

OS RISCOS DO USO INDISCRIMINADO E IRRACIONAL DO PARACETAMOL.

Beatriz Vannier Ribeiro¹; Leonardo Guimarães de Andrade²; Sebastian Rinaldi Neto³

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

O paracetamol também conhecido como acetaminofeno é um fármaco utilizado como analgésico e antipirético, ou seja, para casos de dores (leves e moderadas) e febre. É medicamento de venda livre e de custo baixo. A hepatotoxicidade ocorre quando administrado no uso indiscriminado e irracional do paracetamol, com doses superiores às recomendadas, sendo uma das principais causas de insuficiência hepática e overdose. O objetivo deste estudo é apresentar os riscos do uso indiscriminado e irracional do paracetamol e apontar as medidas terapêuticas no tratamento de intoxicação, que vai depender do tempo da ingestão e compreender os mecanismos farmacológicos e toxicológicos do medicamento. Existem antídotos específicos para esse tratamento, como: lavagem gástrica e/ou carvão ativado e o mais utilizado N-acetil-cisteína (NAC), repondo as reservas de glutathione (GSH) neutralizando o (NAPQI) N-acetil-p-benzoquinonamina. O método utilizado para esta pesquisa foi através de dados coletados a artigos científicos (Google acadêmico e Scielo). Foram adicionadas informações por meio de sites oficiais da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e CRF-SP (Conselho Regional de Farmácia de São Paulo). Os materiais de inclusão neste trabalho foram os que estavam disponíveis nas plataformas de acesso, artigos publicados entre os anos de 2014 a 2022, em idiomas português e inglês. A automedicação é o principal fator responsável pelos problemas de saúde, direcionando ao fato do uso indiscriminado e irracional dos medicamentos, inclusive do paracetamol, tendo vários casos de intoxicação por doses elevadas, a orientação do profissional de saúde é essencial para a diminuição dessa situação.

Palavras-chave: Automedicação. Hepatotoxicidade. N-acetil-cisteína. Paracetamol.



THE RISKS OF INDISCRIMINATE AND IRRATIONAL USE OF PARACETAMOL.

ABSTRACT

Paracetamol also known as acetaminophen is a drug used as an analgesic and antipyretic, that is, for cases of pain (mild and moderate) and fever. It is an over-the-counter, low-cost drug. Hepatotoxicity occurs when administered in the indiscriminate and irrational use of paracetamol, with doses higher than recommended, being one of the main causes of liver failure and overdose. The objective of this study is to present the risks of indiscriminate and irrational use of paracetamol and to point out the therapeutic measures in the treatment of intoxication, which will depend on the time of ingestion and understand the pharmacological and toxicological mechanisms of the drug. There are specific antidotes for this treatment, such as gastric lavage and/or activated charcoal and the most used N-acetyl-cysteine (NAC), replenishing glutathione (GSH) reserves by neutralizing (NAPQI) N-acetyl-p-benzoquinonamine. The method used for this research was through data collected from scientific articles (academic Google and Scielo). Information was added through official websites of ANVISA (National Health Surveillance Agency) and CRF-SP (Regional Council of Pharmacy of São Paulo). The inclusion materials in this work were those that were available on access platforms, articles published between the years 2014 to 2022, in Portuguese and English. Self-medication is the main factor responsible for health problems, leading to the indiscriminate and irrational use of medicines, including of paracetamol, having several cases of intoxication by high doses, the guidance of the health professional is essential to reduce this situation.

Keywords: Hepatotoxicity. N-acetylcysteine. Paracetamol. Self-medication.

Instituição afiliada – 1-Discente do curso Farmácia. Universidade Iguazu, Nova Iguazu, Rio de Janeiro. 2- Docente do curso de Farmácia. Universidade Iguazu, Nova Iguazu, Rio de Janeiro. 3- Orientador, Docente do curso de Farmácia. Universidade Iguazu, Nova Iguazu, Rio de Janeiro.

Dados da publicação: Artigo recebido em 08 de Maio, aceito para publicação em 29 de Maio e publicado em 13 de julho de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n3p1016-1035>

Autor correspondente: Beatriz Vannier Ribeiro beatrizvannier016@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



INTRODUÇÃO

O paracetamol também conhecido como acetaminofeno é fármaco considerado seguro e eficaz, utilizado como analgésico e antitérmico, para alívio de dores leves a moderadas, sendo efetivo para todas as idades. É um medicamento isento de prescrição médica e de baixo custo (MEZAROBBA e BITENCOURT;2018). É um fármaco considerado da classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), sem seletividades para as cox-1 e cox-2 e com seletividade para cox-3 (BRAYNER, SILVA e ALMEIDA;2018).

Cada via de administração tem sua biodisponibilidade e seu pico plasmático. O pico plasmático é de 15 minutos por via endovenosa (ALVES e BACH HI; 2020). A administração do paracetamol é por via oral, endovenosa, e via retal. Este fármaco é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal e com alta biodisponibilidade (entre 60 a 95%). A concentração plasmática de pico atinge 45-60 minutos após a ingestão na forma de comprimido oral e atinge 30 minutos na forma líquida. O tempo de meia vida é de 2-4 horas e quando há superdosagem pode chegar a 12 horas. A eliminação do paracetamol é por via renal (MEZAROBBA e BITENCOURT; 2018).

O paracetamol é biotransformado, principalmente, no fígado. A metabolização desse medicamento ocorre por meio de três mecanismos: Glicuronidação, sulfatação e oxidação. Durante sua metabolização, uma pequena parte do fármaco é oxidado por enzimas do citocromo P450 (CYP450), formando um metabólico altamente reativo N-acetil-p-benzoquinonamina (NAPQI), em condições normais esse metabólico rapidamente se une a glutatona (GSH), que transforma esse intermediário tóxico em conjugado de Ácido mercaptúrico e cisteína e logo, excretado na urina. Na conjugação (glicuronidação e sulfatação) não produz compostos tóxicos (BRAYNER, SILVA e ALMEIDA; 2018).

A dose terapêutica recomendada é de até 4g/dia em adultos e para os usuários de álcool não exceder 2g/dia. A dose remendada para administração em crianças é uma dose de 10mg/kg, não ultrapassando 5 doses/dia (BRAYNER, SILVA e ALMEIDA; 2018). A hepatotoxicidade do paracetamol, ocorre quando é ingerida em doses superiores às recomendadas, sendo ela de 10g a 15g em adultos e mais de 150mg/kg em crianças. É considerado fatal, doses entre 20-25g (ALVES e BACH HI;2020).

Acontece com mais frequência casos de intoxicação por paracetamol em



indivíduos com idade de 15 a 24 anos, acima de 40 anos são considerados de “alto risco”, pois ocorre insuficiência hepática fulminante e óbito com mais frequência (SILVA JÚNIOR, *et al*; 2019).

Para descobrir a intoxicação por este medicamento, são realizados vários exames. O tratamento inicial é a lavagem gástrica e/ou carvão ativado e a N-acetilcisteína (mais utilizado como antídoto) sendo administrado em até 8 horas após a intoxicação (ALVES e BACH HI; 2020).

O diagnóstico de intoxicação por paracetamol é avaliado através da interpretação do nomograma de Rumack-Matthew e o tratamento vai ser feito de acordo com a concentração plasmática do medicamento (ALVES e BACH HI; 2020). A medição da concentração plasmática do paracetamol é feita a partir de 4h após a ingestão, o antídoto só é administrado conforme a concentração plasmática do paracetamol, quando a medição é feita antes do tempo, pode ocorrer um resultado incorreto. Em casos que não souber a hora exatamente em que foi ingerido o fármaco, uma coleta de sangue será realizada (SILVA JÚNIOR, *et al*; 2019).

O paracetamol é um medicamento de fácil acesso e muito consumido (COSTA e OLIVEIRA; 2021). Um dos principais fatores que contribui para intoxicação é a automedicação, podemos destacar alguns exemplos também como, o uso incorreto do fármaco, erro na prescrição, desejo do indivíduo de suicídio (GONÇALVES *et al*; 2017).

Em tese o acetaminofeno é considerado seguro, mas em superdosagem causa possíveis problemas de saúde (MEZAROBBA e BITENCOURT; 2018).

Para atingir uma melhor efetividade terapêutica, o medicamento deve ser orientado por um profissional de saúde habilitado, para que tenha um uso racional e seguro (COSTA e OLIVEIRA; 2021). Segundo a Organização Mundial de Saúde 50% dos medicamentos são vendidos e dispensados inadequadamente e a maioria da população não faz o uso correto da medicação (ANVISA; 2021).

1. OBJETIVOS

1.1. Objetivo Geral

O objetivo do presente artigo é apresentar os riscos do uso indiscriminado e irracional do paracetamol, apontar as medidas terapêuticas e compreendendo os mecanismos farmacológicos e toxicológicos do medicamento.



1.2. Objetivos Específicos

- Avaliar a dose terapêutica correto do paracetamol;
- Identificar o impacto dos riscos do uso do paracetamol;
- Compreender as medidas terapêuticas em casos de intoxicação;
- Analisar o antídoto principal para reverter o quadro de intoxicação;
- Orientar sobre a automedicação, levando a diminuição de casos por intoxicação medicamentosa;

2. METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado por meio de dados coletados, através de pesquisas eletrônicas e artigos científico (Google acadêmico e Scielo), foi feito no período dos meses entre julho a novembro do ano de 2022. Considerando a importância do tema, abordando o processo do Uso irracional do paracetamol, as buscas e as seleções foram bem executadas com objetivo de possibilitar a identificação e a inclusão de pesquisas importantes para o tema abordado, utilizando comodescritores “A hepatotoxicidade do paracetamol”, “Uso irracional do paracetamol”, “Automedicação” e “Riscos do uso indiscriminado do paracetamol”. Foram adicionadas informações por meio de sites oficiais da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), CRF-SP (Conselho Regional de Farmácia de São Paulo).

Os materiais de inclusão neste trabalho foram os que estavam disponíveis nas plataformas de acesso, artigos publicados entre os anos de 2016 a 2022 nos idiomas português e inglês.

3. JUSTIFICATIVA

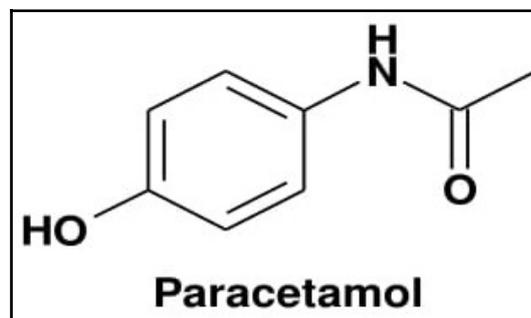
Este artigo aborda sobre o uso indiscriminado e irracional do paracetamol, que apesar de ser um medicamento seguro e de fácil acesso, muitas pessoas subestimam sua toxicidade, desconhecem seus efeitos nocivos, trazendo malefícios e podendo levar o indivíduo à morte. Porém, há uma possibilidade de reverter o quadro de intoxicação através de um antídoto específico.

4. PARACETAMOL

Em 1877 foi descoberto o paracetamol na Alemanha, sendo o fármaco mais usado na Europa e nos Estados Unidos para febre e alívio das dores (OLIVEIRA e ANDRADE; 2021).

A comercialização do paracetamol começou em 1955, com o nome Tylenol®. O paracetamol foi introduzido na Farmacopeia Britânica em 1963 e logo adquiriu popularidade. Atualmente é um fármaco de efeito analgésico mais aceito no mercado pela sua segurança e por não haver interação com a maioria dos medicamentos (MEZAROBBA e BITENCOURT; 2018). São de primeira escolha da população, os medicamentos considerados de venda livre, conhecido também como MIP's (medicamentos isentos de prescrição) para enfermidades, o paracetamol não precisa de prescrição médica, pois é uma medicação de venda livre (OLIVEIRA e ANDRADE; 2021).

Figura 1. Fórmula estrutural do acetaminofeno



Fonte: Castro, 2014



O paracetamol ou acetaminofeno é medicamento utilizado para fins analgésico e antitérmico, é apresentado na forma farmacêutica líquida: soluções, gotas, xaropes e injetáveis e apresentado em forma sólida: drágeas, comprimidos, cápsulas, pós e pastilhas, podendo estar associado ou não com outras substâncias, sendo em qualquer forma farmacêutica (COSTA e OLIVEIRA; 2021). É um fármaco de baixo custo e seguro, consumido pelo público em geral (crianças, adultos e idosos (SILVA JÚNIOR *et al*; 2019). Este medicamento é o principal causador de intoxicação, é um medicamento de venda livre, usado para alívio de dores leves à moderadas, é um fármaco que não causa dependência. Atualmente é o medicamento mais utilizado (FREITAS, FREITAS e SOUZA; 2020).

O paracetamol está disponível como medicamento genérico e por várias marcas comerciais. Atualmente ele está na lista dos mais encontrados pelo público, alguns fatores que leva ao indivíduo praticar a automedicação são por: indicações de amigos e família, experiências anteriores com medicamentos e insatisfação com a demora e a baixa qualidade do atendimento dos serviços de saúde (OLIVEIRA e ANDRADE; 2021).

O mecanismo do acetaminofeno não é muito compreendido ainda (ALVES e BACH HI; 2020). Possui ação farmacológica, inibindo as ciclo-oxigenase (COX) que é uma enzima expressa em muitos tecidos do nosso organismo. Pertence a classe dos AINES (anti-inflamatórios não esteroides), mas não tem ação anti-inflamatória (SILVA JUNIOR *et al*; 2019)

O paracetamol é o único dos AINE's a ser um inibidor fraco, ele age inibindo a Peroxidase e já foi sugerido que a COX-3 age no sistema nervoso central (SNC), é uma variante da COX 1, a membrana fosfolipase gera o ácido araquidônico que transforma em prostaglandinas. Não eliminando a ação do paracetamol em outras isoformas de COX, na COX-2 apresenta baixa atividade enzimática (BRAYNER, SILVA e ALMEIDA; 2018).

A terceira isoforma de ciclo-oxigenase (COX 3) também nomeada de COX 1-b, é uma variante da COX 1. Essa enzima tem ação no SNC, o paracetamol tem efeito mais no centro do que no periférico. Desta forma, este medicamento mostra efetividade analgésica e antipirético (ação central) e não apresenta efeito anti-inflamatório. Pode ocorrer efeitos colaterais como lesão gástrica, pois na mucosa gástrica há apenas presença da isoforma COX 1 e não COX 3 (TORRES *et al*; 2019).

4.1. Dose terapêutica x Dose tóxica

O paracetamol é considerado um fármaco seguro quando é administrado de forma adequada (ALVES e BACH HI; 2020). A hepatotoxicidade deste medicamento está associado a altas doses, sendo intencionalmente ou acidentalmente. É importante salientar que o consumo exagerado de álcool juntamente com o paracetamol aumenta as chances do indivíduo ser suscetível a este fármaco, se tornando hepatotóxico (TONON, BORGES, ROVARI e CINTRA; 2020).

O acetaminofeno é um dos analgésicos mais utilizados por crianças e mulheres durante a fase gestacional no mundo, porém seu uso durante a gravidez pode aumentar a probabilidade do risco de TEA (transtorno do espectro autista) e TDAH (transtorno de déficit de atenção e hiperatividade). No entanto este medicamento era seguro durante a gravidez, atualmente o uso dessa medicação vem trazendo efeitos negativos quando usado por mulheres grávidas. Estudos relatam que o risco da criança desenvolver TEA e TDAH pelo paracetamol está associado após a exposição pré-natal (BUHRER, ENDEFELDER, SCHEUER E SCHMITZ; 2021).

Durante a gravidez é muito comum que ocorra dores no corpo, isso porque acontece alterações anatômicas e fisiológicas. Essas alterações na gestação influenciam na absorção, distribuição, metabolismo e excreção do fármaco, podendo alterar o resultado esperado. Com isso torna muito difícil prescrever medicamentos para uma gestante, o paracetamol ainda continua sendo o analgésico mais escolhido para se tomar durante a gravidez, porém é importante priorizar a menor dose da medicação e por tempo mais curto possível (ARAGÃO e TOBIAS; 2019).

A dose terapêutica em adultos é de até 4g/dia, para as alcoólatras não ultrapassar 2g/dia e em crianças administrar uma dose de 10mg/kg, não ultrapassando 5 doses/dia (BRAYNER, SILVA e ALMEIDA; 2018). O tempo de meia vida do paracetamol em adultos é de 2-3 horas, em crianças entre 1:30 a 3 horas e pacientes diagnosticado com cirrose é aproximadamente 1 hora mais longo (TORRES *et al*; 2019). O paracetamol é absorvido no trato gastrointestinal, de forma oral com alta biodisponibilidade de (60-95%) (BRAYNER, SILVA e ALMEIDA; 2018). Quando este medicamento é absorvido, nas reações da Fase I e II, 90% sofrem biotransformação. Na fase II, 50 a 60% ocorre conjugado glicuronídeo, conjugado de sulfato 25 a 35% e metabólicos de cisteína 3%. De 5 a 15% é metabolizado pela via oxidativa na fase I. Sua excreção é pela urina (MEZAROBBA e BITENCOURT; 2018).

Tabela 1. Vias de administração do paracetamol e sua biodisponibilidade e o tempo de concentração plasmática.

Via de administração	Formulação	Biodisponibilidade	Tempo para atingir a concentração plasmática
Oral	-Xaropes/gotas -Comprimidos de liberação regular -Comprimidos de liberação prolongada	Boa	- Xarope/gotas: 30 minutos -Comprimido de liberação regular: 45 - 60 minutos - Comprimido de liberação prolongada: 60 - 120 minutos
Retal	Supositórios	Imprevisível e errático	2 - 4 horas
Endovenosa	Solução injetável	Excelente	15 minutos

Fonte: Adaptado de Santos, 2014

O paracetamol pode ser administrado por via: oral, retal e endovenosa. A concentração plasmática quando administrado em via oral na forma líquida é de aproximadamente 30 minutos, em sua forma sólida de 45-60 minutos. Por via retal seu pico plasmático é de 2 a 4 horas após a administração, sua biodisponibilidade é considerada imprevisível. O pico plasmático por via endovenosa ocorre

aproximadamente 15 minutos após a administração (ALVES e BACH HI; 2020).

O consumo excessivo de paracetamol pode causar danos no organismo do indivíduo (MEZAROBBA e BITENCOURT; 2018). A toxicidade, ocorre devido a superdosagem do medicamento. O aumento da dose não leva a um aumento da eficácia da dor. Pelo fato de não ser necessário apresentação de receita médica para compra do paracetamol, sua utilização é muito frequente e faz com que pessoas não faça a administração correta da medicação, podendo ocorrer danos hepáticos e podendo levar a morte (ALVES e BACH HI; 2020).

Dependendo da dose administrado, o paracetamol é considerado hepatotóxico, podendo ocasionar uma lesão hepática, overdose (ingerir o medicamento em dose superior, sendo ela em adultos 10-15g e em crianças mais de 150mg/kg), causa depleção dos níveis de (GSH) do hepatócito e da excessiva ativação do CYP450 (TORRES et al; 2019).

Na intoxicação aguda por paracetamol, não sendo muito grave, os primeiros sinais que surge no paciente é a dor na região abdominal, seguida de náuseas, vômitos (BARBOSA *et al*; 2016).

Em casos de um mau prognóstico, pode causar, falência múltipla dos órgãos envolvendo falha renal, hipoglicemia, edema cerebral e acidose láctea, esses sintomas pode levar o indivíduo a passar por um transplante de fígado (SOUZA, SOUZA e SILVA; 2021).

4.2. METABOLISMO DO PARACETAMOL

O paracetamol é metabolizado no fígado e sua metabolização ocorre através de três mecanismos: conjugação do ácido araquidônico ou glicuronidação, sulfatação e oxidação. A principal via de conjugação em crianças é a sulfatação e a glicuronidação é a principal via em adultos (TORRES *et al*; 2019). Uma parte do fármaco é metabolizado na via oxidativa através da enzima citocromo P450 (CYP450), formando um metabólico reativo e altamente tóxico, o N-acetil-p- benzoquinonaimina (NAPQI). Contudo, em doses terapêuticas esse metabólico é rapidamente conjugado com a enzima presente no fígado, a glutathione (GSH), produzindo compostos inativos (MEZAROBBA e BITENCOURT; 2018).

O metabólico tóxico (NAPQI) quando se liga a glutathione (GSH), forma conjugados de cisteína e ácido mercaptúrico, diminuindo o efeito tóxico e facilita a excreção renal (ALVES e BACH HI; 2020). Na conjugação (glicuronidação e sulfatação) é produzido compostos não tóxicos (BRAYNER, SILVA e ALMEIDA; 2018).

Existem alguns fatores que podem influenciar na intoxicação por paracetamol, acontecendo até mesmo em doses terapêuticas, como: idade, genética, comorbidades, uso de outra medicação, hábito de consumo e principalmente para os usuários de álcool (MEZAROBBA e BITENCOURT; 2018).

A hepatotoxicidade se inicia quando ocorre a depleção dos níveis de glutathione, favorecendo o aumento do metabólito tóxico (NAPQI), através da superdosagem do paracetamol (FARIAS *et al*; 2021).

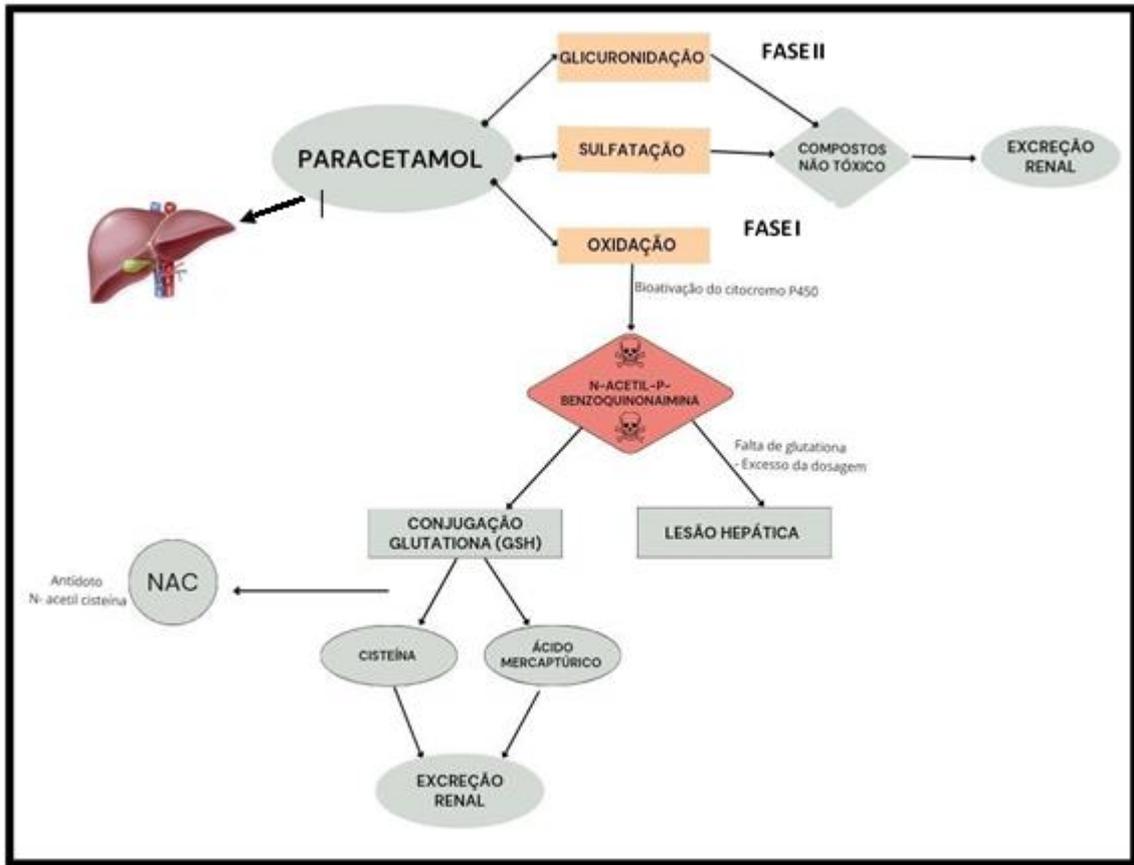
A intoxicação induzida por paracetamol acontece com mais frequência em jovens de 15 a 24 anos, são considerados de alto risco indivíduos que faz uso abusivo de álcool e indivíduos com idade igual ou maior de 40 anos ocorre com mais frequência a insuficiência hepática, podendo ser fatal (SILVA JUNIOR *et al*; 2019).



Segundo (ALVES e BACH HI; 2020), a intoxicação do paracetamol é dividida em 4 fases. A primeira fase pode ser assintomática (são as primeiras 24 horas), pode apresentar anorexia, mal-estar, vômitos e náuseas. Na segunda fase, o paciente pode continuar sendo assintomático ou apresentar alguns sintomas parecidos da primeira fase, mas também pode aparecer uma lesão hepática (24-72 horas). A terceira fase, ocorre hepatotoxicidade (72-96 horas), apresentando sinais de insuficiência hepática, síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), edema cerebral, hemorragia, podendo ser fatal. A quarta fase, por fim, o tecido hepático é regenerado, (96 horas -2 semanas) está associado a recuperação sem sequela dos pacientes que sobrevivem após hepatotoxicidade.

Fase I (Oxidação) - fase que forma um composto tóxico NAPQI, que em dose terapêutica ela é conjugada com a glutathione, formando conjugados de cisteína e ácido mercaptúrico, diminuindo a hepatotoxicidade. Em casos de doses superiores do paracetamol, na oxidação ocorre a saturação da sulfatação e o aumento da glicuronidação fazendo com que a produção do composto tóxico (NAPQI) aumente, podendo levar a um estresse oxidativo e gerando uma lesão hepática. Após a administração da NAC, são aumentados os níveis da GSH. Na fase II – Glicuronidação (via predominante dos adultos) e Sulfatação (via predominante em crianças menores de 12 anos) e sua excreção é renal (ALVES e BACH HI; 2020).

Figura 2. Metabolismo do paracetamol e a ação de N-acetilcisteína.



Fonte: Adaptado de Santos, 2014.

Os antídotos para intoxicação do paracetamol é a lavagem gástrica e/ou carvão ativado, porém o mais utilizado é a N-acetilcisteína (NAC). A NAC restaura os níveis de glutathione, é o antídoto que contribui para desintoxicação. O tratamento vai depender do tempo de ingestão do medicamento (em caso de superdosagem), podendo ser acidental ou não (COSTA e OLIVEIRA; 2021).

Lavagem gástrica (reduz a absorção do fármaco) e a administração do carvão ativado consiste no tratamento primário em casos de intoxicação por paracetamol. Em casos mais graves, quando ocorre um maior dano hepático, o tratamento é feito com a N-acetilcisteína que é um antídoto mais específico (ALVES e BACH HI; 2020).

Tabela 2. Período do tempo de ingestão do paracetamol e o tratamento (intoxicação).

TRATAMENTO	Tempo da ingestão
Lavagem gastrointestinal	Em até 2 horas após a ingestão
Administração de carvão ativado	Em até 4 horas após a ingestão
Administração da NAC	Em até 8 horas após a intoxicação

Fonte: Adaptado de Costa e Oliveira, 2021.

A lavagem gástrica reduz a absorção do paracetamol, quando realizada em até 2 horas após a ingestão. O carvão ativado diminui 50-90% da absorção do paracetamol, quando administrado em até 4 horas após a ingestão. A utilização da NAC é muito eficaz, ela é administrada em até 8 horas após a intoxicação, em casos mais graves (BRAYNER, SILVA e ALMEIDA; 2018).

Existem duas vias de administração do N-acetilcisteína: Oral e endovenosa. De acordo com o protocolo, a NAC Oral é utilizada em forma farmacêutica em pó, com dose de 140mg/kg que vai ser dissolvido em 200mL de água, soro (SG5%) e até mesmo suco, seguido de 70mg/kg da dose (sendo administrado da mesma forma), a cada 4 horas cada dose deverá ser administrado, resultando em 17 doses. A NAC EV são ampolas de 300mg/3mL, com administração em dose de ataque de 150mg/kg diluída em 200mL de soro glicosato 5% (administração em 60 minutos), manutenção I, seguido (administrar em 4 horas) dose de 50mg/kg diluído em 50mlde SG5% e no final administrar em 16 horas da dose de 100mg/kg diluído em 1L de SG5% (manutenção II). Depois do antídoto NAC ser administrado, rapidamente é absorvido, ela será hidrolisada produzindo cisteína, aumentando os níveis de glutathione (GSH), diminuindo o efeito de hepatotoxicidade (ALVES e BACH HI;2020).

É possível que ocorra reação adversa no tratamento da NAC como: rubor, vermelhidão, falta de ar, urticárias por exemplo. Porém, essa reação pode ser revertida através de medicamentos como, corticoides e anti-histamínicos. Em maioria dos casos, os pacientes não tiveram uma reação adversa (COSTA e OLIVEIRA; 2021).

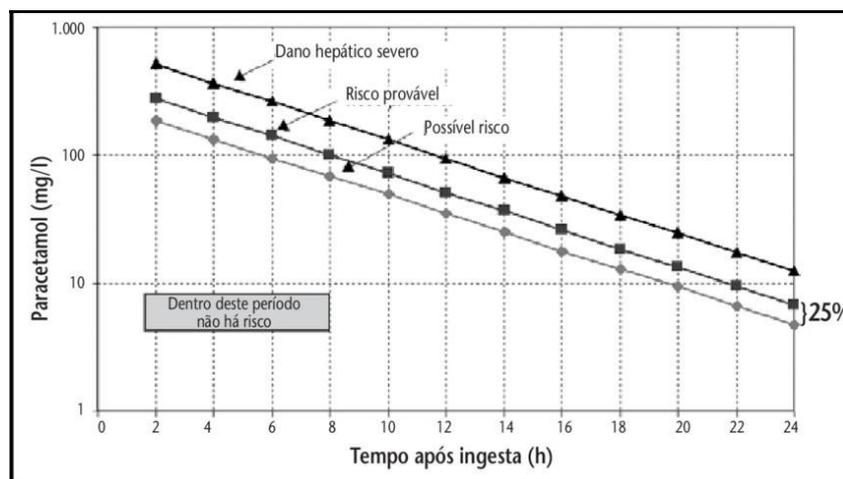
4.3. DIAGNÓSTICO DE HEPATOTOXICIDADE PELO PARACETAMOL

O diagnóstico é feito pelo Nomograma de Rumack-Matthew que é indicado para administração do antídoto N-acetilcisteína em relação ao tempo da ingestão e

concentração plasmática do fármaco (JORGE e LIMA; 2021). O nomograma de Rumack-Matthew foi desenvolvido através de um estudo retrospectivo de ingestão aguda relacionado ao paracetamol. A medição da concentração plasmática do paracetamol é feita a partir de 4h após a ingestão, o antídoto só é administrado conforme a concentração plasmática do fármaco, se a medição for feita antes do tempo pode ter um resultado incorreto. É realizado uma coleta de sangue, quando não souber exatamente a hora em que o medicamento foi administrado (SILVA JUNIOR *et al*; 2019).

O nomograma vai avaliar os de hepatotoxicidade do fármaco, em relação a concentração sanguínea. A concentração sanguínea de 6,25 microgramas/mL 24 horas após a ingestão, é predito em pacientes com toxicidade hepática, no nomograma vai está identificado em uma linha limiar de 200 (SILVA JUNIOR *et al*; 2019).

Figura 3. Nomograma de Rumack-Matthew.



Fonte: Marcelo Dutra Arbo, 2010.

<https://www.scielo.br/j/jbpm/a/BnccpWhNZLG8xDYPFbJzk8v/?format=pdf&lang=pt>

Quando o nomograma foi introduzido nos Estados Unidos, a FDA (Food and Drug) por motivos de segurança, diminuiu em 25% o limiar de tratamento, ficando

estabelecido 150 da linha limiar com 4,7microgramas/mL da concentração sanguínea em 24 horas após a ingestão, que atualmente é o limite máximo de tratamento. Dessa forma, o tratamento com a NAC só vai ser iniciada quando o paciente apresentar níveis igual ou maior a esse limiar. Muitos estudos, determinam mais ou menos 0,5% de mortalidade, mesmo em grandes casos de intoxicação (SILVA JUNIOR *et al*; 2019).

5. AUTOMEDICAÇÃO

A automedicação ocorre devido ao uso de medicamentos selecionados para o tal tratamento, através do autodiagnostico realizado pelo próprio indivíduo, sem prescrição médica e sem consultado do profissional de saúde (DELGADO e VRIESMANN; 2018).

A automedicação é um dos principais problemas de intoxicação no mundo todo. A facilidade da compra desse medicamento, o baixo custo e o marketing que as mídias sociais transmitem, causa na população um alto consumo incontrolável de paracetamol. Com a falta de agilidade e demora nos atendimentos das unidades de saúde, faz com que as pessoas se automediquem frequentemente (ANDRADE e OLIVEIRA; 2021).

O envenenamento ocorre em crianças a partir da fase de descobertas, ou seja da fase da curiosidade, quando os pais tem o hábito de deixar medicamentos em locais de fácil acesso, como por exemplo um xarope que seja colorido ou um comprimido que apresenta diversos formatos que lembram doces fazendo com que desperte o interesse da criança, contribuindo para um acidente tóxico, por um outro lado, a Internet, através de informações online tem levado ao crescimento de casos por intoxicação infantil (SILVA, TEIXEIRA, MARQUES e JUNIOR; 2022).

De acordo com o Conselho Federal de Farmácia (CFF), quase 80% da população brasileira tem o hábito de se automedicar. Os dados foram coletados pelo Datafolha no ano de 2019 entre os dias 13 a 20 de março. Nessa pesquisa foi investigado o comportamento dos brasileiros em relação a compra e ao uso de medicamentos, foram 2.074 pessoas entrevistadas de todas as regiões do Brasil, com idade a partir de 16 anos. Foi analisado que 47% dos brasileiros se automedicam uma vez por mês e 25% faz a automedicação todo dia ou uma vez por semana (CRF-SP; 2019).



Foi registrado no Brasil que quase 30% dos casos de intoxicação acontece por uso incorreto de medicamentos (BRAYNER, SILVA e ANDRADE; 2018).

A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) alerta que a população precisa se conscientizar sobre os riscos verídicos em relação a automedicação, que contribui para graves reações, podendo levar o indivíduo a óbito. Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde) determinou que mais de 50% dos medicamentos prescritos são vendidos e dispensados inadequadamente, e a maioria da população não faz o uso correto de medicamentos (ANVISA; 2021).

Uma campanha foi realizada pelo Conselho Federal de Farmácia, com objetivo de conscientização às pessoas, pelo uso correto do medicamento tendo-se como tema da campanha “Saúde não é jogo”. No Brasil, no dia 5 de maio é comemorado o Dia Nacional pelo Uso Racional do Medicamento, de acordo com o Conselho Federal de Farmácia e os 27 conselhos regionais vinculados ao sistema (CRF-SP; 2019).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que em doses terapêuticas o paracetamol é considerado seguro e eficaz, em doses superiores, pode levar a uma hepatotoxicidade, sendo ela induzida intencionalmente ou não, leve ou grave, podendo levar o indivíduo à óbito.

Por esse medicamento ser de fácil acesso, de baixo custo e não precisar de prescrição médica (sendo um MIP'S), é muito utilizado por todos (crianças, adultos e idosos) com o propósito de realizar melhora. Quando há consumo excessivo de álcool, pode estimular a toxidade com paracetamol.

Existe fatores para reverter o quadro de intoxicação por paracetamol, como a lavagem gastrointestinal, administração de carvão ativado e o tratamento com o antídoto mais eficaz atualmente N-acetil-cisteína, reduzindo a mortalidade. O diagnóstico de hepatotoxicidade é realizado por um nomograma de Rumack-Matthew, uma ferramenta utilizada para avaliar os níveis séricos do paracetamol, permite analisar a gravidade do envenenamento dentro de 4 a 24 horas e indicar como o tratamento será feito com a NAC. Esse antídoto atua como antioxidante, ele repõe os níveis de glutathione (GSH) e conseqüentemente realizando uma desintoxicação do metabólico tóxico NAPQI. A NAPQI (N-acetil-p-



benzoquinonaimina é o principal responsável pelo desenvolvimento de toxicidade, formado na fase I pela via oxidativa juntamente com a enzima CYP450.

Através do estudo realizado, é importante ressaltar que a automedicação é um dos problemas de intoxicação mais comum no mundo todo, além de levar o indivíduo à morte. A demora nos atendimentos nas unidades de saúde, faz com que a população se automedique, as pessoas precisam se conscientizar sobre os riscos verídicos que o paracetamol pode causar. Para que tenha a redução dos casos de intoxicação é necessário a orientação de um profissional de saúde para que a população faça o uso racional do medicamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ALVES BMT, BACH HI EM. Hepatotoxicidade induzida pelo uso excessivo de paracetamol. São Paulo, Revista UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 17, n. 49, out./dez. 2020.
2. ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021 <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-04/anvisa-alerta-para-riscos-da-automedicacao>
3. ARAGÃO FF, TOBIAS AF. Pharmacological treatment of pain in pregnancy. São Paulo, Brazilian Journal of Pain, dez. 2019.
4. BARBOSA FO, et al. Intoxicação por paracetamol: um relato de caso. Campina grande – PB, Realize Eventos Científico e Editora Ltda, jun. 2016.
5. BRAYNER NF, SILVA AA, ALMEIDA FR. O risco do uso irracional do paracetamol na população brasileira e seus efeitos na hemostasia. Recife, Revista Científica da FASETE, 2018.
6. BUHRER C, ENDESFELDER S, SCHEUER T, SCHMITZ T. Paracetamol (Acetaminophen) and the Developing Brain. International Journal of Molecular Sciences, v. 22, ed. 20, out. 2021.
7. CASTRO PLP. Farmacocinética do paracetamol. Universidade Fernando Pessoa, 2014. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4415/1/PPG_21981.pdf
8. COSTA BA, OLIVEIRA CN. Hepatotoxicidade causada pelo uso excessivo do paracetamol. São Paulo, Revista Inovação Tecnológica, v. 11, n. 2, p.02-13, jun./dez. 2021.



9. CRF-SP CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DE SÃO PAULO; 2019

[http://www.crfsp.org.br/noticias/10535-pesquisa-aponta-que-77-dos-brasileiros-tem-um-bit-de-se-automedicar.html#:~:text=A%20obten%C3%A7%C3%A3o%20de%20medicamentos%20na,da%20Regi%C3%A3o%20Sul%20\(41%25\)](http://www.crfsp.org.br/noticias/10535-pesquisa-aponta-que-77-dos-brasileiros-tem-um-bit-de-se-automedicar.html#:~:text=A%20obten%C3%A7%C3%A3o%20de%20medicamentos%20na,da%20Regi%C3%A3o%20Sul%20(41%25))

10. DELGADO AFS, VRIESMANN LC. O perfil da automedicação na sociedade brasileira. Minas Gerais, Revista Saúde e Desenvolvimento, v. 12, n. 11, 57-75, out. 2018.

11. FARIAS MT, et al. Aspectos moleculares e citotóxicos do paracetamol: uma revisão narrativa. Jacobina – BA. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 13 (8), ago. 2021.

12. FREITAS KB, FREITAS LM, SOUZA AH. Uso indiscriminado do paracetamol no Rio Grande do Sul: perfil de uma década. Canoas – Rio Grande do Sul, Revista Saúde e Desenvolvimento Humano, v. 8, n. 2, 2020.

13. GONÇALVES CA, et al. Intoxicação medicamentosa: relacionada ao uso indiscriminado de medicamentos. Rondônia, Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente, v. 8, n. 1 135-143, jan./jun. 2017.

14. JORGE TP, LIMA PF. Intoxicação hepática por paracetamol. São Paulo, Revista Científica Eletrônica de Ciências Aplicadas da FAIT - Itapeva. n. 2, nov.2021.

15. MEZAROBBA G, BITENCOURT RM. Toxicidade do paracetamol: o álcool como um fator de risco. Santa Catarina, Unoesc & Ciências-ACBS Joaçaba, v. 9, n. 1, p. 105-112, jan./jun. 2018.

16. OLIVEIRA BCF, ANDRADE LG. A orientação farmacêutica ao consumo indiscriminado do paracetamol. São Paulo, Revista Ibero-Americana de Humanidades, ciências e educação, v. 7, n. 10, out.2021

17. SANTOS DBA. O paracetamol mata? Hábitos de consumo na população portuguesa. Universidade do Porto, 2014. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/77680/2/33748.pdf>

18. SILVA JUNIOR JG, et al. Hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol e a utilização do nomograma de rumack-matthew para avaliar a terapêutica com n-acetilcisteína. Paraná, Revista UNINGÁ, Maringá, v. 56, n. 4, p. 65-84, out./dez.2019.

19. SILVA GC, TEXEIRA KM, MARQUES HCL, JUNIOR OMR. Uma comparação por intoxicação no uso indiscriminado do paracetamol versus ibuprofeno em crianças menores de 5 anos: uma revisão integrativa. Brasil, Research, Society and Development, v.11, n.7, maio.2022.



- 20.** SOUZA AC, SOUZA HS, SILVA RO. Hepatotoxicidade associada ao uso de paracetamol: revisão sistemática. Curitiba, Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 11, p. 107073-107085, nov.2021.
- 21.** TONON AV, BORGES CS, ROVARI IM, CINTRA RB. Consequências da automedicação e uso indiscriminado do anti-inflamatório não esteroide paracetamol em adultos. São Paulo, Revista Artigo.com, v. 22, 2020.
- 22.** TORRES LV, *et al.* Hepatotoxicidade do paracetamol e fatores predisponentes. João Pessoa, Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança, v. 17, n. 1, abr.2019.