

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO-UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ANDRÉ HENRIQUE DE MACENA
JULIANE MARIA DA SILVA MONTENEGRO
PATRÍCIA LACERDA DE GOIS ALMEIDA

**ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM DECORRÊNCIA AO
USO INDISCRIMINADO DO PARACETAMOL E A
IMPORTÂNCIA DO CUIDADO FARMACÊUTICO**

RECIFE

2022

ANDRÉ HENRIQUE DE MACENA
JULIANE MARIA DA SILVA MONTENEGRO
PATRÍCIA LACERDA DE GOIS ALMEIDA

ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM DECORRÊNCIA AO USO INDISCRIMINADO DO PARACETAMOL E A IMPORTÂNCIA DO CUIDADO FARMACÊUTICO

Trabalho de conclusão de curso apresentado à disciplina TCC do curso de farmácia do Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Professor Orientador: Prof. Dr. Luiz da Silva Maia Neto.

RECIFE
2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

A466 Alterações Hepáticas em Decorrência ao Uso Indiscriminado do Paracetamol e a Importância do Cuidado Farmacêutico / André Henrique de Macena [et al]. Recife: O Autor, 2022.
43 p.

Orientador(a): Prof. Dr. Luiz da Silva Maia Neto.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – Unibra. Bacharelado em Fisioterapia, 2022.

Inclui referências.

1. Paracetamol. 2. Automedicação. 3. Farmacêutico Clínico. I. Montenegro, Juliane Maria da Silva. II. Almeida, Patrícia Lacerda de Gois. III. Centro Universitário Brasileiro - Unibra. IV. Título.

CDU: 615.8

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, à Deus, que fez com que nossos objetivos fossem alcançados, durante todos os nossos anos de estudos.

Às pessoas mais especiais nas nossas vidas: nossa família (pais, irmãos, cônjuges e filhos), pois foram nosso apoio nos momentos mais difíceis durante nossa graduação.

Ao nosso orientador, pois em tão pouco tempo conseguiu nos dar suporte apropriado através de suas correções e incentivos.

À nossa banca avaliadora pela disponibilidade e contribuição de avaliar nosso trabalho como forma de melhorar nosso crescimento profissional.

Aos nossos professores da graduação, por todos os ensinamentos durante todo o percurso acadêmico.

Dedicamos nosso trabalho ao nosso Deus. A Ele toda honra e toda glória, por ter nos concedido saúde e ter nos sustentado até a chegada dessa grande realização.

“Ora, a fé é a certeza daquilo que esperamos e a prova das coisas que não vemos”.

(Hebreus 1:11).

RESUMO

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o paracetamol deve ser usado com cautela, sempre observando a dose máxima diária e o intervalo entre doses, conforme as recomendações contidas na bula, para cada faixa etária. Com isso, o intuito desse trabalho foi de investigar a atuação do profissional farmacêutico frente ao uso indiscriminado do paracetamol, já que é um medicamento de venda livre. Trata-se de uma revisão bibliográfica, que permitiu reunir e sintetizar trabalhos publicados sobre o tema investigado. Foram realizadas buscas nas publicações indexadas nas principais bases de dados: *Scientific Electronic Online* (Scielo), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *National Library of Medicine* (Pubmed). Sendo a farmácia uma instituição de saúde, de acesso fácil e gratuito, onde o usuário muitas vezes procura em primeiro lugar, facilitando o aumento no consumo desses medicamentos e conseqüentemente o aumento do número de intoxicações por fármacos. Neste sentido, o profissional farmacêutico tem o papel de orientar com o intuito de combater a automedicação, devendo estar preparado para atuar na atenção farmacêutica como estratégia para diminuir o uso desnecessário de medicamentos e, dessa forma, melhorar a adesão farmacoterapêutica. Altas concentrações de paracetamol podem causar grandes lesões no fígado, algumas irreversíveis, necessitando de transplante. Em outros casos, ingerir deliberadamente paracetamol pode resultar em uma hepatite fulminante, com conseqüências fatais.

Palavras-chave: Paracetamol; Automedicação; Farmacêutico Clínico.

ABSTRACT

According to the National Health Surveillance Agency, paracetamol should be used with caution, always observing the maximum daily dose and the interval between doses, according to the recommendations contained in the package insert, for each age group. With this, the aim of this work was to investigate the performance of the pharmaceutical professional against the indiscriminate use of paracetamol since it is an over-the-counter drug. This is a bibliographic review, which allowed us to gather and synthesize published works on the investigated topic. Searches were carried out in the publications indexed in the main databases: Scientific Electronic Online (SciELO), Virtual Health Library (BVS), National Library of Medicine (Pubmed). Since the pharmacy is a health institution, with easy and free access, where the user often seeks, in the first place, facilitating the increase in the consumption of these drugs and, consequently, the increase in the number of drug intoxications. In this sense, the pharmaceutical professional has the role of guiding in order to combat self-medication, he must be prepared to act in pharmaceutical care as a strategy to reduce the unnecessary use of drugs and, thus, improve pharmacotherapeutic adherence. Taking large amounts of paracetamol at once can cause extensive liver damage, some irreversible, requiring a transplant. In other cases, deliberately taking acetaminophen can result in fulminant hepatitis, with fatal consequences.

Keywords: Paracetamol; Self-medication; Clinical Pharmacist.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Resultado do cruzamento dos descritores com e sem os filtros aplicados nos artigos.....	30
Quadro 2. Resultados das evidências clínicas de acordo com a ordem referenciada.	32

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo de Ação do Paracetamol.....	19
Figura 2. Metabolismo do paracetamol.....	22
Figura 3. Medicamentos mais consumidos por automedicação no Brasil	23
Figura 4. Mecanismo de intoxicação do paracetamol.....	25
Figura 5. Fases clínicas da intoxicação.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- 5-HT** – receptor serotoninérgico
- AAS** – ácido acetilsalicílico
- APAP** – paracetamol
- AINEs** – anti-inflamatórios não esteróides
- AM404** – N-araquidonoilfenolamina
- AST**- aspartato aminotransferase
- ALT**- alanina aminotransferase
- AUC** – área sob a curva Ca^{2+} – iões cálcio
- CB1** – receptor canabinóide
- 1 COX** – cicloxigenase
- CYP** – superfamília do citocromo P450
- DNA** – ácido desoxirribonucleico
- FAAH** – amida hidrólase de ácidos gordos
- GITE**- grupos e indicações terapêuticas especificadas
- GSH** – glutathiona
- HPLC** – cromatografia líquida de alta eficiência
- I.A** – administração intra-arterial
- INR**- razão normalizada internacional
- EV**– endovenso
- KEL** – constante de eliminação
- KM** – constante de Michaelis-Menten
- LC50** – dose letal média que causa a morte a 50% da população
- LCR** – líquido cefalorraquidiano
- MIP**- medicamento insento de prescrição
- mM** – milimolar
- NAC** – N-acetil-cisteína
- NAPQI** – N-acetil-p-benzoquinoneimina
- NMDA** – N-metil-D-aspartato
- OPAS** - organização pan-americana da saúde
- PBPK** – modelo fisiológico
- PGE2** – prostaglandinas
- SNC** – sistema nervoso central

T1/2 – tempo de semivida

TP- tempo de protrombina

TPAE- tempo de protrombina e atividade enzimática

TFG – taxa de filtração glomerular

UGT – UDP-glucuronosiltransferase

UI – unidades internacionais

VO- via oral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	OBJETIVOS.....	15
	2.1 Objetivo Geral.....	15
	2.2 Objetivos Específicos.....	15
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
	3.1 História do Paracetamol.....	16
	3.2 Farmacodinâmica e Farmacocinética	17
	3.3 Consumo Indiscriminado do Paracetamol.....	22
	3.4 Doses Terapêuticas e Doses Tóxicas.....	24
	3.5 O Profissional Farmacêutico e o Uso do Paracetamol.....	28
4	DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	30
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	32
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
	REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos de venda livre conhecidos também como Medicamentos Isentos de Prescrição (MIPs), são os de primeira escolha pela população para tratamento das enfermidades. Os MIPs foram aprovados pelas autoridades sanitárias para tratar sintomas menores ou autolimitados, sendo comercializados nos autosserviços nas farmácias/drogarias e dispensados sem a apresentação da prescrição (DA SILVA, 2020).

Os problemas de saúde autolimitados ou agravos menores são descritos como enfermidades agudas de baixa gravidade sendo corizas, dispepsias, cefaleia, tosse alérgica, cólicas, as principais. A farmácia comunitária sempre é frequentada pelos pacientes a fim de solucionar os problemas autolimitados, pois é o estabelecimento de saúde mais acessível para toda a população, gerando assim uma procura relativamente alta pelos MIPs. Nesse sentido, é extremamente importante as orientações do profissional farmacêutico para que se possa obter uma terapia medicamentosa exitosa e segura, unificando dessa forma os cuidados com o paciente (MIRANDA, 2021).

A utilização indiscriminada dos MIPs, tal como o paracetamol, favorece o crescimento dos problemas relacionados a medicamentos e das reações adversas. Essas reações adversas são descritas como um grave problema de saúde em todo o mundo, sendo responsáveis por diversas hospitalizações, pelo acréscimo do tempo de internação e até mesmo por óbitos. Como o paracetamol é um medicamento de venda livre, não é necessária receita médica para comprar. Pode ser de fácil acesso à população, e juntamente com a falta de conhecimento, sua automedicação se tornou um grande problema de saúde pública. Sendo assim, o responsável por inúmeros casos de intoxicação por doses elevadas, podendo causar inicialmente náuseas, sudorese, icterícia e vômitos. Por se tratar de um medicamento não opioide, não causa dependência (MARINHO, 2021).

O paracetamol possui propriedades analgésicas e antitérmicas, sendo utilizado em larga escala para o controle da dor. Sua ação fundamenta-se em inibir a síntese de substâncias endógenas, as cicloxigenases (COX-1 e COX-2), enzimas capazes de induzir a atividade de prostaglandinas, o que culminaria em sintomas de inflamação. Além disso, há um efeito mais central relacionado ao uso do paracetamol, quando comparado ao efeito periférico, uma vez que essas enzimas possuem grande

expressão no Sistema Nervoso Central. Com isso, tem-se como resultado as propriedades antitérmicas e analgésicas do medicamento (REMIÃO, 2020).

O paracetamol é considerado seguro, no caso de doses terapêuticas. A hepatotoxicidade relacionada aos metabólitos ativos e outros fatores apresenta importante variação individual e associa-se à superdosagem absoluta (foi vista com dose única de 10 a 15 gramas) deliberada ou acidental. A suscetibilidade à hepatotoxicidade fica aumentada por consumo de álcool, etnia, idade e interações medicamentosas com outros fármacos maléficos ao fígado, mas, mesmo na presença desses fatores, é rara com doses terapêuticas. O uso dos medicamentos sem orientação, juntamente ao desconhecimento dos malefícios e a utilização não racional, é uma das principais causas responsáveis pelas intoxicações humanas registradas no país (DOS SANTOS, 2020).

A Organização Mundial de Saúde (OMS), diz que o papel paliativo ou curativo de um medicamento não se limita somente à acessibilidade. Deve ser acompanhado de informações apropriadas, sejam verbais ou por escritas, com intervenção de forma decisiva na sua utilização no intuito de minimizar os riscos previsíveis. Dentro deste contexto, pode ser dito que um medicamento é a soma do produto farmacêutico juntamente com a informação. Desta forma, o cuidado farmacêutico é uma das principais ações voltadas para orientação do uso racional de medicamentos e responsável pela educação da população; prática profissional do farmacêutico em que o paciente é o principal beneficiário (BARROS, 2019).

Dessa forma, é apresentada a importância da atenção farmacêutica. Diante do cenário já existente, a proposta é de repassar o conhecimento aos profissionais. Além da problemática explicitada, a resolutividade que o farmacêutico levará para os protocolos de tratamento dentro das unidades de saúde contribuindo para melhores desfechos em saúde. E nas farmácias comunitárias a presença desse profissional também representa garantia de que o uso irracional será reduzido e as informações serão passadas com mais qualidade.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar as alterações hepáticas em decorrência ao uso indiscriminado do paracetamol e a importância do cuidado farmacêutico

2.2 Objetivos Específicos

- Acompanhar a Legislação pertinente ao Cuidado Farmacêutico;
- Considerar os riscos da utilização inadequada do paracetamol e seus agravos para a saúde;
- Descrever o papel do farmacêutico e suas intervenções no cuidado ao paciente que faz uso indiscriminado do paracetamol.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 História do Paracetamol

O paracetamol foi descoberto na Alemanha em 1877 (REMIÃO, 2020). O medicamento foi comercializado pela primeira vez em 1955 pelos Laboratórios McNeil, pelas ordens do farmacêutico Robert McNeil, como um aliviador de dores e febre para crianças, sob o nome registrado de "Tylenol, Elixir das Crianças, Chemical Heritage Foundation (AAP, 2021). Colocados à venda no Reino Unido em 1956, os comprimidos de 500 mg de paracetamol foram lançados com o nome comercial "Panadol, produzido por Frederick Stearns & Co, uma filial de Sterling Drug Inc. Inicialmente, o Panadol, indicado para o alívio das dores e febre, sem causar irritação gástrica como o ácido acetilsalicílico, só podia ser repassado aos doentes, mediante a apresentação de uma receita médica (MARINHO, 2021).

No ano de 1958, começou a comercialização de uma nova forma de apresentação (xarope), o "Elixir Panadol", indicado às crianças (MAIRA, 2021). Em 1963, o paracetamol foi adicionado à Farmacopeia Britânica e desde então o seu uso popularizou-se como um agente analgésico com alguns efeitos secundários e com algumas interações medicamentosas (SERENO et al., 2020). A patente sobre o paracetamol venceu nos Estados Unidos da América e desde então diversos genéricos ficaram disponíveis no mercado, de acordo com a Ata de Competitividade de Preços e a Lei da Restauração de Patentes, conhecida por "Hatch-Waxman Act" de 1984, ainda que algumas formas farmacêuticas do Tylenol ficassem protegidas até 2007 (MOTA et al., 2020).

Nos Estados Unidos, em 3 de setembro de 1988, a patente número 6.126.967 terminou para todos os tipos de formas de apresentação da substância designada por acetaminofeno (CHAVES, 2017). Atualmente é o medicamento mais utilizado para o alívio da dor e da febre na Europa e nos Estados Unidos, onde consta na Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial de Saúde, considerados os mais eficazes e seguros medicamentos para responder às necessidades de um sistema de saúde (REMIÃO, 2020).

Atualmente, 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 e indicações de amigos e familiares (LIMA et al., 2020).

3.2 Farmacodinâmica e Farmacocinética

O Acetoaminofeno, conhecido como Paracetamol, é um medicamento analgésico não esteroide (SILVA, 2017). O mecanismo de ação analgésica não foi totalmente esclarecido. O paracetamol tem atuação na inibição da síntese de prostaglandinas ao nível do Sistema Nervoso Central (SNC) e em menor grau bloqueando a geração do impulso doloroso ao nível periférico, resultando também da inibição da síntese de prostaglandinas (PGE2) ou da inibição da produção ou da ação de outras substâncias que sensibilizam os nociceptores anti-impulsos mecânicos ou químicos (LOPES; MATEUS, 2020).

Os seus efeitos analgésicos acontecem pelo potente efeito inibidor da síntese de prostaglandina, por diminuírem os níveis de PGE2 do SNC a partir da COX-1 e COX-2 e por atuar periféricamente bloqueando a geração de impulsos nos quimiorreceptores sensíveis à bradicinina, responsáveis pela ação dos impulsos nociceptivos (JÚNIOR et al., 2019). O seu efeito analgésico também é provocado por ser um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e da substância P da medula espinal (neurotransmissor responsável pela modulação da dor), e por ter uma ação inibitória sobre os mecanismos do óxido nítrico espinal (FREITAS et al., 2018).

No entanto, não é apenas este o único mecanismo envolvido nos efeitos analgésicos do paracetamol. O paracetamol possui um efeito analgésico mediado pela ativação das vias serotoninérgicas (SILVA et al., 2021). Porém, existe um debate sobre o seu principal local de ação da inibição da síntese de prostaglandinas ocorrendo através de um metabólito que influencia os receptores canabinoides (TORRES et al., 2019). O paracetamol inibe a síntese de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico sob condições específicas, designadamente quando a concentração de peróxidos em células isoladas é baixa (DE MIRANDA FILHO, 2018).

Para Mota et al (2020), a COX-2 é a principal isoenzima envolvida na síntese de PGE2 quando as concentrações de ácido araquidônico são baixas. Quando está elevada, a síntese de PGE2 é mediada pela COX-1, finaliza-se que o paracetamol pode ser um inibidor seletivo da COX-2. No entanto, o paracetamol também pode inibir a COX-1 se os níveis de peróxidos forem reduzidos (GRETZLER et al., 2018). Isto

explica por que o paracetamol é eficaz no sistema nervoso central e em células endoteliais, onde as concentrações de peróxidos são baixas, e ineficaz em plaquetas e células do sistema imunitário como, por exemplo, nos leucócitos, pois exibem níveis elevados de peróxidos (FARIAS, 2016). Por isso, ao contrário dos AINEs (inibidores da COX-1 e COX-2), o paracetamol não inibe a ciclooxigenase em tecidos periféricos, não possui efeito anticoagulante e possui baixa atividade anti-inflamatória (DOMINGOS, 2016).

Apresentando ação anti-inflamatória, manifesta algum efeito em artrite reumatoide em doses elevadas, mas a sua toxicidade impede o seu uso. Como as prostaglandinas são citoprotetoras do estômago e são sintetizadas pela combinação da COX-1 e COX-2, a inibição de ambas as vias é estabelecida como a maior causa da toxicidade gastrointestinal dos AINEs (BARROS, 2019). Um enorme efeito adverso dos AINEs é a sua toxicidade no trato gastrointestinal superior. Assim, o paracetamol assemelha-se aos inibidores seletivos da COX-2 (ex.: etoricoxib e celecoxib) ao contrário dos AINEs não-seletivos (MARINHO, 2021).

Possuindo excelente tolerância gastrointestinal, o paracetamol é um analgésico adequado para pacientes com historial de úlcera péptica. Outro mecanismo de ação do paracetamol após identificação de mais uma isoforma da COX, a COX-3 (um produto de processamento do Splice alternativo da COX-1), que existe predominantemente no SNC de algumas espécies. Este fármaco, bem como outros fármacos semelhantes (antipirina e dipirona), mostraram ser inibidores seletivos desta enzima (LOPES; MATEUS, 2020).

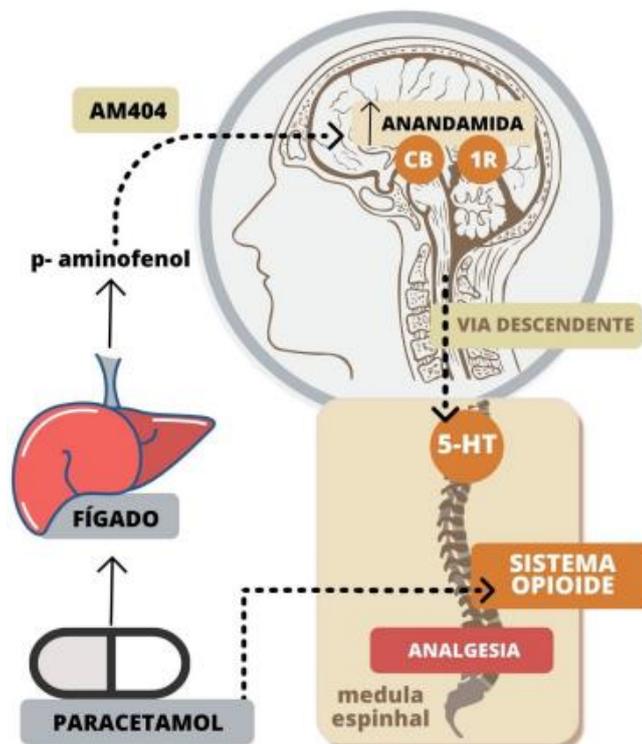
Assim, Farias (2016) relata em sua pesquisa um novo mecanismo de ação do paracetamol que foi proposto em 2005, referindo que o efeito analgésico do paracetamol está relacionado com a sua ação indireta nos receptores canabinóides (CB1). Este, é desacetilado a p-aminofenol no fígado, e no cérebro e medula, o p-aminofenol é conjugado com o ácido araquidônico, formando N-araquidonoilfenolamina (AM404) a partir da amida hidrolase de ácido gordo (FAAH). Este canabinóide endógeno é um agonista dos receptores TRPV1 (transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1) inibidor da captação celular de anandamida (SILVA, 2017).

Conduzindo ao aumento dos níveis endógenos de canabinóides, aumentando a atividade dos receptores serotoninérgicos (5-HT) que inibem a transmissão de estímulos nocivos, produzindo antinocicepção e analgesia. O mecanismo de ação do

paracetamol (figura 1), está claramente ligado à síntese de prostaglandinas e à consequente interação com outros mecanismos de bloqueio da dor, uma vez que a oxigenação direta da COX-2 medeia a oxigenação dos endocanabinóides, e o envolvimento da serotonina nas vias de ação analgésica do paracetamol conduz a uma interação com os sistemas canabinóides. Por essa razão, é possível que o paracetamol tenha a sua função em várias fases por via da medula espinal (DOS SANTOS, 2020).

O paracetamol é recomendado para dor suave à moderada, como as dores de cabeça, resfriados, gripe, dores musculares, contusões, dores nas costas (envolvendo dor lombar), dismenorreia, dores de artrite menor e dores de dente (FARIAS, 2016). O tratamento desse fármaco compreende na utilização da cefaleia, mialgia moderada, artralgia, dor crônica do câncer, dor pós-parto e pós-operatório e febre, sempre de acordo com sua farmacocinética e farmacodinâmica (MARINHO, 2021).

Figura 1. Mecanismo de Ação do Paracetamol.



Fonte: AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2021.

A farmacocinética consiste no estudo, em função do tempo, dos processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção (ADME) que um fármaco sofre, a

partir do momento que é administrado até chegar ao seu local de ação (BARROS, 2019). Os modelos farmacocinéticos são usualmente utilizados no desenvolvimento de medicamentos e na toxicologia para prever a cinética e o metabolismo de substâncias no organismo. A escolha do modelo farmacocinético requer considerações especiais e deve ter em conta as características físico-químicas dos fármacos, assim como o seu comportamento no sistema biológico (SILVA et al., 2021).

Quando administrado na forma de comprimidos por via oral, o paracetamol é bem absorvido no trato gastrointestinal. A biodisponibilidade varia entre 63 e 89% em comparação com a via intravenosa, e é condicionada por uma depuração pré-sistêmica (efeito de primeira passagem) de cerca de 20% da dose oral, que pode justificar a variabilidade da absorção entre pacientes de diferentes idades. Em indivíduos adultos, as concentrações plasmáticas máximas ocorrem dentro de 45 minutos a 1 hora. Na forma de xarope, o pico de concentração máxima ocorre aproximadamente 30 minutos após a sua administração (SERENO et al., 2020).

Quando o paracetamol é administrado por via retal, a sua biodisponibilidade absoluta é consideravelmente mais variável (entre 24% e 98%). Neste caso, a biodisponibilidade é inconsistente e, regra geral, reduzida, devido à dissolução incompleta do supositório no reto. O tempo necessário até ser atingido o pico de concentração máxima varia entre 107 e 288 minutos após a administração. Por todas estas razões, a administração retal de paracetamol deve ser evitada no tratamento da dor (CHAVES, 2017).

Contudo, a via de administração intravenosa proporciona um pico de concentração máxima no plasma e no líquido cefalorraquidiano (LCR) mais cedo que as vias oral ou retal. A concentração plasmática máxima na perfusão intravenosa de 1g de paracetamol é de 30 mg/l e ocorre aproximadamente 15 minutos após se administrar a infusão (SILVA et al., 2021).

O paracetamol é dividido de forma relativamente uniforme pela maioria dos tecidos do corpo, com a exceção do tecido adiposo. Com volume de distribuição de 1-2 l/kg em adultos e de 0,7-1 l/kg em crianças (BARROS, 2019). Uma porção levemente pequena (10% a 25%) do paracetamol liga-se às proteínas plasmáticas. No entanto, em casos de intoxicação aguda, 20 a 50% do fármaco pode estar ligado às proteínas plasmáticas (FARIAS, 2016).

O paracetamol é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e a barreira placentária (LOPES & MATEUS, 2020). Quando administrado às grávidas em doses

terapêuticas, o paracetamol atravessa a placenta 30 minutos após a sua ingestão. No feto, o paracetamol é eficazmente metabolizado por conjugação com os -ions sulfato (LIMA et al., 2020). A amamentação não apresenta risco para o bebê caso a gestante estiver fazendo uso nas doses analgésicas recomendadas (FREITAS et al., 2018).

Inúmeros estudos demonstraram que os valores de paracetamol no leite materno variam entre 0,1% e 1,85% da dose materna ingerida, demonstrando que, mesmo no pico de paracetamol no leite materno, o lactente recebe menos de 2% da dose materna. Assim, como já foi evidenciado, a amamentação não precisa ser interrompida devido a ingestão materna de doses recomendadas de paracetamol (MARINHO, 2021).

O metabolismo do paracetamol ocorre essencialmente por três vias (figura 2): conjugação com o íon sulfato através das fenolsulfotransferases, conjugação com o ácido glucurônico por ação das UDP-glucuronosiltransferases (UGTs) do fígado por via de reações de fase II, ou oxidação por microsomas hepáticos do citocromo P450 podendo ocorrer a formação de pequenas quantidades de metabolitos tóxicos: paminofenol e N-acetil-p-benzoquinonoimina (NAPQI) que é um intermediário extremamente reativo, formado por via de reações de fase I (MEIRA, 2021).

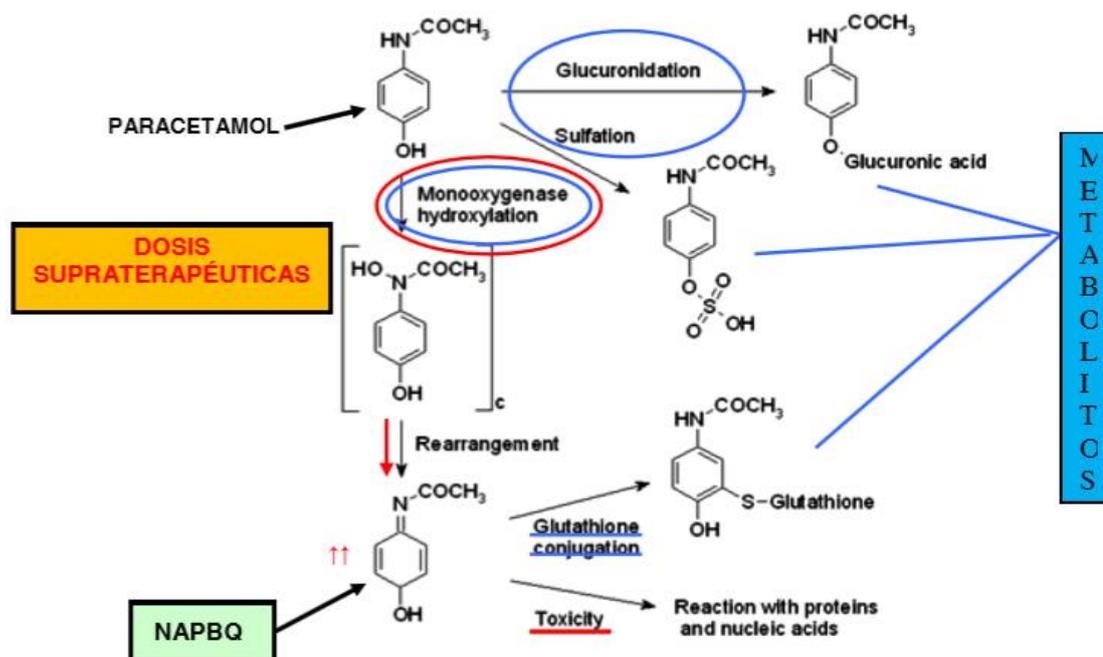
As reações de fase I constituem cerca de 5 a 15% do metabolismo do paracetamol enquanto as reações de fase II constituem aproximadamente 90%. As crianças possuem menor capacidade de glucuronidação do fármaco do que os adultos. As enzimas envolvidas no metabolismo do paracetamol sofrem maturação e alterações desde o nascimento (SERENO et al., 2020).

Há relatos que a sulfatação é a principal via de conjugação em crianças, enquanto a glucuronidação é a principal via em adultos devido ao fato da sulfatação ser considerada madura desde o nascimento, ao passo que a atividade das UGTs sofrem alterações dependentes da idade. Com base na análise do padrão de metabólitos urinários foi possível concluir que o metabolismo dos adultos é alcançado por volta dos 12 anos (TORRES et al., 2019).

Os citocromos envolvidos na oxidação do paracetamol são: o CYP 2E1, o CYP 3A4, o CYP 1A2, o CYP 2A6, e em menor grau o CYP 2D6. O CYP 2E1 é a principal enzima que catalisa a produção de NAPQI em baixas concentrações de paracetamol (DOS SANTOS, 2020). São 4 as enzimas glucuronosiltransferases responsáveis pela glucuronização do paracetamol, nomeadamente: UGT 2B15, UGT 1A1, UGT 1A6 e UGT 1A9 (DOMINGOS, 2016).

Em adultos o tempo de meia vida de eliminação do paracetamol é aproximadamente 2 a 3 horas e em crianças aproximadamente 1,5 a 3 horas. Ela é cerca de uma hora mais longa em recém-nascidos e em pacientes com cirrose hepática. O paracetamol é excretado do organismo por causa da sua forma de conjugação glucuronídeo (45% a 60%) e conjugado sulfato (25% a 35%), tióis (5% a 10%), como metabólitos de cisteína e mercaptopurato e catecóis (3% a 6%), que são eliminados na urina. A purificação renal do paracetamol em sua forma inalterada é cerca de 3,5 % da dose. Após a administração das doses terapêuticas, 90 a 100% do medicamento pode ser recuperado na urina durante o primeiro dia (CHAVES, 2017).

Figura 2. Metabolismo do paracetamol (Adaptado).



Fonte: REMIÃO, 2020

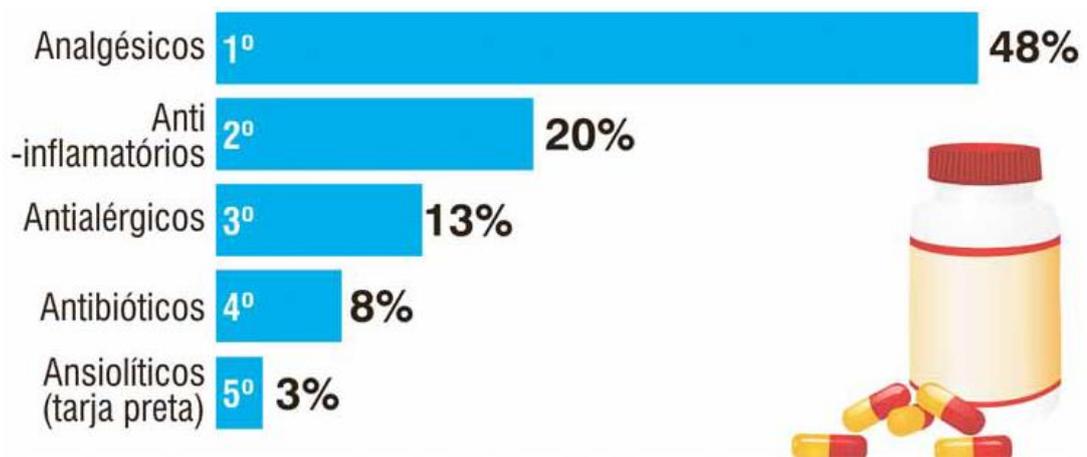
3.3 Consumo Indiscriminado do Paracetamol

Os medicamentos de venda livre são conhecidos também como MIPs, são os de primeira escolha pela população para tratamento das enfermidades autolimitadas (figura 3). Atualmente, há uma equivocada concepção populacional referente aos AINEs e aos analgésicos, criou-se a ilusão de que esses medicamentos proporcionam a resolução e cura de qualquer enfermidade sem que haja malefícios advindos de sua

aquisição. No entanto, há uma falha nessa concepção, podendo induzir ao uso desnecessário do medicamento (REMIÃO, 2020). Além de aumentar os riscos dos efeitos adversos, perpetua-se o hábito da automedicação e de indicar a droga a outras pessoas (SILVA, 2017).

É um medicamento de administração oral que pode ser adquirido em formato de pastilha, comprimido, cápsula ou drágea, bem como em fórmulas líquidas. Uma pesquisa realizada a pedido da SES/MG (Secretaria de Saúde – Minas Gerais), evidenciou que a prática da automedicação nesse estado é enorme e o medicamento em destaque foi o paracetamol, sendo o maior protagonista de intoxicações entre os AINES mais vendidos de forma livre (MOTA et al., 2020).

Figura 3. Medicamentos mais consumidos por automedicação no Brasil.



Fonte: ABIMIP, 2019.

A toxicidade induzida pelo paracetamol é uma consequência muito comum da superdosagem e pode levar à insuficiência hepática aguda. Os pacientes mais velhos sofrem mais com o processo de automedicação. Quando comparado ao que tange a Pandemia Covid-19, o paracetamol foi visto como um aliado no tratamento inicial dos sintomas causados pelo vírus, como febre e dor, sendo dessa forma, indicado por diversas organizações de saúde como a medicação de escolha (FREITAS et al., 2018).

Vale ressaltar que mesmo diante da segurança oferecida pelo medicamento quando utilizado em dose e periodicidade adequadas, é preciso atenção para possíveis interações com álcool, alimentos e outras drogas. Somado a isso, salienta-

se que em caso de manutenção da febre ou piora dos sintomas, é preciso recorrer a atendimento médico (MARINHO, 2021).

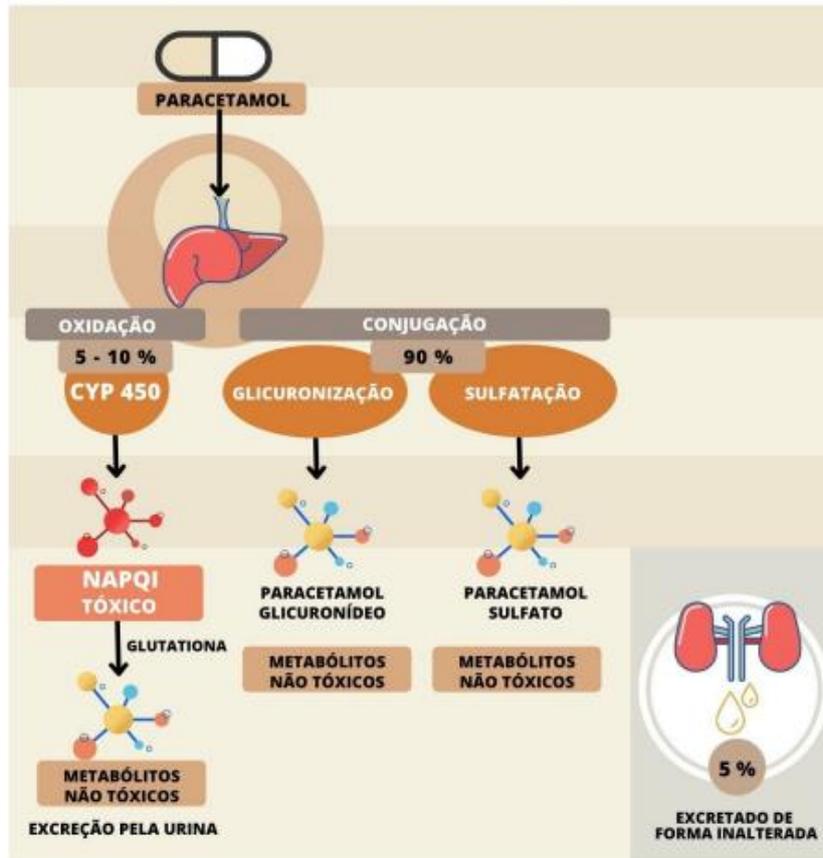
3.4 Doses Terapêuticas e doses tóxicas

A dose terapêutica convencional depende da via de administração e varia entre 325 e 1000 mg em adultos, administrados por períodos que variam entre 4-6 horas, até um máximo de 4000 mg por dia.

Em crianças, a dose única varia entre 40 e 480 mg até um máximo de 5 doses diárias, dependendo do peso e da idade. A dose entre 5-15 mg/kg por via oral ou de 15-20 mg/kg por via retal num máximo de 75 mg/kg/dia é considerada como a dose máxima eficaz e segura. Uma dose de 90 mg/kg/dia é considerada por muitas autoridades como dosagem “supra terapêutica”. É recomendado aumentar o intervalo de dosagem para 6 horas em doentes com insuficiência renal moderada, e de 8 em 8 horas em doentes com insuficiência renal grave (MEIRA, 2021).

O produto tóxico (figura 4) ocorre devido ao ato do metabólito gerado pela CYP2E1 (enzima do citocromo P450), o N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI). Em dosagens terapêuticas, este metabólito é conjugado e detoxificado pela glutathiona hepática (antioxidante). No caso de superdosagem, quando os estoques de glutathiona estão depletados, inicia o processo de dano hepático. A quantidade livre de NAPQI se liga rapidamente aos hepatócitos, iniciando o processo de injúria com necrose hepatocelular centro lobular, que pode continuar por uma resposta inflamatória secundária a partir das células de Kupffer em um segundo estágio, estendendo a zona de lesão hepática (LIMA et al., 2020).

Figura 4. Mecanismo de intoxicação do paracetamol.



Fonte: CHICHORRO, 2021.

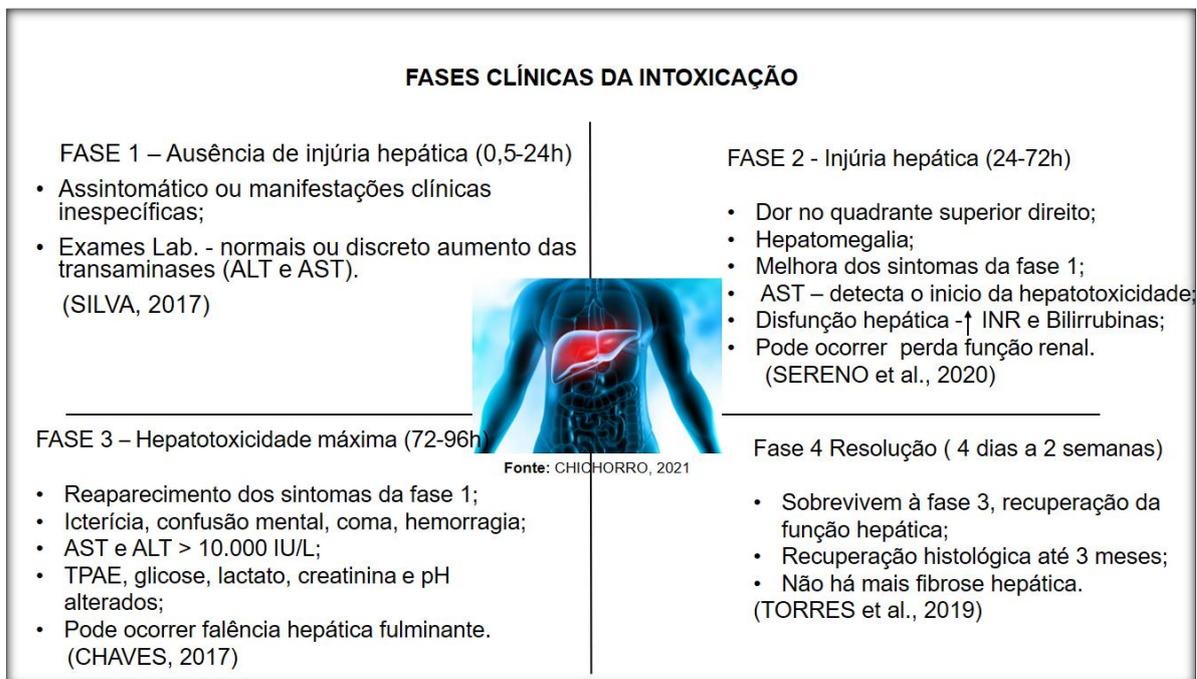
A intoxicação do paracetamol ocorre em quatro fases (figura 5). Fase 1 - Ausência de Injúria Hepática (0,5-24h): sem sintomas ou manifestações clínicas inespecíficas (náuseas, vômitos, diaforese, palidez, mal-estar). Exames laboratoriais de função hepática se mantêm normais, ou apresentam discreta elevação de transaminases (SILVA, 2017). Na Fase 2 ocorre a Injúria Hepática (24h–72h): dor no quadrante superior direito e aumento do fígado. Apresenta melhora dos sintomas da fase 1. A Aspartato Aminotransferase (AST) é o marcador mais sensível para detectar o início da hepatotoxicidade e precede indicações de disfunção hepática (aumento do INR e de bilirrubinas). Pode ocorrer uma perda de função renal (SERENO et al., 2020).

Fase 3 há a Hepatotoxicidade Máxima (72h–96h): reaparecimento dos sintomas da primeira fase (náuseas, vômitos) simultaneamente a icterícia, confusão mental (encefalopatia hepática), hemorragia e coma. Os níveis de Alanina Aminotransferase (ALT) e da AST são maiores a 10.000 IU/L. Anormalidades de solicitados tempo de protrombina / razão normalizada internacional (TP/INR), glicose, lactato, creatinina e pH são essenciais para determinar o prognóstico e o tratamento

(CHAVES, 2017). Desfechos prejudiciais geralmente ocorrem nesta fase, com falência hepática fulminante. Se o paciente sobreviver, ocorre resposta completa da disfunção hepática, sem sequelas (BARROS, 2019).

Na Fase 4 ocorre a Resolução (4 dias a 2 semanas): pacientes que sobrevivem ao terceiro estágio entram numa fase de recuperação da função hepática. A restauração histológica acontece após a melhora clínica e pode demorar até três meses. Passando este período, não se encontram evidências de fibrose hepática. Na Injúria Renal (24h–48h após a ingesta) há: hematúria, proteinúria, elevação de uréia e creatinina. Acontece principalmente devido a necrose tubular aguda (TORRES et al., 2019).

Figura 5. Fases clínicas da intoxicação.



Fonte: Autoria própria, 2022.

A elevação da creatinina ocorre 2 a 3 dias após a administração (pico no 7º dia) e normaliza em um mês. Mas pode existir necessidade de diálise se o paciente apresentar oligúria. Na Intoxicação Crônica as manifestações clínicas ocorrem num curso semelhante às observadas no quadro agudo, entretanto, alterações da função renal são mais comuns (DA SILVA, 2020).

A abordagem geral em pacientes suspeitos de intoxicação deve abranger as seguintes informações: avaliação da gravidade, dose ingerida estimada, identificação

dos agentes envolvidos (coingestas), intenção do uso (suicida ou não), padrão do uso (agudo/crônico), condições clínicas que possam predispor ao dano hepático e tempo da ingesta (REMIÃO, 2020).

No quadro de intoxicação aguda deve-se pedir primeiramente a dosagem sérica de paracetamol e AST. Caso estejam alterados podem ser solicitados TP/ INR, gama-GT, bilirrubinas, eletrólitos, lactato, fosfato e exames de função renal. Neste caso, os exames de função hepática e do tempo de protrombina (TP) devem ser repetidos a cada 24h, até que os níveis de AST comecem a decair. Na intoxicação crônica, o diagnóstico exige uma combinação da anamnese, manifestações clínicas compatíveis e anormalidades laboratoriais (SILVA, 2017).

O nível sérico da medicação frequentemente é encontrado dentro da faixa terapêutica e não se associa com a toxicidade como no caso de overdoses agudas. Em pacientes com sinais de hepatotoxicidade, devem ser solicitados AST, ALT, TP/INR e creatinina diariamente. Para a intoxicação aguda o tratamento de primeiros socorros é realizado com Carvão Ativado na dose de 1g/kg (máximo 50g) em até 4h da ingesta, ou em casos em que o tempo de ingesta é indeterminado. O carvão ativado atua adsorvendo a NAPQI devido a sua característica adsorviva, limitando a quantidade disponível para absorção pelo sistema digestório, A NAPQI contida pelo carvão ativado é eliminada com as fezes. O antídoto, N-Acetilcisteína (NAC), repõe os estoques de glutathione hepática, aumentando a conjugação desta substância ao NAPQI e sua consequente destoxificação (MOTA et al., 2020).

As orientações para instituir o tratamento com NAC são: alta concentração plasmática do paracetamol, suspeita de ingesta acima da dose tóxica quando não for possível a realização da análise sérica em até 8h, paciente com tempo de ingesta desconhecido e concentração sérica de 10 mcg/ml acima, ou história de ingesta da medicação associado a sinais de dano hepático (FARIAS, 2016).

O NAC deve ser iniciado 8h após a ingesta. Depois deste tempo, cada hora a mais gera uma baixa na efetividade. Pode ser administrado via oral (VO) ou endovenosa (EV) com eficácia semelhante entre as duas vias, com exceção na presença de sinais de falência hepática que necessita a administração endovenosa. Os regimes de administração do antídoto são os seguintes: VO - Esquema de 72h: uma dose de ataque 140mg/kg diluído a 5% em suco, e manutenção com 17 doses de 70mg/kg, com intervalos de 4h (DOMINGOS, 2016).

Para a via EV o esquema é de 20h, dividido em 3 fases: a) 150 mg/kg diluído em 200ml soro glicosado (SG) 5%, administrado em 15 - 60 min; b) 50 mg/kg diluído em 500ml SG 5%, administrado em 4h; e c) 100 mg/kg diluído em 1L SG 5%, administrado em 16h. Caso não haja a formulação EV disponível, pode-se utilizar a formulação VO pela via EV, diluindo-a numa solução a 3%, com SG 5% (DOS SANTOS, 2020).

Com relação a intoxicação crônica, o antídoto deve ser iniciado em pacientes com sensibilidade hepática, concentração sérica de paracetamol >20mcg/ml, e naqueles com concentração sérica >10mcg/ml associada a fatores de risco e história de ingesta excessiva. O tratamento específico pode ser descontinuado quando ALT e AST começarem a decrescer e o nível sérico do fármaco não for detectável (CHAVES, 2017).

3.5 O Profissional Farmacêutico e o Uso do Paracetamol

No Brasil a menção aos MIPs foi feita pela primeira vez na Lei nº 5.991 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o controle sanitário de medicamentos (BRASIL, 2008). Esses medicamentos podiam ser vendidos em estabelecimentos hoteleiros e similares para atendimento exclusivo de seus usuários. Foi somente em 2003 que a ANVISA publicou a RDC nº 138, de 29 de maio de 2003 que dispõe sobre o enquadramento na categoria de comercialização de medicamentos, onde foi apresentado a Lista de Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas (GITE) (ANVISA, 2021).

O desenvolvimento do GITE teve como fundamento critérios como índice terapêutico, toxicidade, legislações internacionais e a lista de medicamentos essenciais (RENAME), todo medicamento que se enquadra dentro do GITE é considerado um MIP (CFF, 2013). Já a RDC nº 138, de 29 de maio de 2003 relata também que os medicamentos cujos grupos terapêuticos e indicações terapêuticas não estão expostos no GITE, não são isentos de prescrição médica (BRASIL, 2013).

Da mesma forma, associações medicamentosas, cujo grupo terapêutico e indicação terapêutica de pelo menos um dos princípios ativos contidos não estiverem presentes no GITE, só poderão ser vendidos sob prescrição médica. Já a venda de medicamentos novos sempre exigirá a prescrição médica. Contudo, a reavaliação do

enquadramento na categoria de venda ocorrerá no momento de sua renovação, seguindo os dados da farmacovigilância (AAP, 2021).

Porém, se esses medicamentos já estiverem sendo vendidos nos Estados Unidos da América ou na Europa pelo período mínimo de 5 anos, desde que aprovados pelos seus respectivos órgãos de Vigilância Sanitária, com grupos terapêuticos e indicações terapêutica presentes no GITE, comprovante de enquadramento na categoria de venda isenta de prescrição no país onde o produto é comercializado e com apresentação de dados de farmacovigilância poderão determinar o enquadramento na categoria dos medicamento isentos prescrição, a qualquer hora, desde o momento do registro (ABIMIP, 2019).

A Resolução do Conselho Federal de Farmácia (CFF) nº 357, de 20 de abril de 2001, aprova o regulamento técnico das Boas Práticas de Farmácia. Essa resolução explica que o farmacêutico tem responsabilidade sobre a automedicação responsável e para que isso seja realizado, ele deve promover informação e educação sanitária ao paciente ou consumidor e desenvolver ações na dispensação e seleção dos MIPs. Em vista disso, devem ser avaliadas as necessidades do paciente por meio de análise e das condições individuais com a finalidade de escolher o medicamento e o aconselhamento adequado para cada indivíduo (CFF, 2013).

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) estabelece a Atenção Farmacêutica como modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Pois compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e corresponsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma anexada à equipe de saúde (SILVA, 2017).

É o entrosamento direto do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e verificáveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Este entrosamento também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades biopsicossociais, sob a óptica da integralidade das ações de saúde (CHAVES, 2017).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Trata-se de uma revisão bibliográfica, que permitiu reunir e sintetizar trabalhos publicados sobre o tema investigado. Foram realizadas buscas nas publicações indexadas nas principais bases de dados: *Scientific Electronic Online* (Scielo), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *National Library of Medicine* (Pubmed). Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Paracetamol”, “Automedicação”, “Farmácia Clínica”.

Inicialmente utilizou-se a busca isolada OR para os descritores (Paracetamol OR Paracetamol) e (Automedicação OR *Self-medication*). Em seguida fez-se uso do operador AND para cruzar os descritores (Paracetamol AND Farmácia Clínica); (Automedicação AND Farmácia Clínica); (Paracetamol AND Automedicação). Dos cruzamentos realizados nas bases de busca (BVS, SCIELO e PUBMED) encontrou-se 4.145 artigos científicos, distribuídos no quadro 1.

Quadro 1. Resultado do cruzamento dos descritores com e sem os filtros aplicados nos artigos.

Descritor	Base de dados	Total de publicações sem os filtros	Publicações excluídas após uso dos filtros	Textos completos aproveitados na pesquisa
Paracetamol OR Paracetamol	BVS	200	200	0
	SCIELO	90	88	2
	PUBMED	50	49	1
Automedicação OR Self-medication	BVS	10	10	0
	SCIELO	45	44	1
	PUBMED	1280	1277	3
Automedicação AND Farmácia Clínica	BVS	59	59	0
	SCIELO	100	98	2
	PUBMED	230	228	2
Paracetamol AND Automedicação	BVS	231	230	1
	SCIELO	300	298	2
	PUBMED	456	454	2
Paracetamol AND Farmácia Clínica	BVS	99	97	2
	SCIELO	98	98	0
	PUBMED	897	895	2
	TOTAL	4.145	4.125	20

Fonte: Autoria Própria (2022)

Após aplicação dos filtros foram excluídos os estudos e selecionamos 20 artigos que obedeceram aos critérios de inclusão, e foram analisados. Tais estudos foram sistematizados a partir da análise individual, contendo os seguintes itens: referências (autor, periódico, ano), tipo de artigo (pesquisa, revisão de literatura ou outros), objetivo central do artigo, métodos (tipo de estudo, sujeitos, instrumentos de coleta de dados), resultados, discussão e conclusão dos estudos.

Os critérios de inclusão foram: I) veículo de publicação; II) ano de publicação: foram selecionados artigos publicados entre 2015 e 2022, bem como as Legislações vigentes; III) modalidade de produção científica: foram incluídos trabalhos originais, trabalho de conclusão de curso, teses, dissertações e artigos de revista científica. Nos idiomas português, inglês e espanhol.

E como critérios de exclusão, foram publicações indexadas em mais de uma base de dados, aquelas que não contemplavam o tema proposto pesquisado ou em outros idiomas que não estão referenciados no critério de inclusão. Na etapa final houve apresentação da revisão/síntese do conhecimento. Esta etapa encontra-se descrita nos resultados e discussão.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os 20 estudos escolhidos para a pesquisa, foram colocados autor, objetivos e resultados obtidos com cada estudo.

Quadro 2. Resultados das evidências clínicas de acordo com a ordem referenciada.

AUTORES/ANO	OBJETIVOS	RESULTADOS
BARROS 2019	Objetivou analisar os tipos e os benefícios dos serviços farmacêuticos clínicos desenvolvidos na atenção primária à saúde do Brasil.	A dispensação de medicamentos nas farmácias e a participação em grupos de educação em saúde foram as atividades clínicas realizadas com maior frequência.
CHAVES 2017	Descrever o perfil epidemiológico dos casos notificados de intoxicação exógena por medicamentos no Estado do Maranhão nos anos de 2011 a 2015.	O ano de 2014 apresentou o maior índice de notificação (34, 8%) com 82 casos relacionados ao sexo masculino (14, 3%).
DA SILVA 2020	Analisar a prática da automedicação em graduandos de cursos da área da saúde, sendo eles Farmácia, Enfermagem, Medicina e Odontologia e não apontou distinções entre eles, tampouco relação entre o conhecimento obtido durante a graduação e a automedicação.	Dos 257 estudantes que responderam ao questionário, a maior parte encontra-se no quarto ano da graduação (36,6%), sendo o último ano no curso de Farmácia, seguido do segundo ano (30,4%), terceiro ano (21,4%) e o primeiro ano com 11,7% de estudantes, sabem o que são Medicamentos Isentos de Prescrição, a majoritária parcela respondeu que sim (94,9%). Do total de participantes, 84,8% (n= 218) são do sexo feminino.
DE MIRANDA 2018	O estudo visou compreender os impactos do cuidado, por meio dos serviços farmacêuticos na farmácia comunitária no tocante ao uso dos MIP's,	Os resultados desta revisão mostram que os serviços farmacêuticos reduzem os custos tanto para os pacientes como para os sistemas de saúde, diminuem

	para o manejo dos problemas de saúde autolimitados.	a quantidade de visitas médicas e melhoram a qualidade de vida atenuando riscos potenciais à saúde.
DOS SANTOS 2020	Objetivou a criação e teste de um aplicativo móvel, que permite ao usuário ter acesso a um bulário intuitivo e acessível, com informações diretas e claras a respeito de MIP.	A dispensação de medicamentos nas farmácias e a participação em grupos de educação em saúde foram as atividades clínicas realizadas com maior frequência.
DOMINGOS 2016	Descrever o perfil das intoxicações que levaram à internação de crianças cadastradas no Centro de Controle de Intoxicações do Hospital Universitário Regional de Maringá no período de 2006 a 2011.	Foram registradas 694 internações por intoxicação, sendo os medicamentos os principais responsáveis (42,4%); a maioria das internações ocorreu na faixa etária de um a quatro anos (66,7%); o sexo masculino apresentou maior número de internações, em todas as faixas etárias; e a maioria das intoxicações ocorreu no período da manhã (55,6%).
FARIAS 2016	Avaliar os casos de intoxicação por anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e analgésicos não opioides em um hospital de urgência e emergência da rede pública do Estado de Minas Gerais.	O paracetamol mostrou-se seguro em doses corretas, mas as intoxicações podem gerar lesão hepática grave. Quanto ao diagnóstico e tratamento, o Nomograma de Rumack-Matthew e o antídoto se mostraram ótimas ferramentas para evitar casos mais graves. Sobre dados estatísticos, os medicamentos somaram 30,85% das intoxicações totais no período, havendo um aumento das intoxicações associadas ao paracetamol (5.901 casos), o principal responsável por intoxicações na sua classe (analgésicos/antipiréticos), com 67,2% dos casos.
FREITAS et al 2018	Objetivou focar o risco tóxico do paracetamol isoladamente ou em associação com outros fármacos.	Observou-se que analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), representam as classes mais consumidas no Brasil, destacando-se paracetamol, dipirona e ácido acetilsalicílico.

GRETZLER et al 2018	Objetivou apresentar as ações da assistência farmacêutica (AF) no uso seguro de medicamentos como controle a intoxicação de medicamentos na sociedade brasileira.	O estudo servirá para mostrar a realidade da saúde pública fazendo a relação entre fundamentos dos medicamentos e a características os pacientes em relação ao seu consumo correto.
JÚNIOR et al 2019	Buscou compreender quais as consequências resultantes do consumo inadequado do paracetamol, os principais fatores e mecanismos que contribuem para o surgimento da hepatotoxicidade, como também as medidas preventivas necessárias que devem ser tomadas diante de um paciente intoxicado com acetaminofeno.	É um fármaco relativamente seguro quando usado de forma consciente segundo as doses terapêutica. Entretanto, seu uso generalizado e sem orientação adequada pode levar o usuário desenvolver sérios problemas de saúde, como quadros de intoxicação e dano hepático.
LOPES & MATEUS 2020	Objetivou-se descrever os sinais clínicos e bioquímicos das intoxicações por paracetamol, ferramentas utilizadas para avaliar a necessidade do antídoto e reversão do quadro tóxico	Sobre dados estatísticos, os medicamentos somaram 30,85% das intoxicações totais no período, havendo um aumento das intoxicações associadas ao paracetamol (5.901 casos), o principal responsável por intoxicações na sua classe (analgésicos / antipiréticos), com 67,2% dos casos.
LIMA et al 2020	Objetivou de revisar os aspectos farmacológicos dos AINES, seus riscos eminentes e ressaltar a importância do farmacêutico na contribuição e racionalização no uso dos medicamentos.	Os riscos encontrados à utilização exacerbada de AINE foram riscos cerebrovasculares, renais, hepáticos, cardiovasculares e trombóticos, gastrintestinais, gestacionais e fetais.
MARINHO 2021	Procurou investigar quais são os MIP's mais dispensados e levantar quais são os riscos associados à sua utilização incorreta ou intensa.	Para apaziguar esses problemas referentes a comercialização de medicamentos de forma descontrolada, há a necessidade de o profissional da farmácia cumprir sua função, a qual está relacionada ao fornecimento da informação referente à utilização dos medicamentos de modo racional.

MEIRA 2021	Identificar as causas das intoxicações, analisar as consequências e medidas preventivas para prevenir tais acidentes.	Verificou-se que o grupo atingido com maior índice de intoxicação é o de crianças de 1 a 4 anos, e que tais medidas devem ser tomadas, como orientação e armazenamento correto.
MOTA et al 2020	Identificar os perfis dos afetados pela intoxicação medicamentosa no município de Taubaté-SP e a importância do cuidado farmacêutico nessas situações.	Foi observado que os casos de intoxicações notificados provêm principalmente de tentativas de suicídio (56,06%) e automedicação (10,11%) de munícipes do sexo feminino (69,65%) e com perfil jovem, idade de 20 a 29 anos (21,8%). Os índices mostraram que os casos evoluíram para cura sem sequelas (91,36%) e apenas um óbito ocorreu no período (0,18%).
REMIÃO 2022	Avaliar a potência e eficácia do paracetamol	Embora o paracetamol seja considerado um medicamento seguro quando administrado em doses terapêuticas, pode, no entanto, ser bastante hepatotóxico quando em superdosagem.
SILVA et al 2021	Importância é indispensável avaliar, gerir e prevenir os riscos por elas causados. É neste contexto, que o Centro de Informação Antivenenos (CIAV), centro médico português especializado em toxicologia e acessível 24h por dia, presta informação e orientação necessária para uma abordagem correta e eficaz perante uma intoxicação.	A partir das informações adquiridas da interação com o doente torna-se possível proceder à caracterização da intoxicação tendo em vista fatores como a idade do intoxicado, a etiologia da intoxicação, via de administração, local de exposição e, principalmente o agente tóxico envolvido.
SILVA 2017	Avaliar, gerir e prevenir os riscos do paracetamol elas causados	Dos agentes tóxicos destacam-se os medicamentos, particularmente os analgésicos, responsáveis pela diminuição das complicações da dor, melhoria da qualidade de vida e mobilidade, prevenindo hospitalizações.

SERENO et al 2020	Objetivou descrever o perfil das intoxicações medicamentosas no Brasil no período de 2013 a 2017.	O sexo feminino foi o mais expressivo em casos de intoxicação registrada, com destaque nos três anos analisados, por outro lado, as crianças de 01-04 anos constituíram a faixa etária mais assídua nos anos analisados.
TORRES et al 2019	O objetivo desse estudo consiste em investigar os principais fatores que predispõem a hepatotoxicidade do paracetamol e seu mecanismo de hepatotoxicidade, tendo em vista o seu perfil de utilização.	Alguns fatores podem predispor uma pessoa à hepatotoxicidade por paracetamol como medicamentos que inibem enzimas, jejum prolongado, etilismo, polimorfismo de genes, idade, entre outros.

Fonte: Autoria Própria.

Para Farias (2016) a automedicação, quando feita de forma orientada, não é ruim, mas, torna-se maléfica quando é realizada de maneira irresponsável sem o acompanhamento de um profissional. De acordo com a OMS, a automedicação irresponsável geralmente é vista como uma solução para o alívio imediato de alguns sintomas, porém pode trazer consequências à saúde ou acarretar o agravamento de uma doença, uma vez que a utilização inadequada pode mascarar determinados sintomas. Além disso, esta prática sem a orientação adequada, pode acarretar intoxicação e resistência aos medicamentos, assim como todo medicamento possui riscos chamados efeitos colaterais. A utilização inadequada pode trazer, ainda, consequências como: reações alérgicas, dependências e até a morte (MEIRA, 2021). Com frequência as pessoas se automedicam com os medicamentos mantidos armazenados em casa, que foram adquiridos para tratamentos de sintomas anteriores, que muitas vezes não é seguido como recomendado (JÚNIOR et al., 2019).

Para Sereno et al (2020) definem a hepatotoxicidade resultando em hepatites medicamentosas. A hepatite medicamentosa é definida como uma grave inflamação do fígado causada pelo uso prolongado de alguns tipos de medicamentos, especialmente aqueles que tem capacidade para causar irritação do fígado, como o paracetamol (LOPES & MATEUS, 2020). O paracetamol é considerado hepatotóxico dependente de dose podendo gerar lesão de hepatócitos, através de mecanismos independentes ou associados entre si, como: overdose (ingestão superior a 10 g em adultos e até 150 mg/kg em crianças); situação de excessiva ativação do citocromo P450 e depleção dos níveis de glutathione do hepatócito (SILVA et al., 2021).

Mota et al (2020) diz que é importante considerar além da dose e tempo de utilização do paracetamol, existem fatores que podem tornar o indivíduo susceptível a hepatotoxicidade por este medicamento, como idade, estado nutricional, ingestão crônica de álcool, tabagismo, fatores genéticos e associação a outros medicamentos. Gretzler et al (2018) relata que medicamentos como fenobarbital que induzem a atividade do citocromo P450 (CYP) podem elevar os níveis de NAPQI favorecendo a ocorrência de hepatotoxicidade. No jejum prolongado, assim como no etilismo crônico, ocorre redução nos níveis de glutathione induzindo o CYP 2E1 elevando assim a toxicidade.

Para Marinho (2021) o polimorfismo nas isoenzimas do CYP também pode conferir metabolização exacerbada por determinados compostos. Consequências na

variação dessas formas de enzimas incluem alteração cinética e ação de determinadas drogas, reações adversas idiossincrásicas e interações medicamentosas. Chaves (2017) identificou que a idade também é um fator importante a ser considerado. Como em adultos a metabolização por CYP é mais pronunciada, a hepatotoxicidade pode ocorrer em doses menores, ao passo que em crianças a metabolização ocorre mais acentuadamente pelas vias de sulfatação e glicuronização. Barros (2019) relata que indivíduos portadores de hepatopatias também são mais susceptíveis a ocorrência de hepatotoxicidade por paracetamol.

De acordo De Miranda (2018), o paracetamol causa necrose aguda no fígado detectada desde 1966, por isso o estudo do metabolismo e a formação de intermediários não só deste fármaco, mas como de outros se torna extremamente importante. Segundo Torres et al (2019) não existem dados epidemiológicos disponíveis sobre todo o espectro de manifestações das lesões hepáticas induzidas por drogas. Vários problemas hepáticos distintos podem ser desencadeados pelo uso de drogas e xenobióticos, sendo hepatite aguda, hepatite crônica, hepatite fulminante, doenças hepáticas colestáticas, doença hepática gordurosa não alcoólica, distúrbios vasculares do fígado e tumores hepáticos.

Em grupo de pacientes etilistas crônicos, Silva (2017) discorre que os que tiveram hepatotoxicidade associada ao paracetamol, verificou-se que naqueles que ingeriam mais de 60g de álcool/dia, 60% ingeriram menos de 6g/dia e 40% menos de 4g/dia. O estudo de Remião (2020) demonstrou que 10% dos pacientes com insuficiência hepática aguda grave resultante de hepatotoxicidade pelo paracetamol em etilistas crônicos ocorreram em doses inferiores a 4g/dia. Pacientes etilistas crônicos frequentemente apresentam desnutrição que favorece a redução dos níveis de glutathione. Por outro lado, pode haver perda da atividade do CYP 2E1 após período de abstinência. Entretanto, Júnior et al (2019) diz que inexistem estudos prospectivos acerca da hepatotoxicidade do paracetamol em etilistas.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho ressaltamos que é importante que o profissional farmacêutico conheça as características farmacológicas do paracetamol, seus efeitos adversos, sua toxicidade, os fatores que predispõem, bem como, as ações a serem realizadas nos casos de urgências envolvendo superdosagem por paracetamol, de acordo a legislação vigente, para dar as devidas intervenções nos momentos necessários e ter atitudes bem assertivas com respeito às indicações.

Este medicamento é considerado relativamente seguro quando usado em posologia e dose adequadas. Através da dispensação segura, com informações adequadas pelo farmacêutico, o paciente em uso deste medicamento, pode ter melhores resultados no tratamento, já que os estudos relatam ter vários interferentes que podem predispor para uma hepatotoxicidade induzida, e este malefício do fármaco deve ser neutralizado, diminuindo assim, o quantitativo de pessoas com intoxicação exógena por conta do acetaminofeno.

Dessa forma, o papel do farmacêutico foi muito bem apresentado nesse trabalho, viabilizando promoção, proteção e recuperação à saúde bem como o uso racional de medicamentos e problemas com a farmacoterapia, evitando assim intercorrências que podem gerar hospitalização ou mesmo óbito por falta de informação adequada e que leve o paciente a fazer uso de um fármaco que não corresponda ao seu tratamento individualizado.

REFERÊNCIAS

ABIMIP - Associação Brasileira da Indústria de Medicamentos Isentos de Prescrição. **Conheça o MIP**, 2019.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: **Acetaminophen Toxicity in Children Committee on Drugs Pediatrics**, v. 108, n. 4, oct., 2021.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-05/anvisa-alerta-para-riscos-do-uso-indiscriminado-de-paracetamol>. Acesso em 05 de setembro de 2021.

BARROS, D.S.L.; SILVA, D.L.M. & LEITE, S.N. Serviços farmacêuticos clínicos na atenção primária à saúde do Brasil. **Trabalho, Educação e Saúde**, 18. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada. Nº96, de 17 de dezembro de (2008)**. Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos.

BRASIL, **Resolução do CFF nº 357, de 20 de abril de 2001**- Aprova o regulamento técnico das Boas Práticas de Farmácia.

CHAVES, L.H.S.; VIANA, Á.C.; JÚNIOR, W.P.M.; LIMA, A.; CARVALHO, L. Intoxicação exógena por medicamentos: aspectos epidemiológicos dos casos notificados entre 2011 e 2015 no Maranhão. **Revista Ciência & Saberes Facema**. 3(2),477-48. 2017.

CHICHORRO, J. G. Farmacologia do Paracetamol. **SBTFE-Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental**. 2021

CFF (Conselho Federal de Farmácia). **Resolução Nº 586 de 29 de agosto de (2013)**. Regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências. Brasília. Distrito Federal.

DA SILVA, G.C.; DE OLIVEIRA, J.B.; DE FREITAS, V.D.M. & DE OLIVEIRA, D.F. Levantamento do uso de Medicamentos Isentos de Prescrição em acadêmicos dos Cursos de Farmácia e de Medicina em uma Instituição Privada de Ensino Superior em São Paulo/SP. **Revista Brasileira de Ciências Biomédicas**,1(2), 72-77. 2020.

DE MIRANDA FILHO, J.P.; DE ANDRADE JÚNIOR, F.P. & DE ALBUQUERQUE, C. M. Cuidados farmacêuticos e os medicamentos isentos de prescrição: revisão integrativa da literatura. **Archives of Health Investigation**,10 (1), 153-162. 2018.

DOS SANTOS, M.J.R.; BUENO, M. & MUNIZ, J. J. MediVoz: Aplicativo de auxílio ao uso de medicamentos isentos de prescrição. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, 32 (3), 292-299. 2020.

DOMINGOS, S.M.; BORGHESAN, N.B.A.; MERINO, M.D.F.G.L. & HIGARASHI, I.H. Interações por intoxicação de crianças de zero a 14 anos em hospital de ensino no Sul do Brasil, 2006-2011. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 25, 343-350. 2016.

FARIAS, P. Aspectos epidemiológicos das intoxicações por analgésicos não opioides e anti-inflamatórios não esteroides em um hospital de urgência e emergência da rede pública do Brasil. *Revista Medicina Minas Gerais*, Belo Horizonte, 26(5), 11-14. 2016.

FREITAS, J.A.B. et al. Medicamentos isentos de prescrição: perfil de consumo e os riscos tóxicos do paracetamol. *Revista Intertox de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade*, Ceará.10(3), 134-154. 2018.

GRETZLER, V.S. et al. Atuação do farmacêutico no urm e na prevenção de intoxicação medicamentosa. *Revista Científica FAEMA: Revista da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*, Rondônia, 9(9), 547-550. 2018.

JÚNIOR, J.G.S. et al. Hepatotxicidade induzida pelo paracetamol e a utilização do nomograma de Rumack-Matthew para avaliar a terapêutica com n-acetilcisteína. *Revista Uningá*, 56(4), 65-84. 2019.

LOPES & MATHEUS, M.E. Risco de hepatotoxicidade do paracetamol (Acetaminofem). *Ver Bras Farm*. 93(4):411-414. 2020.

LIMA, C.P. et al. Avaliação farmacêutica dos riscos do uso dos anti-inflamatórios não esteroidais. *Unisanta Health Science*. 4(1): 1-20. 2020.

MARINHO, S.L.N. & MEIRELLES, L.M.A. Os riscos associados ao uso de medicamentos isentos de prescrição. *Revista Saúde Multidisciplinar*, p.9. 2021.

MEIRA, C.; SILVA, R.C.; MOYANO, M.; MORAIS, N.; LAGUNA, P.; NERY, F. & Pinto, A. Paracetamol: para além da toxicidade hepática. *Associação Cuidados Intermédios Médicos*.2, 26-31. 2021.

MOTA, S.F. et al. Caracterização do perfil das intoxicações medicamentosas na população de Taubaté, São Paulo, no período de 2014 a 2018. *Brazilian Journal of Health Review*. 3(5),12672-12683. 2020.

REMIÃO, F. O paracetamol e a COVID-19. *Revista de Ciência Elementar*. 2020; v8(02): 023.

SILVA, V.T. et al. Intoxicação por medicamentos: uma revisão de literatura com abordagem no tratamento. *Revista Eletrônica Acervo Científico*. 23, e6781. 2021.

SILVA, M.I.M. **Intoxicações por analgésicos e qual o papel do farmacêutico na prevenção destas**. 2017. p.99. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Egas Moniz, Portugal. 2017.

SERENO, V.M.B. et al. Perfil epidemiológico das intoxicações por medicamentos no Brasil entre os anos de 2013 a 2017. **Brazilian Journal of Development**. 6(6): 33892-33903. 2020.

TORRES, V.L. et al. Hepatotoxicidade do Paracetamol e fatores predisponentes. **Revista de ciências da saúde Nova Esperança**. 2019; 17(1): 93-99.