



DANOS HEPÁTICOS DEVIDO AO USO INDISCRIMINADO DO APAP: UMA REVISÃO DA LITERATURA

¹ Antônio Vinicius Vieira Araújo; ² Victoria Vieira de Carvalho; ³ Beatriz de Carvalho Oliveira, ⁴ Isaac Alef Barbosa Gomes, ⁵ Francisco Eduardo Canuto Martins, ⁶ Gabriela Pacheco, ⁷ Ana Patrícia de Oliveira

^{1, 3, 4, 5} Graduando em Biomedicina pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba -UFDPAr; ² Graduanda em Odontologia pela Universidade Estadual do Piauí – UESPI; ⁶ Pós-Graduanda em Farmacologia pela Universidade Federal do Piauí – UFPI; ⁷ Pós-Graduanda em Biotecnologia pela Universidade Federal do Piauí – UFPI.

Área temática: Biomedicina e Inovações em Pesquisas

Modalidade: Comunicação Oral

E-mail dos autores: vinivaraujo17@gmail.com ¹; vickidecarvalho@gmail.com ²; biacarvalho182@gmail.com ³; isaacalefbgg@gmail.com ⁴; eduardocanutomartins@ufpi.edu.br ⁵; gabrielapachec@gmail.com ⁶; apatriciabiomed@gmail.com ⁷.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O paracetamol é um medicamento amplamente utilizado, e altas doses podem levar à falência hepática aguda, doenças cardiovasculares, gastrointestinais e neurológicas. faz parte do grupo de fármacos por ser um AINE, inibidor da ciclo-oxidase. **OBJETIVO:** Analisar a hipótese de que o jejum está envolvido na proteção hepática na lesão induzida por paracetamol por meio da via da autofagia **MÉTODOS:** Foi realizado uma revisão da literatura em fontes de dados nacionais e internacionais sobre a Lesão hepática induzida pelo uso excessivo do paracetamol. A pesquisa foi realizada nas bases de dados: Web of Science, Scopus e Pubmed. Com os seguintes descritores: "Acetaminophen" OR "Paracetamol" AND "liver injury" OR "Liver damage" OR "Hepatotoxicity". **RESULTADOS:** Os resultados são de forma esperada, relatado se a autofagia está relacionada com o processo regenerativo do tecido hepático. **CONCLUSÃO:** A autofagia degrada os componentes celulares danificados da própria célula e atua como uma via de "reciclagem", onde representa um mecanismo de sobrevivência para manter o metabolismo celular. Através dos seus mecanismos moleculares, esta última tem um papel fundamental no sistema imunitário, no combate aos elementos patogênicos.

Palavras-chave: (Paracetamol), (Hepatotoxicidade), (Autofagia).





1. INTRODUÇÃO

Acetaminofeno, também conhecido como paracetamol (N-acetil p-aminofenol; APAP) é um analgésico e antipirético amplamente utilizado. Em muitos países, o APAP é um fármaco com venda liberada sem receitas médicas. A dosagem oral recomendada para indivíduos adultos está entre 325 a 650 mg a cada 4 a 6 h, com uma dose diária máxima recomendada de 4 g (SHAN et al., 2018).

O APAP tem a particularidade de inibir a síntese de substâncias endógenas denominadas ciclooxigenases (COX-1 e COX-2), enzimas que podem induzir a atividade de prostaglandinas causadoras de sintomas inflamatórios. Além disso, com o paracetamol, essas enzimas são altamente expressas no sistema nervoso central, resultando em efeitos centrais mais fortes em comparação com os efeitos periféricos. Isto dá o efeito antipirético e analgésico da droga. (TORRES, et al., 2019).

O metabolismo do paracetamol ocorre por meio de reações de fase I e II, seguindo três mecanismos: conjugação, sulfatação e oxidação. Na via oxidativa, o fármaco é degradado pelas enzimas do citocromo P450 para gerar o metabólito eletrolítico altamente tóxico n-acetil-p-benzoquinonaamina (NAPQI), que se liga à glutatona hepática (GSH) em doses terapêuticas. Isso produz compostos inativos que são excretados na urina (MEZAROBBA et al., 2018).

Na caracterização laboratorial de lesão hepática podemos considerar elevações nos níveis séricos das transaminases (AST e ALT) e fosfatase alcalina (OLIVEIRA, A., ET AL. 2005). Histologicamente são observadas desde necrose focal, esteato-hepatite, hepatite crônica e aguda, citopatias mitocôndrias, fibrose, colestase, alterações vasculares e neoplasias (MATOS, L.C., MARTINS, B. 2005). Os organismos se subsistem e se preservam naturalmente combatendo patógenos e enfermidades através de sistemas que funcionam em equilíbrio homeostático. Assim, o corpo possui mecanismos para se proteger de células danosas, seja se desfazendo delas, seja impedindo que as mesmas se propaguem (OLIVEIRA, A., ET AL. 2005).

A autofagia atua diretamente na atuação de estresses ocasionados ao corpo celular, (Mancias & Kimmelman, 2016; Conway et al, 2020), onde as células atuam na degradação e renovação dos componentes intracelulares endógenos e exógenos, afim de manter o equilíbrio celular homeostático.





As vias de autofagia adquirem relevância fisiológica mesmo em condições basais e não estressantes. Com isso, a autofagia relaciona-se diretamente a regulação de programas de desenvolvimento (Mizushima & Levine, 2010; Allen & Baehrecke, 2020), na manutenção do potencial de autorrenovação das células-tronco e na diferenciação celular e plasticidade (Boya et al, 2018; Clarke & Simon, 2019).

Com essa perspectiva, sabe-se que o jejum tem um potencial de aumentar a neurogênese, a plasticidade sináptica e a resposta dos neurónios ao stress, tendo assim um papel otimizador na função cerebral do ser humano e podendo ainda e ajudar a combater e prevenir algumas doenças degenerativas pela ativação da via autofágica (VAN PRAAG et al., 2014).

2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica de fontes de dados nacionais e internacionais sobre o tema "lesão hepática pelo uso indiscriminado de paracetamol". Os estudos foram realizados nas bases de dados Web of Science, Scopus e Pubmed. Os descritores usados em ambos os bancos de dados foram: "Acetaminophen" OR "Paracetamol" AND "liver injury" OR "Liver damage" OR "Hepatotoxicity". Um total de 193 periódicos foram encontrados na base de dados, incluindo 1 no Web of Science, 105 no Scopus e 87 no PubMed. Os artigos são datados de 1975 a 2023. Os critérios de seleção foram a relevância do resumo para o propósito desta pesquisa, publicações entre os anos de 2013 à 2023. Já os critérios de exclusão são artigos com data anterior a 2013 e artigos que não estejam em inglês, espanhol ou português.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a bibliografia trabalhada, o resultado esperado é que a autofagia esteja ligada ao processo de regeneração do tecido hepático induzido por doses altamente tóxicas de paracetamol. De acordo com os critérios de inclusão, foram datados 69 artigos, dos quais 24 foram publicados no Pubmed, 34 no Scopus e 1 no Web of Science.

A maioria dos artigos são sobre efeitos tóxicos e danos hepáticos causados por doses tóxicas de paracetamol. Esse dano é causado pelo processo oxidativo do paracetamol no tecido, levando à





lesão/destruição das células do fígado. De uma perspectiva, espera-se que o jejum e a autofagia ativem esse processo protetor do tecido hepático e reduzam os danos causados pelo para-acetil-aminofenol.

A tabela 1. Mostra os artigos complementares incluídos com maior ênfase nesta revisão do estudo.

Autores	Título	Ano
Huamán, Oscar; et al.	Efeito de folhas aquosas e hidroetanólicas de <i>Bixa orellana</i> (achiote) sobre indicadores não enzimáticos de hepatotoxicidade de paracetamol em ratos	2013
Adelusi, O.B, et al.	O papel do ferro na peroxidação lipídica e nitração de proteínas durante a lesão hepática induzida por paracetamol em camundongos	2022
Cai, X., et al.	A patogênese molecular da lesão hepática induzida por paracetamol e suas opções de tratamento	2022
Wandji, L.C.N., et al.	Lesão hepática aguda com doses terapêuticas em pacientes com ingestão excessiva de álcool: Novos dados	2022
Souza, V.D., et al.	Efeito do estado nutricional no perfil farmacocinético do paracetamol	2022
Ei, P., et al.	Carta ao Editor: Repensando as medidas de saúde pública para reduzir a lesão hepática da ingestão terapêutica de paracetamol	2022
Sohail, N., et al.	<i>Ulva fasciata</i> , uma alga verde, atenua as disfunções renais e hepáticas em ratos induzidas pelo paracetamol	2022
Longo, B., et al..	Analgesicos anti-inflamatórios e antipiréticos e drogas usadas na gota	2022
[Nenhum nome de autor disponível]	Paracetamol: cuidado com a lesão hepática em caso de uso de álcool ou jejum	2022
Zhang, C., et al.	A deficiência de CD36 melhora a lesão hepática aguda induzida por drogas em camundongos	2021
Zillen, D., et al.	Impacto da desnutrição na farmacocinética do paracetamol e suscetibilidade à hepatotoxicidade do paracetamol	2021
Lee, W.M., et al.	Álcool, jejum e dosagem terapêutica de paracetamol: uma tempestade perfeita	2021
Louveta, A., et al.	Lesão hepática aguda com doses terapêuticas de paracetamol: um estudo prospectivo	2021
Tsuji, Y., et al.	Hepatotoxicidade de ratos induzida por paracetamol com base na polarização m1/m2-macrófagos, em possível relação com padrões moleculares associados a danos e autofagia	2020
Reza, M.S., et al.	Potencial antidiabético e hepatoprotetor de extrato de planta inteira e compostos isolados de <i>Aeginetia indica</i>	2020



Liao, Y., et al.	O oroxilósídeo melhora a hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol inibindo a apoptose e necroptose relacionadas ao JNK	2020
Yang, L., et al.	Estudo retrospectivo de 213 casos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica da China	2020
Fromenty, B.	Inibição da oxidação de ácidos graxos mitocondriais na esteatose hepática induzida por drogas	2019
Wen, Y., et al.	Modulação metabólica da hepatotoxicidade induzida por paracetamol por osteopontina	2019
Achterbergh, R., et al.	Efeitos do estado nutricional na dosagem e exposição ao paracetamol	2019
Li, W., et al.	TLR4 promove a inflamação do fígado, ativando a via JNK	2019
Jacob, A.A., et al.	Interações farmacocinéticas de vitamina C, ômega-3 e paracetamol usando amostras de saliva como determinantes	2019
Sol, Y., Li, T.Y., et al.	A deficiência específica do fígado de unc-51, como quinase 1 e 2, protege os camundongos da lesão hepática induzida pelo paracetamol	2018
Albichr, I.S., et al.	Doses terapêuticas de paracetamol: Qual população em risco de hepatotoxicidade?	2018
Tsuchiya, Y., et al.	Efeitos da restrição alimentar na expressão de genes relacionados à toxicidade hepática induzida por paracetamol em ratos	2018
Niwa-Kawakita, M., et al.	PML é um sensor ROS que ativa o p53 sobre o estresse oxidativo	2017
Yoshioka, H., et al.	Extratos de Sasa veitchii suprimem hepatotoxicidade induzida por paracetamol em camundongos	2017
Tamai, S., et al.	Um modelo de macaco de hepatotoxicidade induzida por paracetamol; semelhança fenotípica com o humano	2017
El-Lakkany, et al.	Biodisponibilidade de paracetamol com/sem cafeína em pacientes egípcios com vírus da hepatite C	2016
Weersink, R.A., et al.	Uso de paracetamol em pacientes com cirrose hepática e o risco de hepatotoxicidade	2016
Kanno, S.-I., et al.	Deteção de preditores de RNAm de hepatotoxicidade induzida por paracetamol em sangue de camundongo usando PCR quantitativa em tempo real	2016

4. CONCLUSÃO

O paracetamol é considerado uma droga segura e eficaz para o tratamento da dor leve a moderada e é considerado seguro em doses terapêuticas. Como o paracetamol é um medicamento de





venda livre e muito barato, a ingestão indiscriminada de paracetamol que causa hepatotoxicidade é comum.

As referências examinadas mostram que a autofagia degrada as próprias células degradando os componentes celulares danificados, servindo como uma via de 'reciclagem' e fornecendo um mecanismo de sobrevivência para manter o metabolismo celular. Este último, devido ao seu mecanismo molecular, desempenha um papel fundamental no sistema imunológico e no combate a patógenos. Como resultado final, pretendemos analisar se a autofagia é um alvo com potencial terapêutico múltiplo que desempenha um papel predominantemente hepatoprotetor contra essas doses tóxicas de paracetamol.

REFERÊNCIAS

ALLEN, E.; BAEHRECKE, E. H. Autophagy in animal development. v. 27, n. 3, p. 903–918, 27 jan. 2020.

GALLUZZI, L.; GREEN, D. R. Autophagy-Independent Functions of the Autophagy Machinery. v. 177, n. 7, p. 1682–1699, 13 jun. 2019.

MANCIAS, J. D.; KIMMELMAN, A. C. Mechanisms of Selective Autophagy in Normal Physiology and Cancer. v. 428, n. 9, p. 1659–1680, 8 maio 2016.

MEZAROBBA, Gabriela et al. TOXICIDADE DO PARACETAMOL.: O ÁLCOOL COMO UM FATOR DE RISCO, [s. l.], 2018.

MIZUSHIMA, N.; LEVINE, B. Autophagy in mammalian development and differentiation. v. 12, n. 9, p. 823–830, 1 set. 2010.

OLIVEIRA, A., et al. (2005). Hepatite aguda medicamentosa tratada com corticosteroides caso clínico. Medicina interna, vol. 12, n. 1, p. 27-31

SHAN, Shulin; SHEN, Zhenyu ; SONG, Fuyong. Autophagy and acetaminophen-induced hepatotoxicity. v. 92, n. 7, p. 2153–2161, 2018. Disponível em: <<https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez17.periodicos.capes.gov.br/29876591/>>.

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

VAN PRAAG H, fleshner m, schwartz mw, mattson mp. Exercise, energy intake, glucose homeostasis, and the brain. J neurosci. 2014;34(46):15139–49.

