

# PAPEL DA N-ACETILCISTEÍNA COMO ANTÍDOTO DA HEPATOTOXICIDADE DO PARACETAMOL

Karoline Brito Oliveira<sup>1</sup>; Fabrício da Silva Prates<sup>2,6</sup>; Paulo Henrique Lima<sup>3,6</sup>; Caio C. F. Mota<sup>4,6</sup>; Catarina Akiko Miyamoto<sup>5,6\*</sup>

<sup>1</sup> Farmacêutica – FITL/AEMS; <sup>2</sup> Farmacêutico – FITL/AEMS, MBA em Gestão Pública – FABRAS; Esp. em Gestão em Saúde – UNIP; <sup>3</sup> Farmacêutico – Centro Universitário Ingá/Uningá; Mestre em Geografia – UFMS; <sup>4</sup> Cirurgião-Dentista – UNICESUMAR, Esp. em Implantodontia – UNINGA, Esp. em Farmacologia Aplicada à Clínica e Prescrição – UNICESUMAR; <sup>5</sup> Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP; Pós-doutorado – Weill Medical College of Cornell University; <sup>6</sup> Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

\* autor correspondente: catarinanyny@gmail.com

## RESUMO

O paracetamol (APAP) é um dos medicamentos mais utilizados por ser de venda livre e tratamento padrão de primeira linha com eficácia analgésica e antipirética. Em dose terapêutica, é seguro, bem tolerado e produz poucos efeitos colaterais, entretanto, a superdosagem pode levar à lesão hepática aguda. Após administração, o APAP sofre metabolismo de primeira passagem e pode ser conjugado com ácido glicurônico ou sulfato e eliminado na urina. Pode também sofrer desacetilação pela N-desacetilase e produzir p-aminofenol ou oxidação por enzimas do complexo CYP450 e se converter no metabólito reativo N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI). Em doses terapêuticas de APAP, NAPQI se conjugua à glutathione reduzida (GSH) e forma o complexo NAPQI-GSH (ou APAP-GSH) que se converte em cisteína ou conjugados mercaptúricos, não-tóxicos e facilmente eliminados na urina e na bile. Em doses elevadas de APAP, a via conjugativa da fase II se satura e o excesso é desviado para a via CYP450 com maior produção de NAPQI e subsequente depleção dos estoques de GSH citosólicos e mitocondriais. NAPQI residual e não neutralizado por GSH se conjugua livremente com alvos alternativos, como macromoléculas nucleofílicas, DNA, lipídios insaturados e proteínas celulares, principalmente das mitocôndrias e de canais iônicos, que leva à perda de produção de energia, desequilíbrio iônico e morte celular. N-acetilcisteína (NAC) tem a propriedade de desintoxicação por NAPQI por restabelecer o nível de GSH hepático ao doar o resíduo de cisteína à via de biossíntese da GSH, ou seja, NAC atua indiretamente por impedir a formação de adutos NAPQI-proteínas hepáticas.

**PALAVRAS-CHAVE:** NAPQI; CYP450; GSH; AM404.

## 1 INTRODUÇÃO

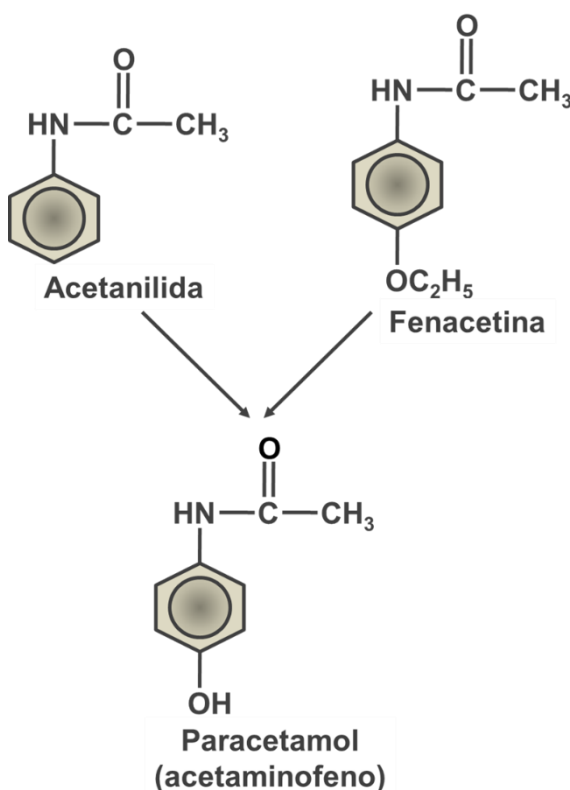
Na década de 1880, os jovens médicos Arnold Chan e Paul Heppa, da Universidade de Strasburg, dispensam erroneamente acetanilida ao invés de naftaleno para o tratamento de parasitas

intestinais. Eles notam que a primeira tem efeito significativo na diminuição de febre, porém pouco eficaz sobre os parasitas. Em 1886, a acetanilida é introduzida no mercado com o nome de “antifebrina”, porém logo em seguida, verifica-se sua alta toxicidade ao provocar meta-

hemoglobinemia. Pesquisas de análogos menos tóxicos da acetanilida sugerem que fenacetina e acetaminofeno, sintetizados por Harmon Northrop Morse (1878), são compostos antitérmicos mais satisfatórios (MORSE, 1878 apud JÓŹWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014).

Os primeiros ensaios clínicos com fenacetina e acetaminofeno, realizados pelo farmacologista alemão Joseph von Mering, mostram que o segundo análogo apresenta efeitos colaterais semelhantes aos da acetanilida, então a fenacetina é introduzida (1887) e amplamente usada em misturas analgésicas até associarem o medicamento com o desenvolvimento de nefropatias, após uso prolongado (VON MERING, 1893 apud JÓŹWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014).

Figura 1. Biotransformação da acetanilida e da fenacetina em paracetamol.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Somente em 1948, Bernard Brodie e Julius Axelrod demonstram que os metabólitos paracetamol (APAP) e fenil-

hidroxilamina são os responsáveis, respectivamente, pelas atividades antipirética e metaemoglobinêmica da acetanilida e da fenacetina (BRODIE; AXELROD, 1948 apud JÓŹWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014). A biotransformação da acetanilida e de fenacetina em APAP está mostrada na Figura 1.

Em 1955, o APAP é introduzido no mercado farmacêutico pelos Laboratórios McNeil como droga analgésica e antipirética (elixir) prescrita para crianças. Um ano depois, torna-se disponível na forma de comprimidos (500 mg) na Grã-Bretanha, e em 1961, na Polônia. Desde então, é uma das medicações analgésicas mais prescritas; existem cerca de cem preparações diferentes de paracetamol como princípio ativo isolado ou em combinação com outras substâncias ativas (JÓŹWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014).

O APAP é um medicamento bem tolerado, seguro quando administrado em dose terapêutica e produz poucos efeitos colaterais no trato gastrointestinal (AYOUB, 2021; GHANEM et al., 2016). Entretanto, a superdosagem, mais frequente em países de alta renda, leva à lesão hepática aguda, o agravamento mais comum (CHIEW et al., 2018). Em 1996, a primeira insuficiência hepática grave é documentada na Grã-Bretanha; a partir de então, notifica-se um aumento constante no número de intoxicações acidentais ou intencionais em todo o mundo (AYOUB, 2021).

A dose terapêutica máxima de APAP recomendada é de 4 g.dia<sup>-1</sup> para adultos e 50-75 mg.kg<sup>-1</sup> para crianças; a administração de uma dose única superior a 7 g para adultos e 150 mg.kg<sup>-1</sup> para crianças é considerada potencialmente tóxica para o fígado e os rins devido ao metabólito altamente reativo N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI) (MAZALEUSKAYA et al., 2015).

A intoxicação por paracetamol pode ser evitada por fármacos (in)específicos. Os inespecíficos, utilizados logo

após a administração de superdoses, auxiliam na diminuição da absorção do APAP (administração de carvão ativado, lavagem gástrica e eméticos (xarope de ipecacuanha)). O fármaco específico é utilizado em casos de administração de doses tóxicas e tempo de administração suficiente para absorção da droga. Dentre esses, o princípio ativo mais utilizado é a N-acetilcisteína (NAC, via oral ou intravenosa) por ser um dos precursores na via de síntese da glutati-ona (GSH), o agente antioxidante principal de NAPQI (CHIEW et al., 2018). Portanto, a NAC age na restauração do *pool* intracelular de GSH e na neutralização de resquícios de NAPQI presentes no fígado (YOON et al., 2016).

O objetivo deste trabalho é descrever os mecanismos terapêuticos e hepatotóxicos do paracetamol e antioxidante da N-acetilcisteína para reversão do quadro de hepatotoxicidade.

Este trabalho baseou-se em pesquisa bibliográfica em artigos internacionais indexados em plataformas especializadas, como PubMed e Google Acadêmico. As palavras chaves inicialmente utilizadas foram hepatotoxicidade paracetamol, dose terapêutica paracetamol, antídoto paracetamol, N-acetil-cisteína, entre outras. Priorizou-se artigos recentes, entre 2013-2023, porém considerou-se

os mais antigos, de relevância.

## 2 ACETAMINOFENO/PARACETAMOL (APAP)

Atualmente, o APAP é um dos medicamentos mais utilizados por ser de venda livre e tratamento padrão de primeira linha com eficácia analgésica e antipirética (AYOUB, 2021).

A primeira escada de analgésicos da Organização Mundial da Saúde (1986), que define precisamente as regras para aplicação de drogas analgésicas, coloca o paracetamol em todos os três degraus de tratamento de intensidades da dor (leve, moderada a forte e forte a severa). O primeiro degrau (dor leve) constitui-se de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou APAP com ou sem adjuvantes. O segundo degrau (dor moderada a forte) constitui-se de opioides fracos (oxicodona, codeína e tramadol), com ou sem AINEs (ou APAP) e com ou sem adjuvantes. O terceiro degrau (dor forte a severa) constitui-se de opioides fortes (morfina, metadona, fentanil, oxicodona, buprenorfina, tapentadol, hidromorphone, oximorphona), com ou sem AINEs (ou APAP) e com ou sem adjuvantes (Quadro 1; ANEKAR; CASCELLA, 2023).

**Quadro 1. Primeira escada de analgésicos da Organização Mundial da Saúde (1986).**

Degráus de tratamento de intensidades da dor	Analgésicos	AINEs ou APAP	Adjuvantes
1º (dor leve)	AINEs APAP	–	Com ou sem
2º (dor moderada-forte)	opioídes fracos (oxicodona, codeína, tramadol)	Com ou sem	Com ou sem
3º (dor forte-severa)	Opióides fortes (morfina, metadona, fentanil, oxicodona, buprenorfina, tapentadol, hidromorphone, oximorphona)	Com ou sem	Com ou sem

AINEs – Anti-inflamatórios não-esteroidais. – Não se aplica.

Fonte: Elaborado pelos autores.

A biodisponibilidade do APAP é alta (~ 88%) e atinge o pico de

concentração sanguínea (18 mg/L ou 120  $\mu$ M) em 90-120 minutos após administração oral (LANGFORD et al., 2016; HODGMAN et al., 2012). O APAP não se liga amplamente às proteínas plasmáticas e tem meia-vida de 1,5-2,5 horas nas doses recomendadas (MCGILL et al., 2013).

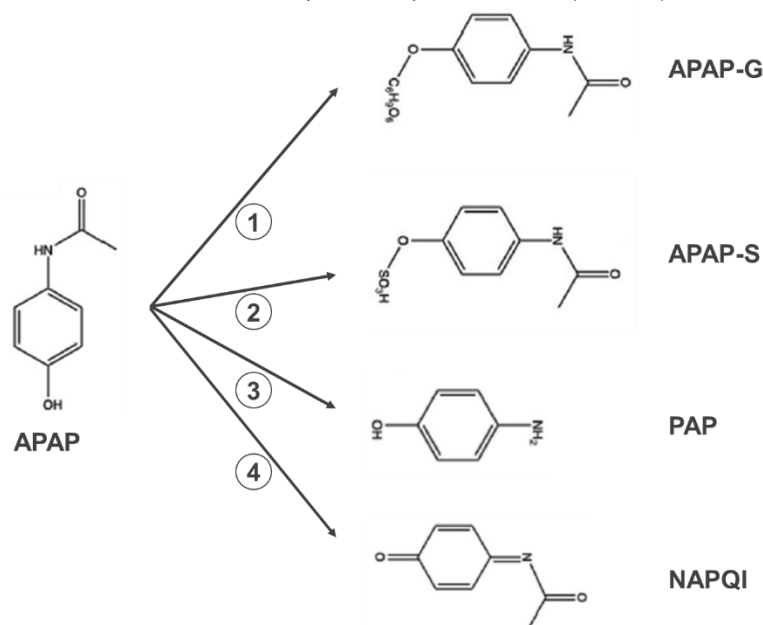
## 2.1 Biotransformação do APAP

O fígado, e em menor grau, os rins e o intestino são os principais órgãos envolvidos no metabolismo do acetaminofeno (BESSEMS; VERMEULEN, 2001). Após administração terapêutica por adultos, o APAP sofre metabolismo de primeira passagem (~25%) e pode ser conjugado com ácido glicurônico (APAP-

G, 40-67%) (Figura 2, via ①) ou sulfato (APAP-S, 20-46%) (Figura 2, via ②) e eliminado na urina (STEVENTON; MITCHELL; WARING, 1996; DAVIS; LABADARIOS; WILLIAMS, 1976). Além disso, o APAP pode também sofrer metabolismo por outras vias, como desacetilação pela ação da N-desacetilase e produzir p-aminofenol (PAP) (Figura 2, via ③) ou oxidação por enzimas do complexo CYP450 (subfamílias CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4) e se converter no metabólito reativo N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI, 5-15%) (Figura 2, via ④) (ATHERSUCH et al., 2018; CORCORAN et al., 1980). Uma fração menor (5%) é excretada de forma inalterada (CORCORAN et al., 1980).

**Figura 2. Principais biotransformações do APAP no fígado.**

No fígado, o APAP pode sofrer metabolismo de primeira passagem e ser conjugado com ácido glicurônico (APAP-G) ① ou com ácido sulfúrico (APAP-S) ②, desacetilado pela enzima N-desacetilase a p-aminofenol (PAP) ③ e oxidado pelas enzimas do sistema CYP450 a N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI) ④.



Fonte: Adaptado de Athersuch et al., 2018.

### 2.1.1 Destino dos metabólitos da primeira passagem do APAP

Do fígado, a maioria dos metabólitos glicuronídeos (APAP-G) e sulfatos (APAP-S) é transportada para os rins através da corrente sanguínea, entre-

tanto pequena quantidade de APAP-G aparece na bile com subsequente transporte do intestino para o sangue. O rim é o principal local de distribuição do APAP-S, seja por excreção direta ou por biotransformação posterior, seguida de

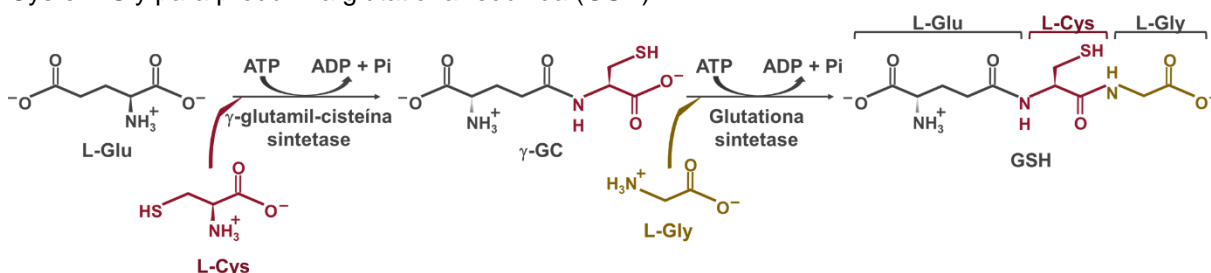
excreção renal (MILLER et al., 1976).

O metabólito PAP, formado no fígado, atravessa a barreira hematoencefálica, se conjuga com o ácido araquidônico pela ação da enzima ácido graxo amidohidrolase (FAAH, do inglês, *fatty acid amidohydrolase*) e forma N-(4-hidroxifenil)-araquidonamida (AM404, do inglês, *N-(4-hydroxyphenyl)-arachidonamide*) (HOGESTATT et al., 2005).

Em doses terapêuticas de APAP, NAPQI é neutralizado pela conjugação à glutatona reduzida (GSH) (Figura 3) e forma o complexo NAPQI-GSH (ou

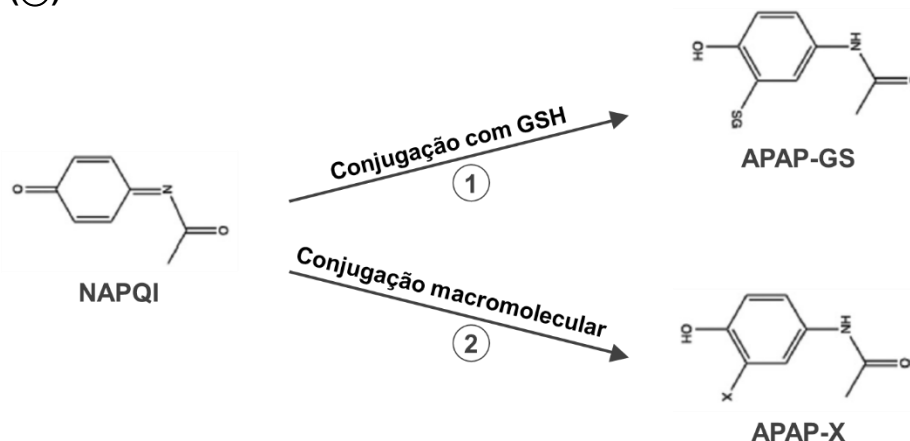
APAP-GS) (Figura 4, via ①) que se converte em cisteína ou conjugados mercaptúricos, não-tóxicos e facilmente eliminados na urina e na bile (MILLER et al., 1976). Em doses elevadas de APAP, a via conjugativa da fase II se torna saturada e o excesso é desviado para a via CYP450 (atividade monooxigenase) com maior produção de NAPQI e subsequente depleção dos estoques de GSH citosólicos e mitocondriais (ZAHER et al., 1998; MITCHELL et al., 1973), assim, o excesso de NAPQI forma conjugados macromoleculares (Figura 4, via ②).

**Figura 3. Via biossintética da glutatona.** Inicialmente, ocorre a reação de condensação entre o grupo δ-ácido de L-Glu e α-amino de L-Cys catalisada pela enzima γ-glutamil-cisteína sintetase com produção do intermediário γ-Glu-Cys (γ-GC). A seguir, a enzima glutatona sintetase catalisa a ligação peptídica entre L-Cys e L-Gly para produzir a glutatona reduzida (GSH).



Fonte: Elaborado pelos autores.

**Figura 4. Destino de NAPQI conforme a dose, terapêutica (①) ou tóxica (②).**



Fonte: Adaptado de Athersuch et al., 2018.

## 2.2 Mecanismos de analgesia do APAP

O APAP tem propriedades paradoxais sobre as isoenzimas COX-1 e COX-2, pois em experimentos *in vivo* apresenta uma potente inibição da síntese de prostaglandina 2 (PGE<sub>2</sub>) a partir do ácido

araquidônico, no cérebro e medula espinhal. No entanto, *in vitro*, essas atividades inibitórias são fracas (MITCHELL, 1993). Em caninos, uma terceira isoenzima, a COX-3, variante de *splice* alternativo da COX-1, é sensível ao APAP (CHANDRASEKHARAN et al., 2002),

porém não é encontrada em humanos (GRAHAM; SCOTT, 2005).

O análogo humano da COX-3 canina, presente em alguns tecidos, principalmente no sistema nervoso central, corresponde ao produto de *splicing* alternativo da COX-1, codifica sequência de aminoácidos diferente de COX e não exibe esta atividade enzimática (CHANDRASEKHARAN et al., 2002). Deste modo, em seres humanos, o envolvimento da COX-3 no mecanismo de ação do paracetamol não é justificado, e ainda há estudos em andamento sobre um papel potencial das três isoenzimas da COX no mecanismo de ação do paracetamol (HINZ; CHEREMINA; BRUNE, 2007 apud AYOUB, 2021). Até o momento, acredita-se que o APAP não tem nenhuma atividade anti-inflamatória devido à sua fraca inibição da COX (OHASHI; KOHNO, 2020).

Atualmente, sabe-se que AM404, produto de conjugação do PAP com o ácido araquidônico no cérebro, atua no receptor canabinoide 1 (CB1) e no canal do potencial receptor transitório vaniloide-1 (TRPV-1, do inglês, *transiente receptor potential vanilloid-1*) (MALLET et al., 2010; JENNINGS et al., 2003; ROBERTS et al., 2002), ambos envolvidos na modulação da sinalização da dor (MAIONE et al., 2006; PALAZZO et al., 2002; DE PETROCELLIS et al., 2000). Logo, esses receptores são os principais mediadores analgésicos do APAP (via AM404) e a sua ação é direta no cérebro (HOGESTATT et al., 2005; DE LANGE et al., 1994; BANNWARTH et al., 1992; GELGOR et al., 1992). Além disso, o metabólito AM404 também induz analgesia, via TRPV1 no corno dorsal da coluna vertebral (OHASHI et al., 2017).

NAPQI, o metabólito altamente reativo de APAP, produzido pela atividade monooxigenase do complexo CYP450 (Figura 2, via ④), também tem propriedade analgésica pela ativação do potencial receptor transitório anquirina 1 (TRPA1), outro membro da superfamília

TRP, que apresenta papel importante em diferentes tipos de dor (IANNONE et al., 2023).

### 3 HEPATOTOXICIDADE DO APAP

NAPQI é o principal responsável pela hepatotoxicidade induzida por doses abusivas (superior a 4 g.dia<sup>-1</sup>) de APAP.

A via de sulfatação se satura à medida que a glicuronidação e a oxidação aumentam, e uma quantidade menor de APAP é excretada inalterada. Após ingestão de doses altamente tóxicas do fármaco, a glicuronidação também se satura e proporções maiores da droga são oxidadas a NAPQI (>15%) e eliminadas inalteradas (~10%) (HODGMAN et al., 2012). Então, o NAPQI residual e não neutralizado por GSH se conjuga livremente com alvos alternativos, como macromoléculas nucleofílicas, DNA, lipídios insaturados e proteínas celulares, principalmente das mitocôndrias e de canais iônicos (Figura 4, via ②). Isto ocasiona perda de produção de energia, desequilíbrio iônico e morte celular (JAMES et al., 2003; BESSEMS et al., 2001).

A lesão dos hepatócitos é desencadeada quando os estoques de GSH são esgotados para menos de 30% dos valores normais. A ligação covalente seletiva de NAPQI a determinadas proteínas-alvo é mais relevante para o desencadeamento da lesão hepática do que a ligação total de proteínas (JOLLOW et al., 1973). Após a formação inicial dos adutos de NAPQI, ocorrem vários outros eventos sequenciais em tandem que levam à amplificação e propagação da morte celular e subsequente dano tecidual (JAESCHKE et al., 2003).

A depleção de GSH mitocondrial parece ser mais importante do que a depleção citosólica, uma vez que o isômero de APAP, 3'-hidroxiacetanalido (AMAP) produz depleção de GSH citosólica semelhante à de APAP, porém sem causar hepatotoxicidade (TIRMENSTEINS et

al., 1989). Isso demonstra que a superdosagem de APAP desencadeia disfunção mitocondrial devido à ligação de NPQI com proteínas mitocondriais, geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), inibição da respiração mitocondrial (KNIGHT et al., 2001; BURCHAM et al., 1991) e diminuição dos níveis de ATP (JAESCHKE et al., 1990; TIRMENSTEINS et al., 1989).

### 3.1 Fatores que influenciam a toxicidade

A hepatotoxicidade devido à ingestão de APAP pode ser consequência de (i) superdosagem de paracetamol (mais importante); (ii) atraso da terapia com N-acetilcisteína (NAC); (iii) citocromo P450 muito ativo; (iv) baixo nível de glicuronidação ou sulfatação e (v) depleção do estoque de GSH. Fatores genéticos e ambientais, como o uso frequente de álcool ou outras drogas, comorbidades, idade avançada e estado nutricional podem influenciar a propensão do APAP de causar hepatotoxicidade por meio desses mecanismos (LEE, 2003).

A idade pode influenciar no metabolismo do APAP, pois pacientes mais idosos são mais predispostos a desenvolver hepatotoxicidade após overdose aguda, enquanto crianças com menos de cinco anos parecem ser menos suscetíveis (TARLOFF et al., 1996; RUMORE; BLAIKLOCK, 1992). Após overdose, adultos com mais de 40 anos de idade têm maior risco de insuficiência hepática aguda, sofrer transplante de fígado e morte (MICHNA et al., 2010). As crianças são provavelmente protegidas devido ao reabastecimento mais rápido da GSH e maior atividade das enzimas de conjugação (RUMACK et al., 1984; LAUTERBURG et al., 1980). No entanto, doses excessivas repetidas ocasionam lesões hepáticas (DAY; ABBOTT, 1994).

Drogas que competem pela via de glicuronidação podem potencializar a hepatotoxicidade do APAP, uma vez que leva ao aumento do seu metabolismo

dependente do CYP2E1 com maior produção de NAPQI. Dentre as drogas competidoras da via de glicuronidação incluem-se trimetoprima-sulfametoxazol, opioides e zidovudina (SHRINER; GOETZ, 1994).

O uso simultâneo de medicamentos alopáticos ou fitoterápicos que induzem as enzimas CYP2E1 pode predispor à hepatotoxicidade na ausência de overdose evidente de APAP e pode agravar o estado clínico de uma overdose intencional (ABEBE et al., 2002). Dentre os medicamentos alopáticos incluem certos anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) e antituberculosos (isoniazida e rifampicina) (BENSON; KOFF; TOLMAN, 2005). Os fitoterápicos que podem aumentar a atividade do CYP450 incluem erva de São João, alho e germander. Os pacientes devem ser questionados especificamente sobre o uso de suplementos fitoterápicos, uma vez que são amplamente utilizados, mas muitas vezes não são mencionados durante uma consulta médica de rotina (BUNCHORNAVAKUL, REDDY et al., 2013).

### 3.2 Manifestações clínicas da hepatotoxicidade

As manifestações clínicas podem variar de acordo com a idade do paciente, a quantidade de dose de APAP ingerida, precocidade da descontaminação gástrica, apresentação da medicação, existência de doenças hepáticas prévias, uso de bebida alcoólica, de drogas indutoras do sistema P450 ou de agentes que diminuem a conjugação (HEARD; DART, 2023).

Os sintomas clínicos da intoxicação podem ser divididos em quatro estágios sequenciais. No primeiro estágio, entre as primeiras 24 horas após sobredosagem, os sintomas mais comuns são náusea, vômito, sudorese, palidez, letargia e mal-estar, entretanto alguns permanecem assintomáticos. Após overdose maciça de APAP, raramente, o paciente

pode apresentar depressão do SNC e acidose metabólica com hiato aniônico elevado. Estes sintomas são geralmente devido à co-ingestão de difenidramina, opioides ou aspirina (ZEIN et al., 2010; FLANAGAN et al., 1986). As concentrações séricas das aminotransferases são frequentemente normais, porém podem se elevar após 8-12 horas da ingestão em pacientes gravemente intoxicados (SINGER et al., 1955).

No segundo estágio, entre 24-72 horas após sobredosagem de APAP, há evidência laboratorial de hepatotoxicidade e de nefrotoxicidade. Inicialmente, os efeitos colaterais do primeiro estágio desaparecem e aparentemente, os pacientes apresentam melhora clínica enquanto desenvolvem elevações subclínicas das aminotransferases hepáticas (aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase). A grande maioria dos pacientes que desenvolve lesão hepática apresenta elevação das aminotransferases em 24 horas, porém isto pode ocorrer também em 36 horas (SINGER et al., 1955). Com o avanço do segundo estágio, os pacientes desenvolvem dor no quadrante superior direito com aumento e sensibilidade do fígado, e torna-se evidente a elevação do tempo de protrombina (TP) e bilirrubina total, oligúria e anormalidade da função renal (MAZER; PERRONE, 2008).

No terceiro estágio, 72-96 horas após a sobredosagem de APAP, as anormalidades da função hepática atingem o pico, os sinais e sintomas sistêmicos do primeiro estágio reaparecem em conjunto com icterícia, confusão (encefalopatia hepática), elevação acentuada das enzimas hepáticas, hiperamonemia e diátese hemorrágica. A insuficiência renal aguda ocorre em 10-25% dos pacientes com hepatotoxicidade significativa e em mais de 50% daqueles com insuficiência hepática franca. Mais comumente, a morte ocorre neste estágio devido à falha sistêmica de múltiplos órgãos (JAESCHKE; MCGILL;

RAMACHANDRAN, 2012; MAZER; PERRONE, 2008).

No quarto estágio, quatro dias a duas semanas após sobredosagem de APAP, os sobreviventes do terceiro estágio entram na fase de recuperação que geralmente se inicia no quarto dia e se encerra no sétimo após a overdose (HEARD; DART, 2023). A recuperação pode ser mais lenta em pacientes gravemente enfermos; os sintomas e os índices laboratoriais podem não normalizar durante várias semanas. As alterações histológicas do fígado podem variar desde citólise até necrose centrolobular. Esta região é a mais envolvida, uma vez que é a de maior concentração de CYP2E1 e, portanto, o local de produção máxima de NAPQI. A recuperação histológica completa é mais lenta do que a clínica e pode levar até três meses. A disfunção hepática crônica não é seqüela da intoxicação por APAP (MAZER; PERRONE, 2008; BLAKELY et al., 1995; WILKINSON et al., 1977).

#### 4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO-LABORATORIAL DA INTOXICAÇÃO POR APAP

A abordagem geral para o diagnóstico de intoxicação por paracetamol deve se iniciar pela anamnese do paciente para se determinar a dose, a intensão do uso (terapêutico ou suicida), padrão de uso (doses únicas ou repetidas), horário da ingestão, identificação do(s) agente(s) químico(s) envolvido(s) (álcool, anticonvulsivantes, entre outros) além do paracetamol e existência de comorbidades (doença de Gilbert) que possam gerar o desenvolvimento de lesão hepática. A principal forma para o diagnóstico de intoxicação aguda por paracetamol é pela determinação de sua concentração sérica. Em administração de dosagens terapêuticas, a concentração sérica de paracetamol varia de 10-20  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  (65-130  $\mu\text{mol}\cdot\text{ml}^{-1}$ ). Em casos de dúvidas quanto ao momento da ingestão, a amostragem sérica deve ser

obtida imediatamente e após quatro horas da apresentação de intoxicação aguda. Em intoxicação estabelecida ou com previsão de desenvolver toxicidade baseada na anamnese e na concentração sérica inicial de paracetamol, deve-se incluir dosagens laboratoriais séricas adicionais (eletrólitos, nitrogênio urêmico, creatinina e bilirrubina total, tempo de protrombina (TP) com razão normalizada internacional (INR), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e amilase) e urinálise. Nos casos de pacientes com ingestões intencionais ou histórias não confiáveis, deve ser realizada triagem tóxica de sangue e urina para outros medicamentos ingeridos (BURNS et al., 2023).

## 5 EFEITO ANTÍDOTO DA N-ACETILCISTEÍNA SOBRE O PARACETAMOL

Na década de 1970, diversos compostos são analisados com o objetivo de repor o conteúdo hepático de GSH; a N-acetilcisteína (NAC) emerge rapidamente como o antídoto principal devido a sua alta eficácia, efeitos colaterais limitados e principalmente por ser um fármaco clinicamente aprovado para fluidificar o muco em doenças pulmonares, como fibrose cística, pneumonia e enfisema (RUMACK et al., 2012).

Desde o início, a NAC é usada por via intravenosa no Reino Unido e em outros países, entretanto o órgão governamental norte-americano *Food and Drug Administration* aprova apenas a formulação oral. Ambas as abordagens terapêuticas se mostram altamente eficazes quando administradas nas primeiras 24 horas após overdose (SMILKSTEIN et al., 1988; RUMACK et al., 1981; PRESCOTT et al., 1979).

A NAC apresenta menos efeitos colaterais e maior taxa na capacidade em reduzir a lesão hepática devido ao envenenamento por paracetamol em relação a outros fármacos, no entanto a sua administração é recomendada

somente em pacientes com risco de lesão hepática. Em outras palavras, o uso de NAC é determinado somente após diagnóstico clínico-laboratorial (CHIEW et al., 2018).

A desintoxicação por NAPQI ocorre devido à sua ligação com o grupo sulfidrila da glutatona (GSH) e formação de APAP-GSH (Figura 4, via ①), que é excretado na urina como cisteína e conjugados do ácido mercaptúrico (APAP-cys) (HODGMAN et al., 2012; BESSEMS et al., 2001). NAC tem o papel de restabelecer o nível de GSH hepático ao doar o resíduo de cisteína para a via de biossíntese da GSH, ou seja, NAC não atua diretamente sobre NAPQI (CORCORAN; WONG, 1986), porém indiretamente, impede a formação de adutos NAPQI-proteínas hepáticas (CORCORAN et al., 1985). O excesso de NAC, não usado para a síntese de GSH, é metabolizado em intermediários do ciclo de Krebs e suporta o metabolismo de energia mitocondrial comprometido e a síntese de ATP (SAITO et al., 2010).

NAC ainda é o único antídoto clinicamente aprovado para o tratamento da intoxicação por paracetamol e, portanto, está incluído na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (2019). No entanto, NAC pode causar efeitos colaterais, dentre os quais incluem-se reações anafiláticas e sobrecarga de fluidos (PAKRA-VAN et al., 2008), e a dosagem padrão pode ser insuficiente para pacientes com overdoses muito altas de APAP. Além disso, o atraso no início do tratamento com NAC é a principal razão para insuficiência hepática aguda e morte após overdose de APAP. Assim, apesar da eficácia da NAC, há necessidade de drogas adicionais que possam complementá-la (SAITO et al., 2010).

A taxa de morbidade devido à superdosagem de paracetamol tem sido menor após a disponibilidade do tratamento com NAC como antídoto. A lesão hepática aguda diminui de 58% (não

tratados) para 7% (tratados nas dez primeiras horas após superdosagem) e 27% (tratados depois das dez primeiras horas após superdosagem) (BROK, 2006). Além disso, a taxa de mortalidade de pessoas com concentração plasmática inicial de paracetamol acima da linha de risco provável do nomograma de Rumack-Matthew ( $200 \text{ mg.L}^{-1}$  em quatro horas) reduz de 5% (sem NAC) (PRESCOTT, 1979) para 0,4% (com NAC) (GUNNELL, 1997).

### 5.1 Tratamento da hepatotoxicidade com NAC

A NAC, o antídoto aprovado pela FDA para intoxicação por APAP, é administrada a todos os pacientes com risco significativo de hepatotoxicidade, ao qual incluem (i) concentração sérica de paracetamol obtida quatro horas ou mais após a ingestão aguda de uma preparação de liberação imediata acima da linha de risco provável do nomograma de Rumack-Matthew para intoxicação por paracetamol (MANUAL MSD, s.d.); (ii) suspeita de ingestão única superior a  $150 \text{ mg.kg}^{-1}$  (dose total de 7,5 g, independentemente do peso) em paciente para o qual a concentração sérica de paracetamol não é disponível até mais de oito horas a partir do momento da ingestão; (iii) paciente com horário de ingestão desconhecido e concentração sérica de paracetamol  $>10 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$  ( $66 \text{ } \mu\text{mol.L}^{-1}$ ) (MANUAL MSD, s.d.); (iv) paciente com história de ingestão de paracetamol e qualquer evidência de lesão hepática e (v) pacientes com apresentação tardia ( $>24$  horas após a ingestão) e evidências laboratoriais de lesão hepática (de aminotransferases levemente elevadas a insuficiência hepática fulminante) e história de ingestão excessiva de paracetamol. Pacientes com apresentação tardia e lesão hepática devem ser tratados em consulta com um centro regional de controle de intoxicações ou um toxicologista médico (HEARD; DART, 2023).

A terapia medicamentosa eficaz

com NAC deve ter início antes da ocorrência da lesão hepática, definida bioquimicamente pela elevação sérica da concentração de ALT. Existem cinco protocolos de dosagem para o tratamento, sendo que o mais utilizado é o protocolo intravenoso (IV) que pode ser de 20 horas completo e 20 horas simplificado. O protocolo IV de 20 horas completo segue a sequência, (i) administração de uma dose inicial de ataque de  $150 \text{ mg.kg}^{-1}$  durante 15-60 min (recomenda-se 60 min) (ii) administração de uma dose de  $50 \text{ mg.kg}^{-1}$  durante quatro horas (infusão de  $12,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) e (ii) administração de uma dose de  $100 \text{ mg.kg}^{-1}$  durante 16 horas (infusão de  $6,25 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ). Por outro lado, o protocolo IV simplificado de 20 horas (dois sacos) pode ser administrado como se segue, (i) administração de uma infusão de  $50 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  por 4 horas (total de  $200 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) e (ii) administração de uma infusão de  $6,25 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  por 16 horas (total de  $100 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) (PRESCOTT et al., 1979).

A terapia com NAC é adaptada conforme os parâmetros clínicos, não em relação ao tempo de duração do protocolo, ou seja, a mesma deve ser continuada até a normalização dos níveis séricos de ALT. Além disso, a terapia não deve ser interrompida até que o nível de paracetamol seja indetectável (KENNON et al., 2022).

### 6 ATENÇÃO FARMACÊUTICA PARA A INTOXICAÇÃO COM APAP

No Brasil, o APAP é classificado como medicamento isento de prescrição (MIP), ou seja, de comercialização independente de prescrição médica (PINTO et al., 2015). Isso contribui para que seja um dos fármacos mais consumidos devido ao uso indiscriminado e automedicação (FREITAS et al., 2017).

De acordo com RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009, Art.42, §2º,

O estabelecimento farmacêutico

deve assegurar ao usuário o direito à informação e orientação quanto ao uso de medicamentos. São elementos importantes da orientação, entre outros, a ênfase no cumprimento da posologia, a influência dos alimentos, a interação com outros medicamentos, o reconhecimento de reações adversas potenciais e as condições de conservação do produto.

Os farmacêuticos exercem papel fundamental e crucial para orientar os pacientes a utilizarem os medicamentos de forma segura e gerenciar a redução do seu uso inadequado. Logo, esses profissionais devem fornecer informações sobre os fármacos, fazer o acompanhamento farmacoterapêutico e de práticas de saúde a serem seguidas pelo próprio usuário (PERROT et al., 2019). Para tanto, os farmacêuticos devem incentivar a leitura da bula do fármaco para que o paciente obtenha conhecimentos adequados sobre os medicamentos em uso (SETIADI et al., 2020).

Durante o acompanhamento farmacoterapêutico, o farmacêutico deve aconselhar quanto aos cuidados de administração para que não exceder a dose recomendada, pois a sobredosagem pode não provocar maior alívio e causar reações adversas como a lesão hepática. Além disso, em casos de prescrição médica, o farmacêutico deve orientar o paciente quanto às doses, horários e duração adequada do tratamento (PERNERSTORFER et al., 1999; MEHLISCH et al., 1984).

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O paracetamol, encontrado em diversos produtos isolados ou em associações, é o analgésico mais utilizado por todo o mundo devido a sua fácil disponibilidade de acesso no mercado, uma vez que é isento de prescrição. Apesar de ser considerado seguro quando utilizado de acordo com os critérios recomendados, o desconhecimento da população a

respeito de seus efeitos tóxicos leva ao uso descontrolado, sobredosagem e intoxicação hepática.

A hepatotoxicidade do paracetamol é, principalmente, devido ao seu metabólito NAPQI, produzido pelo processo oxidativo do sistema enzimático CYP450, no fígado. Em doses terapêuticas de APAP, o NAPQI formado é conjugado com GSH e eliminado na urina. Entretanto, com a superdosagem de APAP, há esgotamento de GSH e subsequente formação de adutos macromoleculares que pode resultar em necrose hepatocelular e possivelmente dano a outros órgãos.

Em casos de hepatotoxicidade, utiliza-se NAC como antídoto, pois o mesmo é um precursor da via de biossíntese de GSH, restabelece os níveis hepáticos do último.

Perante o exposto, nota-se a necessidade de políticas de conscientização de consumo, ao alertar sobre os efeitos adversos do uso indiscriminado do paracetamol. Apesar de ser um fármaco MIP, a orientação farmacêutica é fundamental no momento da dispensação, seja em drogarias, hospitais ou unidades básicas de saúde.

## REFERÊNCIAS

ABEBE, W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J Clin Pharm Ther.* v. 27, p. 391, 2002.

AYOUB, S. Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature.* v.8, n. 4, p. 351-371, mar. 2021.

BENSON, G. D.; KOFF, R. S.; TOLMAN, K. G. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther.* v.12, p.133, 2005.

CHIEW, A. et al. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose

(Review). Cochrane library, fev. 2018.

DART, R.; HEARD, K. Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: treatment. Wolters Kluwer, jul. 2023.

FREITAS, K. et al. Uso indiscriminado do paracetamol no Rio Grande do Sul: perfil de uma década. Saúde e Desenvolvimento Humano, v. 8, n. 2, p. 45-53, 2020.

FREO, U. Paracetamol for multimodal analgesia. Pain Management. v. 12, n. 6, p. 737-750, abr. 2022.

GHANEM, C. et al. Acetaminophen; from liver to brain: new insights into drug pharmacological action and toxicity. Pharmacol Res. Buenos Aires. v. 109, p. 119-131, jul. 2017.

HAYWARD, K. et al. Can paracetamol (acetaminophen) be administered to patients with liver impairment. British Journal of Clinical. Australia. v. 81, n. 2, p. 210-222, out. 2015.

IANNONE, L. et al. Neuronal and non-neuronal TRPA1 as therapeutic targets for pain and headache relief. Temperature (Austin). v. 10, n. 1, p. 50-66, maio 2022.

JÓŹWIAK-BEBENISTA, M.; NOWAK, J. Paracetamol: Mechanism Of Action, Applications And Safety Concern. Acta Poloniae Pharmaceutica. v. 71, n. 1, p. 11-23, jan. 2014.

LANGFORD, R. Comparative plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of paracetamol after intravenous and oral administration. Anesth Analg. v. 123, n. 3, p. 610-615. 2016.

LEE, W. M. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med. v. 349, p. 474. 2003.

MANUAL MSD, versão para

profissionais de saúde. Nomograma de Rumack-Matthew para ingestões únicas de paracetamol. s.d. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/multimedia/figure/nomograma-de-rumack-matthew-para-ingestoes-unicas-de-paracetamol>>. Acesso em: 22 nov. 2023.

MAZALEUSKAYA, L. et al. PharmGKB summary: Pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. Pharmacogenet Genomics. California. v. 25, n. 8, p. 416-426, ago. 2015.

MAZER, M.; PERRONE J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. J Med Toxicol. v. 4, p. 2. 2008.

McCRAE, J. et al. Long-term adverse effects of paracetamol – a review. British Journal of Clinical. Australia. v. 84, n. 10, p. 2218-2230, jul. 2018.

MEHLISCH, D. R.; FRANKES, L. A. A controlled comparative evaluation of acetaminophen and aspirin in the treatment of postoperative pain. Clin. Ther. v. 7, n. 1, p. 89-97, 1984.

MICHAEL, J. et al. Paracetamol (paracetamol) poisoning in adults: pathophysiology, presentation and evaluation. Wolter kluwer. Mar. 2023.

MILLER, R. et al. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. Clin Pharmacol Ther. v. 19, p. 284-294, 1976.

MITCHELL, J. A. Selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., v. 90, p. 11693-11697, 1993.

OHASHI, N.; KOHNO, T. Analgesic

Effect of Acetaminophen: a review of known and novel mechanisms of action. *Frontiers in Pharmacology*. v. 11, art. 580289, nov. 2020.

PARK, B.; DEAR, J.; ANTOINE, D. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Clinical Evidence*. Uruguai. v. 10. art. 2101, out. 2014.

PEDRE, B. et al. The mechanism of action of N-acetylcysteine (NAC): the emerging role of H<sub>2</sub>S and sulfane sulfur species. *Elsevier*. Alemanha. v. 228, art. 107916, jun. 2021.

PERNERSTORFER T. Acetaminophen has greater antipyretic efficacy than aspirin in endotoxemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Pharmacol. Ther.* v. 7, n. 1, p. 51-66. 1999.

PERROT, S. et al. Self-medication in pain management: The state of the art of pharmacists' role for optimal over-the-counter analgesic use. *Eur J Pain*. v. 23, n. 10, p. 1747-1762, ago. 2019.

PINTO, N. et al. Atuação do profissional farmacêutico frente ao uso de paracetamol como medicamento de venda livre. *FACIDER-Revista Científica*, n. 7, 2015.

PRESCOTT, L. F. Treatment of severe paracetamol poisoning with acetylcysteine intravenous. *Arch Intern Med*. v. 141, n. 3, p. 386-389, fev. 1979.

PRZYBYLA, G.; SZYCHOWSKI, K.; GMINSKI, J. Paracetamol – An old drug with new mechanisms of action. *Wiley*. Polonia. v. 48, n. 1, p. 3-19, ago. 2020.

RUMORE, M. M.; BLAIKLOCK, R. G. Influence of age-dependent pharmacokinetics and metabolism on acetaminophen hepatotoxicity. *J Pharm Sci*. Brooklyn. v. 81, n. 3, p. 2023, 1992.

SETIADI, A. et al. The role of pharmacists in community education to promote responsible self-medication in Indonesia: an application of the spiral educational model. *Int J Clin Pharm*. v. 42, n. 4, p. 1088-1096, ago. 2020.

SHRINE, R. K.; GOETZ, M. B. Severe hepatotoxicity in a patient receiving both acetaminophen and zidovudine. *Am J Med*. p. 93-94. 1992.

TARLOFF, J. B. et al. Sex- and age-dependent acetaminophen hepato- and nephrotoxicity in Sprague-Dawley rats: role of tissue accumulation, nonprotein sulfhydryl depletion, and covalent binding. *Fundam Appl Toxicol*. v. 13, n. 1, p. 30, 1996.

YOON, E. et al. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, v. 4, n. 2, p. 131-142, jun. 2016.