de fígado. Para o presente estudo, optou-se pela pesquisa bibliográfica e descritiva, com o intuito de embasar a pesquisa buscando maior familiaridade com o problema, fundamentando o conteúdo com pesquisa científicas, através de livros e artigos já publicados. Como resultado, relata-se nas considerações finais que o estudo contribuiu para gerar informações a respeito do uso do medicamento paracetamol, sabendo assim dos seus possíveis riscos em caso de abusar das doses do mesmo, levando em conta que o mesmo é comumente usado hoje em dia para tratar diversos sintomas.

**Palavras-chave:** Paracetamol. Falência hepática. Tratamento.

**Linha de pesquisa:** Efeitos tóxicos do paracetamol.

### ABSTRACT

The aim of this article is to understand the consequences of liver poisoning by paracetamol, presenting the physiology of this drug and the main symptoms that can be treated with it. However, when the medication is inappropriately used, some serious consequences can occur, such as liver damage. Thus, intoxication is caused by the inappropriate use of chemical substances. Intoxication caused by the excessive use of paracetamol is one of the main occurrences of liver failure, and among the treatment indicated for these cases is liver transplantation. For the present study, bibliographic and descriptive research was chosen, in order to support the research, seeking greater familiarity with the problem, basing the content on scientific research, through books and articles already published. As a result, it is reported in the final considerations that the study contributed to generate information about the use of the drug paracetamol, thus knowing its possible risks in case of abusing its doses, taking into account that it is commonly used today in day to treat various symptoms.

**Keywords:** Paracetamol. Liver failure. Treatment.

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Farmácia da Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva – FAIT.

<sup>2</sup> Professora Orientadora.



## 1. INTRODUÇÃO

O paracetamol é um analgésico recomendado para controlar sintomas de gripe, febre, dores menstruais e diversos outros casos. Todavia, o seu uso deve ser adequado e não ultrapassar o indicado pelo médico, caso contrário, o mesmo pode vir a causar danos que podem se tornar irreversíveis, como o hepático levando à morte do paciente.

Relata-se que comumente, o paracetamol vem sendo usado pela automedicação dos pacientes, sem tomar conhecimento de que o mesmo apresenta riscos graves em caso de não usar o mesmo da maneira correta, super dosando o medicamento. Por isso, nota-se a importância da recomendação e orientação médica, bem como por parte dos farmacêuticos, visto que o paracetamol é um medicamento de venda livre hoje em dia.

O objetivo do estudo foi revisar sobre quais são as consequências da intoxicação hepática por paracetamol e como deve ser feito o tratamento nesses casos.

Como motivação para o presente estudo, relata-se que a intoxicação causada pelo uso excessivo do paracetamol se enquadra em uma das principais ocorrências de falência hepática, e entre o tratamento indicado para esses casos se encontra o transplante de fígado. Todavia, caso não seja socorrido a tempo, o paciente pode chegar a ficar em coma ou até mesmo falecer.

Além disso, no Brasil vem crescendo os casos de intoxicação entre os pacientes através do uso de paracetamol. Desta forma, justifica-se o presente estudo devido a importância que o tema escolhido para estudo apresenta. Argumenta-se, portanto, que a intoxicação vem a ser causada pelo uso inadequado de substâncias químicas, ou seja, feito em doses exageradas.

Nota-se assim, a relevância do tema escolhido para o presente estudo. Assim, para elaboração do mesmo, optou-se pela pesquisa bibliográfica com o intuito de se aprofundar no tema abordado, bem como pesquisa descritiva, a qual busca apresentar os fenômenos com clareza e objetividade (TRIVIÑOS, 1987).



## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 TOXICOLOGIA

De acordo com a visão dos autores Klaassen e Watkins (2012), a toxicologia se refere ao estudo dos efeitos que as substâncias químicas causam no corpo humano. Além disso, a mesma envolve o conhecimento de bioquímica, biologia, química, genética, matemática, medicina, farmacologia, fisiologia e física.

Historicamente, encontra-se diversos relatos em que a toxicologia focava em compreender e distinguir venenos existentes (OLIVEIRA, 2019).

Todavia, conforme foi se expandindo, a toxicologia passou a atuar como uma parte da ciência que estuda os efeitos que uma determinada substância química provoca em um organismo vivo (CUNICO; CUNICO, 2015).

Ou seja, a toxicologia vem para estudar como as substâncias químicas vem afetar o organismo dos seres vivos (KLAASSEN; WATKINS, 2012).

É tão ampla que incorpora quase todas as ciências para testar suas hipóteses, o que fez com que o estudo da mesma, desde 1900, fosse impulsionado tornando-a excepcional na ciência (KLAASSEN; WATKINS, 2012).

Para examinar quais são os tipos de efeitos, são realizados ensaios toxicológicos, os quais podem ser: efeito agudo, a qual são de resposta rápida; e efeito crônico que é prejudicial à saúde quando exposto por um longo período (OLIVEIRA, 2019).

No caso da toxicidade de estilo aguda, a mesma acontece através de quatro importantes fases, conforme o quadro 1, o qual descreve os possíveis sinais clínicos.

Quadro 1 – Fases da toxicidade aguda

FASE	HORAS	DESCRIÇÃO
1 <sup>a</sup>	0,5 – 24	Sintomatologia inespecífica, caracterizada por anorexia, náuseas, vômitos e mal-estar. Alguns pacientes poderão não



		apresentar manifestações clínicas nesse período;
2ª	24 – 72	Aparecimento de lesões no fígado, dor no quadrante superior direito do abdômen, aumento das transaminases hepáticas como a alanina transaminase e o aspartato transaminase (AST), aumento da bilirrubina, hipoglicemia, acidose metabólica e insuficiência renal aguda. Considera-se a existência de hepatotoxicidade quando os níveis de ALT ou de AST ultrapassam 1000 UI/l;
3ª	72 – 96	Ocorre a hepatotoxicidade máxima podendo ocorrer insuficiência hepática fulminante, hemorragia, septicemia, edema cerebral síndrome da angústia respiratória, incluindo a falência de múltiplos órgãos e morte;
4ª	96 horas – 2 semanas	Os pacientes que sobrevivem à 3ª fase geralmente recuperam sem sequelas.

Fonte: Adaptado de Castro (2014).

Assim, esses ensaios são uma forma de avaliar qual o tipo de efeito causado no organismo, e com isso, realizar os procedimentos necessários e adequado ao tipo encontrado.

## 2.2 PARACETAMOL (APAP)

Conforme apresenta Castro (2014), o paracetamol é um medicamento analgésico que auxilia na melhora de sintomas como a febre e infecções virais e bacterianas, sendo indicado ainda para sintomas de gripe, ou hipertermias infecciosas, dores menstruais, reações de dores pós-traumáticas e diversos outros.

Em relação a dose do paracetamol, varia entre 325 a 1000 mg em adultos, enquanto para crianças varia entre 40 a 480 mg com um máximo de 5 doses diárias. Entre 5 a 15 mg/kg via oral ou 15 a 20 mg/kg via retal, a dose é considerada como segura e suficiente. Já uma dose de 90 mg/kg é vista como supra terapêutica, ou seja, acima do normal e considerado seguro ao paciente (CASTRO, 2014).

Portanto, o uso elevado de paracetamol pode acarretar danos graves, como o hepático. Entre os sintomas estão a náusea, vômito, dor abdominal,



bem como agudização de úlceras gastroduodenais preexistentes (SALVI, 2014).

A intoxicação é, segundo Cunico e Cunico (2015), a combinação de fatores que causam danos ou lesões pela ingestão excessiva de medicamentos ou de substâncias, substâncias estas, que se fossem utilizadas de maneira correta causariam efeitos benéficos ao paciente, como é o caso do paracetamol, o qual é um analgésico bastante procurado nas farmácias.

A intoxicação vem a ser então uma reação do uso inadequado de substâncias químicas no organismo, como o uso exagerado do paracetamol. Assim, a quantidade dosada é que estabelece se o uso será benéfico, ou levar a complicações como a morte do paciente. (CUNICO; CUNICO, 2015).

Assim, o paracetamol é um medicamento de venda livre, e por isso, precisa ser orientado pelo farmacêutico o seu uso, caso contrário, prolongar o uso pode acarretar em uma hepatotoxicidade levando a falência hepática. Isto ocorre devido ao metabólito intermediário do paracetamol, a imina N-acetil-p-benzoquinona, resultando na biotransformação hepática. É o metabólito que leva a necrose hepática (FERREIRA; et al, 2016).

Já o diagnóstico é realizado pelo monograma de Rumack-Matthew, o qual estima o tempo da ingestão e concentração do medicamento. São feitos também exames bioquímicos para avaliar a alteração das enzimas hepáticas. Quanto ao tratamento, é feito pelo antídoto N-acetilcisteína, e em casos no qual a ingestão é inferior a quatro horas, deve-se antes administrar o carvão ativado, 1g/Kg (FERREIRA; et al, 2016).

Conforme quadro 2, nos casos de intoxicação, existe uma lista de verificação que contribui para a análise, podendo assim, determinar com exatidão qual a abrangência das intervenções a serem realizadas, com isso, poder iniciar o tratamento correto (OLSON, 2014).

Quadro 2 – Lista de verificação

VIA AÉREA	Verificar reflexo de vômito/ tosse	Entubação endotraqueal?
	Posicionar o paciente	
	Limpar/ aspirar via aérea	
RESPIRAÇÃO	Obter gasometria	Insuficiência ventilatória?
	Ajudar com dispositivo bolsa/	Hipoxia?



	máscara	
	Administrar oxigênio suplementar	Broncospasmo?
CIRCULAÇÃO	Medir pressão arterial/ pulso	Bradycardia/ bloqueio AV?
	Monitorar eletrocardiograma	Prolongamento do intervalo QRS
	Iniciar uma-duas linhas IV (intravenosas)	Taquicardia?
	Obter trabalho sanguíneo de rotina	Arritmias ventriculares? Hipotensão? Hipertensão grave?
ESTADO MENTAL ALTERADO	Reconhecer/ tratar hipoglicemia	Coma ou estupor?
	Monitorar temperatura retal	Hipotermia?
	Considerar causas orgânicas	Hipertermia?
	Tratar convulsões	Convulsões?
	Controlar agitação	Agitação?
OUTRAS COMPLICAÇÕES	Verificar mioglobina urinária	Distonia ou rigidez?
	Obter histórico de alergia	Rabdomiólise?
		Alergia ou anafilaxia?
DIAGNÓSTICO DE INTOXICAÇÃO	Exame físico	Intervalo osmolar?
		Acidose de intervalo aniônico?
		Hiper/ hipoglicemia?
		Hiper/ hiponatremia?
		Hiper/ hipopotassemia?
	Exames laboratoriais essenciais	Insuficiência renal?
		Insuficiência hepática?
		Exame toxicológico?
		Radiografia abdominal?
DESCONTAMINAÇÃO	Lavar a pele e irrigar os olhos	Materiais prejudiciais?
	Êmese ou lavagem gástrica	
	Carvão e catártico	
ELIMINAÇÃO AUMENTADA	Hemodiálise	
	Hemoperfusão	
	Dose repetida de carvão	
DISPOSIÇÃO	Consulta toxicológica	
	Avaliação psicossocial	

Fonte: Adaptado de Olson (2014).

As dificuldades respiratórias também são apontadas como uma das principais causas de mortalidade em pacientes que se intoxicaram pelo uso excessivo de fármacos (OLSON, 2014).

Conforme Olson (2014) apresenta, o tratamento para o primeiro item do quadro 2 – via aérea: Otimizar a posição da via aérea e realizar a entubação endotraqueal se necessário, posicionar o paciente e limpar a via aérea. Deve-se otimizar a posição da via aérea, se a via ainda não estiver patente, examinar



a orofaringe e remover qualquer obstrução ou secreções por aspiração, por meio de uma varredura com o dedo ou com uma pinça de Magill, a via aérea também pode ser mantida com dispositivos orofaríngeos ou nasofaríngeos artificiais. Além de realizar uma entubação endotraqueal se houver equipe disponível e treinada para o procedimento.

É possível que o paciente tenha algumas complicações conforme citado no quadro 2, insuficiência ventilatória, hipoxia ou broncospasmo.

No caso de diagnóstico de intoxicação, o mesmo pode ser obtido através de exames físicos, histórico do paciente e testes de laboratório.

Existem alguns fatores que influenciam diretamente a hepatotoxicidade pelo uso do paracetamol, conforme estão descritos no quadro 3.

Quadro 3 – Fatores que influenciam a hepatotoxicidade pelo uso do paracetamol

Idade	Crianças com idade inferior a 5 anos são menos susceptíveis em decorrência de menor produção de NAPQI (maior metabolização por sulfatação e glicuronização). Em adultos ocorre um aumento da metabolização por CYP e hepatotoxicidade ocorre em doses proporcionalmente menores.
Genética	Polimorfismos ocorrem nas isoenzimas do CYP contribuindo para redução do metabolismo, ausência de metabolismo ou metabolização excessiva de determinado composto.
Álcool	Intoxicação alcoólica aguda em paciente não etilista crônico, não predispõe a hepatotoxicidade pelo paracetamol, ocorrendo competição do álcool com o paracetamol para a metabolização e menor produção de NAPQI, com provável efeito protetor.
Medicamentos	Fármacos que estimulam a atividade do CYP podem incrementar os níveis de NAPQI favorecendo a hepatotoxicidade pelo paracetamol. Isoniazida e halotano aumentam a atividade do CYP2E1. Fenitoína, fenobarbital e carbamazepina incrementam a atividade do CYP3A4. Fenitoína, fenobarbital, zidovudina e sulfa-trimetoprim reduzem a glicuronização do paracetamol. Paracetamol associado ao aumento do RNI em pacientes utilizando warfarin.
Estado nutricional	Jejum promove depleção de glutathione e induz o CYP2E1, aumentando a toxicidade do paracetamol, particularmente em pacientes etilistas crônicos.
Tabagismo	Tabaco contém produtos indutores do CYP1A2 e aumenta o metabolismo oxidativo. Tabagismo é considerado fator de risco independentemente de mortalidade associada à overdose por paracetamol.
Hepatopatas	Administração de dose de até 4g/dia em pacientes hepatopatas não evidenciou toxicidade em relação ao grupo controle em estudo de Gelette et al., 2007. Paracetamol é analgésico usado rotineiramente nos pacientes com hepatites B ou C sob tratamento com interferon.

Fonte: Adaptado de Martins Junior (2011).

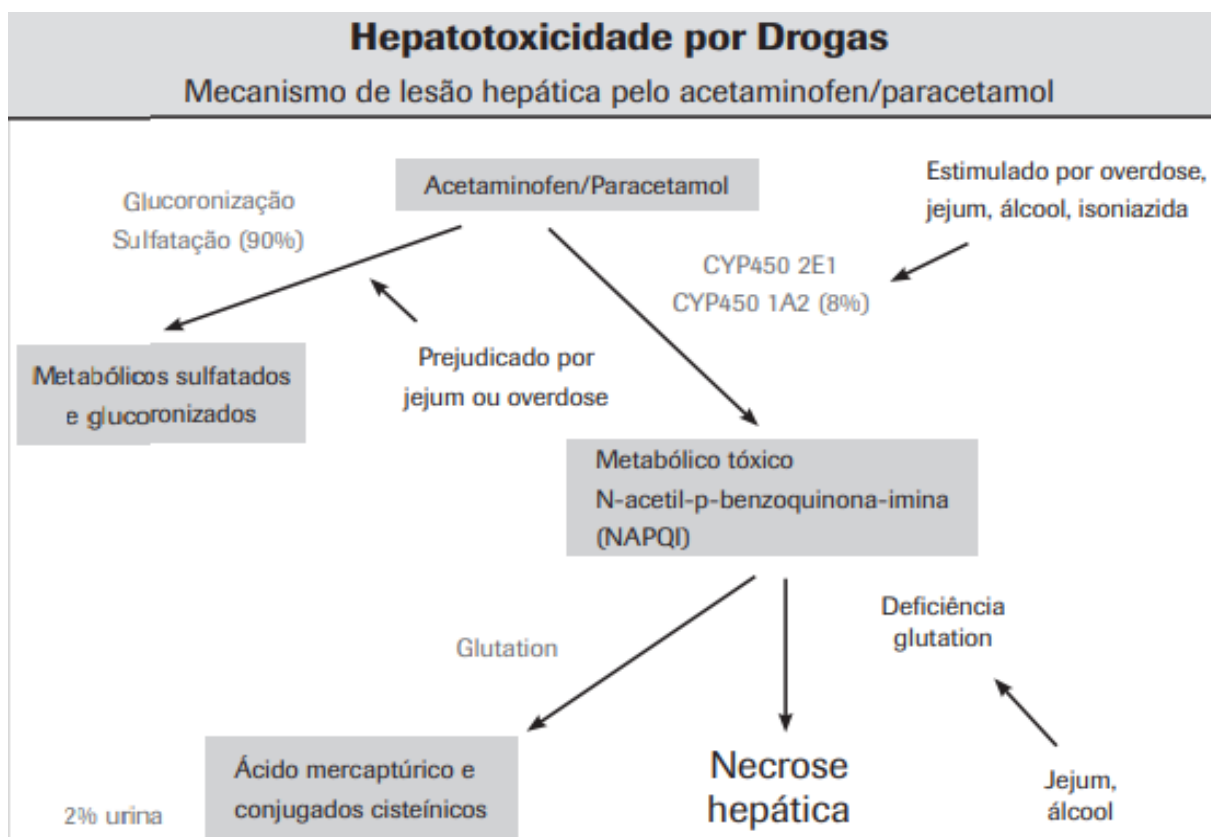
Entre as complicações, no caso de uma hepática, resulta-se ainda em hemorragia excessiva. Isto ocorre pelo fato de que a produção de coágulos dependentes de vitamina K é insuficiente (OLSON, 2014).

Além disso, pode ocasionar coma ou levar o paciente à morte.



Como tratamento, Olson (2014) sugere: Evitar lesões hepáticas, se possível, por meio da administração de tratamento específico (ex. acetilcisteína para superdosagem de paracetamol); Obter níveis basais e diários de aminotransferase, bilirrubina, glicose e de tempo de protrombina; Prestar cuidados de apoio intensivo para insuficiência hepática e encefalopatia; O transplante de fígado pode ser o único tratamento eficaz quando a necrose hepática maciça resulta em encefalopatia grave.

Figura 1 – Metabolismo do paracetamol e risco de toxicidade



Fonte: Paraná (2011).

Em suma, o fármaco paracetamol segue a seguinte ordem de metabolização no organismo, conforme ilustrado na figura 2: (PARANÁ, 2011).

- Uma percentagem metaboliza através do citocromo P-450 criando um composto eletrofílico – o NAPQI ou N-acetil-p-benzoquinone imino.
- Em caso de super dosagem, essas vias metabólicas são saturadas, ou seja, ficam completamente cheias, e com isso, a maior parte da metabolização vai para a oxidação.





- O NAPQI se acumula e liga as moléculas proteicas do hepatócito e causa uma lesão.

Assim, a forma mais comum de intoxicação por paracetamol é a overdose de medicamentos, ingerindo doses mais altas que a recomendada. Também pode ocorrer pela excessiva ativação do sistema citocromo P450 pela ingestão de ervas e álcool, ou ainda a depleção dos níveis de glutathione do hepatócito através da ingestão alcóolica (MARTINS JUNIOR, 2011).

Dessa forma, caso ocorram doses elevadas do paracetamol, ocorre a saturação de vias de metabolização desviando o processo metabólico (MARTINS JUNIOR, 2011).

Todavia, no Brasil são poucos os casos de toxicidade grave pelo uso de paracetamol. Isto ocorre pelo fato de que no país o medicamento é usado apenas como analgésico e antipirético. Já em países como Estados Unidos e Reino Unido, o uso do mesmo é muito elevado aumentando também o risco de intoxicação (SANTOS; MORAES, 2014).

No entanto, relata-se ainda que o uso do medicamento vem crescendo em grande escala no Brasil, o que vem gerando aumento nos casos de intoxicação pelo paracetamol.

### **3. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

De acordo com o presente estudo, nota-se que o paracetamol é um medicamento analgésico muito comum hoje em dia, utilizado em larga escala para conter sintomas como febre, gripe, dores menstruais, dores de cabeças, entre outros. É comum o paciente sentir algum desses incômodos e procurar pelo medicamento, ou ainda se automedicar caso tenha o mesmo em casa.

Todavia, é preciso ter consciência de que o mesmo tem um limite a seguir em caso de uso, ou seja, precisa ser administrado corretamente, pois ao ingerir a substância em altas doses e uso contínuo, corre o risco de gerar lesão hepática, sendo muito prejudicial à saúde. Assim, é preciso estar bem informado quanto ao seu uso correto, em relação às doses corretas e permitidas, pois ao invés de ser benéfico, pode gerar danos irreversíveis.



Já entre os fatores que podem vir a influenciar a hepatotoxicidade hepática, encontram-se: a idade, onde crianças são menos susceptíveis, genética, ingestão de álcool, medicamentos que estimulam a atividade do CYP, estado nutricional como em situações de jejum ou anorexia, tabagismo e hepatopatas. Assim, é preciso identificar a causa da intoxicação para poder administrar o tratamento adequado ao paciente.

Portanto, o presente estudo contribuiu para gerar informações a respeito do uso do medicamento paracetamol, sabendo assim dos seus possíveis riscos em caso de abusar das doses do mesmo, levando em conta que o mesmo é comumente usado hoje em dia para tratar diversos sintomas.

#### 4. REFERÊNCIAS

01. CASTRO, Pedro Luís Pereira de. **Farmacocinética do paracetamol**. Porto: Universidade de Ciências da Saúde, 2014. Disponível em: [https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4415/1/PPG\\_21981.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4415/1/PPG_21981.pdf).
02. CUNICO, Miriam Machado; CUNICO, Edimar. **Toxicologia da morte violenta**. Curitiba: Concep 3D, 2015.
03. FERREIRA, Maria Santa Silva Leal; et al. **Hepatotoxicidade causada pelo paracetamol e a importância do farmacêutico para o uso racional do medicamento**. Fortaleza: Unifavip, 2016. Disponível em: <https://www.even3.com.br/anais/viimostradevry/29127-hepatotoxicidade-causada-pelo-paracetamol-e-a-importancia-do-farmaceutico-para-o-uso-racional-do-medicamento/>. Acesso em 12 de agosto de 2021.
04. KLAASSEN, Curtis D.; WATKINS, John B. **Fundamentos em toxicologia**: de Casarett e Doull. 2ª ed. Porto Alegre: McGraw Hill, 2012.
05. MARTINS JUNIOR, Elson Vidal. **Situações que favorecem ou reduzem a hepatotoxicidade pelo acetaminofen (uso de álcool, faixa etária e uso de outras medicações)**. Revista Suplemento Hepatotoxicidade, fev. 2011. Disponível em: <https://www.sbhepatologia.org.br/cientifico/ged/volume30/9.pdf>. Acesso em 12 de agosto de 2021.
06. OLIVEIRA, Therezinha Maria Novaes de. **Toxicologia aquática com micro crustáceos**. Curitiba: Appris, 2019.
07. OLSON, Kent R. **Manual de toxicologia clínica**. 6ª ed. Porto Alegre: McGraw Hill, 2014.
08. PARANÁ, Raymundo. **Mecanismos de hepatotoxicidade medicamentosa: o exemplo do acetaminofen / paracetamol**. Revista suplemento Hepatotoxicidade, fev 2011. Disponível em: <https://www.sbhepatologia.org.br/cientifico/ged/volume30/2.pdf>. Acesso em 10 de agosto de 2021.
09. SALVI, Rosane Maria. **Interação fármaco-nutriente: desafio atual da farmacovigilância**. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2014.



10. SANTOS, Camila Cristina de Oliveira dos; MORAES, Monice de Oliveira. **Hepatotoxicidade por paracetamol.** São Paulo: Faculdade de Pindamonhangaba, 2014. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.funvicpinda.org.br:8080/jspui/bitstream/123456789/265/1/SantosMoraes.pdf>. Acesso em 12 de agosto de 2021.
11. TRIVIÑOS, Augusto N. S. **Introdução à pesquisa em ciências sociais: a pesquisa qualitativa em educação.** São Paulo: Atlas, 1987.