



Farmacologia do **Paracetamol**

Juliana Geremias Chichorro
Ilustrações: Vanessa P.B Lejeune
Departamento de Farmacologia - UFPR



Paracetamol – aspectos gerais

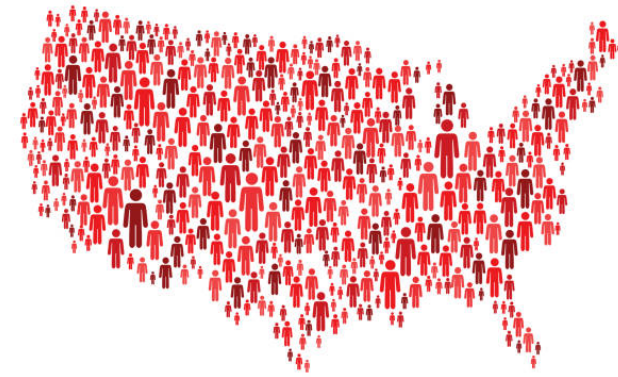
Paracetamol ou **acetaminofeno** são as duas nomenclaturas que representam a substância *N*-acetil-para-aminofenol.

O Paracetamol foi introduzido na clínica na década de 1950 para tratar “**dor e febre**” em crianças, sob o nome comercial Tylenol (deriva do nome químico em inglês “*N*-acetyl-p-aminophenol”).

É um dos fármacos de venda livre mais consumidos em todo o mundo.

Existem centenas de medicamentos que contém paracetamol na sua formulação, o que aumenta o risco de sobredosagem.

Exemplos de Medicamentos que contém paracetamol: **Tylenol, Tylenol Sinus, Tylex, Tylidol, Tylemax, Cefalium, Dorilax, Cimegripe, Resfenol.**



Nos Estados Unidos da América, cerca de 80% da população adulta faz uso de Paracetamol regularmente.

Paracetamol – indicações

Apresenta efeito **analgésico** e **antitérmico**.

É um analgésico não opioide indicado para o controle de **dores agudas** de intensidade leve a moderada.

Pode ser prescrito em combinação com **Anti-inflamatórios Não-Esteroidais (AINES)** para obtenção de melhor efeito analgésico.

Em algumas situações de dor intensa, pode ser prescrito em combinação com **analgésicos opioides**.

Apesar de ser amplamente empregado no tratamento de **dores crônicas**, as evidências científicas atuais **não indicam benefício** claro desse uso.

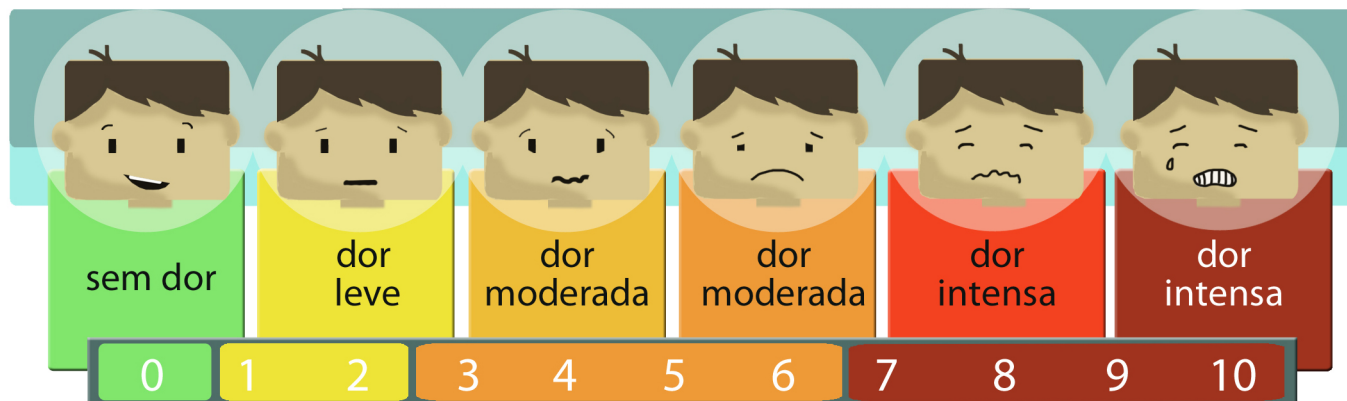


Em 2021, foi lançado no Brasil o primeiro medicamento que combina **Paracetamol** e **Ibuprofeno** (AINE). É indicado para alívio de dores agudas, inclusive, dores musculares e cefaleias.

Paracetamol – indicações

Desde a década de 1980, o **Paracetamol** é o fármaco mais utilizado para tratamento de **dor**, de **intensidade leve a moderada**, e **febre**.

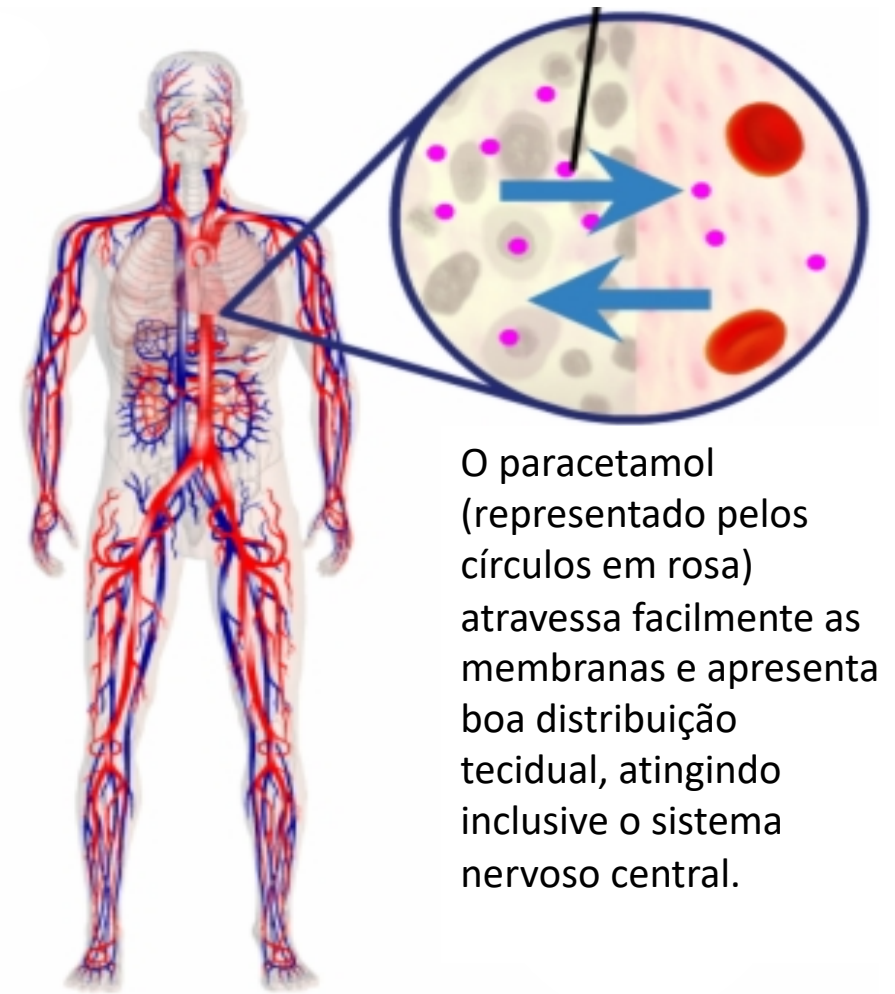
É amplamente utilizado na **população pediátrica**, por vários fatores: 1) poucas opções de fármacos comprovadamente eficazes e seguros; 2) evidências de que o uso de aspirina (ou ácido acetilsalicílico, AAS) em crianças está associada com alta incidência de síndrome de *Reye*; 3) evidências de que o uso de opioides em crianças está associado a risco elevado de toxicidade.



Representação de uma escala visual de dor em que a dor é classificada em: **0 = sem dor; 1 a 3 = dor fraca; 4 a 6 = dor moderada; 7 a 10 = dor intensa ou severa.**

Paracetamol – aspectos farmacocinéticos

Rapidamente absorvido após administração oral;
Pico de concentração plasmática em cerca de 90 min;
Baixa taxa de ligação a proteínas plasmáticas (10 a 25%);
Alta biodisponibilidade (cerca de 80%);
Tempo de meia vida em adultos 1,5 a 2,5 horas;
Ampla distribuição tecidual, sendo capaz de atravessar as barreiras placentária e hematoencefálica, bem como sofrer excreção pelo leite materno.



O paracetamol (representado pelos círculos em rosa) atravessa facilmente as membranas e apresenta boa distribuição tecidual, atingindo inclusive o sistema nervoso central.

Paracetamol – aspectos farmacocinéticos

Metabolismo hepático

Cerca de **90% sofre conjugação**
(glicuronização e sulfatação)

Produtos inativos: **Paracetamol Glicuronídeo e Sulfato**

Cerca de **5-10%: metabolismo via CYP450**

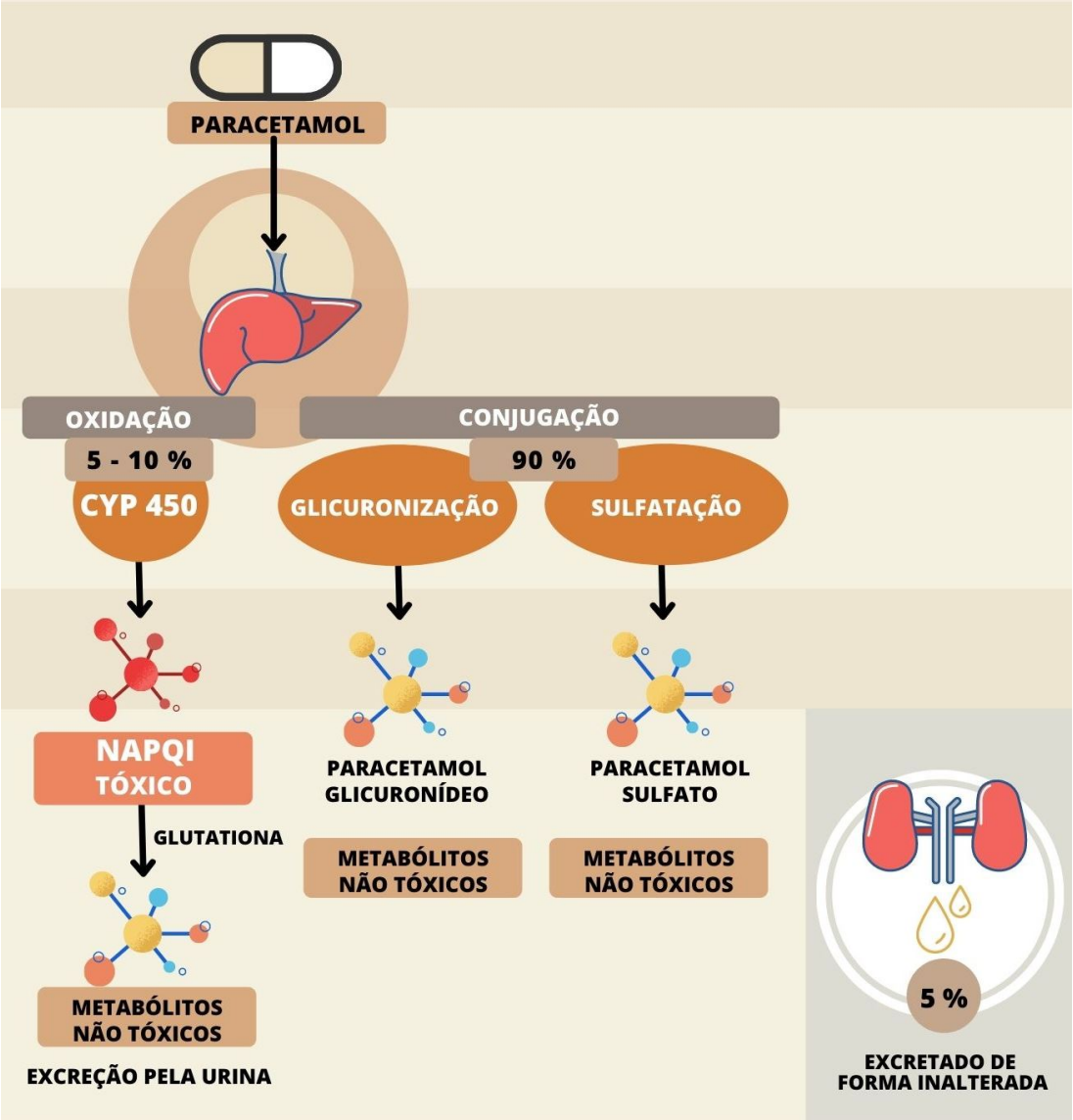
Principais isoformas: CYP3A4, CYP1A2 e CYP2E1.

Produto tóxico: NAPQI (N-acetil-p-benzo-quinona imina).

NO fígado, o NAPQI é rapidamente conjugado com glutathiona e excretado através dos rins.

Situações que levam ao excesso de NAPQI ou redução das reservas de glutathiona resultam em acúmulo de NAPQI, o qual é hepatotóxico.

Cerca de **5%** do paracetamol ingerido é **eliminado de forma inalterada na urina**.



Paracetamol – mecanismos de ação

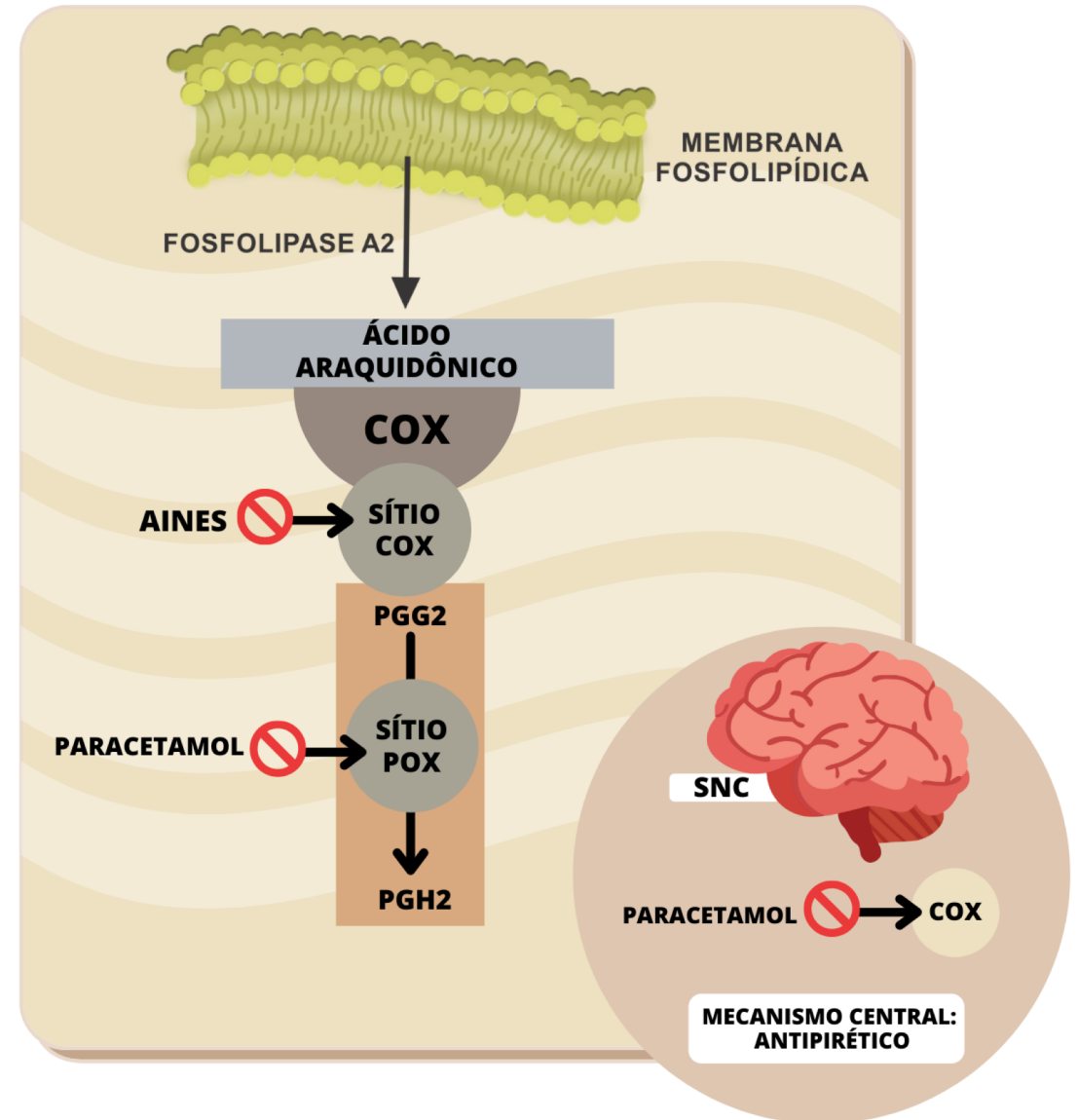
O mecanismo de ação não é totalmente esclarecido;

Não promove atividade anti-inflamatória significativa;

É geralmente classificado como AINE em razão de sua capacidade de **inibir a enzima ciclooxygenase (COX)**;

Inibe preferencialmente a **COX no sistema nervoso central**;

Atua no **sítio peroxidase (POX) da enzima**, diferentemente dos AINES tradicionais. Essa reação é inibida em ambientes com altas concentrações de peróxido, o que explica a atividade reduzida do paracetamol em sítios periféricos de inflamação, onde os níveis de peróxido estão elevados.



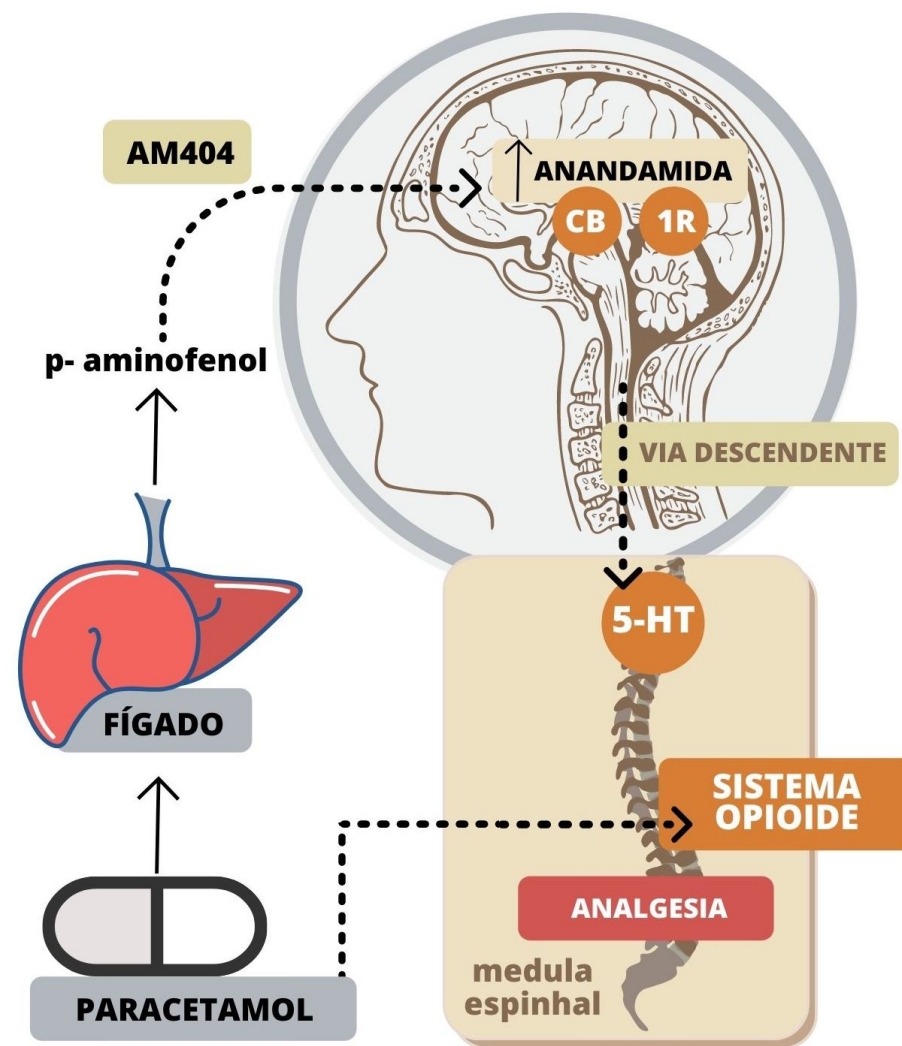
Paracetamol – mecanismos de ação

O efeito analgésico do paracetamol envolve **múltiplos mecanismos**:

Aumento dos níveis de **canabinoides** endógenos (Anandamida) no sistema nervoso central;

Ativação da via descendente endógena da dor mediada por **serotonina** (5-HT);

Recrutamento do sistema **opioide** endógeno de controle da dor.



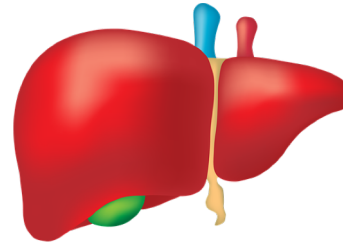
Paracetamol – efeitos adversos e toxicidade



Efeitos adversos: em doses terapêuticas, os efeitos adversos não são frequentes, mas podem incluir: náuseas, dores de cabeça, reações alérgicas e dores de estômago.



Sobredosagem: o paracetamol é frequentemente utilizado em tentativas de suicídio. Cerca de 50% dos casos de sobredosagem não é intencional e o principal risco é a hepatotoxicidade, que pode ser irreversível e fatal.



Hepatotoxicidade: associada ao consumo de paracetamol acima do limite de 4 g/ dia. Em crianças, pode ser causada por dose única (120-150 mg/kg); por administrações muito frequentes ou por longos períodos. Crianças são menos susceptíveis à hepatotoxicidade em relação aos adultos.



Fatores de risco: estudos sugerem que alcoolistas crônicos são mais susceptíveis à hepatotoxicidade induzida por paracetamol. Outros fatores de risco são má nutrição, idade avançada, doença hepática crônica.

Paracetamol – prevenção e manejo da hepatotoxicidade

Atualmente, o uso excessivo de paracetamol é uma das principais causas de **falência hepática aguda** nos Estados Unidos.

A hepatotoxicidade resulta da **ingestão excessiva** em curto intervalo de tempo ou da **associação de múltiplas formulações** de venda livre contendo paracetamol como um dos princípios ativos.

No Brasil, os medicamentos podem conter **500 ou 750 mg de paracetamol** na sua formulação. Portanto, é necessário ficar atento para que a ingestão total de paracetamol não ultrapasse 4 g/ dia.

O tratamento da hepatotoxicidade consiste na administração de **N-acetilcisteína**, precursor da glutathiona. Ao ser administrada precocemente, pode evitar a lesão hepática induzida pelo paracetamol, por meio da restauração dos níveis de glutathiona, que irá neutralizar o metabólito tóxico NAPQI.



Paracetamol – efeitos adversos e toxicidade



Evidências indicam que a exposição ao paracetamol no período **pré-natal** pode afetar o desenvolvimento fetal, resultando em risco aumentado para **desordens neurológicas como TDAH, e alterações do sistema reprodutivo e urogenital.**

Período perinatal:
mal formações
genitais em
meninos

Algumas evidências de estudos observacionais da influência da exposição pré-natal ao paracetamol



Infância: risco aumentado de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, autismo, atrasos na fala em meninas.

Adolescência: início precoce da puberdade em meninas.

Em vista destas observações, foi publicada uma declaração de consenso, com o apoio de mais de 90 pesquisadores, clínicos e profissionais de saúde, que recomenda que as gestantes só devem utilizar paracetamol quando indicado por profissional da saúde, e o uso deve ser feito em doses adequadas e pelo menor intervalo de tempo possível **(BAUER et al., 2021).**

Referências Bibliográficas

- Aminoshariae A, Khan A. Acetaminophen: old drug, new issues. J Endod. 2015;41(5):588-93. doi: 10.1016/j.joen.2015.01.024. PMID: 25732401.
- Bauer AZ, *et al.* Paracetamol use during pregnancy - a call for precautionary action. Nat Rev Endocrinol. 2021;17(12):757-766. doi: 10.1038/s41574-021-00553-7. PMID: 34556849.
- Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and Acute Liver Failure. Clin Liver Dis. 2018;22(2):325-346. doi: 10.1016/j.cld.2018.01.007. PMID: 29605069.
- Cranswick N, Coghlan D. Paracetamol efficacy and safety in children: the first 40 years. Am J Ther. 2000;7(2):135-41. doi: 10.1097/00045391-200007020-00010. PMID: 11319581.
- Ennis ZN, *et al.* Acetaminophen for Chronic Pain: A Systematic Review on Efficacy. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2016;118(3):184-9. doi: 10.1111/bcpt.12527. PMID: 26572078.
- Ghanem CI, *et al.* Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. Pharmacol Res. 2016 ;109:119-31. doi: 10.1016/j.phrs.2016.02.020. PMID: 26921661.
- Jóźwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. Acta Pol Pharm. 2014;71(1):11-23. PMID: 24779190.
- Mazaleuskaya LL, *et al.* PharmGKB summary: pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. Pharmacogenet Genomics. 2015;25(8):416-26. doi: 10.1097/FPC.000000000000150. PMID: 26049587.
- Ohashi N, Kohno T. Analgesic Effect of Acetaminophen: A Review of Known and Novel Mechanisms of Action. Front Pharmacol. 2020;11:580289. doi: 10.3389/fphar.2020.580289. PMID: 33328986.
- Yoon E, *et al.* Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. J Clin Transl Hepatol. 2016;4(2):131-42. doi: 10.14218/JCTH.2015.00052. PMID: 27350943.

SBFTE – Iniciativas Educacionais

(SBFTE – Education Initiatives)



Construindo Divulgação e Educação Científica
em Farmacologia e Terapêutica Experimental

(Building on Scientific Information and Education
in Pharmacology and Experimental Therapeutics)

Informações e contato para envio de materiais:
iniciativaseducacionais.sbfte@gmail.com

Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental (SBFTE)

www.sbfte.org.br

Email: sbfte@sbfte.org.br

Copyright_SBFTE2021

SBFTE – Iniciativas Educacionais

Este material foi disponibilizado por Juliana Geremias Chichorro para integrar o portfólio de materiais divulgados na página online e mídias sociais de conteúdos das *Iniciativas Educacionais da SBFTE*.

O conteúdo é da responsabilidade do autor.