

PARACETAMOL, UMA VISÃO FARMACOLÓGICA E TOXICOLÓGICA

(Ana Cláudia Macedo Araújo)¹

(Maysa Alves Bittencourt)¹

(Aline Sousa Brito)²

RESUMO

O paracetamol é um fármaco que possui propriedades farmacológicas antipiréticas, analgésicas e anti-inflamatórias. É um medicamento de venda livre, e um dos mais vendidos no mercado. Entretanto, o mesmo pode ser muito tóxico se for usado indevidamente ultrapassando as doses terapêuticas recomendadas. Este trabalho tem por objetivo estudar e descrever as propriedades, a farmacocinética e as toxicidades que podem ser provocadas pelo paracetamol.

Palavras-chave: Paracetamol. Doses Terapêuticas. Farmacocinética. Toxicidade.

PARACETAMOL, A VISION AND DRUG TOXICOLOGY

ABSTRACT

Paracetamol is a drug which has antipyretic, analgesic and anti-inflammatory pharmacological properties. It is an over the counter medicine, and one of the most sold. However, it can be very toxic if used improperly exceeding the recommended doses. This work aims to study and describe the properties, pharmacokinetics and toxicity that can be caused by paracetamol.

Keywords: Paracetamol. Therapeutic doses. Pharmacokinetics. Toxicity.

¹ Acadêmicas do Curso de Farmácia da Faculdade União de Goyazes

² Orientadora: Prof^a Esp. Aline Sousa Brito, Faculdade União de Goyazes

1. INTRODUÇÃO

O uso abusivo e inadequado do paracetamol pode causar efeitos indesejáveis no organismo do indivíduo, visto que este é um dos medicamentos mais comercializados em drogarias (ROVERS, 2010).

É utilizado como analgésico no caso de dores leves e como antipiréticos para aliviar a febre. No entanto não há uma preocupação por parte dos usuários quanto aos seus efeitos toxicológicos, que muitas vezes passam despercebidos ou até sem nenhum cuidado específico. Porém em casos de superdosagem, pode levar a efeitos tóxicos potenciais ocasionando uma encefalopatia hepática, falência hepática, e até mesmo a morte do indivíduo (CALLAI, 2007) (FATAH *et al*, 2005).

Para diminuir as chances de sintomas de uma possível intoxicação por paracetamol é necessário que os usuários deste medicamento estejam bem orientados quanto à dose necessária para tratar sua enfermidade, o tempo de intervalo entre as doses e o tempo suficiente para que o tratamento seja concluído com eficiência. (JUNIOR, 2011)

Além dos efeitos benéficos é importante que o usuário conheça os efeitos maléficos do medicamento a fim de fazer o uso moderado e correto do mesmo. Sua importância de estudo, pode ser referida tendo em vista a necessidade de trazer conhecimentos e explicações sobre o tema para a sociedade, visto que é um assunto pouco discutido. (JUNIOR, 2011)

Portanto, este trabalho tem o intuito de fazer uma revisão bibliográfica, visando esclarecer as propriedades, farmacocinética, toxicidade, estrutura, vantagens, desvantagens e principais interações medicamentosas que o paracetamol apresenta. Este estudo contribuirá tanto para o esclarecimento dos profissionais da área da saúde e da população em relação às ações farmacológicas e toxicidade do medicamento em questão, quanto para pesquisadores na realização de futuros trabalhos nesta área.

Tal pesquisa não apenas amplia o horizonte acadêmico aos alunos como também auxilia a academia em sua produção de conhecimento.

2. METODOLOGIA

A pesquisa elaborada neste estudo é de ordem bibliográfica, de caráter descritivo e explicativo, pois abrange a leitura, análise e interpretação de textos e artigos científicos, livros e periódicos. Sendo que, a análise bibliográfica dá suporte a todas as fases de qualquer tipo de pesquisa, uma vez que auxilia na definição do problema, na determinação dos objetivos, na construção de hipóteses, na fundamentação da justificativa da escolha do tema e na elaboração do relatório final.

As fontes de pesquisa utilizadas compreendem informações relevantes de fisiologia, patologia, farmacologia e toxicologia. A leitura foi abordada de forma analítica, pois se segue por etapas, sendo elas: análise textual, análise temática, análise interpretativa, problematização e por fim de uma síntese. Os descritores utilizados para busca de pesquisas em artigos foram: histórico do paracetamol, toxicidade do paracetamol, farmacodinâmica e farmacocinética do paracetamol, estrutura química do paracetamol, vantagens e desvantagens do paracetamol em relação a outros antitérmicos e interações medicamentosas com paracetamol.

Foram utilizadas 42 fontes de pesquisas, dentre elas, artigos, livros e materiais de internet.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Histórico

O paracetamol, amplamente utilizado no Brasil, é um fármaco pertencente à classe dos AINEs (analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios não hormonais) usado principalmente como analgésico e antipirético, apresenta uma baixa atividade antiinflamatória, mas tem provado eficácia clínica no alívio temporário de dores leves a moderadas associadas a resfriado comum, dor de cabeça, dor de dente, dores

musculares, dor nas costas, dores leves de artrite, cólicas menstruais e redução da febre, sendo eficaz em bebês, crianças e adultos (FLOWER AND VANE, 1972).

As primeiras observações sobre as propriedades analgésicas e antipiréticas do paracetamol foram feitas com o desenvolvimento de novos compostos sintéticos (a acetanilida e a fenacetina), ambos com efeitos analgésicos e antitérmicos. Anos depois foi sintetizado o paracetamol, este também tinha notáveis propriedades antipiréticas e analgésicas (KATZUNG, 2005)(LIBERAL, 2008).

Bernard Brodie e Julius Axelrod foram designados para investigar a razão pela qual compostos da aspirina (fenacetina e acetanilida) estavam associados ao desenvolvimento de metahemoglobinemia (condição clínica onde a hemoglobina se torna incapaz de transportar oxigênio). Com a pesquisa, descobriram que tanto a acetanilida e a fenacetina são convertidas ao paracetamol. Em 1948, ambos os investigadores deduziram que o seu efeito analgésico era devido ao seu metabolito: o paracetamol. Dessa forma, propuseram então o uso do paracetamol como analgésico, visto que não apresentava os efeitos tóxicos da acetanilida e da fenacetina.(KATZUNG, 2005) (LIBERAL, 2008).

A primeira comercialização do paracetamol aconteceu em 1955 sob o nome registrado de Tylenol®. No ano seguinte, em 1956, foram colocados a venda no Reino Unido os comprimidos de 500 mg de paracetamol com o nome comercial de Panadol®. Em 1958 se deu início a comercialização do “Elixir Panadol®”, sendo este uma nova forma de apresentação destinado às crianças. E em 1963, o paracetamol foi adicionado à Farmacopeia Britânica e desde então o seu uso vulgarizou-se. A partir deste momento, a droga adquiriu popularidade, e nos dias atuais, é o analgésico mais aceito no mercado britânico. É um medicamento de venda livre, comercializado na forma de cápsulas, drágeas ou comprimidos de 500 a 1.000 mg cada e também de gotas ou solução, xarope, pós e pastilhas, sozinho ou em associações(KATZUNG, 2005)(LIBERAL, 2008)(SEBBEN, *et al.*, 2010).

3.2. Mecanismo de ação

Faz parte do grupo de analgésicos de ação periférica, sendo um medicamento não-opiáceo usado no tratamento de dores leves e moderadas, tais como cefaléia, mialgia, artralgia, dor crônica do câncer, pós-operatório, dor pós parto e febre. Apresenta pouca atividade antiinflamatória explicada por sua fraca ação inibidora sobre a COX-1 e COX-2 (FATAH *et al.*, 2005)(SILVA, 2006).

Atua por inibição da cascata do ácido araquidônico, impedindo a síntese das prostaglandinas, mediadores celulares pró-inflamatórios, responsáveis pelas várias manifestações da inflamação, como o aparecimento da dor. No momento do trauma, ocorre a ativação da fosfolipase A2 que é uma enzima circulante e inativa no sangue, onde vai haver a degradação de fosfolipídeos dando origem ao ácido araquidônico que é o precursor das prostaglandinas. (HARDMAN *et al.*, 2007)(RANG, *et al.*, 2004).

Sendo assim, o efeito analgésico é devido à inibição da produção local de prostaglandinas que induz a inflamação visto que, esse mediador se produzido, sensibilizará as terminações nervosas locais da dor. O paracetamol, age inibindo a produção de prostaglandinas no hipotálamo, que regula a temperatura normal do corpo assegurando um equilíbrio entre a perda e a produção de calor. Assim, este medicamento, reajusta este termostato e o mecanismo de termoregulação passa a atuar e reduzir a temperatura corporal (GOODMAN, 2007)(RANG, *et al.*, 2004).

3.3. Propriedades

Quimicamente, o paracetamol, podendo também ser chamado de acetaminofeno, designa-se por N-(4-Hidroxifenil)acetamida. A sua fórmula molecular é $C_8H_9NO_2$, tem uma massa molecular relativa de 151,16, um intervalo de fusão entre 169-170,5°C e apresenta a forma de um pó cristalino branco e inodoro. Apresenta uma solubilidade baixa em água fria, no entanto, em água quente possui solubilidade de 12,75 mg/mL, sendo solúvel em metanol, etanol, dicloreto de etileno, acetato de etila, e pouco solúvel em éter e insolúvel em pentano e benzeno (LIBERAL, 2008) (NUNES, *et al.*, 2010).

Este composto é representado pela fórmula estrutural indicada na figura 1 a seguir:

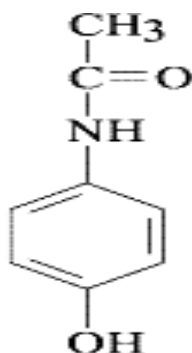


Figura 1. Estrutura molecular do paracetamol (Fonte: OLIVEIRA, G.G. *et al.*, 2009, p. 1755)

3.4. Dose terapêutica

Nas doses indicadas, o paracetamol, não promove erosão ou sangramento gástrico nem exerce efeitos importantes sobre os sistemas cardiovascular e respiratório. Podendo ser encontrado isolado ou em associação a outros medicamentos. Difere dos analgésicos opióides, porque não provoca euforia nem altera o estado de humor do doente. Da mesma forma que os AINEs, não causam problemas de dependência, tolerância e síndrome de abstinência (HARDMAN *et al.*, 2007)(KRAYCHETE AND WANDERLEY, 2011).

O paracetamol, é um dos analgésicos mais utilizados atualmente, no entanto, se não utilizado da forma correta, é extremamente perigoso para o fígado por apresentar potencial hepatotóxico, não devendo ser utilizadas mais que 4 g diárias (HARDMAN *et al.*, 2007).

A dose recomendada pelo Food Drug Administration (FDA) para adultos é de 325-650mg e para crianças menores que 12 anos de 10-15mg/kg/dose ambas com intervalos de 4 - 6h. A dose diária limite para adultos é 4 gramas, ao passo que para crianças é 75mg/Kg. (ALVES E FRANCELINO, 2004, p.1)

As doses recomendadas são bastante seguras, mas o baixo preço e a grande facilidade de aquisição do paracetamol pelos doentes têm provocado o aparecimento de alguns casos de sobredosagem (ALVES E FRANCELINO, 2004). De acordo com Bitencourt *et al.*, (2008), os antiinflamatórios estão dentre as classes

terapêuticas que causam o maior número de registros de intoxicações por medicamentos, em nosso país.

3.5. Metabolismo e toxicidade

O paracetamol é considerado um componente hepatotóxico, onde esse efeito deve-se a metabolização da droga pelas enzimas microssômicas hepáticas para um metabólito instável e bastante hepatotóxico. Normalmente o metabólito resultante N-acetil-p-benzoquinonaimina é ligeiramente inativado por conjugação a glutathione. No entanto quando há depleção desta, o metabólito tóxico acumula-se, reagindo com constituintes nucleofílicos na célula causando necrose no fígado e também nos túbulos renais (JÚNIOR, 2011).

Assim como todos os fármacos, o paracetamol passa pelo processo da biotransformação, ocasionado pela ação das enzimas presentes em todo organismo. O principal órgão envolvido nessa atividade é o fígado, onde encontra-se o complexo sistema citocromo P-450, que metaboliza especialmente componentes lipofílicos, já que encontra-se ligado ao retículo endoplasmático liso. Sendo que o paracetamol é o substrato do gene CYP1A2 pertencente às enzimas do citocromo P-450 (OSHIMA-FRANCO AND FRANCO, 2003).

O fármaco em questão é bem absorvido no trato gastrointestinal, alcançando o pico plasmático após 40 a 60 minutos e 30 minutos em preparações líquidas. Atravessa a barreira placentária e hematoencefálica. A biodisponibilidade é alta (cerca de 60% a 95%) e o volume de distribuição é de 0,8 a 1 l/kg. A ligação a proteínas é de 10% a 30%, podendo chegar a 50% em casos de superdosagem. A principal via de biotransformação é a hepática, que ocorre por meio de três mecanismos metabólicos: conjugação com ácido glicurônico (40% a 67%), sulfatação (20% a 46%, principalmente em crianças) e oxidação (5% a 15%) (SEBBEN, *et al.*, 2010).

Enquanto conjugação e sulfatação são processos saturáveis e que produzem metabólitos atóxicos que são eliminados pela urina, a via oxidativa produz um metabólito reativo altamente tóxico, (N-acetil-p-benzoquinoneína, NAPBQI). Em condições terapêuticas, o NAPBQI, se une a glutathione, formando conjugados de

cisteína e ácido mercaptúrico e então eliminados do organismo (SEBBEN, *et al.*, 2010).

Quando a ingestão do paracetamol ultrapassa as doses terapêuticas, as vias de glicuronização e de sulfatação ficam saturadas e uma maior quantidade de paracetamol sofre oxidação com consequente indução do Sistema Citocromo P450 aumentando a formação desse NAPBQI, induzindo a depleção da glutatona e excedendo a capacidade de desintoxicação da mesma. Enquanto houver glutatona disponível para a conjugação, haverá pouca ou nenhuma hepatotoxicidade. Contudo, com o decorrer do tempo, a diminuição do glutatona hepática torna-se mais rápida que sua regeneração, levando ao acúmulo do metabólito reativo e tóxico, a NAPBQI que reage, e na ausência da glutadiona, a reação ocorrerá com grupos sulfidrílicos das proteínas hepáticas, menos freqüentemente em outros órgãos, ocasionando assim, necrose celular, como indicado na figura 2 a seguir. O tempo de meia-vida é de 1 a 3 horas e em sobredose pode chegar a 12 horas (MARCOLIN *et al.*, 2004), (MELZ, 2010) (SEBBEN, *et al.*, 2010).

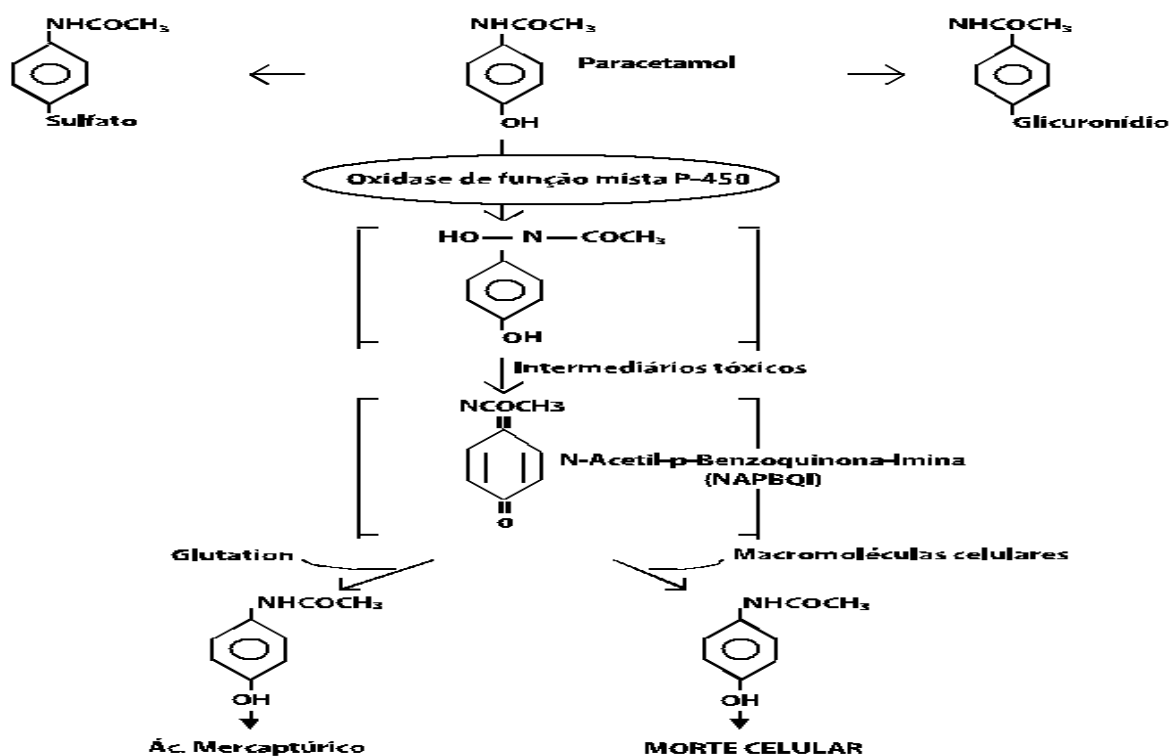


Figura 2. Metabolismo do paracetamol (Fonte: OSHIMA-FRANCO; FRANCO, 2003, p.74)

A intoxicação pode variar quanto a sua gravidade devido a alguns fatores como dosagem, intervalo de tempo no qual o fármaco foi administrado, e interações seja ela com álcool ou outros medicamentos. Geralmente doses de 10-15 g, podem levar a hepatotoxicidade, e doses entre 20-25 g podem levar ao óbito. Pessoas que consomem álcool diariamente podem obter uma toxicidade maior, devido à deficiência já existente no metabolismo hepático (ROBERTS AND MORROW, 2003).

Os dois primeiros dias de intoxicação aguda por paracetamol surge sintomas como náuseas, vômitos, diarreia, diaforese e dor abdominal, que podem persistir durante uma semana ou mais. A sintomatologia clínica aparece caso haja alguma complicação hepática provocada pela dose tóxica, o que eleva os níveis de aminotransferases plasmáticas, e aumenta também a bilirrubina, isso em alguns pacientes. Em circunstâncias onde os pacientes não recebem o tratamento adequado, órgãos como os rins e o fígado ficam comprometidos, e torna-se necessário a biópsia de ambos, para a observação de possíveis lesões. Já em casos menos graves, as lesões são reversíveis quando em tratamento, e descarta-se as complicações hepática e renal (CALLAI, 2007).

A presença de necrose hepática leva a reações adversas que podem ser previstas através da meia-vida do paracetamol no organismo da pessoa. Em situações onde as concentrações plasmáticas de paracetamol são superiores a 300 mg/ml em 4 horas indica caso grave. Os valores acima de 4 horas indicam a ocorrência de uma necrose, enquanto que valores acima de 12 horas sugerem a probabilidade de coma hepático (ROBERTS AND MORROW, 2003).

A dose e o tempo da droga no organismo estão associadas as toxicidades renal e hepática. Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, que atuam na inibição da ciclooxigenase, podem agravar ainda mais os quadros de toxicidade devido a inibição excessiva da COX-1 e COX-2, que se localizam no trato gastrointestinal, rins, endotélio vascular e cérebro. Assim alguns tipos de disfunções como nefrite intersticial, edema, hipertensão e insuficiência renal, podem aparecer ao longo da intoxicação aguda e crônica, mas esses quadros podem ser revertidos (FERRO E ALMEIDA, 2005).

A intoxicação por paracetamol apresenta um quadro clínico com quatro períodos, sendo três bem definidos e um último resolutivo. Na primeira fase, iniciada após alguns minutos da ingestão do medicamento e podendo chegar a durar entre

12 e 24 horas, o paciente normalmente apresenta irritabilidade gastrointestinal, náuseas, vômitos, anorexia e diaforese. É importante lembrar que alguns pacientes podem não ter manifestações clínicas neste período (SEBBEN *et al.*, 2010).

Na segunda fase o paciente apresenta toxicidade hepática clínica e laboratorial, podendo ter sintomatologia mais evidente. Os sintomas mais comuns apresentados são dor no hipocôndrio direito, elevação de enzimas hepáticas e bilirrubinas, prolongamento do tempo de protrombina (TP), trombocitopenia, função renal alterada, alteração na frequência cardíaca, podendo, portanto, ocorrer morte súbita sem motivo aparente (FERRO E ALMEIDA, 2005).

Na terceira fase ocorrem manifestações clínicas de hepatotoxicidade aguda, que lembram hepatites virais apresentando febre e sem reações tóxicas. Pode ocorrer alterações da coagulação sanguínea, com manifestação de sangramentos, icterícia, náuseas, vômitos, insuficiência renal, alterações cardíacas, encefalopatia hepática, alterações urinárias, diminuição do nível de consciência, coma, e finalmente, óbito (ROBERTS AND MORROW, 2003).

A quarta fase vem associada à recuperação, ocorrendo entre quatro e quatorze dias após o início do quadro com a restauração hepática com fibrose residual em pequena quantidade, não havendo evolução para uma disfunção hepática crônica. Ou então, para a morte por falência hepática completa. O paciente pode apresentar depressão do sistema nervoso central, choque, hiponatremia e acidose metabólica (CALLAI, 2007) (LOPES, 2007).

3.6. Vantagens e desvantagens em relação a outros AINEs

Os analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não hormonais (AINEs) estão entre os medicamentos mais amplamente utilizados por adultos e crianças, com ou sem prescrição médica. Tais medicamentos, “estão entre os fármacos mais freqüentemente utilizados em todo o mundo. Nos Estados Unidos, eles respondem por mais de 70 milhões de prescrições e mais de 30 bilhões de comprimidos de venda livre comercializados anualmente ”(RIBEIRO *et al.*, 2007, p.67). Apesar do amplo uso desses medicamentos, não se pode esquecer que qualquer medicamento pode causar efeitos indesejáveis, e que as crianças são mais sensíveis que os

adultos aos efeitos tóxicos dos medicamentos. Segundo estatísticas divulgadas anualmente pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), os medicamentos representam a principal classe de agentes causadores de intoxicação humana no Brasil (BITENCOURT *et al.*, 2008) (BRICKS, 1998).

Uma característica marcante dos AINEs é o fato de serem medicamentos de venda livre e estarem presentes em grande parte das interações medicamentosas irracionais disponíveis no mercado farmacêutico. Como consequência disto, tem-se que esses medicamentos aparecem no *ranking* daqueles mais freqüentemente consumidos no Brasil (RIBEIRO *et al.*, 2007).

Os analgésicos não-opioides, como o ácido acetilsalicílico, dipirona, ibuprofeno e paracetamol, modificam mecanismos periféricos e centrais envolvidos no desenvolvimento da dor, sendo assim, são indicados por tempo curto, principalmente para dores leves e moderada. Esses fármacos não causam dependência psíquica e a elevação da dose, além da máxima recomendada, podendo ser prescritos isoladamente ou em associação com os opioides. O ácido acetilsalicílico e ibuprofeno têm efeito anti-inflamatório por inibição, respectivamente irreversível e reversível, das cicloxigenases (enzimas envolvidas na síntese de prostaglandinas). Já o paracetamol e a dipirona mostram efeitos analgésicos e antipiréticos, mas são fracos anti-inflamatórios (KRAYCHETE E WANDERLEY, 2011) (WANNMACHER, 2009).

A dipirona é amplamente utilizada no Brasil. Devida à sua grande experiência com o uso no País, demonstra a sua segurança e eficácia analgésica e antitérmica, inclusive no período neonatal, sem incidência aumentada de efeitos colaterais comprovados. Assim como a dipirona, o paracetamol é um medicamento seguro para uso no período neonatal, pois não interfere na agregação plaquetária nem induz irritação gástrica. Este medicamento apresenta baixa hepatotoxicidade em recém-nascidos, pelo fato de que as vias enzimáticas hepáticas responsáveis pela produção do metabólito tóxico estão imaturas. A literatura é unânime em considerar o acetaminofeno como o analgésico mais seguro para uso em crianças, desde que utilizado em doses terapêuticas (KRAYCHETE E WANDERLEY, 2011) (SILVA *et al.*, 2007).

A seleção desses medicamentos leva em conta, a segurança comparativa entre eles, a qual se torna imprescindível para a recomendação de um em

detrimento de outros. Visando o índice de segurança, o paracetamol, é preferencialmente usado como analgésico e antitérmico, o ácido acetilsalicílico, pelo risco de gastropatia analgésica, é reservado para tratamento de dores concomitantes a processos inflamatórios em adultos (WANNMACHER, 2009).

O ibuprofeno, com o menor potencial de risco dentre os antiinflamatórios não-esteroides, é recomendado para dores em que a forte inibição de prostaglandinas seja desejável e em hipertermia de crianças, pois sua forma líquida é mais palatável do que a de paracetamol. Já a dipirona, com o pior perfil de risco dentre eles, deve ser selecionada apenas em forma injetável, para tratamento de dor e hipertermia em pacientes que não tem disponibilidade de via oral. No controle da febre, todos esses fármacos tem igual eficácia clínica (WANNMACHER, 2009).

O ácido acetilsalicílico, devido a indução de irritação gastrointestinal é muitas vezes limitante ao uso. O paracetamol, com similar eficácia analgésica e antitérmica a do ácido acetilsalicílico, tem sido preferencialmente usado na prática clínica devido a menor indução de irritação digestiva. Também se prefere usar paracetamol em idosos, mais suscetíveis a gastropatia analgésica determinada por ácido acetilsalicílico. O ibuprofeno está indicado em dores de origem inflamatória, de intensidade moderada e foi selecionado dentre diferentes AINE por ter menor perfil de efeitos indesejáveis (WANNMACHER, 2009).

Se tratando da dipirona, segundo os autores, os efeitos adversos hemodinâmicos da mesma e sua associação com agranulocitose – doença rara, mas grave, com taxa de fatalidade em torno de 6% a 10%. – devem desencorajar o uso rotineiro desse medicamento em pacientes instáveis, ou seja, pacientes com imunidade comprometida. Outros efeitos adversos também descritos incluem nefrite intersticial, hepatite, alveolite, pneumonite e doenças cutâneas graves como as síndromes de Stevens-Johnson e de Lyell (WANNMACHER, 2009).

3.7. Principais interações medicamentosas

O uso do paracetamol com outros medicamentos pode causar uma potencialização do seu efeito hepatotóxico, sendo assim, as interações medicamentosas do paracetamol, podem ocorrer a níveis farmacocinéticos e

farmacodinâmicos. Fármacos que estimulam a atividade do CYP (Citocromo P450) podem incrementar os níveis de NAPQI favorecendo a hepatotoxicidade pelo paracetamol (JÚNIOR, 2011) (NUNES, *et al.*, 2010).

Os barbituratos (droga depressora do sistema nervoso central), rifampicina (antibiótico bactericida), sulfimpirazona (droga uricosúrica) e carbamezepina (anticonvulsivante) são exemplos de fármacos que atuam no CYP e aumentam a hepatotoxicidade do paracetamol. Além disso essas drogas diminuem o efeito analgésico do mesmo. A varfarina, anticoagulante oral, pode ter sua atividade potencializada com o uso de paracetamol. Fitoterápicos como a erva-de-são-joão (mecanismo de ação não elucidado) diminuem a atividade farmacológica deste medicamento (LACY *et al.*, 2009).

A cafeína atua no sistema nervoso como estimulante, e associada ao paracetamol promove uma ação mais acelerada e eficaz do analgésico. A zidovudina, usada no tratamento de HIV, e o sulfametazol associado ao trimetoprim, sulfonamidas com pirimidinas associadas e utilizadas no tratamento de infecções, reduzem a capacidade de glicuronidação do paracetamol. Essas interações revelam a importância de conhecer os medicamentos que o paciente já faz uso e qual a relação do paracetamol com o organismo do paciente a partir do momento em que este faz o seu uso (CRAIG AND STITZEL, 2005) (DERR *et al.*, 2012).

O tabagismo também influencia na hepatotoxicidade, porque no tabaco contém substâncias que induzem o CYP e acaba sendo responsável pelo aumento do metabolismo oxidativo do paracetamol que resulta em uma maior produção de metabólito tóxico. A ingestão alcoólica aguda por pacientes que não fazem uso crônico de etanol (álcool) não é fator de risco para a hepatotoxicidade provocada pelo paracetamol. Contudo é indicado evitar ou limitar a ingestão a menos de 3 drinques/dia (LACY *et al.*, 2009) (JUNIOR, 2011).

O etanol induz a enzima CYP2E1, envolvida na formação do metabólito hepatotóxico do paracetamol. O uso crônico de etanol juntamente com a administração concomitante de paracetamol aumenta os efeitos hepatotóxicos deste medicamento. Esse aumento se dá devido o etanol promover uma indução na concentração da enzima CYP2E1, que é o seu principal substrato, ou seja a enzima que atuaria promovendo a desintoxicação do metabólito tóxico NAPQI, atua no metabolismo do álcool, por mecanismo de competição já que a enzima é o principal

componente do sistema microssomal do fígado de oxidação do etanol, além de provocar depleção dos níveis de glutathione e deste modo promove o progresso dos efeitos tóxicos no indivíduo (JÚNIOR, 2011) (WANNMACHER, 2006).

O uso de anticoncepcionais orais provoca alterações de forma a acelerar a biotransformação do paracetamol (CRAIG AND STITZEL, 2005).

Neste contexto, outro fator de relevância que contribui em grande escala para uma eventual intoxicação por paracetamol é o uso da automedicação. Segundo Arrais *et al.*, (1997) esta é uma prática comum, vivenciada por civilizações de todos os tempos, com características peculiares a cada época e a cada região. Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), a automedicação se caracteriza pela seleção e utilização de medicamentos isentos de prescrição, ou seja, sem tarja, para tratar doenças ou seus sintomas (BECKHAUSER *et al.*, 2010).

3.8. Automedicação

Sendo assim, o uso inadequado de medicamentos pode gerar problemas desagradáveis ao usuário e dependendo da dose, da via e do tempo de exposição, das características ligadas ao indivíduo e do agente envolvido, o uso indevido de uma determinada substância pode levar até a morte. Desse modo, a automedicação é válida para o problema de saúde do paciente, na dose, concentração e tempo de tratamento adequado. Por outro lado, a adoção inadequada dessa prática pode ocasionar danos à saúde do paciente, como o aparecimento de efeitos indesejáveis, agravos e mascaramento de doenças, interações medicamentosas, erros nas doses e intoxicações (BECKHAUSER *et al.*, 2010) (ROVERS, 2010).

O fator que mais motiva a automedicação é a praticidade (88%), pois, visando pelo lado da viabilidade, é mais prático ir à farmácia adquirir o medicamento do que marcar uma consulta com o médico para a mesma finalidade (BECKHAUSER *et al.*, 2010).

O paracetamol se encontra entre os medicamentos mais utilizados quando se trata da automedicação. “As principais classes envolvidas na automedicação foram medicamentos analgésicos e antitérmicos que atuam no sistema nervoso

(75%), onde 45% são representados pelo paracetamol". (BECKHAUSER *et al.*, 2010, p. 267). Sendo que, este medicamento se não utilizado na dose terapêutica, pode causar graves lesões hepáticas. Os médicos explicam que o medicamento deve ser usado com intervalo de seis em seis horas, limitando a quatro comprimidos por dia, sob a orientação médica. Tais profissionais recomendam que a população evite a automedicação (MELO *et al.*, 2007) (SOUTH-PAUL *et al.*, 2010).

De acordo com Beckauser *et al.*,(2010) é importante destacar que os farmacêuticos, após a análise das informações do paciente (incluindo seu perfil e sintomas referidos), devem realizar a intervenção mais adequada, incluindo a orientação para procurar outro profissional de saúde, a recomendação de uma terapia não-farmacológica (medidas higiênico-dietéticas) ou farmacológica (medicamento isento de prescrição). No entanto, o profissional farmacêutico deve acompanhar o paciente para identificar a efetividade e a segurança do tratamento.

3.9. Associações com paracetamol

A cafeína atua no sistema nervoso como estimulante, e associada ao paracetamol promove uma ação mais acelerada e eficaz do analgésico (DERRY *et al.*, 2012)

A codeína que é um correspondente do metil-ester da morfina, é utilizada como analgésico. A associação de codeína com paracetamol, potencializa o efeito analgésico de ambas as substâncias (DENTE *et al.*, 2006).

A associação do paracetamol com tramadol, analgésico sintético de ação central, também proporciona uma melhoria na ação do medicamento além de promover um prolongamento na duração analgésica (SASKAI *et al.*, 2009).

O paracetamol, analgésico e antitérmico, associado a cloridrato de fenilfrina, descongestionante nasal, juntamente com o maleato de carbinoxamina, anti-histamínico, atuam de forma satisfatória quando administrados em pacientes que apresentam quadros sintomáticos de gripe (GHORAYEB, *et al.*, 2006).

4. CONCLUSÃO

O paracetamol é um antiinflamatório não hormonal com ação analgésica e antitérmica. É um medicamento de venda livre, o que promove o seu uso sem a necessidade de prescrição médica e de forma equivocada. O seu uso indiscriminado pode causar danos à saúde, que vão desde náuseas, insuficiência hepática e até mesmo ao óbito.

O objetivo foi alcançado e, portanto descrito, tanto as ações farmacológicas quanto toxicológicas do fármaco paracetamol, assim como as fases da intoxicação provocadas pelo mesmo. As interações medicamentosas com outros fármacos e com outras substâncias também foram relatadas, assim como as vantagens e desvantagens da utilização deste medicamento.

A pesquisa foi realizada através de uma revisão, análise e interpretação da literatura existente sobre o assunto, logo é de ordem bibliográfica, de caráter descritivo e explicativo.

Diante das informações contidas neste trabalho, conclui-se que o fármaco paracetamol quando utilizado em doses terapêuticas é seguro e atua no organismo de forma analgésica e antitérmica, porém quando usado em super dosagem os riscos à saúde são graves e pouco conhecidos pela população em geral.

Aos profissionais da saúde cabe conhecer melhor os efeitos tóxicos deste medicamento e assim informar a população, orientando essas pessoas a correta utilização deste fármaco, evitando possíveis intoxicações e contribuindo para uma melhoria na qualidade de vida destes pacientes.

Aos interessados em dar continuidade ao nosso trabalho fica a sugestão de uma pesquisa, com um questionamento aos clientes, nas drogarias e farmácias do município de Trindade, o que é interessante, porque desta forma se tem em números a realidade da frequência do uso deste fármaco.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, A. V.; FRANCELINO, E. V.; Paracetamol: riscos de hepatotoxicidade e interações medicamentosas. **Centro de Farmacovigilância do Ceará**. Ceará-CE. Informe nº 14, p.1, Jul. 2004

BECKHAUSER, G. C. *et al.*; Utilização de medicamentos na pediatria: a pratica de automedicação em crianças por seus responsáveis. **Rev. Paul. De Pediatria**, São Paulo-SP, v. 28, p. 262-268, 2010.

BITENCOURT, N. K. S., *et al.*; **Intoxicações medicamentosas registrada pelo centro de informações toxicológicas de Goiás**. Anápolis-GO, 2008.

BORTOLETTO, M. E.; BOCHNER, R.; Impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas no Brasil. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro-RJ, v.15, n.4, p.859-869, out./dez. 1999.

BRICKS, L. F.; Analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não hormonais: toxicidade - parte I. **Rev. De Pediatria**. São Paulo-SP. v.20, n.2, p. 127-136, 1998.

CALLAI, D. S., **Intoxicações e Exposições por Paracetamol**: Análise de seis anos de registros do Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina – CIT/SC. Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina-SC, p.3-8, 2007.

CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E.; **Farmacologia moderna**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

DENTE, M. *et al.*, Uso da associação codeína e paracetamol em pacientes com urticária crônica desencadeada por múltiplos antiinflamatórios não esteroidais. **Rev. bras. alerg. imunopatol.** – v. 29, nº 5, p. 210, 2006.

DERRY C. J.; DERRY S.; MOORE R. A.; **Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults**. Cochrane Database of Systematic Reviews. New York: Wiley, 2012.
Disponível em:
<<http://www.cpdcentre.co.za/ArticleDocuments/NurofenArticle.pdf>> Acesso em: 18 set.2012.

FATAH, C. M. R. S. *et al.*; Controle da Dor Pós-operatória em Cirurgia Bucal: uma revisão de literatura. **Rev. Odontológica de Araçatuba**, Araçatuba-SP, v.26, n.2, p.56-62, jul./dez. 2005.

FLOWER, R. J.; VANE, J. R.; Inhibition of Prostaglandin Synthetase in Brain explains the Anti-pyretic Activity of Paracetamol (4-Acetamidophenol), **Journal nature**, v. 240, n. 5381, p.410-411, December 1972.

FERRO, L. B.; ALMEIDA, C. A. S.; **Toxicidade dos anti-inflamatórios não-hormonais**. Ambulatório Geral e Unidade de Reumatologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-SP, v. 27, nº3, p.183-89, 2005.

GHORAYEB N.; FISS E.; BRANDÃO D. C., Avaliação clínica da eficácia e segurança do uso da associação de dipirona sódica, cafeína e maleato de clorfeniramina comparados à associação de paracetamol, cloridrato de fenilefrina e maleato de carbinoxamina no tratamento sintomático de gripe. **Revista Brasileira de Medicina**, p. 219 – 223, 2006.

HARDMAN, J. G.; GILMAN, A. G.; LIMBIRD, L. E.; **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 11º. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.

JÚNIOR, E. V. M.; Situações que favorecem ou reduzem a hepatotoxicidade pelo acetominofen (uso de álcool, faixa etária e uso de outras medicações). **Rev. Suplemento Hepatotoxicidade**, São Paulo-SP, v. 30, p. 30-31, Fev.2011.

KATZUNG, B. G.; **Farmacologia Básica e Clínica**. 8º edição, editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro-RJ, 2003.

KATZUNG, B. G.; **Farmacologia básica e clínica**. 9º edição, editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro-RJ, 2005.

KRAYCHETE, D. C.; WANDERLEY, S. B. C.; Dor na criança – avaliação e terapêutica, **Fascículo 02**, Salvador-BA, p. 1-19, out. 2011.

LACY, C. F. *et al.*; **Medicamentos Lexi-comp Manole: Uma Fonte Abrangente para Médicos e Profissionais da Saúde**. 1º edição, editora Manole. Barueri- SP, 2009.

LIBERAL, J. P. M.; **Desenvolvimento e caracterização de comprimidos matriciais de dupla camada contendo paracetamol**. Dissertação de mestrado em controlo de qualidade, especialidade em medicamentos e plantas medicinais, Faculdade de farmácia, Universidade do Porto, p. 1-98, dez. 2008.

LIMA, D. R.; **Manual de Farmacologia Clínica, Terapêutica e Toxicologia**. Vol.1, editora Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro-RJ,2004.

LOPES, A. C.; **Diagnóstico e Tratamento**. Vol. 3. Barueri-SP: Manole, 2007.

MARCOLIN, M. A.; CANTARELLI, M. G.; JUNIOR, M. G.; Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. **Rev. Psiq. Clín.** Porto Alegre-RS, v.31, n.2, p. 70-81, mar. 2004.

MELO, B. M.; TEIXEIRA, J. J. V.; MÂNICA, G. C. M.; Histórico das tentativas de liberação da venda de medicamentos em estabelecimentos leigos no Brasil a partir da implantação do Plano Real. **Ciência & Saúde Coletiva**, Cascavel-PR, v. 12, n.5, p. 1333-1340, 2007.

MELZ, B. L.; **Proposta de novo método para o doseamento de paracetamol por cromatografia líquida de alta eficiência-CLAE** , Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado a Universidade Comunitaria da Região de Chapeco

UNOCHAPECO como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia. Universidade comunitária da região de Chapecó, Chapeco – SC, p.1-43, mai. 2010.

NUNES, C. A. *et al.*; **Paracetamol, ibuprofeno e dipirona: atividade antipirética em crianças**. Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia da submetido a

Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Vale do Rio Doce. Governador Valadares-MG, p.1-65, mai./out. 2010.

OLIVEIRA, G. G. *et al.*, Determinação de paracetamol pela inibição da reação quimiluminescente do luminol-hipoclorito de sódio em um sistema de análise em fluxo empregando o conceito de multicomutação. **Química Nova**. Barreiras-BA, v. 32, n. 7, p.1755-1759, 2009.

OSHIMA-FRANCO, Y.; FRANCO, L. M.; Biotransformação: importância e toxicidade. **Saúde em revista**. Piracicaba-SP, v.5, n.9, p. 69-76, 2003.

RANG, H. P. *et al.*; **Farmacologia**. 5º edição, editora Elsevier. Rio de Janeiro-RJ, 2004.

RIBEIRO, A. Q., SEVALHO, G., CÉSAR, C.C.; Utilização prévia de antiinflamatórios não-esteróides por pacientes encaminhados para endoscopia em um hospital universitário brasileiro. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 28, n.1, p.67-75, Jul. 2007.

ROBERTS, L. J.; MORROW, J. D.; Analgésico-antipiréticos, agentes anti-inflamatórios e fármacos utilizados no tratamento de gota. In: GILMAN, A. G.;

HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L.; E. **Goodman & Gilman: as Bases Farmacológicas da Terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, p.517-532, 2003.

ROVERS, J. P; CURRIE, J. D.; **Guia Prático da Atenção Farmaceutica: manual de habilidades clínicas**. São Paulo: Pharmabooks, p. 9, 2010.

SASKAI, S. *et al.*, Cloridrato de tramadol/paracetamol no controle da dor pós-operatória em cirurgias de terceiros molares inclusos. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-fac.**, Camaragibe, v.9, nº4, p. 99 -106, out./dez. 2009

SEBBEN, V. C. *et al.*; Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica de paracetamol. **J. Bras. Patol. Med. Lab**. Porto Alegre-RS. v. 46, n. 2 , p. 143-148, abr. 2010.

SILVA, P.; **Farmacologia**. 7º edição, editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro-RJ, 2006.

SILVA, Y. P. *et al.*; Sedação e analgesia em neonatologia, **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Belo Horizonte-MG, v. 57, n.5, p. 575-587, set./out. 2007.

SOUTH-PAUL, J. E; MATHENY, S. C; LEWIS, E. L. **Current Diagnóstico e Tratamento. Medicina de Família e Comunidade**. 2 º Ed. Porto Alegre: MCGRAWW-HILL, p. 236, 2010.

WANNMACHER, L.; Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida? **Bolet. Uso Racional de Medicamentos: temas relacionados**, OPAS/OMS. Brasília-DF, v.1, N.4, Mar.2006.

WANNMACHER, L.; Analgésicos, antipiréticos e medicamentos para alívio da enxaqueca. **Formulário Terapêutico Estadual**. 1º ed., Belo Horizonte-MG, Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, out. 2009.

ZANINI, A. C.; OGA S., **Farmacologia Aplicada**. 5º edição, editora Atheneu. São Paulo, 1994.

ZIMMERMAR, H. J.; Acetaminophen hepatotoxicity. **Clinics in Liver Disease**, v.2, n. 3, Ag. 1998.