

Situações que favorecem ou reduzem a hepatotoxicidade pelo acetaminofen (uso de álcool, faixa etária e uso de outras medicações)

ELSON VIDAL MARTINS JUNIOR¹

Paracetamol é considerado um componente hepatotóxico dose-dependente e pode promover lesão hepatocelular através de três mecanismos, ocorrendo de maneira independente ou em associação. A forma mais comum de hepatotoxicidade é a *overdose* (ingestão de doses superiores a 10 g em adultos até 150mg/Kg em crianças); *situação de excessiva ativação do sistema citocromo P450 (CYP)*, resultante da ingestão de determinados medicamentos, ervas e o álcool, incrementam a formação de radicais livres de oxigênio responsáveis pela injúria hepatocelular; *depleção dos níveis de glutathione do hepatócito* por ingestão alcoólica, overdose, desnutrição (responsável pela inativação da N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), metabólito causador do dano hepatocelular). Tais situações isoladas ou em conjunto sobrepujam o processo de detoxificação hepática.

Doses terapêuticas de paracetamol resultam em pequenas quantidades de NAPQI, que são metabolizadas pelo glutathione. Doses excessivas de paracetamol saturam as vias habituais de metabolização (sulfatação e glicuronização) desviando o processo metabólico para o CYP. O paracetamol processado no CYP 2E1 (estimulado pelo álcool) incrementa a produção de NAPQI. Depleção dos níveis hepatocelulares de glutathione em 70-80% favorecem o acúmulo de NAPQI, promovendo a geração de compostos (aductos) que levam a um processo irreversível de lesão hepatocelular (disfunção mitocondrial, depleção de ATP, alteração da homeostase do cálcio, lesão do DNA).

FATORES QUE INFLUENCIAM A HEPATOTOXICIDADE PELO PARACETAMOL

- **Idade:** crianças com idade < 5 anos são menos susceptíveis à hepatotoxicidade pelo paracetamol em decorrência de menor produção de NAPQI (maior metabolização por sulfatação e glicuronização). Em adultos ocorre um aumento da metabolização por CYP e hepatotoxicidade ocorre em doses proporcionalmente menores.
- **Genética:** polimorfismos ocorrem nas isoenzimas do CYP contribuindo para redução do metabolismo, ausência de metabolismo ou metabolização excessiva de determinado composto.
- **Álcool:** intoxicação alcoólica aguda em paciente não etilista crônico, não predispõe a hepatotoxicidade pelo paracetamol,

ocorrendo competição do álcool com o paracetamol para a metabolização e menor produção de NAPQI, com provável efeito protetor. Ingestão alcoólica crônica incrementa a atividade do CYP2E1 e depleta os níveis de glutathione. Nesta circunstância hepatotoxicidade pelo paracetamol pode ocorrer em menores doses. Em grupo de pacientes etilistas crônicos 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. Recente estudo demonstrou que 10% dos pacientes com insuficiência hepática aguda grave (IHAG) decorrente de hepatotoxicidade pelo paracetamol em etilistas crônicos ocorreram em doses inferiores a 4g/dia (Larson *et al.*, Hepatology, 2005). Pacientes etilistas crônicos frequentemente apresentam desnutrição que favorece a redução dos níveis de glutathione. Por outro lado, pode haver redução da atividade do CYP 2E1 após período de abstinência. Inexistem estudos prospectivos acerca da hepatotoxicidade do paracetamol em etilistas. Dose segura: até 2g/dia.

- **Medicamentos:** fármacos que estimulam a atividade do CYP podem incrementar os níveis de NAPQI favorecendo a hepatotoxicidade pelo paracetamol. Isoniazida e halotano aumentam a atividade do CYP2E1. Fenitoína, fenobarbital e carbamazepina incrementam a atividade do CYP3A4. Fenitoína, fenobarbital, zidovudina e sulfa-trimetoprim reduzem a glicuronização do paracetamol. Paracetamol associado ao aumento do RNI em pacientes utilizando warfarin. Recentemente, a análise de 6.386 casos de hepatotoxicidade por paracetamol registrados na FDA permitiu que se avaliasse, de forma retrospectiva, o efeito do uso crônico de várias classes de medicamentos sobre a gravidade da lesão hepática. As drogas identificadas como potencialmente protetoras foram os inibidores da enzima conversora do angiotensinogênio (IECA) e os antagonistas do receptor da angiotensina para os adultos jovens, os fibratos e os anti-inflamatórios não-esteroides para o sexo feminino e, para ambos os sexos, as estatinas. Além do consumo de álcool em ambos os sexos, o uso de simpaticomiméticos foi associado à maior letalidade por paracetamol. Pacientes devem ser interrogados sobre o uso de medicamentos antes da administração de paracetamol. Dose segura: até 2g/dia.

- **Estado nutricional:** jejum promove depleção de glutathione e induz o CYP2E1, aumentando a toxicidade do paracetamol, particularmente em pacientes etilistas crônicos. Jejum promove

1. Professor de Gastroenterologia da Universidade Metropolitana de Santos. Mestre em Gastroenterologia pela Universidade Federal de São Paulo. Titulo de Especialista em Hepatologia pela Sociedade Brasileira de Hepatologia

redução dos níveis de glicogênio no hepatócito, reduzindo a glicuronização do paracetamol. Potencial hepatotoxicidade em situações de jejum prolongado, desnutrição, anorexia e AIDS avançada. Dose segura: até 2g/dia.

● **Tabagismo:** tabaco contém produtos indutores do CYP1A2 e aumenta o metabolismo oxidativo. Tabagismo é considerado fator de risco independentemente de mortalidade associada à overdose por paracetamol.

● **Hepatopatas:** administração de dose de até 4g/dia em pacientes hepatopatas não evidenciou toxicidade em relação ao grupo controle em estudo de Gelette *et al.*, 2007. Paracetamol é analgésico usado rotineiramente nos pacientes com hepatites B ou C sob tratamento com interferon. Estudo em pacientes com hepatite pelo vírus C (HVC), controlado contra-placebo, randomizado e duplo-cego, demonstrou que a administração de acetaminofen na dose de 3g/dia por 7 dias não afetou os níveis séricos de ALT, concluindo pela sua segurança. Por outro lado, análise retrospectiva de 42.781 hospitalizações por overdose de paracetamol, registradas no período de 1998-2005, demonstrou que a taxa de lesão hepática aguda (LHA) foi de 7,2%, sendo que o risco desta foi maior entre pacientes com HVC, mesmo ajustado para fatores de confusão e excluídos casos de cirrose: LHA ocorreu em 16,7% e 7,1% dos pacientes HVC positivos e negativos, respectivamente. Hepatopatia alcoólica, hepatopatia não-alcoólica e desnutrição também conferiram risco aumentado, de 5, 8 e 4 vezes, respectivamente. Também, a HVC esteve associada com maior risco de progressão para insuficiência hepática grave, bem como maior mortalidade em relação aos pacientes HVC negativos (2,1% x 0,9%, P=0,01). Dose segura: até 2g/dia.

Concluindo, sugerimos a reprodução da recomendação do Comitê de Políticas Públicas da AASLD ao FDA para que seja explicitado no rótulo de produtos que contenham acetaminofen:

Este produto pode causar doença hepática grave ou mesmo fatal. A chance é maior se você:

- **Usar este medicamento na dose máxima recomendada (4 gramas/dia) por 5 ou mais dias consecutivos.**
- **Usar este medicamento simultaneamente com outros medicamentos contendo acetaminofen.**
- **Usar este medicamento simultaneamente com determinados medicamentos (isoniazida, fenobarbital, varfarina).**
- **Usar este medicamento na dose máxima recomendada (4 gramas/dia) quando a ingestão alimentar está prejudicada ou restrita.**
- **Usar este medicamento em dose superior a 2 gramas/dia se ingerir bebida alcoólica.**
- **Tiver hepatopatia importante.**

REFERÊNCIAS

1. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and hepatotoxicity. *Pediatrics* 55:871-6, 1975.
2. Moling O, Cairon E, Rimenti G et al. Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen. *Clin Ther* 28:755-60, 2006.
3. Presscot LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol* 49: 291-301, 2000.
4. Van der Marel CD, Anderson BJ, Van Lingen RA et al. Paracetamol and metabolic pharmacokinetics in infants. *Eur J Clin Pharmacol Ther* 59: 243-51, 2003.
5. Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther* 12:133-41, 2005.
6. Schiodt FV, Lee WM, Bondesen S et al., Influence of acute and chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 16:707-15, 2002.
7. Zimmermann HJ, Maddrey WC. Acetaminophen hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 22:767-773, 1995.
8. Larson AM, Polson J, Fontana RJ et al., Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 42:1364-1372, 2005.
9. Lucas D, Menez C, Girre C et al., Decrease in cytochrome P450 2E1 as assessed by the rate of chlorzoxazone hydroxylation in alcoholics during withdrawal phase. *Alcohol Clin Exp Res* 19:362-366, 1995.
10. Suzuki A, Yuen N, Walsh J, Papay J, Hunt CM, Diehl AM. Comedications modulating liver injury and repair influence clinical outcome of acetaminophen-associated liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*,7:882-888, 2009.
11. Schmidt LE, Dalhoff K. The impact of current tobacco use on the outcome of paracetamol poisoning. *Aliment Pharmacol Ther* 18:979-85, 2003.
12. Bromer MQ, Black M. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 7:351-67, 2003.
13. Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 11:525-48, 2007.
14. Chun LJ, Tong MJ, Busuttill RW et al. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 43: 342-9, 2009.
15. Mahe I, Bertrand N, Drouet L et al., Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Haematologica* 96:1621-1627, 2006.
16. Gelette CK, Temple AR, Zimmermann BA, Slatery JT. Acetaminophen biotransformation at single and repeat maximum doses is similar between adults with and without chronic liver disease. *Hepatology*; 46(4 suppl):810A,2007.
17. Dargère S, Collet T, Crampon D, et al. Lack of toxicity of acetaminophen in patients with chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*,118:A947,2000.
18. Nguyen GC, Sam J, Thuluvath PJ. Hepatitis C is a predictor of acute liver injury among hospitalizations for acetaminophen overdose in the United States: a nationwide analysis. *Hepatology* ,48:1336-1341,2008.
19. Lee. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration 21 CFR Parts 201 and 343 [Docket No. 1977N-0094L] RIN 0910-AF36 Internal Analgesic, Antipyretic, and Anti-rheumatic Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Proposed Amendment of the Tentative Final Monograph; Required Warnings and Other Labeling. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/oc/ohrms/frbydocket.cfm>.