

O RISCO DO USO IRRACIONAL DO PARACETAMOL NA POPULAÇÃO BRASILEIRA E SEUS EFEITOS NA HEMOSTASIA.

Nara Ferreira Brayner¹(autora)

Bacharela em Ciências Farmacêuticas; Assistente Técnica Farmacêutica na empresa Walmart Brasil, Recife-PE; email: nara Brayner@yahoo.com.br

Aracely Andrade da Silva³(co-orientadora)

Enfermeira bacharela e licenciada; Residência Multiprofissional em Saúde da Família; Especialista em Enfermagem do Trabalho; MBA em Gestão e Auditoria em Serviços de Saúde; Enfermeira-auditora na empresa Hospital Santa Luzia, Recife-PE; email: aracelyandrad@gmail.com

Felipe Rodrigues de Almeida⁴(orientador)

Biomédico e Cirurgião-Dentista; Especialista em Tecnologia Ambiental; MBA em Gestão e Auditoria em Serviços de Saúde; Mestre em Clínica Integrada Odontológica; Doutorando em Clínica Integrada Odontológica; Biomédico na empresa Laboratório Hapvida, Recife-PE; email: almeidabiomed@gmail.com

RESUMO

O objetivo desta revisão foi pesquisar os danos hepáticos do paracetamol quando em sobredoses caracterizando esse efeito nos distúrbios da hemostasia. Esta revisão da literatura foi realizada a partir das bases de dados: Medline, Bireme e SciELO, considerando-se artigos publicados, no período de 2000 a 2016 nos idiomas português, inglês e espanhol, além de livros técnicos, manuais e legislação sobre o assunto. A dose terapêutica convencional varia de 325 a 1000mg em adultos a cada 4-6 horas, não ultrapassando 4000mg/dia. As sobredoses do paracetamol causam lesões no fígado. Ele é metabolizado por três vias: glicuronização, sulfatação e oxidação. A oxidativa produz um metabólito tóxico N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI) que uni-se a glutathione (GSH) sendo convertida a produto não tóxico, mas em sobredoses a GSH se esgota e o acúmulo de NAPQI causa lesão hepática. O antídoto é o N-acetil-cisteína (NAC) repondo as reservas de GSH neutralizando o NAPQI. Esse cenário de lesão afeta o sistema hemostático por ser sintetizado no fígado. O teste do tempo de protrombina (TP) mede os fatores da via extrínseca e comum, tem seu valor alongado em casos de lesão hepática, os da Relação Normatizada Internacional (INR) também se eleva. Contudo a automedicação é uma realidade no Brasil, o que direciona também ao fato do uso indiscriminado dos medicamento, inclusive o paracetamol, a orientação do profissional da saúde pode amenizar essa situação.

Palavras-chave: Paracetamol. Hepatotoxicidade. Hemostasia. Automedicação. Acetaminofeno

ABSTRACT

This article aims to investigate the liver damage caused by paracetamol overdoses, characterizing this effect on hemostasis disorders. This literature review was performed using the databases: Medline, SciELO and Bireme, considering articles published in the period 2000-2016, in portuguese, english and spanish, as well as technical books, manuals and legislation about the subject. The conventional therapeutic dose range 325-1000 mg in adults every 4-6 hours, not exciding 4000mg/day. The overdoses of paracetamol cause damage to liver. It is metabolized in three ways: glucuronidation, sulfation and oxidation. The oxidation produces a toxic metabolite, N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI), which unites to glutathione (GSH), being converted to a non-toxic product, but in an overdose, the GSH is depleted and the NAPQI accumulation causes a liver damage. The antidote is N-acetyl-cysteine (NAC), which replenishes the reserves of GSH, neutralizing NAPQI. This injury scenario affects the hemostatic system for being synthesized in the liver. The test of prothrombin time (PT) measures the extrinsic and common pathway factors, it has its elongated value in hepatic injury, international normalized ratio (INR) also rises. However self-medication is a reality in Brazil, which is also directly related to the fact of using indiscriminate medication, including paracetamol, being the orientation of the health professional important to alleviate this situation.

Key-words: Paracetamol. Hepatotoxicity. Hemostasis. Self-medication. Acetaminophen

1 INTRODUÇÃO

O Brasil é um dos principais consumidores mundiais de medicamentos, gerando cerca de 22,1 bilhões de dólares anualmente. Possui mais de 65 mil farmácias e drogarias em uma parcela de 3,3 farmácias para cada 10 mil habitantes. Essa quantidade significativa de estabelecimentos torna a acessibilidade maior e muitas vezes, ocasiona o uso irracional de medicamentos. Geralmente os produtos estão organizados de modo a atrair o consumidor. Dentre os medicamentos mais vendidos estão os Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP's), grupo em que se enquadra o paracetamol (DOMINGUES *et al.*, 2015).

O paracetamol lidera a lista dos mais encontrados em residências domiciliares. Alguns fatores que motivam a prática da automedicação são: a insatisfação com a demora e a baixa qualidade do atendimento dos serviços de saúde, experiências anteriores com o medicamento, indicações de amigos e familiares (NAVES *et al.*, 2010; LUCAS *et al.*, 2014).

Sabe-se que o paracetamol possui um metabólito tóxico que pode ser acumulado no fígado, portanto deve ser prescrito em doses reduzidas para idosos e para pacientes com doença hepática. É importante ressaltar a importância da informação também as gestantes sobre os possíveis riscos teratogênicos (COSTA *et al.*, 2012; ELY *et al.*, 2015).

O paracetamol também é conhecido como acetaminofeno, e está entre os analgésicos mais utilizados atualmente, pois apresenta eficiência terapêutica, não interage com a maioria dos medicamentos e tem livre acesso sem necessidade de prescrição médica. Seu uso está direcionado como analgésico e antipirético. No mercado temos as associações do paracetamol com os analgésicos opióides como o cloridrato de tramadol ou codeína para casos de dor refratária (BRASIL, 2009; LOPES; MATHEUS, 2012; BRASIL(a), 2015; DOMINGUES *et al.*, 2015; HONÓRIO *et al.*, 2015).

O paracetamol é um anti-inflamatório não-esteróide (AINE), inibidor da ciclo-oxidase (COX), não seletivo para COX-1 e COX-2 e seletivo para COX-3 que é expresso em maiores quantidades no córtex cerebral e no coração. Durante a sua metabolização no fígado são produzidos metabólitos tóxicos em pequenas quantidades o que permite que o sistema defensivo do próprio fígado os neutralize, mas quando consumido em doses muito altas uma grande quantidade de substâncias tóxicas também é produzida, e o fígado não consegue neutralizá-las resultando em danos ao próprio órgão (BATLOUNI, 2010; MUNOZ-GARCIA; ANDRADE, 2011).

Essas lesões que ocorrem no fígado podem ocasionar em alterações dos fatores de coagulação que é um dos sistemas do corpo humano essenciais para biologia vascular. Esta relação é explicada devido ao fato desses fatores serem produzidos exclusivamente no fígado, com exceção do fator VIII. A coagulopatia decorrente de medicamento é um dos problemas que envolve esse tipo de intoxicação, afetando os fatores da coagulação, o TP e INR (BUCARETCHI *et al.*, 2014; OWENS *et al.*, 2015).

Este trabalho foi proposto tendo em vista a popularidade do paracetamol na sociedade brasileira, por ser um medicamento de venda livre e por tratar sintomas comuns e já conhecidos. No entanto, a automedicação não consciente pode provocar uma sobredosagem e também um uso inadequado deste fármaco por provável desconhecimento, por parte da população, de suas propriedades tóxicas.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho foi baseado em uma revisão clássica de literatura cuja pesquisa foi realizada mediante a busca eletrônica de artigos indexados nas bases de dados Medline, Bireme e SciELO, além de livros técnicos, manuais e legislação sobre o assunto. Após consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), identificou-se as palavras-chave: Paracetamol; Hepatotoxicidade; Hemostasia; Acetaminofeno; Automedicação. A pesquisa considerou, em sua maioria, os artigos publicados entre os anos de 2000 a 2016, limitados a humanos, incluindo-se publicações nos idiomas português, inglês e espanhol.

Foram lidos previamente os resumos dos artigos identificados de forma a reconhecer os métodos propostos, utilizados e discutidos por cada autor. Quando a leitura dos resumos foi insuficiente para o entendimento do contexto, acessou-se o artigo completo para uma boa compreensão e interpretação. Foram utilizadas as referências que se identificaram com o objetivo desta revisão.

3 AUTOMEDICAÇÃO NA POPULAÇÃO BRASILEIRA

O Brasil é um dos principais consumidores mundiais de medicamentos, onde o país dispõe de cerca de 65 mil farmácias e drogarias, o que equivale a 3,3 farmácias para cada 10 mil habitantes, número três vezes maior do que o preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). A vasta disponibilidade de farmácias aumenta a possibilidade de uso irracional de medicamentos. Segundo a OMS, 50% dos medicamentos são inadequadamente prescritos, vendidos e dispensados, e metade dos pacientes usa incorretamente (TELLES FILHO; PEREIRA JÚNIOR, 2013; DOMINGUES et al., 2015).

De acordo com a Associação Brasileira das Indústrias Farmacêuticas (ABIFARMA), cerca de 80 milhões de pessoas no país são adeptas da automedicação. Sendo assim, tornam-se necessários trabalhos de conscientização popular, pois segundo o Conselho Federal Farmácia (CFF), os medicamentos apresentam-se como o principal agente causador de intoxicações em seres humanos, onde no ano de 2013, eles responderam por 11.985 (28,45%) de todos os casos notificados pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) (ARRAIS et al., 1997; SINTOX, 2013; CFF, 2016).

Em vista disso e dos demais problemas recorrentes à automedicação, iniciou-se a campanha para combater a automedicação e promover o uso seguro de medicamentos. No Brasil, foi instituído o dia 05 de maio como sendo o Dia Nacional do Uso Racional de Medicamentos (SINTOX, 2013; CFF, 2016).

A conduta de se automedicar aderida por milhões de brasileiros acredita-se poder trazer um potencial benéfico ao sistema de saúde, pois reduzem os atendimentos médicos desnecessários, por complementar os serviços de saúde e otimizar recursos governamentais. Contudo, ela justifica-se pelo fato da demora e baixa qualidade desses atendimentos; pela comodidade ao paciente por tratar de sintomas já conhecidos, sem a necessidade médica; pelo direito que o cidadão tem de atuar sobre a própria saúde e também em virtude de experiências anteriores com o medicamento, indicação de amigos e familiares que conjuntamente são grandes motivadores (SOUZA; MARINHO; GUILAM, 2008; LUCAS *et al.*, 2014).

Em contrapartida os fatores desfavoráveis e de controle à automedicação são contundentes em afirmar que o risco é notório, por ser a causa de um terço das internações ocorridas no país pelo uso incorreto e 29,5% dos casos de intoxicação registradas no Brasil. Os usuários costumam não associar o uso de medicamentos ao risco de intoxicação (LUCAS *et al.*, 2014; CFF, 2016).

À medida que os órgãos governamentais pleiteiam leis, os varejistas, os donos de farmácias ou ainda os grandes empresários das indústrias farmacêuticas utilizam de artifícios para atrair o consumidor e os frequentadores assíduos de farmácias por meios atrativos para consumo (CFF, 2016).

Segundo a Federação Brasileira das Redes Associativistas e Independentes de Farmácias (FEBRAFAR) quando se coloca um produto com semelhante próximo ao outro que fazia parte da intenção de compra do cliente, em um ponto estratégico, estimula-se a uma nova compra. Desse modo aumentam-se as vendas por impulso, estímulo e associação. Os medicamentos também fazem parte das compras por impulso, sendo uma das causas que podem justificar o hábito de manter uma “farmacinha” pessoal abastecida (FEBRAFAR, 2015).

O acúmulo de medicamentos em casa é uma realidade. As sobras de medicamentos de tratamentos anteriores, os incentivos de consumo da mídia nas propagandas, bem como na internet tem um papel facilitador para a automedicação. Estimula-se o uso rotineiro e acúmulo em estoque, de medicamentos em seus domicílios (SOUZA; MARINHO; GUILAM, 2008; LUCAS *et al.*, 2014).

Estando os MIP's dentro do principal alvo dessa impulsividade e necessidade de uso, faz-se notar que eles são aprovados pelas autoridades sanitárias para tratar sintomas e males menores e podem ser comercializados sem prescrição médica, devido à sua segurança e eficácia, desde que utilizados conforme as orientações disponíveis nas bulas e rotulagens. Os MIP's são internacionalmente conhecidos pela sigla OTC-Over-The-Counter (Sobre o balcão) (LUCAS et al., 2014).

4 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES (AINEs)

Tais medicamentos estão entre os agentes terapêuticos mais largamente utilizados no mundo, possuindo efeitos como: anti-inflamatório (inflamação), analgésico (dor) e antipirético (febre). Eles agem inibindo a ciclo-oxigenase (COX), apresentando seletividade ou não. Os não seletivos são os mais antigos, e designados como tradicionais ou convencionais (AINEs), os seletivos para a COX-2 são designados COXIBEs. A rápida indução de COX-2 em tecidos inflamados e células infiltrantes serviram de base para o desenvolvimento de inibidores seletivos da COX-2 para tratar inflamação (BATLOUNI, 2010; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; RANG et al., 2012).

A inibição da COX-2 presume-se que atua em grande parte nas ações antipiréticas, analgésicas e anti-inflamatórias, ao passo que a inibição em conjunto com COX-1, atribui-se a grande parte, mas não o único causador de efeitos adversos indesejáveis sobre o trato gastrointestinal. Visando os efeitos da toxicidade gastrointestinal, insuficiência renal, e por estar associado a eventos cardiovasculares, a prudência no uso de AINEs em pacientes idosos é inevitável, pois a Sociedade Americana de Geriatria verificou um aumento de consumo desses fármacos para: reumatismos inflamatórios, osteoartrite, dores de cabeça, pequenos traumas e tendinite (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; ELY et al., 2015).

A mesma propõe prescrever o paracetamol antes de outros anti-inflamatórios orais, apesar dele causar maior hepatotoxicidade. As doses recomendadas para os idosos devem ser especificadas, uma vez que o seu organismo possui maior empecilho em eliminar o metabólito ativo do paracetamol, provocando maiores danos no fígado, principalmente em pacientes que já possuem comprometimento nesse órgão (ELY et al., 2015).

Uma avaliação criteriosa também deve ser feita para uso de AINEs em gestantes e lactantes. As doses recomendam-se serem mínimas, assim como nos idosos, e suspensa o mais rápido

possível devido a efeitos teratogênicos; e perto do parto pode prolongar o trabalho de parto; possibilidade de hemorragias pós-parto e fechamento intrauterino prematuro do ducto arterioso (COSTA *et al.*, 2012; RANG *et al.*, 2012).

As crianças também fazem parte desse grupo de pessoas que precisam de cuidados especiais com medicação. Entre a faixa etária de 1-5 anos, elas são as maiores vítimas de intoxicação por medicamentos. A automedicação infantil feita muitas vezes pelos seus responsáveis, ou até mesmo acidental, para tratar dor, febre e inflamação, representa riscos significativos nesse público (LOPES; MATHEUS, 2012; RANG *et al.*, 2012; TELLES FILHO; PEREIRA JÚNIOR, 2013).

No grupo das doenças infecciosas emergentes e reemergentes, os arbovírus transmitidos por mosquitos do gênero *Aedes* como dengue (DENV) que há décadas vem causando endemia em quase todo o Brasil e agora a entrada da febre chikungunya (CHIKV) e o vírus Zika vêm se tornando importantes desafios para a saúde pública. Esse quadro epidemiológico ao longo dos anos, mesmo havendo esforços do Ministério da Saúde, dos estados e municípios, tem causado eventuais epidemias nos centros urbanos do país, aumentando a procura dos serviços de saúde, com ocorrência de óbitos (BRASIL, 2009; HONÓRIO *et al.*, 2015).

A droga de escolha é o paracetamol, podendo ser utilizada a dipirona, para alívio da dor e febre. Pode-se fazer associação do paracetamol ou dipirona com os analgésicos opióides como o cloridrato de tramadol ou codeína, em casos de dor refratária, ou seja, dores não responsivas à monoterapia. As doses de dipirona e paracetamol são as doses padrões recomendadas, estando atento às doses máximas. No caso de sintomas como erupções pruriginosas, os anti-histamínicos podem ser considerados (BRASIL(a), 2015; BRASIL(b), 2015).

5 PARACETAMOL

O paracetamol, conhecido como acetaminofeno, é um anti-inflamatório muito fraco, derivado do p-aminofenol, sendo eficaz como antipirético e analgésico em doses típicas que inibem parcialmente as COX (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; LOPES; MATHEUS, 2012).

Todos os AINEs têm efeito anti-inflamatório parecido, são igualmente eficazes na redução de dor em doenças musculoesqueléticas agudas e crônicas, no controle de dor leve à moderada e

febre. Empregam-se preferivelmente analgésicos não-opioides que incluem paracetamol, agente de primeira escolha, o qual as atividades anti-inflamatórias discretas e antiplaquetárias não são compartilhadas, distinguindo-se dos demais AINEs também não possui a predisposição de causar ulcerações gástricas e sangramentos possuindo uma margem de segurança se comparado aos outros AINEs (BRASIL, 2012; RANG *et al.*, 2012).

As formas farmacêuticas encontradas e comercializadas são: cápsulas, drágeas ou comprimidos e também na forma de gotas, xarope, efervescentes e pastilhas. Esse fácil acesso ao paracetamol e o provável desconhecimento da população sobre seus efeitos nocivos ao organismo têm aumentado expressivamente as intoxicações por esse fármaco. As manifestações tóxicas podem suceder por via transplacentária, decorrentes de ingestões intencionais de overdoses de paracetamol por mães nas 24 horas que antecedem o parto, na maior parte por ingestão dez vezes a dose terapêutica, ou devido a doses repetidas por via oral (LOPES; MATHEUS, 2012; BUCARETCHI *et al.*, 2014).

Refere-se a um inibidor fraco, possivelmente o único dentre os AINEs, da COX cerebral na presença de altas concentrações de peróxido como observado nos locais de inflamação, já se sugeriu que a inibição das COX pode ocorrer de forma proporcionalmente mais alta no cérebro, explicando assim sua eficácia antipirética. Ainda permanece sob controvérsia se o paracetamol alivia a dor centralmente através da inibição de COX-3 (não um produto gênico separado, mas sim uma variante processada da COX-1) inibindo a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas. Também não está eliminada a ação do paracetamol sobre as outras isoformas de COX através da inibição de COX-2 em baixas taxas de atividade enzimática (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; LOPES; MATHEUS, 2012; RANG *et al.*, 2012).

A dose terapêutica convencional varia de 325 a 1000 mg em adultos a cada 4-6 horas, não ultrapassando 4000mg ao dia e nos alcoólatras crônicos não exceder 2.000mg/dia. Já em crianças, pode-se administrar uma dose de 10mg/kg, não utilizando mais que 5 doses em 24 horas. Ele é bem absorvido no trato gastrointestinal, na forma oral tem excelente biodisponibilidade (cerca de 60% a 95%), as concentrações plasmáticas de pico ocorrem em 30-60 min (30 minutos em preparações líquidas) e a meia-vida no plasma é de cerca de 2h após doses terapêuticas. Distribui-se de forma relativamente uniforme por todos os líquidos corporais (volume de distribuição é de 0,8 a 1L/Kg) e sua eliminação é renal (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; LOPES; MATHEUS, 2012).

A ingestão de dose única de 10-15g paracetamol em adultos e até 150 mg/kg em crianças pode causar hepatotoxicidade. No fígado esse fármaco é metabolizado por três mecanismos metabólicos: conjugação hepática com ácido glicurônico (glicuronização), sulfatação e oxidação. A via oxidativa produz um metabólito altamente tóxico, o N-acetil-parabenzoquinonaimina (NAPQI) que em condições terapêuticas, se une a glutathione (GSH) formando conjugados de cisteína e ácido mercaptúrico. Enquanto a glicuronização e a sulfatação produzem compostos não tóxicos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; LOPES; MATHEUS, 2012; KHERADPEZHOUHA *et al.*, 2014).

Apenas uma pequena quantidade é convertida pela citocromo P450 (CYP) hepática por meio da N-hidroxilação para o metabólito intermediário NAPQI. A NAPQI é rapidamente metabolizada a produto não tóxico por conjugação com a GSH posteriormente metabolizada em ácido mercaptúrico e excretada na urina. Nas sobredoses a GSH esgota suas reservas hepáticas resultando no acúmulo de NAPQI em quantidades tóxicas, levando a um processo irreversível de lesão hepatocelular, tornando o hepatócito propenso ao estresse oxidativo (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; LOPES; MATHEUS, 2012; KHERADPEZHOUHA *et al.*, 2014).

Quando as reservas de GSH chegam a menos de 30%, o NAPQI livre exerce sua ação tóxica sobre os hepatócitos, ligando-se covalentemente a proteínas intracelulares, isso pode levar à morte celular. A sobredose de paracetamol é a via mais comum de hepatotoxicidade, mas além desse mecanismo oxidativo, outras vias têm sido apresentadas por causar hepatotoxicidade como: a perturbação da homeostase do cálcio; a indução da CYP pelo consumo exagerado de álcool ou medicamentos indutores enzimáticos e também pela depleção dos GSH em casos de má nutrição (SEBBEN *et al.*, 2010; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; LOPES; MATHEUS, 2012).

Em relação à desregulamentação da homeostase do cálcio, sabe-se que a toxicidade hepática do paracetamol leva à formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio que causam um aumento intracelular Ca^{2+} e a morte hepatocelular. Os receptores de potencial transitório (TRP) são canais de cátions não seletivos, permeáveis ao Ca^{2+} e têm participação fundamental nos complexos mecanismos de quase todas as respostas sensoriais. Uma dessas subfamílias pertencente a esse grupo é o receptor de potencial transitório melastatina 2 (TRPM2) que é ativado em resposta ao estresse oxidativo induzido pelo excesso de paracetamol (PEREIRA, 2013; KHERADPEZHOUHA *et al.*, 2014).

O TRPM2 é um dos responsáveis pela entrada de Ca^{2+} nos hepatócitos em doses elevadas de paracetamol, indica-se que seja essencial no mecanismo que induz a morte hepatocelular. A sua inibição farmacológica nos hepatócitos protege o fígado da toxicidade do paracetamol. Assim o TRPM2 pode apresentar um potencial alvo terapêutico para tratamento de estresse oxidativo relacionado a doenças do fígado (KHERADPEZHOUHA *et al.*, 2014).

Os casos mais prevalentes que causam hepatotoxicidade são os usos de sobredoses de paracetamol, podendo ser agravado geralmente em pacientes com alcoolismo crônico, ou que fazem uso de indutores da CYP como os anticonvulsivantes. Nesses casos doses de 3-4g/dia são suficientes para causar uma lesão hepática. Os pacientes clinicamente com intoxicação manifestam-se nas primeiras 24 horas assintomático ou com leve mal-estar, náuseas, vômitos, palidez. Entre 24 e 72 horas o paciente pode seguir clinicamente assintomático ou apresentar sintomatologia leve, semelhante ao primeiro período e/ou iniciar com dor no hipocôndrio direito (SEBBEN *et al.*, 2010; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; LOPES; MATHEUS, 2012).

Sua alteração característica é o aumento das transaminases hepáticas. O período de 72 horas a cinco dias é de máxima expressão da hepatotoxicidade, podendo evoluir para falência hepática aguda. Os sintomas clínicos podem variar de pouco expressivos até quadro de encefalopatia, coma e transtornos de coagulação, dependendo do grau de disfunção hepática (SEBBEN *et al.*, 2010; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; LOPES; MATHEUS, 2012).

O diagnóstico de intoxicação e/ou exposição por paracetamol podem ser feitos por exames complementares como a dosagem sérica do paracetamol, na qual a obtenção da amostra deve ser efetuada 4 horas após a administração; transaminases, onde níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) se elevam após a administração de paracetamol, atingindo níveis maiores que 10.000 UI/L; bilirrubina; albumina, onde os níveis de concentração da pré-albumina caem e permanecem baixos durante a falência hepática; glicemia; amilase e coagulograma (LOPES; MATHEUS, 2012).

As sobredoses de paracetamol são a causa mais comum de insuficiência aguda hepática e a principal causa de lesão hepática crônica o que muitas vezes exige transplante hepático. O diagnóstico e tratamento precoce são indispensáveis para a solução do problema. O tratamento inicial segue a mesma utilizada para as overdoses comuns, a lavagem gástrica. Ela diminui a absorção de paracetamol, devendo ser realizada até 2 horas após a ingestão. O carvão ativa-

do quando administrado até 4 horas após a ingestão, pois ele reduz em 50-90% a quantidade absorvida de paracetamol pelo trato gastrointestinal e possui uma vantagem sobre a lavagem gástrica de não permitir a aspiração pulmonar (SEBBEN et al., 2010; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; LOPES; MATHEUS, 2012).

A *N*-acetil-cisteína (NAC) está recomendada para os casos que correm o risco de lesão hepática. É um antídoto bastante eficaz e seguro que reduz a toxicidade do paracetamol por repor as reservas de GSH, e fornecendo grupos sulfidrílicos que neutralizam o metabólito tóxico NAPQI, não podendo mais provocar danos nos hepatócitos. A NAC é bastante eficaz quando administrada até 8 horas após a intoxicação por paracetamol. Deve ser administrada em casos suspeitos antes mesmo que os níveis sanguíneos estejam disponíveis. Caso os níveis séricos de paracetamol não sejam mais tóxicos (30mg/dL), suspendesse a administração com NAC (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; LOPES; MATHEUS, 2012).

A administração da NAC pode ser via endovenosa: 150 mg/Kg diluídas em 200 mL de glicose a 5% e infundidos durante 60 min, seguida por dose intravenosa de 50 mg/Kg diluídos em 500 mL de glicose a 5% e infundida durante 4 h e depois por uma dose intravenosa de 100 mg/kg diluídos em 1.000 ml de glicose a 5% durante 16 h. Ou por via oral com dose inicial de ataque de 140 mg/Kg e dose de manutenção de 70 mg/kg a cada 4 h perfazendo 17 doses. A administração oral é de difícil execução em grandes intoxicações, devido o aparecimento de sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia. Já a administração endovenosa tem um maior risco de reações adversas, como reações alérgicas com broncoespasmos, erupção cutânea e hipotensão (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; LOPES; MATHEUS, 2012).

6 HEMOSTASIA

Corresponde a cessação da perda de sangue a partir de um vaso lesado. Pode ser definida como o equilíbrio entre a hemorragia e a trombose, no qual o sangue deve passar de forma fluida. Caso ocorra uma das duas situações, o organismo humano deve ter mecanismos que inibam a hemorragia ou o trombo. As paredes internas dos vasos devem estar íntegras, assim como os próprios vasos devem estar íntegros e com elasticidade, estabelecendo um bom funcionamento hemostático (SILVA; HASHIMOTO, 2006; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012)

A hemostasia pode ser dividida em duas partes: hemostasia primária e hemostasia secundária. Os fatores que colaboram para esse equilíbrio são os vasos sanguíneos, células endoteliais, plaquetas sendo que os três participam da hemostasia primária e secundária. Contudo os inibidores fisiológicos da coagulação, o sistema fibrinolítico, mecanismos antifibrinolíticos, fatores plasmáticos da coagulação sanguínea (estes participam apenas da hemostasia secundária). No sistema hemostático, as plaquetas atuam tanto na hemostasia primária (adesão, agregação e secreção) quanto na hemostasia secundária, provendo fosfolípidos de membrana para a ativação dos fatores de coagulação (SILVA; HASHIMOTO, 2006; BRASIL, 2010; DIÉGUEZ *et al.*, 2015).

A ligação que existe entre as doenças hepática e a coagulação é esclarecida pelo fato de os fatores de coagulação ser produzidos exclusivamente no fígado, com exceção do fator VIII, que também é sintetizado no baço e linfonodo. O teste mais adequado a fazer é o tempo de protrombina (TP), porque ele mede os fatores I (fibrinogênio) II, V, VII, IX, X. O TP quantifica o tempo até que haja conversão de protrombina em trombina e assim a formação do coágulo (SILVA; HASHIMOTO, 2006; OWENS *et al.*, 2015).

O TP é a medida das vias extrínseca e comum da coagulação, seu valor é alongado em sobredoses de paracetamol mesmo que não haja lesão hepática. É dependente da integridade dos fatores VII, V, II, e X. O teste consiste na adição de tromboplastina (fator tecidual) e posterior mensuração do tempo de coágulo. O fator tecidual ativa o fator VII, ativando a via extrínseca, formando o complexo protrombinase ancorado pela tromboplastina, que resulta na geração de trombina. Esta atua na molécula do fibrinogênio, formando a fibrina, que será estabilizada pelo fator XIII (SILVA; HASHIMOTO, 2006).

Um TP prolongado pode apontar deficiências hereditárias, principalmente do fator VII ou adquiridas, como deficiência de vitamina K, doença hepática, coagulação intravascular disseminada ou uso de medicamentos. É o teste de escolha para monitorizar o uso de anticoagulantes orais e anti-vitamina K. O TP é mais sensível à deficiência do fator VII e tem menor sensibilidade aos fatores da via comum e para deficiência de fibrinogênio. Todavia, na hipofibrinogenemia grave (abaixo de 100 mg/dl de fibrinogênio) e na afibrinogenemia (ausência de fibrinogênio), o TP mostra-se alargado e incoagulável, respectivamente (SILVA; HASHIMOTO, 2006; BRASIL, 2010).

O INR foi instituído pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para padronizar as diferenças de resultados de TP entre os diversos laboratórios. A causa dessas diferenças são os variados

métodos, aparelhos e tromboplastinas. Cada fabricante de tromboplastina deve determinar o Índice de Sensibilidade Internacional (ISI) mediante a padronização de sua tromboplastina frente a uma tromboplastina de referência internacional (Internationa Reference Preparation) proveniente de cérebro humano, que define a sensibilidade do reagente. Quanto mais próximo de 1,0 for o ISI, mais sensível é a tromboplastina (BRASIL, 2010).

O uso do NAC, nas sobredoses do paracetamol que resultam em lesões hepáticas, aumenta os níveis do INR e diminui os níveis do TP. Mesmo quando não há o uso do NAC, mas ocorreu a sobredose com paracetamol, o INR também encontra-se elevado devido a deficiência do fator VII como resultado direto da inibição do seu fator de ativação por paracetamol. Na via extrínseca, o fator VII plasmático é ativado na presença de seu cofator, o fator tecidual (FT), formando o complexo fator VII ativado/FT (FVIIa/FT), responsável pela ativação do fator X (FERREIRA et al., 2010; OWENS *et al.*, 2015).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pelo fato do paracetamol ser um medicamento de venda livre, se torna susceptível seu uso indiscriminado, que pode levar a erros no seu uso. A automedicação é uma prática que facilita esses casos. É importante que as pessoas ao procurarem esse medicamento sejam informadas por farmacêuticos e/ou profissionais da área de saúde, para não exceder as doses máximas diárias.

Efetivamente há evidências das causas de danos ao fígado sobredosagem de paracetamol, apesar dele ser considerado um medicamento seguro. Em consequência das lesões hepáticas e por estar atrelada também ao fígado, a coagulação se torna alvo dos seus efeitos afetando os seus parâmetros, o que é bastante relevante para objeto de estudos, pois é essencial para biologia vascular.

REFERÊNCIAS

ARRAIS, PSD; COELHO, HLL; BATISTA, MDDS; CARVALHO, ML; RIGHI, RE; ARNAU, JM. **Perfil da automedicação no Brasil**. Rev. Saúde Pública, 31(1):71-7, 1997.

BATLOUNI, M. **Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais**. Arq. Bras. Cardiol., 94(4):556-563, 2010.

BRASIL. Resolução RDC nº138 de 29 de maio de 2003. **A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o § 1º art. 95 do Regimento Interno aprovado pela Resolução nº 1, de 26 de abril de 1999, em reunião realizada em 6 de março de 2003.** Diário Oficial da União, Brasília, 2003

BRASIL. Ministério da saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. **Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue.** Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção a Saúde. **Manual de Diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias.** Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Ciências, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Uso racional de medicamentos.** Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL(a). Ministério da saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. **Febre de chikungunya: manejo clínico.** Brasília: Ministério da Saúde, 2015

BRASIL(b). Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika.** Brasília: Ministério da Saúde, 2015

BRUNTON, LL; CHABNER, BA; KNOLLMANN, BC. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman.** 12º ed, São Paulo: AMGH; 2012.

BUCARETCHI, F; FERNANDES, CB; BRANCO, MM; CAPITANI, EM; HYSLOP, S; CALDAS, JPS; ET. AL. **Falência hepática aguda em neonato de termo após ingestão de doses repetidas de paracetamol.** Rev paul pediatr., 32(1):144-148, mar. 2014.

CFE. **CFE realiza campanha pelo uso responsável de medicamentos.** [acesso em: 14/05/2016]. Disponível em: <<http://www.cfe.org.br/noticia.php?id=1882>>

CFE. **Agora é LEI.** [acesso em: 15/05/2016]. Disponível em: <<http://www.cfe.org.br/noticia.php?id=2129>>

COSTA, JM; ROCHA, LM; SANTOS, CM; ABELHA, LL; ALMEIDA, KCA. **Análise das prescrições medicamentosas em uma maternidade de Belo Horizonte e classificação de riscos na gestação e amamentação.** Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde, 3(1):32-36, jan./mar. 2012.

DIÉGUEZ, MR; PÉREZ, AM; BERLANGA, AM; MOLES, ZM; PUPO, AP. **Transtornos de la hemostasia en la enfermedad hepática crónica.** CCM., 19(1), 2015.

DOMINGUES, PHF; GALVÃO, TF; ANDRADE, KRC; SÁ, PTT; SILVA, MT; PEREIRA, MG. **Prevalence of self-medication in the adult population of Brazil: a systematic review.** Rev Saúde Pública, 49:36, 2015.

ELY, LS; ENGROFF, P; GUISELLI, SR; CARDOSO, GC; MARRONE, FB; CARLI, GA. **Uso de anti-inflamatórios e analgésicos por uma população de idosos atendida na Estratégia Saúde da Família.** Rev. Bras. Geriatr. Gerontol., 18(3):475-485, 2015.

FEBRAFAR. **O poder das compras por impulso.** [acesso em: 19/11/2015]. Disponível em: <<http://febrafar.com.br/o-poder-das-compras-por-impulso/>>

FERREIRA, CN; SOUSA, MO; DUSSE, LMS; CARVALHO, MG. **O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações.** Rev Bras Hematol Hemoter., 32(5):416-421, 2010.

HONÓRIO, NA; CÂMARA, DCP; CALVET, GA; BRASIL, P. **Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil.** Cad. Saúde Pública, 31(5):906-908, mai. 2015.

KHERADPEZHOUHA, E; MA, L; MORPHETT, A; BARRITT, GJ; RYCHKOVA, GY. **TRPM2 channels mediate acetaminophen-induced liver damage.** PNAS., 111(8): 3176-3181, fev. 2014.

LOPES, J; MATHEUS, ME. **Risco de hepatotoxicidade do paracetamol (Acetaminofem).** Rev Bras Farm., 93(4):411-414, 2012.

LUCAS, ACS; COSTA, HTS; PARENTE, RCP; RODRIGUES, BM. **Estoque domiciliar e consumo de medicamentos entre residentes no bairro de Aparecida, Manaus-Amazonas.** Rev Bras Farm., 95(3):867-888, 2014.

MUNOZ-GARCIA, A; ANDRADE, RJ. **Paracetamol e fígado.** Rev esp enferm dig., 103(5):276, mai. 2011.

NAVES, JOS; CASTRO, LLC; CARVALHO, CMS; MERCHÁN-HAMANN, E. **Automedicação: uma abordagem qualitativa de suas motivações.** Ciência & saúde coletiva, 15(Suppl 1):1751-1762, jun. 2010.

OWENS, KH; MEDLICOTT, NJ; ZACHARIAS, M; WHYTE, IM; BUCKLEY, NA; REITH, DM. **Population pharmacokinetic–pharmacodynamic modelling to describe the effects of paracetamol and N-acetylcysteine on the international normalized ratio.** Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 42:102-108, 2015

PEREIRA, WB. **Relação dos canais iônicos receptores de potencial transitório (TRP) e a dor: uma revisão.** Dissertação ao Programa de Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal da Paraíba, Curso de Farmácia, João Pessoa, 2013.

RANG, HP; DALE, MM; RITTER, JM; FLOWER, RJ; HENDERSON, G. **Farmacologia.** 7^{ed}, Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.

SEBEN, VC; LUGCH, RW; SCHINKER, CS; ARBO, MD; VIANA, RL. **Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica de paracetamol.** Bras Patol Med Lab., 46(2):143-148, 2010.

SILVA, PH; HASHIMOTO, Y. **Coagulação: Visão Laboratorial da Hemostasia Primária e Secundária.** Rio de Janeiro: Revinter; 2006

SINTOX. **Casos Registrados de Intoxicação Humana por Agente Tóxico e Circunstância.** [acesso em: 14/05/2016]. Disponível em: < http://sinitox.icict.fiocruz.br/sites/sinitox.icict.fiocruz.br/files//Tabela6_2013_0.pdf>

SOUZA, JFR; MARINHO, CLC; GUILAM, MCR. **Consumo de medicamentos e internet: Análise crítica de uma comunidade virtual.** Rev Assoc Med Bras. 54(3):225-31, 2008.

TELLES FILHO, PCP; PEREIRA JÚNIOR, AC. **Automedicação em crianças de zero a cinco anos: Fármacos administrado, conhecidos, motivos e justificativas.** Esc Anna Nery (impr.), 17(2):291-297, abr./jun. 2013.