

Paracetamol em cuidados paliativos

Introdução

O paracetamol (N-acetil-p-aminofenol), acetaminofeno na nomenclatura americana, é um fármaco antigo, descoberto no século XIX por acaso [1]. Arnodl Chan e Paul Hepp, jovens médicos da universidade de Estrasburgo administraram por engano acetanilida em vez de naftaleno para erradicar parasitas, tendo verificado que tinha pouco efeito sobre os parasitas, mas diminuía significativamente a temperatura elevada [1]. A acetilnilida foi introduzida em 1886 na prática médica com o nome de antifebrina, mas cedo se percebeu que, embora fosse um fármaco muito barato, era muito tóxico sobretudo porque causava metemoglobinemia. Isto provocou uma procura por derivados menos tóxicos da acetanilida. Dois dos derivados considerados mais satisfatórios foram a fenacetina e o paracetamol. No entanto, tirou-se uma conclusão errada considerando o paracetamol como tendo uma toxicidade semelhante à acetilnilida. Por isso a fenacetina foi introduzida primeiro na prática médica em 1887 [1]. A fenacetina foi extensamente usada até ser associada a nefropatia dos analgésicos com o uso prolongado. Só em 1948 Bernard Brodie e Julius Axelrod demonstram que o paracetamol era o metabolito da acetilidina mais importante e responsável pela sua acção analgésica e antipirética.

O paracetamol foi introduzido no mercado em 1955 como analgésico e antipirético na forma de elixir para a pediatria e um ano mais tarde em comprimidos de 500 mg. Actualmente, existem cerca de 100 preparações no mercado com paracetamol isoladamente ou em combinação com outras substâncias activas [1].

Foi repetidamente descrito que a pós a ingestão de paracetamol pode sentir-se sonolência ligeira, euforia e sensação de tranquilidade. Se for tomado por muito tempo pode causar habituação, podendo mesmo causar sintomas de privação como inquietação e excitação por 3 a 4 dias após a suspensão do tratamento [2].

Mecanismo de acção

Até agora o seu mecanismo de acção tem permanecido incerto, apesar de ser um fármaco em uso há muitos anos. Tem acção analgésica e antipirética semelhante aos anti-inflamatórios não esteróides (AINE), mas não tem actividade anti-inflamatória, embora isto tenha sido questionado por alguns investigadores [2]. Nas doses recomendadas não tem toxicidade gastrointestinal como os AINE, mas suprime a produção de prostaglandinas como os AINE [1]. O paracetamol actua a todos os níveis da condução do estímulo doloroso desde os receptores até ao córtex cerebral. O seu mecanismo de acção analgésica é complexo, estando em consideração várias possibilidades afectando processos antinociceptivos periféricos e centrais.

O paracetamol inibe a síntese das prostaglandinas a partir do ácido araquidónico, com acções semelhantes aos inibidores selectivos da COX-2 [3]. A selectividade do paracetamol para a inibição da síntese das prostaglandinas manifesta-se quando há níveis baixos de ácido araquidónico e peroxidase, mas tem pouca actividade quando os níveis destes estão altos. Daqui resulta que o paracetamol tem pouco efeito quando há inflamação intensa, mas tem um efeito maior com níveis de inflamação mais baixos [3]. A inibição da COX-2 a nível central, onde a COX-2 está presente constitutivamente, ao contrário de noutros tecidos onde é induzida em resposta a *stress* fisiológico, seria um mecanismo da analgesia, embora não haja nenhuma prova definitiva [2]. O efeito antinociceptivo do paracetamol envolve a activação das projecções descendentes serotoninérgicas espinais e pode também envolver as conexões opióides do SNC, que são impedidas pelos antagonistas dos receptores K, e ainda os receptores canabinóides CB₁ [2].

Farmacologia

Por via oral, os seus efeitos clínicos aparecem ao fim de 30 minutos e atinge o pico cerca dos 45 a 60 minutos [2]. Em formas enriquecidas com bicarbonato de sódio, que acelera o

esvaziamento gástrico a sua acção aparece aos 15 minutos. Nas formas líquidas o pico atinge-se cerca dos 30 minutos. A sua duração de acção é de cerca de 4 horas. Os alimentos reduzem a concentração máxima do paracetamol em 49% e a absorção torna-se mais lenta, pelo que para o alívio mais rápido da dor o paracetamol não deve ser tomado com comida ou após uma refeição, especialmente se rica em hidratos de carbono [2]. O paracetamol é sujeito a metabolismo de primeira passagem, tendo uma biodisponibilidade de 60 a 89%.

Por via rectal, a sua absorção é errática e imprevisível com uma biodisponibilidade de 24 a 98% e o pico de concentração plasmática vai de 107 a 288 minutos [2]. Pode também ser usado por via IV a nível hospitalar; por esta via e em doses altas inibe a agregação plaquetária, o que é muito importante em doentes com alterações da hemóstase.

Um estudo recentemente publicado mostrou que a administração subcutânea de paracetamol é segura e eficaz no controlo da dor e da temperatura [4]. As ampolas de paracetamol, que contêm 1 g em 100 mL de solução, foram administradas à velocidade de 5mL/minuto (administração da dose total em 20 minutos) até três vezes por dia. Os doentes a quem o paracetamol foi administrado por dor tiveram uma diminuição média da dor de 5,35 pontos numa escala numérica aos 60 minutos e de 6,23 aos 180 minutos. Nos que fizeram paracetamol para redução da temperatura, esta foi em média de 0,79°C aos 60 minutos e de 1,35° C aos 180. O efeito indesejável mais frequente foi edema local ligeiro, que na maioria dos doentes se tornou mínimo ou desapareceu aos 180 minutos.

Após a ingestão do paracetamol, cerca de 90% é metabolizado no fígado principalmente por glucuronidação (50-60%) e por sulfatação (25-35%) para metabolitos farmacologicamente inactivos que são eliminados na urina [1]. Cerca de 5% é eliminado inalterado. Subsequentemente, 5% do paracetamol é sujeito a N-hidroxilação no fígado pelas enzimas do citocromo P450, sobretudo a CYP2E1, formando um metabolito tóxico N-acetil-p-benzoquinona

imina (NAPQI) que é muito rapidamente inactivada pela glutathione e excretada na urina como ácido mercaptúrico.

A hemodiálise, mas não a diálise peritoneal, remove uma quantidade significativa de paracetamol e dos seus conjugados do plasma [2].

Efeitos indesejáveis

Nas doses apropriadas, máximo de 4 g/24 horas, geralmente não ocorrem efeitos indesejáveis, para além de possíveis reacções alérgicas cutâneas. No entanto, com doses mais altas ou com o tratamento prolongado podem ocorrer esses efeitos sobretudo a nível hepático.

Acima dos 4 g/24 horas o paracetamol torna-se perigoso porque ocorre depleção da glutathione, pelo que o NAPQI não é inactivado e estabelece ligações covalentes com macromoléculas dos hepatócitos levando a um empobrecimento das enzimas hepáticas e a dano estrutural e metabólico do fígado, com necrose hepática letal potencial. Nos estádios tardios da intoxicação pode aparecer necrose tubular renal e coma hipoglicémico.

A exposição crónica ao álcool resulta no aumento da actividade da CYP450 e na redução do conteúdo hepático de glutathione, aumentando assim a susceptibilidade à toxicidade do paracetamol [5]. O jejum e a má-nutrição levam a alterações do metabolismo do paracetamol diminuindo também o metabolismo via glucuronidação e sulfatação, aumentando o metabolismo via CYP450 e diminuindo os níveis hepáticos de glutathione. A ingestão deficiente de nutrientes e a má-nutrição estão muitas vezes associados ao consumo desregrado de álcool e pode ser um factor mais importante do que o consumo de álcool, porque provoca maiores alterações no metabolismo do paracetamol [5]. As mulheres também parecem ter um risco maior de toxicidade pelo paracetamol porque têm uma taxa menor de glucuronidação do que os homens [5].

Os estudos não mostram uma clara associação da toxicidade do paracetamol com a doença hepática, nem com a ingestão de álcool, mas é mais claramente associada ao jejum. No entanto,

nas situações de insuficiência hepática grave, ingestão pesada crónica de álcool e, sobretudo, de anorexia com ingestão reduzida de alimentos não deve ser excedida a dose de 4 g por dia ou deve mesmo ser reduzida no uso prolongado para 2 a 3 g por dia, mas no uso durante um curto número de dias não é necessário reduzir a dose. Deve ter-se particular atenção aos indivíduos malnutridos, que comem muito pouco e nos com baixo peso [6].

Em várias situações em que a função hepática está enfraquecida como no emagrecimento, na malnutrição, na hepatite C, e HIV e no abuso de álcool ou na combinação de paracetamol com fármacos que induzem o citocromo P450, como a rifampicina, os barbitúricos e a carbamazepina, pode ocorrer dano hepático mesmo com doses terapêuticas de paracetamol [1].

Com o uso prolongado aumenta o risco de enfarte do miocárdio e de hipertensão provavelmente pela sua acção inibidora da COX-2 [1].

Um dos riscos de provocar toxicidade com o paracetamol é a sua presença em combinação com outros fármacos em várias formas comerciais, que pode passar despercebido ao prescriptor e assim exceder as doses recomendadas.

Uso terapêutico

O paracetamol tem um efeito de tecto na dose oral de 1000 mg, O seu efeito analgésico/antipirético dura 3 a 4 horas.

A OMS coloca o paracetamol como analgésico não opióide que pode ser usado nos 3 degraus da escada analgésica, isoladamente e em combinação com opióides para a dor ligeira a moderada e com opióides para dor moderada a intensa. Porém, uma revisão sistemática e meta-análise recente não encontrou dados que permitam recomendar o paracetamol no tratamento da dor em cuidados paliativos [7]. Além da dor oncológica e do âmbito dos cuidados paliativos, o paracetamol usa-se como analgésico em muitas outras situações associadas a dor e em todas as idades. Sobretudo nas dores ligeiras sem um componente inflamatório e em doentes em risco

de toxicidade gástrica é preferível aos AINE, assim como nos doentes que tomam anticoagulantes ou nos que têm alterações da coagulação [2]. No entanto, o paracetamol também potencia os efeitos anticoagulantes da varfarina com aumento do risco de hemorragia, pelo que não é totalmente seguro nestas situações, devendo limitar-se o uso do paracetamol nos doentes a tomar anticoagulantes orais [2]. É também preferível aos AINE nos doentes idosos.

Pontos-chave

O paracetamol é um fármaco eficaz no tratamento de vários tipos de dor ligeira e como antipirético.

É seguro quando usado nas doses recomendadas.

Pode ser administrado por via oral, rectal, EV e SC.

Está particularmente indicado nos doentes com dor ligeira de causa não inflamatória, sobretudo em risco de toxicidade gastrointestinal, e em doentes a tomar varfarina, embora nestes não seja totalmente seguro.

Referências

1. Józwiak-Bębenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*,2014;71:11-23.
2. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Reviews* 2006;12: 250–275.
3. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacol* 2013;21:201–232.
4. Khoury JE, Hlais S, Helou M, Mouhaweij MC, Barmo S, Fadel P, Tohme A. Evaluation of efficacy and safety of subcutaneous acetaminophen in geriatrics and palliative care (APAPSUBQ). *BMC Palliative Care* 2022;21:42.

5. Riordan SM, Williams R. Alcohol exposure and paracetamol-induced hepatotoxicity. *Addict Biol* 2002; 7:191- 206.
6. Hayward L, Powell EE, Irvine KM, Martin JH. Can paracetamol (acetaminophen) be administered to patients with liver impairment? *Br J Clin Pharmacol* 2015;81:210–222.
7. Schüchen RH, Mücke M, Marinova M, Kravchenko D, Häuser W, Radbruch L, Conrad R. Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:1235–1254.