

CONTROVÉRSIAS SOBRE A TOXICIDADE HEPÁTICA DAS DOSES TERAPÊUTICAS DE PARACETAMOL

Avaliação da resposta hepática a doses até 4 gramas/dia de paracetamol.

Eduardo Matos Vilela

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Contacto:

Eduardo Matos Vilela

Rua Beato Inácio de Azevedo, nº 203, 1º andar

4100284 Porto, Portugal

E-mail: med06002@med.up.pt

Telefone: 919836975

Resumo em Português: 212

Resumo em Inglês: 231

Texto principal: 4944

Não existem conflitos de interesse a declarar.

RESUMO

Paracetamol (acetaminofeno) é um dos analgésicos/antipiréticos mais utilizados na Europa e Estados Unidos da América. É em regra definido como seguro e eficaz em doses terapêuticas (até 4 gramas/dia), sendo este conceito apoiado por grande parte da comunidade médica. Apesar desta reputação, é nos Estados Unidos da América e no Reino Unido a principal causa de insuficiência hepática aguda e o fármaco mais associado a *overdoses*; contudo, em Espanha, parece ser uma causa rara de insuficiência hepática aguda. Diversos estudos têm sido realizados para avaliar a segurança das doses terapêuticas em adultos (18 anos ou mais) associadas ou não a outros fatores. Recentemente, a *Food and Drug Administration* (FDA) propôs um conjunto de medidas acerca da comercialização do paracetamol, reacendendo a discussão acerca das doses e indicações adequadas deste fármaco. O objetivo deste artigo foi avaliar qual a *leges artis* no que refere à segurança das doses terapêuticas de paracetamol, a nível hepático, nos adultos, pois caso exista evidência forte de toxicidade das mesmas, as implicações terapêuticas serão significativas.

Em conclusão, as doses de até 4 g/dia de paracetamol parecem ser seguras na esmagadora maioria da população, contudo será necessária alguma parcimónia na sua utilização, em virtude do seu potencial tóxico e à escassez de dados acerca das vias envolvidas neste potencial.

Palavras-chave: Paracetamol; Hepatotoxicidade; Fígado

ABSTRACT

Paracetamol (acetaminophen) is one of the most widely used analgesics/antipyretics in Europe and the United States of America. It is generally considered safe and effective when given in therapeutic doses (up to 4 grams/day), and this concept is endorsed by much of the medical population. Despite its reputation, paracetamol is the most common cause of acute hepatic failure in the United States of America and in the United Kingdom, and is also the drug most commonly associated with overdoses; however, it is a rare cause of acute hepatic failure in Spain. A number of studies have been done in order to assess the safety of therapeutic doses of paracetamol in adults (aged 18 or more) in association, or not, with other factors. Recently, the Food and Drug Administration (FDA) proposed a set of measures concerning the commeciability of paracetamol, reigniting the discussion about the adequate doses and indications of paracetamol. This article's aim was to evaluate the *leges artis* concernig the safety of therapeutic doses of paracetamol, as far as liver function is concerned, in adults, because if there is strong evidence that they are toxic, this will have massive therapeutical implications.

In conclusion, paracetamol doses up to 4 g/day seem safe in the majority of the population, however, care should be taken in its use due to its toxic potential, and the scarcity of information regarding the different pathways involved.

Key words: Paracetamol; Hepatotoxicity; Liver

Índice

Página 5.....	Lista de abreviaturas
Página 6.....	Introdução – Paracetamol, farmacologia e epidemiologia
Página 10.....	Métodos
Página 11.....	Toxicidade das doses terapêuticas no adulto sem fatores de risco
Página 14.....	Toxicidade das doses terapêuticas no adulto com fatores de risco
Página 17.....	Modelos experimentais e animais
Página 19.....	Conclusões: são as doses terapêuticas de paracetamol adequadas, em relação ao seu potencial hepatotóxico?
Página 23.....	Referências

Lista de abreviaturas (por ordem alfabética)

'Omics – referência informal a diversos campos de estudo na biologia, entre os quais a genómica, proteómica e metabolómica

AINE – anti-inflamatório não esteróide

ALT – alanina aminotransferase

AST – aspartato aminotransferase

COX2 – cicloxigénase 2

CYP – superfamília do citocromo p450

EUA – Estados Unidos da América

FA – fosfatase alcalina

FDA – Food and Drug Administration

GSH - glutationa

IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry

INR – *international normalized ratio*

LSN – limite superior do normal

NAPQI - *N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina

RU – Reino Unido

UDP – uridina difosfato

UGT - UDP-glicuronosiltransferase

“Men at some time are masters of their fates:

The fault, dear Brutus, is not in our stars,

But in ourselves, that we are underlings.”

William Shakespeare, em “Julius Caesar”

“This at first glance seems clear. But as the eye dwells it grows obscure.

Indeed the longer the eye dwells the obscurer it grows.”

Samuel Beckett em “Company”

Introdução – Paracetamol, farmacologia e epidemiologia

Desde a sua introdução em 1955, o paracetamol [(denominação comum internacional; também conhecido por acetaminofeno, sendo o nome adotado pela IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) desde 1997 *N*-(4-hidroxifenil)etanamida] tornou-se um dos fármacos mais reconhecidos pela comunidade médica e público em geral, contribuindo para a sua divulgação tanto as suas particularidades farmacológicas como o seu baixo custo. É o analgésico/antipirético mais vendido em Portugal¹ e Espanha², existindo em diversas formulações, quer em associação ou isoladamente, sendo que mais de 30 não são sujeitas a receita médica em Portugal³.

Tem ações analgésicas e antipiréticas significativas, apesar de fraca ação anti-inflamatória a nível periférico, atuando de modo ainda não totalmente compreendido, mas para o qual contribui a inibição da ciclooxigenase tipo 2 (COX2), pelo que a definição de que é desprovido de ação anti-inflamatória cada vez mais perde relevo em face de novas evidências⁴. Para as suas ações parecem contudo estar envolvidos também outros mecanismos. Tem um perfil mais favorável que os AINE relativamente às ações antiplaquetária e sobre a mucosa gástrica, e pelas suas vicissitudes é extensamente utilizado. Contudo, ultrapassadas as doses definidas como terapêuticas, aumenta significativamente a probabilidade de efeitos hepáticos adversos, sobretudo caso consumo de 15g ou mais numa única

toma⁵. Alterações gástricas ou intestinais, renais, cardiovasculares e respiratórias não serão consideradas neste artigo.

É rápida e quase totalmente absorvido pelo trato gastrointestinal (60-98%), tendo distribuição relativamente uniforme nos diversos fluidos corporais (atravessando a barreira hemato-encefálica), atingindo o pico de concentração aproximadamente 30 minutos a 2 horas após administração oral, situando-se a sua concentração terapêutica (para efeitos analgésicos e antipiréticos) entre 10 e 20 microgramas/ml (mg/L; logo máximo de 132,4 $\mu\text{mol/L}$, pelo que concentrações acima destas são definidas como supra-terapêuticas), tendo uma semi-vida de 2 a 4 horas para todas as preparações disponíveis, podendo esta prolongar-se em caso de disfunção hepática. Esta semi-vida relativamente curta tem relevância extrema para o tema deste artigo. Relativamente à sua metabolização, esta ocorre essencialmente a nível hepático, na dependência sobretudo de reações de fase 2, apenas 5% sendo eliminado não transformado na urina⁶. Cerca de 90 % sofre reações de glicuronoconjugação (considerada de baixa afinidade mas alta capacidade) e sulfatação (considerada de alta afinidade mas baixa capacidade), apenas o restante sendo metabolizado pelas enzimas do citocromo p450 (CYP2E1; CYP1A2; CYP3A4; contudo pensa-se que outras isoformas possam estar envolvidas). Desta última via resulta um composto altamente reativo e eletrofílico, NAPQI (*N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina), o agente mais vezes relatado e associado à lesão hepática nas doses tóxicas (supraterapêuticas)⁷. Tal como para o seu mecanismo de ação, o mecanismo exato da sua toxicidade é ainda incompreendido na sua totalidade, e fatores como a lesão mitocondrial e a peroxidação lipídica podem estar implicados⁸. Fisiologicamente, o NAPQI é rapidamente conjugado com a glutatona (GSH) formando compostos não-tóxicos de cisteína, excretados na urina como tal ou após acetilação convertendo-se em compostos de mercaptato. Contudo, caso níveis muito elevados de NAPQI (ex. *overdose*) ou baixa GSH (em regra apenas relevante caso diminuição de 80% ou mais dos seus níveis fisiológicos), este forma adutos NAPQI-proteínas, através de ligações covalentes, processo irreversível que leva a necrose hepática de predomínio centrolobular (zona III). Esta localização é típica, devendo-se essencialmente ao facto de que as reações de fase II descritas acima ocorrem difusamente no fígado, contudo a ação do sistema microssómico hepático é mais intensa nesta região, que possui também níveis menores de GSH. Da interação NAPQI e GSH infere-se muita da estratégia terapêutica das intoxicações agudas

com paracetamol, atuando a *N*-acetilcisteína (o antídoto de eleição) sobretudo no sentido de permitir regenerar glutatona, para que esta se ligue ao NAPQI e impeça a cadeia de reações acima descrita. Postulou-se então que, independentemente da concentração de paracetamol ou da capacidade de glicuronoconjugação e sulfatação, fatores que influenciem enzimas do citocromo p450, ou as concentrações de GSH, possam afetar a toxicidade hepática do paracetamol (em doses terapêuticas), de modo não idiossincrático.

É atualmente nos Estados Unidos da América (EUA) e Reino Unido (RU) a principal causa de insuficiência hepática aguda^{9;10}, não existindo dados acerca da casuística portuguesa.

A toxicidade das doses elevadas de paracetamol (sobretudo a partir de 12 g/dia) é reconhecida há décadas, remontando a primeira descrição a 1966¹¹, sendo relativamente previsível e dose-dependente¹². A toxicidade das *overdoses* agudas (ingestão ao longo de menos de 4 horas) é em regra característica, por oposição à toxicidade crónica (descrita por vezes como sub-aguda, ou não aguda), ocorrendo ao longo de quatro fases⁵. Numa primeira fase a sintomatologia é inespecífica, associada a náuseas, vómitos e desconforto. A segunda fase, em regra entre as 24 a 46 horas desde a toma, caracteriza-se pelo aparecimento de evidência de hepatotoxicidade, em termos clínicos e laboratoriais. Na terceira etapa há agravamento da sintomatologia da fase 2, podendo desenvolverem-se todas as características de insuficiência hepática aguda, sendo que a quarta fase corresponde ao período de resolução do quadro. É paradigmático da intoxicação aguda por paracetamol que, caso atuação adequada, com estabilização do doente e administração de *N*-acetilcisteína (de acordo com o nomograma de Rumack-Matthew), na maioria dos casos, mesmo caso grandes alterações analíticas, há recuperação completa sem sequelas^{5;6}. A atuação precoce, dependente de suspeita clínica, assume um papel central, pois o principal preditor de prognóstico num doente com insuficiência hepática aguda é a sua etiologia, mas o tempo até à administração da *N*-acetilcisteína parece ser essencial nestas intoxicações^{13;14}.

Em contraste com a toxicidade das doses supra-terapêuticas, ou das terapêuticas na presença de fatores de risco, a possibilidade de efeitos deletérios significativos com doses terapêuticas, em adultos saudáveis sem outros fatores de risco estabelecidos, é um conceito relativamente recente e

intensamente debatido¹⁵⁻¹⁷. A associação do paracetamol a diferentes compostos opióides não parece potenciar a sua toxicidade¹⁵, pelo que as particularidades de cada associação não serão discriminadas. Neste contexto, a FDA (Food and Drug Administration) emitiu um conjunto de recomendações referentes à comercialização do paracetamol, apresentando-se a redução das doses deste composto nas associações como um alerta para a preocupação deste organismo^{10;18}.

Métodos

O presente trabalho consiste numa revisão (qualitativa, não sistemática) da literatura acerca da toxicidade hepática das doses até 4 g/dia de paracetamol, no adulto. Foi realizada pesquisa na Pubmed (URL disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>; último acesso a 09 de Março de 2012) utilizando combinações dos termos *acetaminophen*, *liver*, *hepatotoxicity*, *FDA*, *acetaminophen-opioid compounds*, *aminotransferases*. Incluíram-se artigos (em inglês ou português, incluindo revisões) cujo resumo se referia ao tema proposto (adultos e manifestações hepáticas de toxicidade). Estudos experimentais e animais foram considerados relevantes de acordo com o seu *abstract*, e foram também incluídos artigos citados considerados de relevo para a revisão. Artigos cujo texto integral não foi obtido foram excluídos, a não ser os 3 citados que foram considerados de grande relevância. Três livros de referência foram também incluídos.

Toxicidade das doses terapêuticas no adulto sem fatores de risco

Foi colocada a hipótese de que doses até 4 g/dia poderiam cursar com lesão ou mesmo hepatite fulminante. Estudos^{15-16;19} revelaram que o consumo de doses terapêuticas de paracetamol leva a aumento da alanina aminotransferase (ALT), contudo o significado desta elevação não é certo. Apesar da sua elevação [por vezes em mais de 1/3 dos doentes¹⁵], em nenhum estudo prospetivo esta foi acompanhada de sintomatologia diretamente atribuível ao uso do fármaco, ou a alterações significativas na bilirrubina total ou no INR (*international normalized ratio*). Este facto é significativo pois, de acordo com a lei de Hy: aspartato aminotransferase (AST) e/ou ALT mais de 3 vezes acima do limite superior do normal (LSN) ou fosfatase alcalina (FA) mais de 1.5 vezes acima do LSN, caso combinadas com elevação da bilirrubina total acima de 3 vezes o LSN, na ausência de outra explicação que não o uso de certo fármaco, associa-se a mais de 10% de mortalidade. Daí incorre que, se a sua ausência não é um indicador seguro de ausência de toxicidade, a sua presença automaticamente levaria a medidas drásticas no que refere à atitude em relação ao paracetamol. A ALT é o parâmetro mais relatado, pois é mais adstrita ao fígado, sendo um marcador mais específico de dano hepático que a AST²⁰. De realce, os níveis de ALT permanecem em subida mesmo quando os níveis de paracetamol já não são detetáveis¹⁵, sugerindo analogias com o mecanismo de toxicidade aguda nas doses excessivas. Esta característica, de transaminases elevadas mesmo na ausência de níveis detetáveis do fármaco, tem levado à procura de novos métodos de avaliação da presença de paracetamol em possíveis intoxicações (como a deteção de adutos), por forma a poder dar resposta, nomeadamente, aos casos de toxicidade crónica.

Uma revisão sistemática²¹ revela uma forte divergência de resultados entre estudos retrospectivos e prospetivos, e de facto nestes últimos não só as elevações são menores, como efeitos adversos como hepatite fulminante ou morte são virtualmente nulas. Tal pode dever-se a um viés nos relatos dos estudos retrospectivos (no que refere a dose, não sendo contudo um efeito tão forte na generalidade da população como nos doentes alcoólicos); a atribuição excessiva da causalidade ao fármaco^{17:21} [descrita por certos autores como efeito de “innocent bystander” (“coincidência inocente”)]; ou ao equívoco entre “dose terapêutica” e “dose com intuito terapêutico”^{10;21-22}, na medida em que em alguns

casos descritos como doses terapêuticas, as concentrações de paracetamol estavam acima do nível terapêutico. Importa clarificar o conceito de “desventura terapêutica” - intoxicações não intencionais devido a fatores não antecipados [conceito originalmente relacionado sobretudo com a toxicidade hepática do paracetamol, mesmo em doses baixas, em doentes alcoólicos²³], mas cujo conceito é atualmente mais vasto podendo relacionar-se também com a toma de doses por forma a obter efeito terapêutico, por norma em doentes com dor. A curta semi-vida do paracetamol, obrigando a tomas sucessivas para se manterem níveis adequados de analgesia em diversas patologias, parece ser crucial na gênese das doses com intuito terapêutico⁴.

Num caso clínico recente²⁴ foi abordada uma das vertentes da atribuição excessiva de causalidade ao paracetamol. Atualmente, em muitos dos serviços de urgência, quando se suspeita de intoxicação, é efetuado o doseamento de paracetamol⁵, atitude cujo racional dedutivo assenta na elevada taxa de intoxicações que lhe são atribuídas. Contudo o doseamento geralmente utilizado é um ensaio colorimétrico, baseado na deteção de indofenol (produto terminal da reação de hidrólise do paracetamol), que possui certas desvantagens, nomeadamente a taxa de falsos positivos caso em presença de elevações da bilirrubina (bilirrubina total acima de 170-400 μ mol/L). Este fator obriga a uma boa capacidade de excluir outras possíveis etiologias para o dano hepático, sobretudo no que refere aos dados a serem incluídos em estudos (nomeadamente retrospectivos), por forma a evitar sobrestimar o efeito deste fármaco.

É importante notar que não há uma correlação clara entre os níveis da ALT e o prognóstico dos doentes. De facto, atualmente a maior parte dos autores defende que apenas a biópsia hepática permite efetuar uma gradação adequada da doença hepática. Nos estudos prospetivos o valor mais elevado de ALT foi de 575 U/L (cerca de 14 vezes o limite superior do normal) sendo que em regra são valores acima das 1000 U/L que se associam a lesão hepatocelular extensa²⁰, elevações essas características das intoxicações agudas com altas doses de paracetamol. De igual modo, fatores que não a necrose hepática (típica da intoxicação aguda por paracetamol) podem associar-se a elevações da ALT, entre os quais uma dieta rica em hidratos de carbono, ou a raça hispânica¹⁵. É de notar que os níveis de transaminases apenas se começam a elevar, na generalidade, ao fim de cerca de 3 dias, o que leva a que certos estudos em que não havia evidência da sua elevação, ou em que as variações foram

semelhantes nos indivíduos tratados com paracetamol e nos controlos²⁵⁻²⁶, possam ter neste fator a explicação para estes resultados. Por outro lado, todos estes estudos apresentaram durações sensivelmente limitadas, pelo que, como os autores apontam, serão necessários estudos com um seguimento de maior duração, por forma a poder avaliar de que modo se comportam estas variações das transaminases, acreditando diversos autores que estas tenderiam a reduzir-se ao longo do tempo²⁷, contudo tal permanece por esclarecer com clareza. Está descrito para fármacos como as estatinas ou a tacrina¹² que aquando do início da terapêutica existe uma elevação transitória das transaminases, que resolve espontaneamente com o tempo, não se acompanhando de efeitos deletérios, sendo contudo o mecanismo desconhecido, pelo que este será um dos efeitos que terá de ser avaliado. O estudo de Watkins *et al* associou-se a elevações substancialmente maiores que os restantes (nomeadamente alguns com consumo de álcool), e uma das explicações assenta nas elevações de ALT poderem ser transitórias, ocorrendo por pulsos, pelo que a sua medição mais frequentemente neste estudo que em outros pode condicionar uma maior capacidade de detetar estas elevações. De igual modo, a variação dos parâmetros hepáticos em indivíduos que tomaram previamente paracetamol (e as doses que utilizaram), podem ser importantes (*vide infra*).

Toxicidade das doses terapêuticas no adulto com fatores de risco

A associação de hepatotoxicidade a doses terapêuticas de paracetamol tem sido traçada em diversos relatos²⁸⁻³¹. Ao longo das últimas décadas, diversos autores chamaram a atenção para a possibilidade de diferentes fatores, intrínsecos (nomeadamente polimorfismos das isoformas do citocromo p450) ou extrínsecos ao indivíduo (consumo de etanol, hepatite C, etc.) estarem associados a um aumento do risco de desenvolver toxicidade, quando em face de doses de paracetamol consideradas seguras. A descrição pormenorizada de todos estes fatores está fora do âmbito deste artigo, contudo alguns tomam especial relevância.

Um dos mais estudados e referenciados é o consumo de etanol. Tal deve-se em grande medida ao consumo de bebidas alcoólicas ter grande expressão a nível mundial, pelo que caso exista uma relação forte entre o etanol e a toxicidade do paracetamol, haverá grande impacto a nível da saúde pública. Diversos relatos procuram estabelecer uma relação entre o consumo alcoólico (sobretudo crónico) e o desenvolvimento de toxicidade, mesmo com doses terapêuticas de paracetamol²³. Estes baseiam-se essencialmente em estudos retrospectivos, sujeitos aos viéses descritos anteriormente. Analogamente, estes estudos parecem carecer de uma pesquisa de outras causas para as lesões hepáticas, assim como qual a verdadeira dosagem utilizada. Pese embora estas características, a verdade é que estes relatos levaram a uma grande desconfiança no uso de paracetamol nesta população, levando a que em 1998 a FDA obrigasse que cada medicamento com este princípio tivesse uma informação acerca deste potencial³². A relação entre estes dois compostos é complexa^{13;22;33}. O alcoolismo crónico tende a induzir o CYP2E1, sendo então um fator de risco, mas a ingestão aguda tende a competir para este substrato, podendo tecnicamente associar-se a um efeito protetor^{13;22}. Um estudo concluiu que, em humanos, o consumo agudo associa-se a redução do risco de efeitos adversos no alcoólico crónico, contudo este efeito não se verifica no não alcoólico¹³. Estudos prospetivos não demonstraram contudo efeitos deletérios, para além de elevação das transaminases, nos doentes que consumiam álcool²⁷. Tendo em conta a mecanística da hepatotoxicidade do paracetamol, o período de 1 a 2 dias de abstinência inicial num alcoólico crónico seria aquele que se associaria a maior risco^{22;34}. Três estudos prospetivos^{25-26;34} testaram esta hipótese. Em dois não havia diferença estatisticamente significativa

entre o grupo controlo e o medicado com paracetamol, contudo a curta duração destes estudos (2 dias num e 3 no outro) é uma falha metodológica importante. No estudo mais recente³⁴, a diferença era já significativa, tendo este maior duração. Contudo, três factos são incontornáveis: por um lado faltam estudos prospetivos de longa duração para estudar qual a verdadeira toxicidade do paracetamol nos indivíduos que consomem álcool, quer cronicamente (em excesso ou não) quer agudamente; nenhum dos doentes estudados apresentava disfunção hepática; a seleção dos doentes (não aceitando indivíduos com alterações demasiado evidentes das transaminases) é também uma possível fonte de falácia. Por contraponto a estes resultados, o consumo crónico de etanol parece associar-se a pior prognóstico em caso de *overdose*^{13;14}, sendo em alguns relatos fator de risco independente para a hepatotoxicidade do paracetamol¹³, apesar de noutros não ser o caso¹⁴. Apesar destes pressupostos, a literatura atual não permite ser perentório na associação de hepatotoxicidade no doente alcoólico, com uso de doses terapêuticas de paracetamol¹⁰. A opinião expressa numa recente revisão³⁵ de que se poderia utilizar metade da dose habitual (ou seja, até 2 g/dia), no alcoólico mas também no doente cirrótico, parece ser adequada, enquanto esta temática não for devidamente clarificada. A presença de controlos saudáveis nos estudos é também de insofismável importância, num deles houve elevação do INR num controlo, e caso no estudo constassem apenas indivíduos tratados com paracetamol esta ocorrência ter-lhe-ia sido muito provavelmente atribuída²⁶.

A desnutrição é também frequentemente implicada como fator de risco¹³⁻¹⁴. Este assenta no racional de que níveis baixos de GSH associar-se-iam a maiores níveis de NAPQI livre para reagir com macromoléculas hepáticas^{6;31}. Estudos prospetivos apontam para que este efeito é pouco importante, contudo, uma vez mais, a sua curta duração não permite retirar ilações²⁵⁻²⁶. Também a idade foi considerada como relevante a este respeito^{13;14} parecendo indivíduos mais velhos estarem em maior risco em caso de doses excessivas, contudo os dados não são claros no que toca às doses terapêuticas, para poderem ser feitas firmes recomendações.

No que toca à presença de lesão hepática prévia como fator de risco, os dados são ainda escassos, havendo muita controvérsia³⁵. Se por um lado o uso de paracetamol ocorre frequentemente no contexto de lesões hepáticas, a sua causalidade é difícil de atribuir, pois as respostas hepáticas à agressão são muito limitadas, havendo um *overlap* significativo neste contexto^{14;36}. O uso de

paracetamol por curtos períodos (5 dias) em doentes com hepatite C foi avaliado, não se associando a eventos adversos que não a elevação das transaminases³⁴. Mais estudos seriam necessários para estabelecer recomendações, pelo que cada doente deverá ser avaliado individualmente, até porque tendo em conta as limitações éticas será difícil realizar estudos nesta população, sobretudo com doentes descompensados³⁵.

Por fim, a associação do paracetamol a outros fármacos, nomeadamente anti-epiléticos, tem sido muito referida³¹. O advento de novas terapêuticas deve ter esta possível associação em mente, bem como os diferentes mecanismos envolvidos^{30;31;37}.

Modelos experimentais e animais

Por forma a poder explicar alguns dos eventos descritos, é necessária uma forte evidência da sua base a nível experimental e animal. Um relato importante descreve que o uso prévio de paracetamol, em doses não tóxicas, protege os ratinhos da toxicidade de doses tóxicas (que matavam controlos não previamente expostos a paracetamol)³⁸. Este estudo levanta dois paradigmas: por um lado o uso crónico deste fármaco pode afetar a forma como o indivíduo responde a novas doses; contudo esta defesa depende não só das CYP e da sua regulação negativa aquando da dose tóxica (o mecanismo mais intuitivo) mas também da alteração do padrão de deposição do NAPQI (passando a ser difuso, incluindo outras áreas que não apenas a centrolobular) e da proliferação celular hepatocitária (evidenciando que caso esta fosse inibida, usando no estudo colquicina, os resultados de sobrevivência eram inferiores). Este é um mecanismo explicativo possível para a sobrevivência de indivíduos após toma de doses excessivas de paracetamol durante períodos prolongados de tempo³⁸. Contudo, foi também relatado, desta vez em ratos, que o uso de doses não tóxicas de paracetamol leva a indução da CYP2E1 (sobretudo, mas também de outras isoformas), o que leva a um aumento da sua atividade sobre outros xenobióticos³⁹, mas podendo também associar-se a aumento de evidência de alteração dos parâmetros hepáticos com a administração de novas doses não tóxicas de paracetamol⁷. Este último dado é de grande relevância (indicando ser possível que doses de paracetamol demasiado pequenas para alterarem os parâmetros hepáticos, podem ainda assim aumentar a atividade metabólica e subsequente toxicidade de novas tomas⁷), pois, contrariamente à possibilidade levantada no estudo humano de Watkins *et al*¹⁵, existe a possibilidade de o uso continuado de doses não tóxicas de paracetamol levar a que o indivíduo se torne mais (e não menos) suscetível à toxicidade de novas doses não tóxicas. Kim *et al* descrevem, neste contexto, uma redução da reação de sulfatação (mantendo-se a de glicuronoconjugação), e um aumento da atividade das CYP, sendo a conjugação destes fatores que leva a que a eliminação total da droga se mantenha inalterada. Uma vez mais o paracetamol parece ser um caso paradoxal, tanto podendo levar à inibição da atividade das CYP, protegendo assim através de mecanismos fisiológicos o indivíduo da sua toxicidade, como induzir este

sistema, tornando-se um “cavalo de Tróia” aumentando a toxicidade de doses aparentemente inofensivas.

Outro dado relevante é o de que, apesar da CYP2E1 e em menor grau a CYP1A2 e CYP3A4 serem as principais metabolizadoras do paracetamol^{6;22}, a isoforma CYP2D6 pode ter um papel importante⁴⁰. Levanta-se a questão de que, sobretudo dada a grande variabilidade desta isoforma, os metabolizadores extensos e ultrarrápidos podem estar em maior risco de toxicidade, mesmo com doses consideradas terapêuticas. Tal pode levar a que, no futuro, estudos a este nível sejam incorporados na avaliação de risco do indivíduo.

Por fim, o papel da glicuroconjugação parece também essencial. É reconhecido que o gato doméstico (*Felis catus*) e outros felídeos possuem uma tolerância extraordinariamente baixa ao paracetamol, devido a falta (ou défice marcado de expressão) da UDP-glicuronosiltransferase (UGT), na sua isoforma UGT1A6⁴¹. Postulou-se então que a inibição das UGT no Homem poderia também levar a aumento da toxicidade, e que interações farmacológicas podem ocorrer a este nível³⁷. Demonstrou-se que diversas isoformas das UGT parecem ser relevantes, sendo que a UGT1A1 (cuja expressão está classicamente diminuída no síndrome de Gilbert) não parece ser tão relevante quanto outras, como a UGT1A6, 1A9 ou 2B15³⁷, pelo que ao antever possíveis interações é importante equacionar quais as afinidades dos diferentes compostos. De referir que a atuação de fenitoína e do fenobarbital, através deste mecanismo, necessita contudo de avaliação *in vivo*.

Conclusões: são as doses terapêuticas de paracetamol adequadas, em relação ao seu potencial hepatotóxico?

Em face dos dados apresentados nesta revisão, doses até 4 g/dia parecem ser seguras, pelo menos na maioria da população, apesar de estudos a longo prazo e avaliação da base fisiopatológica da subida da ALT serem ainda necessários. Sem a realização destes estudos prospetivos é impossível estabelecer ilações com segurança. Se por um lado os dados apresentados apontam para uma segurança destas doses (pelo menos na esmagadora maioria da população), é um facto que as elevações das transaminases, assim como o seu comportamento em face de tomas crónicas em diferentes contextos, carecem ainda de explicações fundamentadas em forte evidência. Tal tem ainda mais importância dada a extensa utilização deste fármaco, pelo que mesmo que apenas uma pequena parte da população esteja em risco, os resultados podem ser devastadores¹⁷. Diversos estudos defendem a necessidade de continuar na investigação de grupos de “alto risco”, ou seja, indivíduos mais suscetíveis aos efeitos nefastos do paracetamol^{13;16-17;21;25;29;31}. Igualmente, parece essencial a realização de estudos que consigam por fim desmistificar os diferentes conceitos que se foram criando em torno do paracetamol (sejam eles de tendências positivas ou negativas), por forma a evitar possíveis “desventuras terapêuticas”. Apenas assim será possível ter uma atitude responsável ao decidir se o paracetamol deve ser utilizado, e qual a dosagem a utilizar. O uso continuado de paracetamol deve ser avaliado também clinicamente, pois efeitos de doses supra-terapêuticas ou com intuito terapêutico podem ser altamente deletérios^{4;5;9;23;42}. É uma realidade que nos serviços de urgência as equipas devem estar treinadas para questionar acerca da possibilidade de intoxicação por paracetamol no doente que se apresenta com lesão hepática aguda.

Enquanto estes estudos não são realizados, é essencial educar os profissionais de saúde (assim como a população em geral) acerca da evidência atual em torno desta temática. Este ensino é crucial, nomeadamente no que toca a aconselhar adequadamente o doente cirrótico ou alcoólico crónico que necessita de analgesia eficaz. Este paradigma é importante, pois apesar das suas limitações, o paracetamol parece ser (sobretudo no que à dor musculoesquelética diz respeito), a alternativa menos tóxica nestes doentes, contudo acentua-se a noção de que o contexto clínico é essencial. Deve ser feita

uma leitura crítica da literatura, pois os mesmos dados podem ser interpretados de formas distintas, como nas interpretações do estudo de Watkins *et al*^{4;21}. A própria definição de insuficiência hepática aguda necessita de ser estandardizada, pois é definida como deterioração rápida da função renal resultando em coagulopatia e alteração do estado mental, com doença com menos de 26 semanas de duração²¹; como sinais e sintomas de encefalopatia no indivíduo com doença hepática aguda ou crónica²⁰; ou como icterícia com um nível de bilirrubinas totais superior a 3mg/dL e um aumento agudo da ALT de pelo menos cinco vezes o LSN e/ou um aumento da fosfatase alcalina de pelo menos duas vezes o LSN¹⁷. Uma definição mais consensual permitiria uma melhor comparação entre os diferentes estudos, contudo definir com acuidade a síndrome de insuficiência hepática aguda reveste-se de grandes dificuldades.

O facto de o paracetamol ser a principal causa de insuficiência hepática aguda nos Estados Unidos e Reino Unido^{9;10;14}, faz com que seu o estudo tenha grande atualidade e relevância. Parece haver uma discrepância significativa no que refere aos sujeitos em risco, evidenciado pela quase exclusividade de *overdoses* intencionais no Reino Unido, mas uma relativa paridade entre as sobre-dosagens intencionais e acidentais nos Estados Unidos^{9;10;14;42}. O tipo de intoxicação (intencional ou não) foi também descrito recentemente como um importante fator de prognóstico, havendo fortes dados a apoiar esta afirmação¹⁴. Diversos fatores podem estar envolvidos, como a acessibilidade ao fármaco, mas uma vez mais se reforça a necessidade da leitura crítica dos dados, pois estes estudos sofrem por vezes de viéses importantes^{36;42}. O facto de em Espanha os casos de insuficiência hepática aguda causada pelo paracetamol serem apenas marginais é relevante, pois sendo um país industrializado onde este fármaco é extensamente utilizado², é necessário estudar motivos para esta casuística. Contudo o facto de o estudo que reporta estes dados⁴³ referir-se a centros terciários pode afetar o número de casos encontrado (por defeitos de referenciação).

A realização de estudos prospetivos, em grande escala, com fármacos não sujeitos a receita médica é também fulcral, dada a frequência do seu uso, por forma a comparar e valorizar adequadamente a sua toxicidade. É necessário ter em mente que a terapêutica da dor será sempre um compromisso entre os seus riscos e benefícios, pelo que as alternativas ao paracetamol necessitam de ser submetidas ao mesmo escrutínio⁴⁴.

A constatação, em modelos animais, de que a toma ao longo do tempo pode associar-se a indução das CYP⁷ deve também ser avaliada, não só pela toxicidade do composto *per se*, mas também dada a possibilidade de potenciar outros xenobióticos, o que se reveste de profunda relevância numa sociedade cada vez mais polimedicada. Também, e entrando cada vez mais a Medicina numa era voltada para o estudo do indivíduo (nomeadamente no que à genómica e proteómica diz respeito) parece relevante reforçar o interesse no estudo dos diferentes polimorfismos ao nível do citocromo p450, e de que modo estes dados poderão afetar a prática clínica. Destaca-se que mesmo com as técnicas mais avançadas disponíveis na atualidade (como as ‘Omics), algumas questões cruciais, no que toca às possíveis vias de toxicidade do paracetamol, não apresentam respostas francas, havendo ainda uma escassez considerável no conhecimento das mesmas, e da sua relevância⁴⁵.

Contudo, atendendo aos biliões de unidades de produtos contendo paracetamol vendidas todos os anos, o número de efeitos agudos adversos parece ser muito inferior (sobretudo nos casos em que se afigura provável uso terapêutico, ou mesmo dose excessiva não intencional) ao que se consideraria como necessário para estabelecer uma relação causal significativa, no momento de publicação deste artigo. Paralelamente, o consumo deste fármaco tem aumentado significativamente, algo que não deve ser descurado aquando da análise de dados. Não pode ser negligenciado que certos países industrializados parecem apresentar menor morbidade/mortalidade⁴³, o que poderá ocorrer em locais em que a população está mais ciente dos possíveis riscos do composto⁴²; neste âmbito surge o apelo de um registo nacional acerca destes eventos. Um dos dados importantes para esta casuística parece ser a disponibilidade do fármaco, pois em Espanha as doses disponíveis para venda ao público são muito reduzidas quando comparadas com as grandes quantidades de paracetamol que podem ser obtidas nos Estados Unidos⁴². Também a divergência de prognóstico nos doentes com intoxicações não acidentais, e a sua frequente associação à toma de combinações não sujeitas a prescrição merece uma maior preocupação.

Atendendo ao aumento do recurso a analgésicos², aos efeitos laterais de outras classes (AINE, opióides), e à taxa de complicações decorrente do uso terapêutico do paracetamol (à luz dos estudos mais recentes), é defensável a crença de que a restrição total poderia aumentar o consumo de outras classes, com aumento de eventos adversos^{10;44}. É notório que o número de ocorrências adversas não é

negligenciável, contudo, será necessário atualizar o estado prescricional de outros analgésicos, por forma a que uma eventual mudança de estado prescricional do paracetamol não se revele uma porta aberta para o excesso de outros fármacos, tão ou mais perigosos.

Em suma, as doses de até 4 g/dia de paracetamol parecem ser seguras na esmagadora maioria da população, contudo será necessário alguma parcimónia na sua utilização, em virtude do seu potencial tóxico, e à escassez de dados acerca das vias envolvidas neste potencial. Uma caracterização mais exata dos mecanismo de ação do paracetamol, e suas interações (sobretudo nos possíveis casos de alto risco), é fulcral para que possa haver segurança, no que toca à *leges artis*, aquando da sua prescrição, tanto para o médico como para o doente, binómio fundamental e intemporal da prática clínica.

Referências

- 1) Borja-Santos R, Campos A. Portugal vende paracetamol em doses consideradas perigosas. Público [online] 2009 Junho. Disponível em URL: <http://www.publico.pt/Sociedade/portugal-vende-paracetamol-em-doses-consideradas-perigosas-1386127?p=1>
- 2) Abeica LC, Garcia del Pozo J, de Abajo FJ. Utilización de analgésicos no opióides en Espanã 1992-2006. AGEMED [online] 2009. Disponível em URL: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/analgesicos_no_opio.pdf
- 3) Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP/Ministério da Saúde (Portugal). Prontuário terapêutico –10. Lisboa: Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP/Ministério da Saúde;2011.
- 4) Brune K, Hinz B, Otterness I. Aspirin and acetaminophen: should they be available over the counter? Curr Rheumatol Rep 2009;11:36-40.
- 5) Rowden AK, Norvell J, Elridge DL, Kirk MA. Updates on acetaminophen toxicity. Med Clin N Am 2005; 89:1145-1159. [Review]
- 6) Bizovi EK. Acetaminophen. In: Hoffman SR, Nelson LS, Howland ML, Lewin NA, Flomenbaum NE, Goldfrank LR, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th edition. New York:McGraw-Hill Professional;2007. p. 291-300.
- 7) Kim SJ, Lee MY, Kwon do Y, Kim SY, Kim YC. Alteration in metabolism and toxicity of acetaminophen upon repeated administration in rats. J Pharmacol Sci 2009;111:175-181.

- 8) Knight TR, Fariss MW, Farhood A, Jaeschke H. Role of lipid peroxidation as a mechanism of liver injury after acetaminophen overdose in mice. *Toxicol Sci* 2003;76:229-36.
- 9) Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, Reisch JS, Schiødt FV, Ostapowicz G, Shakil AO, Lee WM, Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42:1364-72.
- 10) Graham GG, Day RO, Graudins A, Mohamudally A. FDA proposals to limit the hepatotoxicity of paracetamol (acetaminophen): are they reasonable? *Inflammopharmacology* 2010;18:47-55.
- 11) Davidson DG, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J* 1966;2:497-9.
- 12) Dienstag JL. Toxic and drug-induced hepatitis. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th edition. New York:McGraw-Hill Professional;2011. p. 2558-2566.
- 13) Schmidt LE, Dalhoff K, Poulsen HE. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002;35:876-82.
- 14) Craig DG, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:285-94.
- 15) Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, Harris SC. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily. *JAMA* 2006;296:87-96.

- 16) Heard K, Green JL, Dart RC. Serum alanine aminotransferase elevation during 10 days of acetaminophen administration in non-drinkers. *Pharmacotherapy* 2010;30:818-822.
- 17) Sabaté M, Ibañez L, Pérez E, Vidal X, Buti M, Xiol X, Mas A, Guarner C, Forné M, Solà R, Castellote J, Rigau J, Laporte J. Paracetamol in therapeutic dosages and acute liver injury: causality assessment in a prospective case series. *BMC Gastroenterol* 2011;11:80.
- 18) Food and Drug Administration. FDA limits acetaminophen in prescription combination products; requires liver toxicity warnings. U.S. Department of Health and Human Services [online] 2011 Janeiro. Disponível em URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm239894.htm>
- 19) Heard K. Asymptomatic alanine aminotransferase elevations with therapeutic doses of acetaminophen. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49:90-3. [Abstract]
- 20) Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of liver function. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th edition. New York:McGraw-Hill Professional;2011. p. 2527-2531.
- 21) Dart RC, Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy* 2007;27:1219-1230. [Review]
- 22) Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:291-301. [Review]
- 23) Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995;22:767-73. [Abstract]

- 24) Dale C, Denesyk KL, Chandok N. Elevated acetaminophen level: could it be a red herring? *Ann Hepatol* 2011;10:239-40.
- 25) Kuffner EK, Green JL, Bogdan GM, Knox PC, Palmer RB, Heard K, Slattery JT, Dart RC. The effect of acetaminophen (four grams a day for three consecutive days) on hepatic tests in alcoholic patients – a multicenter randomized study. *BMC Med* 2007;5:13.
- 26) Kuffner EK, Dart RC, Bogdan GM, Hill RE, Casper E, Darton L. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients. *Arch Intern Med* 2001;161:2247-52.
- 27) Heard K, Green JL, Bailey JE, Bogdan GM, Dart RC. A randomized trial to determine the change in alanine aminotransferase during 10 days of paracetamol (acetaminophen) administration in subjects who consume moderate amounts of alcohol. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:283-90.
- 28) Fabris P, Dalla Palma M, de Lalla F. Idiosyncratic acute hepatitis caused by paracetamol in two patients with melanoma treated with high-dose interferon-alpha. *Ann Intern Med* 2001;134:345.
- 29) Moling O, Cairon E, Rimenti G, Rizza F, Pristerá R, Mian P. Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen. *Clin Ther* 2006;28:755-60.
- 30) Kurtovic J, Riordan SM. Paracetamol-induced hepatotoxicity at recommended dosage. *J Intern Med* 2003;253:240-3.
- 31) Jickling G, Heino A, Ahmed SN. Acetaminophen toxicity with concomitant use of carbamazepine. *Epileptic Disord* 2009;11:329-32.

- 32) Food and Drug Administration. FDA announces new alcohol warnings for pain relievers and fever reducers. U.S. Department of Health and Human Services [online] 1998 Outubro. Disponível em URL: <http://scienceblog.com/community/older/archives/M/2/fda1165.htm>
- 33) Kuffner EK, Dart RC. Acetaminophen use in patients who drink alcohol: current study evidence. *Am J Manag Care* 2001;7 (Suppl 19):592-6.
- 34) Dart RC, Green JL, Kuffner EK, Heard K, Sproule B, Brands B. The effects of paracetamol (acetaminophen) on hepatic tests in patients who chronically abuse alcohol – a randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:478-86.
- 35) Chandok N, Watt KDS. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc* 2010;85:451-8.
- 36) O'Grady JG. Broadening the view of acetaminophen hepatotoxicity. *Hepatology* 2005;42:1252-4.
- 37) Kostrubsky SE, Sinclair JF, Strom SC, Wood S, Urda E, Stolz DB, Wen YH, Kulkarni S, Mutlib A. Phenobarbital and phenytoin increased acetaminophen hepatotoxicity due to inhibition of UDP-Glucuronosyltransferases in cultured human hepatocytes. *Toxicol Sci* 2005;87:146-55.
- 38) Shayiq RM, Roberts DW, Rothstein K, Snawder JE, Benson W, Ma X, Black M. Repeat exposure to incremental doses of acetaminophen provides protection against acetaminophen-induced lethality in mice: an explanation for high acetaminophen dosage in humans without hepatic injury. *Hepatology* 1999;29:451-63.
- 39) Kim SN, Seo JY, Jung DW, Lee MY, Jung YS, Kim YC. Induction of hepatic CYP2E1 by a subtoxic dose of acetaminophen in rats: increase in dichloromethane metabolism and carboxyhemoglobin elevation. *Drug Metab Dispos* 2007;35:1754-8.

- 40) Dong H, Haining RL, Thummel KE, Rettie AE, Nelson SD. Involvement of human cytochrome P450 2D6 in the bioactivation of acetaminophen. *Drug Metab Dispos* 2000;28:1397-400.
- 41) Court MH, Greenblatt DJ. Molecular genetic basis for deficient acetaminophen glucuronidation by cats: UGT1A6 is a pseudogene, and evidence for reduced diversity of expressed hepatic UGT1A isoforms. *Pharmacogenetics* 2000;10:355-69. [Abstract]
- 42) Lee WM. Acetaminophen toxicity: changing perceptions on a social/medical issue. *Hepatology* 2007;46:966-70.
- 43) Escorsell A, Mas A, de la Mata M; Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl* 2007;13:1389-95.
- 44) Markman JD. Bundle up: it's painful out there – the case for opioid-acetaminophen combinations. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:292-4.
- 45) Jetten MJ, Gaj S, Ruiz-Aracama A, de Kok TM, van Delft JH, Lommen A, van Someren EP, Jennen DG, Claessen SM, Peijnenburg AA, Stierum RH, Kleinjans JC. 'Omics analysis of low dose acetaminophen intake demonstrates novel response pathways in humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012;259:320-8. [Epub]