

Pedro Luís Pereira de Castro

---

**Farmacocinética do paracetamol**

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde

---

Porto, 2014



Pedro Luís Pereira de Castro

---

**Farmacocinética do paracetamol**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

---

Porto, 2014

Pedro Luís Pereira de Castro

---

**Farmacocinética do paracetamol**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos  
requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

---

(Pedro Luís Pereira de Castro)

## Sumário

O paracetamol é um dos analgésicos e antipiréticos mais utilizados em crianças e adultos por possuir uma janela terapêutica larga com poucos efeitos adversos. No entanto, por ser um medicamento não sujeito a receita médica, é por vezes utilizado em sobredosagem, podendo provocar hepatotoxicidade decorrente do esgotamento dos níveis de glutatona hepática e do excesso de produção de *N*-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI), um metabolito alquilado, que se liga aos grupos sulfidrilo das proteínas hepáticas originando necrose dos hepatócitos.

Com vista a descrever o comportamento deste fármaco num organismo e determinar a influência de fatores como o síndrome de Gilbert, o jejum, o alcoolismo e a administração de doses supraterapêuticas na sua ação terapêutica e possível toxicidade têm sido sugeridos diversos modelos farmacocinéticos compartimentais e fisiológicos. Nesta dissertação é apresentada uma revisão bibliográfica, organizada cronologicamente, dos modelos que, em virtude da informação cinética e dinâmica que fornecem, são considerados mais relevantes.

Um dos modelos mais completos e importantes foi o proposto em 2013 por Pery e colaboradores. Trata-se de um modelo de base fisiológica que permitiu estudar a distribuição e caracterizar a hepatotoxicidade de uma dose supraterapêutica de paracetamol. Dada a sua relevância e atualidade, este modelo foi analisado em maior detalhe tendo sido simulado em Microsoft Excel®. Os resultados obtidos mostram que após administração de uma dose supraterapêutica de paracetamol pode ocorrer saturação das reações de fase II no fígado (sulfatação e de glucuronidação), verificando-se a presença de elevadas concentrações de paracetamol inalterado no organismo, podendo-se associar a este factor, a formação de quantidades elevadas de NAPQI. Pery et al., a partir dos resultados obtidos numa simulação idêntica, juntamente com extrapolações realizadas com softwares especializados, previram que a dose para qual seria de esperar efeitos significativos na viabilidade celular no Homem, seria de 155 mg/kg.

**Palavras-chave:** paracetamol, farmacocinética, modelos compartimentais, modelos de base fisiológica, hepatotoxicidade, Microsoft Excel®.

## Summary

Paracetamol is one of the most widely used analgesics and antipyretics in children and adults by having a wide therapeutic window with few adverse effects. However because it is an over-the-counter (OTC) drug, is sometimes used in overdose and may cause hepatotoxicity resulting from the depletion of hepatic glutathione levels and excessive production of N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI), an alkylated metabolite which binds to sulfhydryl groups of hepatic proteins leading to necrosis of the hepatocytes.

Many compartmental and physiologically based pharmacokinetic models have been suggested to describe the pharmacokinetics of paracetamol and to determine how factors such as the Gilbert syndrome, fasting, alcoholism and supratherapeutic dosages influence the therapeutic action and toxicity of the molecule. This thesis presents a literature review of how the pharmacokinetics of paracetamol has been studied. References were selected and organized chronologically and according to the dynamic or kinetic information they provide, in order to expose the different pharmacokinetic models that have been proposed, clarify their application and limitations.

One of the most complete and important models was the one proposed by Pery et al. in 2013. It is a physiologically based model which enabled to study the distribution and characterize the hepatotoxicity of a supratherapeutic dosage of paracetamol. Given its relevance and topicality, this model was analyzed in further detail being simulated in Microsoft Excel<sup>®</sup>. The results obtained indicate that, when a supratherapeutic paracetamol is administered, there can be a saturation of phase II reactions in liver (sulfonation and glucuronidation) and high concentrations of unchanged paracetamol in several organs that may be associated with the formation of high concentrations of NAPQI. From the results of a similar simulation, together with extrapolations performed with specialized softwares, Pery et al. predicted that the dosage which could lead to significant effects on cell viability in humans would be 155 mg/kg.

**Keywords:** paracetamol, pharmacokinetics, compartmental models, physiologically based models, hepatotoxicity, Microsoft Excel<sup>®</sup>.

## **Agradecimentos**

Queria agradecer ao Professor Doutor Sérgio Barreira com quem tive o orgulho de colaborar e que me disponibilizou todo o seu apoio na concretização deste projeto.

Aos meus amigos e colegas de curso que me acompanharam durante esta caminhada de 5 anos.

À minha família pelo seu apoio incondicional durante o meu percurso académico através de conselhos e palavras de incentivo, amizade e de confiança, assim como pela sua paciência, principalmente naqueles momentos de desmotivação e maior dificuldade em ultrapassar as exigências próprias de um Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Um muito obrigado a todos...

## Índice

<b>Introdução</b> .....	1
<b>I. O paracetamol como princípio ativo</b> .....	3
I.1. Indicações terapêuticas e propriedades farmacológicas .....	3
I.2. Doses terapêuticas administradas .....	4
I.3. Características físico-químicas .....	5
I.4. História do paracetamol.....	6
I.5. Mecanismo de ação .....	8
I.6. As etapas de transformação do paracetamol no organismo.....	11
I.6.1. Absorção .....	12
I.6.2. Distribuição.....	13
I.6.3. Biotransformação (Metabolismo) .....	14
I.6.4. Excreção.....	17
I.7. Toxicidade .....	18
I.8. Precauções e advertências especiais .....	20
I.9. Contraindicações/Efeitos adversos .....	20
I.10. Fatores que influenciam a farmacocinética do paracetamol.....	21
I.11. Interações medicamentosas .....	22
<b>II. Farmacocinética do paracetamol</b> .....	23
II.1. Modelos compartimentais e fisiológicos da farmacocinética .....	24
II.2. Perspetiva histórica do estudo da farmacocinética do paracetamol .....	29
<b>III. Simulação da farmacocinética do paracetamol segundo o modelo de base fisiológica proposto por Pery et al. (2013) usando o Microsoft Excel®.</b> .....	51
III.1. Dados da simulação .....	51
III.2. Resultados .....	59
III.3. Discussão dos resultados da simulação .....	62
<b>IV. Conclusão</b> .....	65
<b>V. Bibliografia</b> .....	67
<b>VI. Anexos</b> .....	76
VI.1 Equações diferenciais e fórmulas de recorrência correspondentes.....	76
VI.2 – Simulação em Excel .....	82



**Índice de Figuras**

<b>Figura 1</b> - Fórmula de estrutura do paracetamol ( <i>N</i> -(4-hidroxifenil)etanamida).....	1
<b>Figura 2</b> - Gráfico ilustrativo da eficácia analgésica (dose-resposta) para a administração oral de analgésicos.....	4
<b>Figura 3</b> - Relação do efeito dose – resposta do paracetamol após a administração de várias doses em crianças.....	4
<b>Figura 4</b> - Representação da síntese do paracetamol por acetilação do p-aminofenol com anidrido acético.....	6
<b>Figura 5</b> - Estruturas químicas e vias envolvidas na descoberta do paracetamol.....	8
<b>Figura 6</b> - Representação esquemática do mecanismo de ação do paracetamol	11
<b>Figura 7</b> - Modelo da rede metabólica celular e toxicidade do paracetamol....	15
<b>Figura 8</b> - Metabolismo de toxicidade do paracetamol.....	16
<b>Figura 9</b> - Nomograma de Rumack-Matthew.....	19
<b>Figura 10</b> - Etapas da obtenção do efeito terapêutico.....	23
<b>Figura 11</b> - Exemplo de um modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK).....	27
<b>Figura 12</b> - Modelo bicompartimental usado na descrição da farmacocinética do paracetamol.....	29
<b>Figura 13</b> - Representação dos modelos farmacocinéticos compartimentais obtidos por Douglas e colaboradores para indivíduos normais e indivíduos com síndrome de Gilbert.....	30
<b>Figura 14</b> - Modelo farmacocinético do paracetamol em ratos de acordo com Watari e colaboradores.....	31
<b>Figura 15</b> - Modelo fisiológico (PBPK) proposto por Cassidy e Houston que considera o trato gastrointestinal, o fígado e os pulmões como os três principais órgãos responsáveis pelo metabolismo do paracetamol.....	34
<b>Figura 16</b> - Modelo tricompartmental da ação do paracetamol no SNC.....	35
<b>Figura 17</b> - Modelo compartimental usado por Van der Marel e colaboradores.	36
<b>Figura 18</b> - Modelo de 4 compartimentos usado na avaliação do esvaziamento	

	gástrico.....	38
<b>Figura 19</b> -	Modelo compartimental representativo do trânsito intestinal.....	39
<b>Figura 20</b> -	Representação gráfica do modelo PBPK utilizado para descrever a distribuição intracerebral do paracetamol no rato.....	40
<b>Figura 21</b> -	Modelo compartimental representativo do metabolismo do paracetamol.....	42
<b>Figura 22</b> -	Modelo PBPK representativo da distribuição do paracetamol no organismo.....	43
<b>Figura 23</b> -	Modelo PBPK proposto por Pery e colaboradores.....	44
<b>Figura 24</b> -	Representação esquemática da estrutura do modelo PBPK usado por Navid e colaboradores.....	46
<b>Figura 25</b> -	Modelo PBPK representativo da distribuição do paracetamol, ácido oftálmico e 5-oxoprolina nos diferentes compartimentos do organismo.....	48
<b>Figura 26</b> -	Modelo compartimental que apresenta 5 compartimentos para representar a distribuição no plasma e 4 compartimentos para a urina.....	49
<b>Figura 27</b> -	Variação temporal das quantidades de paracetamol inalterado, sulfatado e conjugado com o glucuronido no sangue obtidos por Pery et al. (mg/l em função do tempo em minutos).....	59
<b>Figura 28</b> -	Variação temporal da quantidade de paracetamol inalterado nos diferentes órgãos do modelo PBPK da Figura 23.....	60
<b>Figura 29</b> -	Variação temporal da quantidade de paracetamol-glucuronido nos diferentes órgãos do modelo PBPK da Figura 23.....	61
<b>Figura 30</b> -	Variação temporal da quantidade de paracetamol-Sulfato nos diferentes órgãos do modelo PBPK da Figura 23.....	62
<b>Figura 31</b> -	Aspetto da folha de Excel com os resultados da simulação.....	82
<b>Figura 32</b> -	Aspetto da folha de Excel com os resultados da simulação.....	83
<b>Figura 33</b> -	Aspetto da folha de Excel após a execução da simulação.....	84

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Nomes relativos às siglas utilizadas na Figura 7 .....	15
<b>Tabela 2</b> - Metabolização do paracetamol no Homem .....	16
<b>Tabela 3</b> - Correspondência entre os números e os respetivos compartimentos representados na Figura 14. ....	32
<b>Tabela 4</b> - Efeitos de diferentes fatores dietéticos e do estilo de vida no metabolismo do paracetamol e na formação de NAPQI.....	46
<b>Tabela 5</b> - Correspondência entre as siglas representadas no modelo da Figura 26 e as respectivas designações. ....	50
<b>Tabela 6</b> - Parâmetros fisiológicos para a modelação da farmacocinética do paracetamol em ratos Sprague-Dawley de 0,35 kg.....	53 e 54
<b>Tabela 7</b> - Equações diferenciais, tal como forma introduzidas no Excel, correspondentes ao modelo PBPK proposto por Pery e colaboradores (Pery et al. 2013). ....	76
<b>Tabela 8</b> - Fórmulas da recorrência obtidas após aplicação do método de Euler tal como foram introduzidas no Excel.....	79

## Lista de Abreviaturas

**5-HT** – recetor serotoninérgico

**AAS** – ácido acetilsalicílico

**APAP** – paracetamol

**AINEs** – anti-inflamatórios não esteróides

**AM404** – *N*-araquidonoilfenolamina

**AUC** – área sob a curva

**Ca<sup>2+</sup>** – iões cálcio

**CB1** – recetor canabinóide 1

**COX** – cicloxigenase

**CYP** – superfamília do citocromo P450

**DNA** – ácido desoxirribonucleico

**FAAH** – amida hidrólase de ácidos gordos

**GSH** – glutationa

**HPLC** – cromatografia líquida de alta eficiência

**i.a** – administração intra-arterial

**i.v** – administração intravenosa

**kel** – constante de eliminação

**KM** – constante de Michaelis-Menten

**LC50** – dose letal média que causa a morte a 50% da população

**LCR** – líquido cefalorraquidiano

**mM** – milimolar

**NAC** – *N*-acetil-cisteína

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

**NMDA** – *N*-metil-*D*-aspartato

**PBPK** – modelo fisiológico

**PGE2** – prostaglandinas E2

**SNC** – sistema nervoso central

**t<sub>1/2</sub>** – tempo de semivida

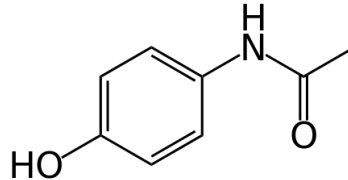
**TFG** – taxa de filtração glomerular

**UGT** – UDP-glucuronosiltransferase

**UI** – unidades internacionais

## Introdução

O paracetamol (acetaminofeno) (Figura 1) é um fármaco que possui propriedades analgésicas (alivia a dor) e propriedades antipiréticas eliminando ou prevenindo a febre em adultos e crianças, diminuindo a temperatura corporal quando esta for superior a 37°C (Espinosa Bosch et al., 2006).



**Figura 1** – Formula estrutural do paracetamol (*N*-(4-hidroxifenil)etanamida).

É um dos fármacos mais vendidos em todo o mundo, estando disponível no mercado na forma de genérico e sob vários nomes comerciais entre os quais o Ben-u-ron, Panadol, Tylenol, Supofen, Pantadolor, o Panasorbe e o Efferalgan (Infarmed, 2014). O paracetamol é considerado um fármaco seguro quando é administrado nas dosagens recomendadas geralmente de 500 mg a 1 g em comprimidos, em cada quatro a seis horas, numa dose diária máxima de 4 g por dia. A dose de 1 g deste fármaco corresponde ao efeito máximo em adultos, de modo que doses superiores não se traduzem em aumentos da sua atividade analgésica, aumentando sim a sua toxicidade (Bertolini et al. 2006).

A elevada biodisponibilidade do paracetamol e a sua utilização frequente, sem que seja necessária receita médica para a sua aquisição, leva a que seja um fármaco administrado em sobredosagem numa tentativa de tratar a dor e a febre, podendo provocar insuficiência hepática aguda, que pode ser fatal (Pettie e Dow, 2013). Daí que seja também um fármaco muito utilizado na indução do suicídio.

Existem diversos fatores que influenciam a sua ação hepatotóxica como a idade, o esvaziamento gástrico, o consumo de álcool, o síndrome de Gilbert, o uso concomitante de outros medicamentos, o jejum, entre outros, sendo, por isso, essencial avaliar a eficácia analgésica e antipirética do paracetamol para populações específicas de pacientes através do estudo da sua farmacocinética (Prins et al., 2008).

A farmacocinética consiste no estudo, em função do tempo, dos processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção (ADME) que um fármaco sofre, a partir do momento que é administrado até chegar ao seu local de ação (Rang et al., 2008). Os modelos farmacocinéticos são usualmente utilizados no desenvolvimento de medicamentos e na toxicologia para prever a cinética e o metabolismo de substâncias no organismo (Barreira, 2014). A escolha do modelo farmacocinético requer considerações especiais e deve ter em conta as características físico-químicas dos fármacos, assim como o seu comportamento no sistema biológico (Silva, 2010).

Para a modelação da farmacocinética do paracetamol já foram apresentados vários modelos quer compartimentais, quer fisiológicos. Todavia este é um problema que continua a ser tema de intensa investigação dado que ainda não foi possível chegar ao modelo que descreve todas as particularidades da farmacocinética desta molécula.

Esta dissertação tem como objectivo apresentar o estado da arte relativamente à farmacocinética do paracetamol. Para tal efetuou-se uma revisão bibliográfica dos estudos que se encontram publicados na literatura especializada sobre o assunto. As referências foram seleccionadas e analisadas tendo em conta a informação cinética e dinâmica que fornecem, de modo a expor os modelos farmacocinéticos mais relevantes que têm sido propostos, bem como elucidar a sua aplicação e limitações. Irá também apresentar-se uma simulação de um modelo farmacocinético de base fisiológica usando o programa Microsoft Excel<sup>®</sup> com vista a prever a distribuição temporal de uma dose supratrapêutica de paracetamol.

## **I. O paracetamol como princípio ativo**

### **I.1. Indicações terapêuticas e propriedades farmacológicas**

O paracetamol é um analgésico e antipirético eficaz na febre e no desconforto associado a infecções virais e bacterianas, cefaleias e em situações de dor músculo-esquelética (Clayton e Stoke, 2002). De acordo com o Índice Nacional Terapêutico, é um fármaco indicado para o tratamento sintomático de gripes, constipações ou outras hipertermias infecciosas, cefaleias ligeiras a moderadas, odontalgias, otalgias, dores menstruais (dismenorreia primária), dores pós-traumáticas, reações hiperérgicas da vacinação, dores musculares e articulares (ligeiras a moderadas), e como analgésico antes e após as intervenções cirúrgicas.

As atividades analgésica e antipirética do paracetamol são similares às da acetanilida e fenacetina, da qual é metabolito. No entanto o primeiro produz pequenas quantidades ou nenhuma meta-hemoglobinemia. Por ser menos tóxico que a fenacetina, o paracetamol acabou por a substituir em diversas formulações farmacêuticas (Korolkovas e Burckhalter, 1988).

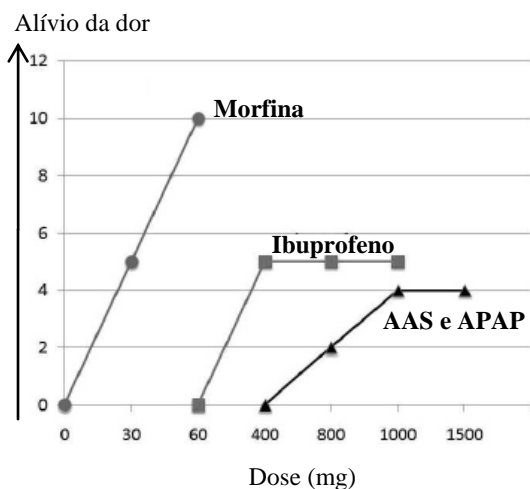
Tal como os AINEs, e ao contrário dos analgésicos opióides, o paracetamol não provoca euforia ou alterações no humor. Possui a vantagem de ser completamente livre de problemas de dependência, tolerância, abstinência ou efeito depressor sobre a respiração, e pode ser usado por si só ou em combinação com pseudoefedrina, dextrometorfano, clorfeniramina, difenidramina, doxilamina, codeína, hidrocodona ou oxicodona no tratamento da dor (Drugbank, s/d). É um bom substituto para utentes que não possam tomar produtos contendo ácido acetilsalicílico devido às reações alérgicas de hipersensibilidade, terapêutica anticoagulante, ou possíveis problemas hemorrágicos devido a úlceras pépticas ou duodenais, gastrites e hérnias de hiato. O paracetamol não possui atividade anti-inflamatória clinicamente significativa e por consequência é ineficaz, a não ser como analgésico, no alívio dos sintomas da artrite reumatóide e de outras inflamações (Clayton e Stoke, 2002).



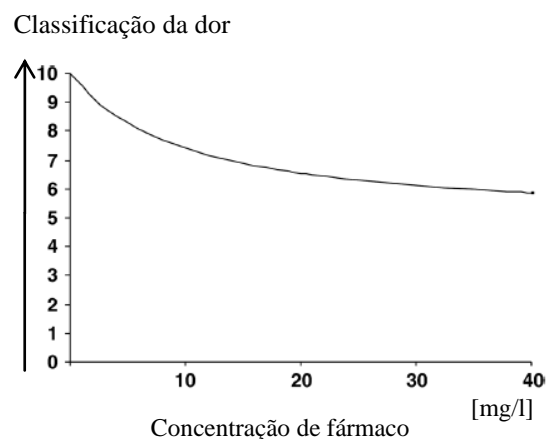
## I.2. Doses terapêuticas administradas

A dose terapêutica convencional depende da via de administração e varia entre 325 a 1000 mg em adultos, administrados por períodos de tempo que variam entre 4-6 horas, até um máximo de 4000 mg por dia. Em crianças, a dose única varia entre 40 a 480 mg até um máximo de 5 doses diárias, dependendo do peso e da idade (Goldman e Gilman, 2001). A dose entre 5-15 mg/kg por via oral ou de 15-20 mg/kg por via retal num máximo de 75 mg/kg/dia é considerada como a dose máxima eficaz e segura. Uma dose de 90 mg/kg/dia é considerada por muitas autoridades como dosagem “supraterapêutica” (Marzuillo et al., 2014). É recomendado aumentar o intervalo de dosagem para 6 horas em doentes com insuficiência renal moderada (TFG entre 10-50 ml/min), e de 8 em 8 horas em doentes com insuficiência renal grave (TFG <10 ml/min) (Bertolini et al., 2006).

A eficácia analgésica do paracetamol é equivalente à da aspirina (ácido acetilsalicílico) (Figura 2). A dose de 1000 mg permite obter o efeito máximo em adultos de forma que aumentos da dose (1g) não resultam em aumentos da atividade analgésica, aumentando sim a toxicidade da molécula (Bertolini et al., 2006). O paracetamol atravessa a barreira hematoencefálica e atinge o SNC por difusão passiva, podendo-se concluir que o seu efeito farmacodinâmico é dependente dos níveis de fármaco no LCR (Singla et al., 2012; Bannwarth et al., 1992; Marzuillo et al., 2014).



**Figura 2** - Gráfico ilustrativo da eficácia analgésica (dose-resposta) para a administração oral de analgésicos. APAP Adaptado de Becker. (2010).



**Figura 3** - Relação do efeito dose - resposta do paracetamol após a administração de várias doses em crianças. Adaptado de Marzuillo et al. (2014).

Na Figura 3 pode verificar-se que o aumento da dose após 10 mg/l tem um efeito mínimo sobre a dor. A dor foi classificada numa escala de 0 a 10, em que 0 corresponde a um indivíduo sem dor e 10 corresponde à pior dor imaginável (Marzuillo et al., 2014).

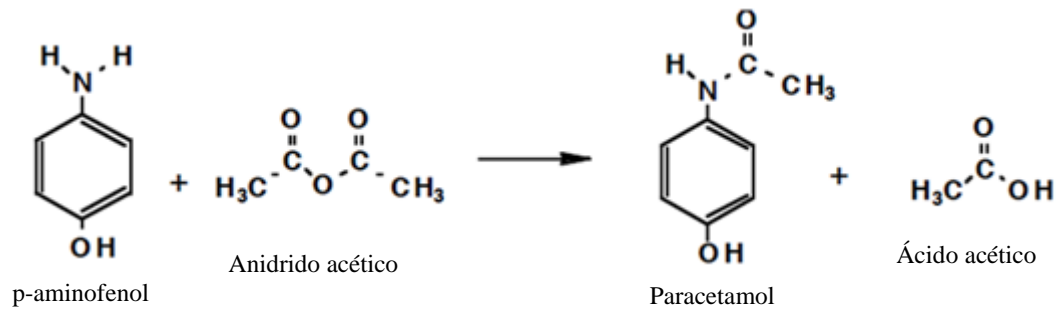
Estudos realizados na avaliação da eficácia do paracetamol previram que para proporcionar analgesia em crianças e adultos é necessário administrar doses que atinjam uma concentração no plasma entre 10-20 µg/ml, sendo aproximadamente esta a concentração obtida através da administração de 10-15 mg/kg de paracetamol (MHRA, 2011). Segundo Anderson e colaboradores (Anderson et al., 2004) e Marzuillo e colaboradores (Marzuillo et al., 2014) a concentração mínima no compartimento efeito para haver ação antipirética em crianças é 5 mg/l.

### **I.3. Características físico-químicas**

O paracetamol é um pó cristalino branco inodoro ligeiramente solúvel em água e com um intervalo de fusão compreendido entre 169,0-170,5°C. A sua fórmula molecular é  $C_8H_9NO_2$  correspondendo a uma massa molecular de 151,16 g/mol. A sua fórmula de estrutura já foi apresentada na Figura 1 (Korolkovas e Burckhalter, 1988).

As palavras “paracetamol” e “acetaminofeno” têm a ver com a nomenclatura usada em química orgânica: para-acetilaminofenol e *N*-acetil-para-aminofenol. Desde 1993 a IUPAC, com base no Guia para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos, recomenda para este composto o nome sistemático *N*-(4-hidroxifenil)etanamida (Panico et al., 1993). O paracetamol pode ser sintetizado a partir da reação do *p*-aminofenol com o anidrido acético (Figura 4). Desta reação resulta a acetilação do *p*-aminofenol, obtendo-se paracetamol e ácido acético (Korolkovas e Burckhalter, 1988; Refat et al., 2013).

O grupo fenol da molécula é facilmente oxidado sendo esta uma propriedade essencial no seu mecanismo de ação já que o paracetamol vai funcionar como substrato e um inibidor da função das peroxidases da COX-1 e COX-2. Por oxidação, o paracetamol também inibe outras peroxidases incluindo a mieloperoxidase (Graham et al., 2013).



**Figura 4** - Representação da síntese do paracetamol por acetilação do p-aminofenol com anidrido acético. Adaptado de Química Nova Interativa (s/d).

#### I.4. História do paracetamol

A acetanilida foi o primeiro derivado da anilina ao qual se associou um efeito analgésico, bem como propriedades antipiréticas, tendo sido rapidamente introduzido no mercado por Cahn e Hepp com o nome de antifebrina em 1886. No entanto os seus efeitos tóxicos nomeadamente a cianose, devido à produção de meta-hemoglobinemia, levaram à necessária pesquisa de compostos menos tóxicos. Nesse sentido foram realizadas diversas experiências com o para-aminofenol já que os investigadores partiram do pressuposto que este seria o composto resultante da oxidação da acetanilida no organismo. Todavia verificou-se que os efeitos tóxicos não foram atenuados o que levou a que fossem testados os derivados químicos do para-aminofenol entre os quais se destacam a fenacetina e o paracetamol (Refat et al., 2013; Goldman e Gilman, 2001).

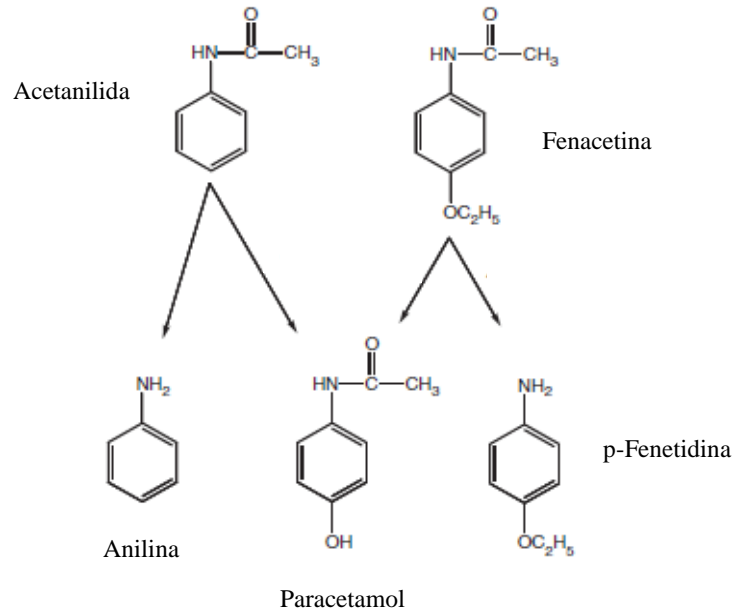
O paracetamol foi sintetizado em 1878 por Harmon Northrop Morse e utilizado clinicamente, pela primeira vez, por von Mering em 1887 que logo descartou o paracetamol em favor da fenacetina, porque assumiu que o último composto possuía propriedades menos tóxicas (Bertolini et al., 2006). O total de vendas de fenacetina tornaram este fármaco um dos principais da empresa Bayer. Embora menos popular que a aspirina, introduzido na medicina por Heinrich Dreser em 1899, a fenacetina foi durante muitas décadas muito utilizada no tratamento de cefaleias (Refat et al., 2013; Bertolini et al., 2006). Apenas em 1948, Brodie e Axelrod demonstraram que o principal metabolito responsável pela ação analgésica da acetanilida e da fenacetina era o paracetamol e que os efeitos tóxicos de meta-hemoglobinemia eram produzidos por outro metabolito, a fenil-hidroxilamina (Bertolini et al., 2006).

Após esta “redescoberta”, o paracetamol foi comercializado pela primeira vez nos Estados Unidos em 1950 como Triogesic, uma combinação que também continha aspirina (ácido acetilsalicílico) e cafeína, mas foi retirado do mercado um ano mais tarde, quando foi incorretamente associado a casos de agranulocitose (Toussaint et al., 2010; Prescott, 2000). Depois disso foi introduzido individualmente em diversos países, entre os quais os Estados Unidos, com o nome de Tylenol pelos laboratórios McNeil em 1955, e no Reino Unido com o nome de Panadol comercializado pela Frederick Stearns & Co em 1956 (Toussaint et al., 2010; Bertolini et al., 2006). A partir daqui o paracetamol ganhou uma grande popularidade excedendo as vendas de aspirina a partir de 1980. Estes acontecimentos foram acompanhados pelo virtual desaparecimento da fenacetina apontado como causador de nefropatia analgésica e de anemia hemolítica (Bertolini et al., 2006).

Na Figura 5 são apresentadas as moléculas associadas à descoberta do paracetamol. A atividade antipirética destes compostos depende da sua estrutura aminobenzénica. A introdução de outros radicais no grupo hidroxílico do para-aminofenol e no grupo amina livre da anilina reduz a toxicidade, sem perda da ação antipirética. Os melhores resultados são conseguidos com os éteres aquilfenólicos (p.ex., fenacetina) e com as amidas (p.ex., acetaminofeno, fenacetina) (Goldman e Gilman, 2001).

Nas últimas décadas do século passado, o paracetamol tornou-se o antipirético de escolha para o tratamento de crianças e grávidas após uma série de estudos relacionar o uso da aspirina em crianças com síndrome de Reye (Bertolini et al., 2006).

Em 1986, o Comité Britânico sobre a Segurança de Medicamentos recomendou que a aspirina não deve ser prescrita para crianças com idade inferior a 12 anos, exceto para doenças reumáticas (Henderson e Shaheen, 2013). O paracetamol constitui uma alternativa segura quando os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) estão contraindicados, uma vez que o uso excessivo de AINEs provoca hemorragia gástrica e insuficiência renal (Ward e Alexander-Williams, 1999).



**Figura 5** - Estruturas químicas e vias envolvidas na descoberta do paracetamol. Adaptado de Toussaint et al. (2010).

### I.5. Mecanismo de ação

Nos anos sessenta houve quem afirmasse que "... o mecanismo de ação do paracetamol contra a dor é semelhante ao descrito para os salicilatos...". Após a descoberta de que o principal mecanismo subjacente aos efeitos tóxicos e terapêuticos dos AINEs é a inibição da atividade de ciclooxygenases, os esforços foram direcionados para demonstrar que o paracetamol, também inibe estas enzimas. Na verdade, verificou-se que "... a inibição da prostaglandina sintetase no cérebro explica a atividade antipirética do paracetamol..." (Goldman e Gilman, 2001; Bertolini et al., 2006). O paracetamol é frequentemente incluído na classe de fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), embora apresente diferenças tanto no seu perfil de ação como nos seus efeitos colaterais (Ward e Alexander-Williams, 1999).

Na ocorrência de febre, os pirogênicos endógenos produzidos pelos leucócitos provocam um aumento de prostaglandinas E no líquido cefalorraquidiano. O paracetamol reduz a febre, bloqueando a formação e a libertação de prostaglandinas no sistema nervoso central (SNC) e inibe a ação de pirogênicos endógenos nos recetores *N*-metil-d-aspartato

(NMDA) do hipotálamo, resultando em vasodilatação periférica, sudorese e dissipação de calor (Anderson et al., 1998).

Os seus efeitos analgésicos decorrem de se tratar de um potente inibidor da síntese de prostaglandinas, por diminuírem os níveis de PGE<sub>2</sub> do sistema nervoso central (SNC) a partir da ciclooxigenase, e por atuar periféricamente bloqueando a geração de impulsos nos quimiorreceptores sensíveis à bradicinina, responsáveis pela ação dos impulsos nociceptivos. O seu efeito analgésico também é provocado por ser um antagonista do recetor *N*-metil-D-aspartato (NMDA) e da substância P da espinal medula (neurotransmissor responsável pela modulação da dor), e por ter uma ação inibitória sobre os mecanismos do óxido nítrico espinal (Jacqz-Aigrain e Anderson, 2006). Porém, este não é o único mecanismo envolvido nos efeitos analgésicos do paracetamol.

O paracetamol possui um efeito analgésico mediado pela ativação das vias serotoninérgicas. Ainda existe um debate sobre o seu principal local de ação ser a partir da inibição da síntese de prostaglandinas ou através de um metabolito que influencia os recetores canabinóides. Estudos recentes revelam que o paracetamol inibe a síntese de prostaglandinas a partir do ácido araquidónico sob condições específicas, designadamente quando a concentração de peróxidos em células isoladas é baixa (Anderson, 2008).

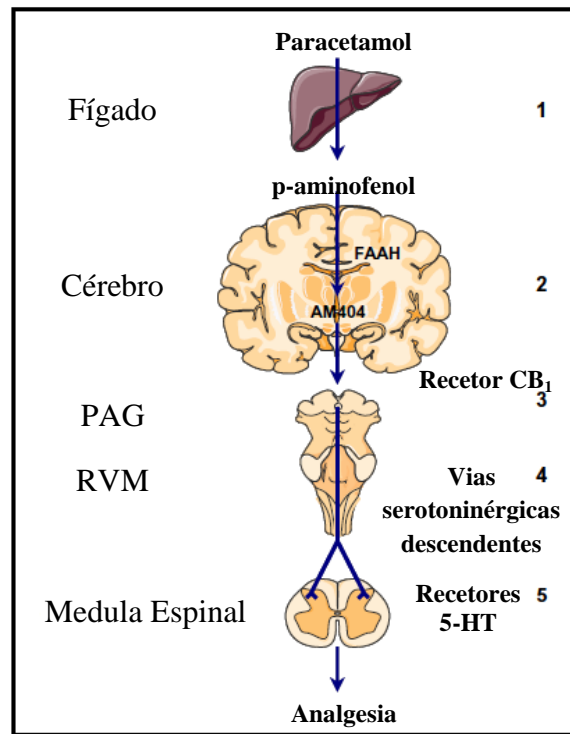
Segundo Graham et al (2013), a COX-2 é a principal isoenzima da COX envolvida na síntese de prostaglandinas quando as concentrações de ácido araquidónico são baixas. Quando a concentração de ácido araquidónico é elevada, a síntese de prostaglandinas é mediada pela COX-1, concluindo-se que o paracetamol pode ser um inibidor seletivo da COX-2. Contudo, o paracetamol também pode inibir a COX-1 se os níveis de peróxidos forem reduzidos. Em resumo, o paracetamol mostra, frequentemente, seletividade para a COX-2 mas também pode inibir a COX-1, dependendo da síntese de prostaglandinas na presença de níveis baixos de ácido araquidónico. Esta teoria pode explicar porque é que o paracetamol é eficaz no sistema nervoso central e em células endoteliais, onde as concentrações de peróxidos são baixas, e ineficaz em plaquetas e células do sistema imunitário como, por exemplo, nos leucócitos, pois exibem níveis elevados de peróxidos. Por isso, ao contrário dos AINEs (inibidores da COX-1 e COX-2), o paracetamol não inibe a ciclooxigenase em tecidos periféricos, não possui efeito

anticoagulante e possui baixa atividade anti-inflamatória. Como anti-inflamatório, manifesta algum efeito em artrite reumatóide em doses elevadas, mas a sua toxicidade impede o seu uso (Graham et al., 2013).

De referir que as prostaglandinas são citoprotetoras do estômago e são sintetizadas pela combinação da COX-1 e COX-2, e a inibição de ambas as vias é estabelecida como a maior causa da toxicidade gastrointestinal dos AINEs. Um grande efeito adverso dos AINEs é a sua toxicidade no trato gastrointestinal superior. A esse respeito, o paracetamol assemelha-se aos inibidores seletivos da COX-2 (ex.: celecoxib e etoricoxib) ao contrário dos AINEs não-seletivos. Como possui uma excelente tolerância gastrointestinal, o paracetamol é um analgésico adequado para pacientes com historial de úlcera péptica (Graham et al., 2013).

Novas informações relativas ao mecanismo de acção do paracetamol foram fornecidas pela identificação de mais uma isoforma da COX, a COX-3 (um produto de processamento do splice alternativo da COX-1), que existe predominantemente no SNC de algumas espécies. O paracetamol, bem como outros fármacos com propriedades semelhantes (p. ex., antipirina e dipirona), mostraram ser inibidores seletivos desta enzima (Chandrasekharan et al., 2002; Rang et al., 2008). No entanto, até à data, ainda não existem dados suficientes para suportar inequivocamente esta hipótese.

Um novo mecanismo de ação do paracetamol foi proposto em 2005 e refere que o efeito analgésico do paracetamol está relacionado com a sua ação indireta nos recetores canabinóides CB1 (Figura 6). O paracetamol é desacetilado a p-aminofenol no fígado. No cérebro e na espinal medula, o p-aminofenol é conjugado com o ácido araquidónico, formando *N*-araquidonoilfenolamina (AM404) a partir da amida hidrólase de ácido gordo (FAAH). Este canabinóide endógeno é um agonista dos recetores TRPV1 (transient recetor potential cation channel, subfamily V, member 1) e um inibidor da captação celular de anandamida. A sua presença conduz ao aumento dos níveis endógenos de canabinóides, aumentando a atividade dos recetores serotoninérgicos (5-HT) que inibem a transmissão de estímulos nocivos, produzindo antinociceção e analgesia (Anderson, 2008; Bertolini et al., 2006).



**Figura 6** - Representação esquemática do mecanismo de ação do paracetamol: 1- O paracetamol é desacetilado a p-aminofenol no fígado, 2- O p-aminofenol é metabolizado no cérebro pela FAAH em AM404, 3- A AM404 reforça a atividade dos recetores CB1 supraespinais, 4- Os recetores CB1 supraespinais reforçam a atividade dos recetores serotoninérgicos, 5- A libertação espinal de serotonina (5-HT) inibe a transmissão de estímulos nocivos, produzindo antinociceção e analgesia, PAG: substância cinzenta periaquedutal, RVM: medula rostroventral. Adaptado de Mallet et al. (2008).

O mecanismo de ação do paracetamol está claramente ligado à síntese de prostaglandinas e à consequente interação com outros mecanismos de inibição da dor, uma vez que a oxigenação direta da COX-2 medeia a oxigenação dos endocanabinóides, e o envolvimento da serotonina nas vias de atividade analgésica do paracetamol conduz a uma interação com os sistemas canabinóides. Por isso, é possível que o paracetamol exerça a sua função em várias fases por via da medula espinal (Graham et al., 2013).

### I.6. As etapas de transformação do paracetamol no organismo

O paracetamol é um ácido fraco com um  $pK_a = 9,5$ , a  $25^\circ\text{C}$ . Em meio alcalino encontra-se extensamente não-ionizado sendo bem absorvido no intestino delgado por difusão passiva. A absorção no estômago é mínima, e por isso, um passo limitante na absorção corresponde ao processo de esvaziamento gástrico do paracetamol para o duodeno



(Marzuillo et al., 2013). Para além disso, a grande área de absorção do intestino delgado, faz com que a maior quantidade de um fármaco seja, normalmente, absorvida a partir do intestino, em vez do estômago (Pleuvry, 2005).

O paracetamol após ser administrado por via oral atinge imediatamente o estômago e é transferido para o intestino delgado. Antes de atingir a corrente sanguínea, uma porção de paracetamol é metabolizada pelo fígado (F). Subsequentemente é distribuído pelos tecidos do organismo (volume aparente de distribuição; Vd) e sofre eliminação (taxa de eliminação; kel). A taxa de esvaziamento gástrico é três vezes mais lenta do que a taxa de absorção de paracetamol a partir do intestino delgado (Sanaka et al., 1998). A concentração de paracetamol no plasma ao longo do tempo após a administração de uma dose oral pode ser, simplificadamente, calculada a partir de:

$$C(t) = \frac{F \times Dose \times ka}{Vd \times (ka - kel)} \times [e^{-kel \times t} - e^{-ka \times t}]$$

Em que F corresponde à biodisponibilidade (fração da dose de fármaco administrada que alcança a circulação sistémica na forma não-biotransformada), D é a dose de fármaco administrada por via oral, Vd é o volume aparente de distribuição; ka é a constante de velocidade de absorção (reflete a taxa à qual o paracetamol entra na circulação sistémica), kel é a constante de velocidade de eliminação, e t representa o tempo (Sanaka et al., 1998).

### **I.6.1. Absorção**

Quando administrado na forma de comprimidos (p.o.), o paracetamol é bem absorvido no trato gastrointestinal, a biodisponibilidade varia entre 63 e 89% em comparação com a via intravenosa, e é condicionada por uma depuração pré-sistémica (efeito de primeira passagem) de cerca de 20% da dose oral, que pode justificar a variabilidade da absorção entre pacientes de diferentes idades. Em indivíduos adultos as concentrações plasmáticas máximas ocorrem dentro de 45 minutos a 1 hora. Na forma de xarope o pico de concentração máxima ocorre aproximadamente 30 minutos após a sua administração (Marzuillo et al., 2013).

Quando o paracetamol é administrado por via retal a sua biodisponibilidade absoluta é consideravelmente mais variável (entre 24% e 98%). Neste caso, a biodisponibilidade é inconsistente e, regra geral, reduzida, devido à dissolução incompleta do supositório no reto. O tempo necessário até ser atingido o pico de concentração máxima varia entre 107 e 288 minutos após a administração. Por todas estas razões, a administração retal de paracetamol deve ser evitada no tratamento da dor (Marzuillo et al., 2013).

Como não podia deixar de ser a via de administração intravenosa proporciona um pico de concentração máxima no plasma e no líquido cefalorraquidiano (LCR) mais cedo que as vias oral ou retal. A concentração plasmática máxima na perfusão intravenosa de 1g de paracetamol é de 30 mg/l e ocorre aproximadamente 15 minutos após se administrar a infusão (Mohammed et al., 2012).

### **I.6.2. Distribuição**

O paracetamol é distribuído de forma relativamente uniforme pela maioria dos tecidos do corpo, com a exceção do tecido adiposo. O seu volume de distribuição é de 1-2 l/kg em adultos e de 0,7-1 l/kg em crianças (Bertolini et al., 2006). Uma porção relativamente pequena (10% a 25%) do paracetamol liga-se às proteínas plasmáticas. No entanto, em casos de intoxicação aguda, 20 a 50% do fármaco pode estar ligado às proteínas plasmáticas. O paracetamol é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e a barreira placentária (Marzuillo et al., 2013). O paracetamol atinge um pico de concentração máximo entre 2 a 3 horas no líquido cefalorraquidiano após a administração oral, tendo um coeficiente de partição entre o líquido cefalorraquidiano e o plasma de 1,18 (Bertolini et al., 2006).

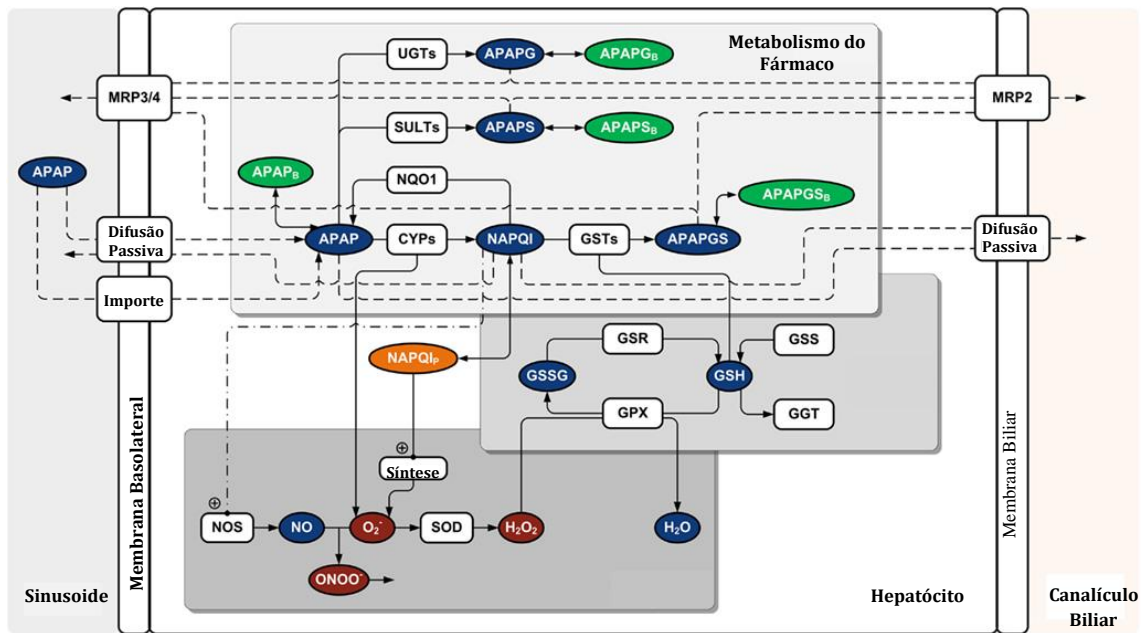
Quando administrado às grávidas em doses terapêuticas, o paracetamol atravessa a placenta 30 minutos após a sua ingestão. No feto, o paracetamol é eficazmente metabolizado por conjugação com os iões sulfato. A amamentação não apresenta risco para o bebé se a mãe estiver a tomar paracetamol nas doses analgésicas recomendadas. Vários estudos demonstraram que os valores de paracetamol no leite materno variam entre 0,1% a 1,85% da dose materna ingerida, demonstrando que, mesmo no pico de paracetamol no leite materno, o lactente recebe menos de 2% da dose materna. Assim, a

amamentação não precisa ser interrompida devido à ingestão materna de doses recomendadas de paracetamol (Tylenol, 2014).

### **I.6.3. Biotransformação (Metabolismo)**

O metabolismo do paracetamol ocorre essencialmente por três vias (Figuras 7 e 8): conjugação com o ião sulfato através das fenolsulfotransferases, conjugação com o ácido glucurónico por ação das UDP-glucuronosiltransferases (UGTs) do fígado por via de reações de fase II, ou oxidação por microsomas hepáticos do citocromo P450 podendo ocorrer a formação de pequenas quantidades de metabolitos tóxicos: *p*-aminofenol e *N*-acetil-*p*-benzoquinonoimina (NAPQI) que é um intermediário extremamente reativo, formado por via de reações de fase I (Ward e Alexander-Williams, 1999).

As reações de fase I constituem cerca de 5 a 15% do metabolismo do paracetamol enquanto as reações de fase II constituem aproximadamente 90%. As crianças possuem menor capacidade de glucuronidação do fármaco do que os adultos (Goldman e Gilman, 2001; Jiang et al., 2013). As enzimas envolvidas no metabolismo do paracetamol sofrem maturação e alterações desde o nascimento. Por exemplo, tem sido relatado que a sulfatação é a principal via de conjugação em crianças, enquanto a glucuronidação é a principal via em adultos devido ao facto da sulfatação ser considerada madura desde o nascimento, ao passo que a atividade das UGTs sofrem alterações dependentes da idade. Com base na análise do padrão de metabólitos urinários foi possível concluir que o metabolismo dos adultos é alcançado por volta dos 12 anos (Jiang et al., 2013).



**Figura 7** - Modelo da rede metabólica celular e toxicidade do paracetamol. Adaptado de Diaz Ochoa et al. (2012).

**Tabela 1** - Nomes relativos às siglas utilizadas na Figura 7

Abreviatura	Nome	Abreviatura	Nome
APAPG	Glucuronido-paracetamol	GST	Glutaciona-S-transferase
APAP	Paracetamol	MRP (2/3/4)	Proteína multirresistente
APAPGS	Conjugado glutaciona-paracetamol	NAPQI	N-acetil-p-benzoquinoneína
APAPS	Sulfato-paracetamol	NOS	Óxido nítrico sintetase
CYP 450	Citocromo P450 monoxidase	NQO1	NADPH – quinonaredutase
GGT	$\gamma$ -glutamilttransferase	SOD	Superóxido dismutase
GPX	Glutaciona-peroxidase	SUFP	Sulfotransferase
GSH	Glutaciona	UGT	UDP-glucoronosiltransferase
GSR	Glutaciona redutase		
GSS	Glutaciona sintetase		
GSSG	Glutaciona dissulfeto		

Os citocromos envolvidos na oxidação do paracetamol são: o CYP 2E1, o CYP 3A4, o CYP 1A2, o CYP 2A6, e em menor grau o CYP 2D6. O CYP 2E1 é a principal enzima que catalisa a produção de NAPQI em baixas concentrações de paracetamol (Navid et al., 2013). São 4 as enzimas glucuronosiltransferases responsáveis pela glucuroninação do paracetamol, nomeadamente: UGT 2B15, UGT 1A1, UGT 1A6 e UGT 1A9 (Ben-Shachar et al., 2012).

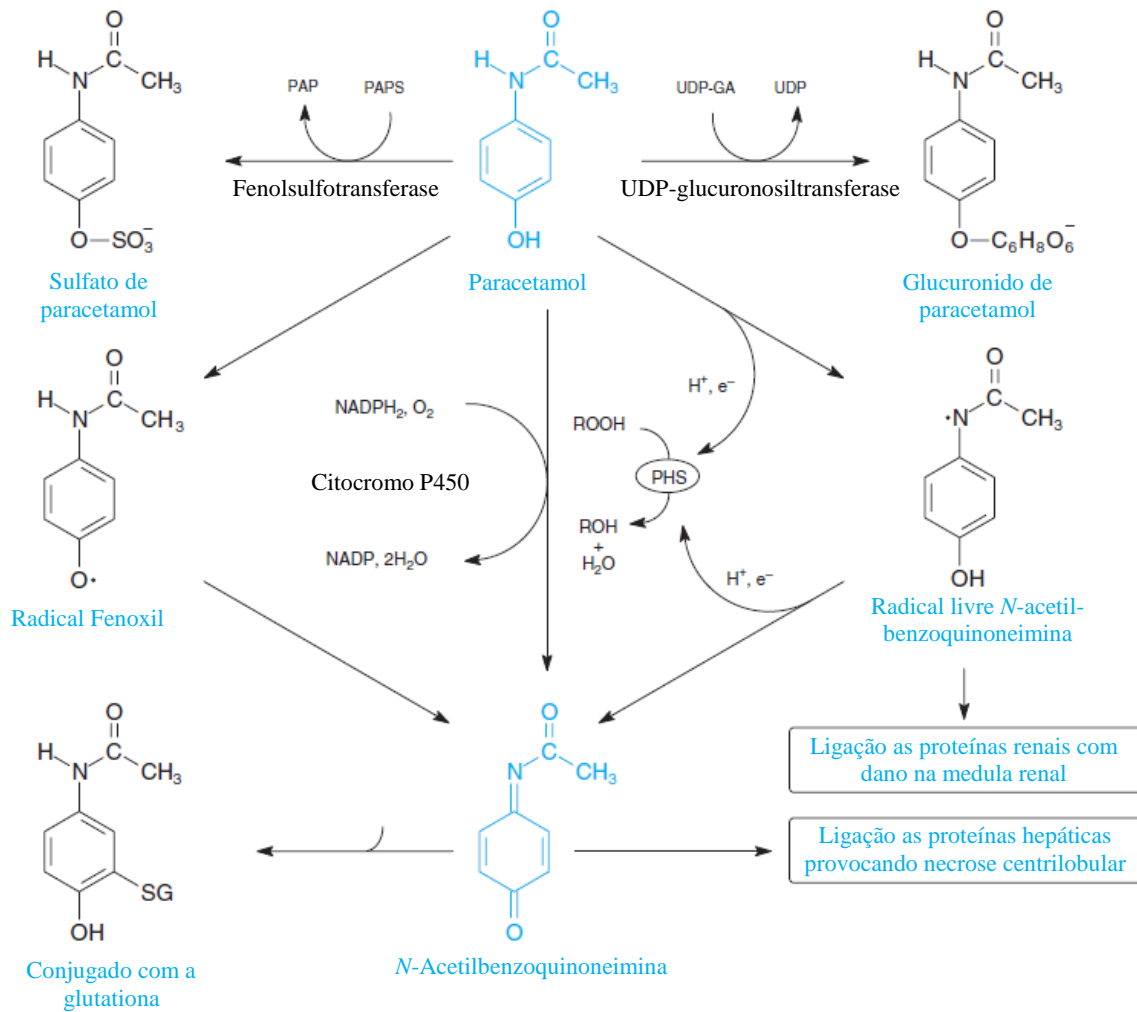


Figura 8 - Metabolismo de toxicidade do paracetamol. Adaptado de Casarett&Doull'S (2008).

Tabela 2 - Metabolização do paracetamol no Homem, adaptado de Bertolini et al. (2006)

Metabolito	Faixa percentual média
Glucuronido	40-67%
Sulfato	20-46%
Mercapturato	2,7-5,0%
Conjugado com cisteína	3 %
Paracetamol livre	1-4%

Os efeitos hepatotóxicos do paracetamol são derivados do seu metabolito alquilado produzido em menor quantidade, a imina *N*-acetil-*p*-benzoquinona (NAPQI). A quantidade de NAPQI produzida após a administração de uma dose terapêutica de paracetamol é completamente eliminada pelos rins após reagir com os grupos

sulfidrílicos da glutatona hepática, formando 3- [S-cisteinil]-paracetamol, mercapturato de paracetamol e 3- [S-metil]-paracetamol entre outros metabolitos inativos (Jiang et al., 2013).

Contudo, numa situação de sobredosagem, as reservas de glutatona no organismo esgotam-se permitindo que a imina *N*-acetil-*p*-benzoquinona se acumule e se ligue aos grupos sulfídrico das proteínas hepáticas causando stress oxidativo, alteração da homeostasia dos iões  $\text{Ca}^{2+}$ , colapso da membrana mitocondrial, aumento da peroxidação lipídica e necrose centrolobular (Arana et al., 2001; Ghosh e Sil, 2009). Estas reações, que podem ser irreversíveis, incluem a oxidação de enzimas, destruição de DNA e lesão mitocondrial. Também o aumento da produção de espécies reativas de azoto e de oxigénio (Figura 7) podem ser importantes na toxicidade induzida pelo paracetamol, assim como diversos componentes do sistema imunitário ao nível do fígado (como p. ex. células *natural killer* e neutrófilos) (Moura, 2014).

Além da ligação às células do fígado, o NAPQI também se poderá ligar às proteínas das células renais e provocar necrose nas células dos rins. No entanto a necrose dos hepatócitos ocorre, normalmente, antes de suceder lesão nas células renais (Goldman e Gilman, 2001).

#### **I.6.4. Excreção**

Após a administração das doses terapêuticas, 90 a 100% do medicamento pode ser recuperado na urina durante o primeiro dia (Goldman e Gilman, 2001). O tempo de semivida em adultos normais é de aproximadamente 2 horas na gama de dosagem habitual, sendo um pouco mais curto em crianças e um pouco mais longo em neonatos e em adultos com cirrose. O tempo de semivida no líquido cefalorraquidiano é de aproximadamente 3,2 horas. A sua depuração urinária é de 13,5 l/h (Bertolini et al., 2006).

## **I.7. Toxicidade**

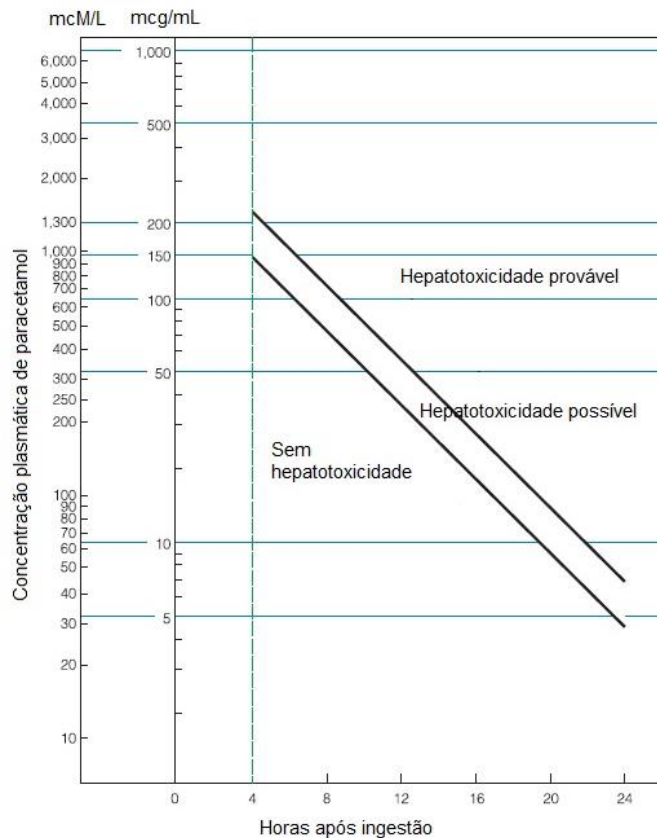
Nos adultos, a hepatotoxicidade pode ocorrer após a ingestão de uma dose única de 10 a 15 g (aproximadamente 150 a 250 mg/kg) de paracetamol. No entanto, doses entre 20 a 25 g, ou superiores são potencialmente fatais (Goldman e Gilman, 2001). No fígado, a maioria do metabolismo oxidativo é concentrado na zona III centrolobular devido à maior prevalência do citocromo P450 neste local. Em casos mais graves estende-se para as zonas I e II podendo destruir todo o parênquima hepático (Bertolini et al., 2006).

O rim é o segundo órgão alvo da toxicidade do paracetamol; a disfunção renal ocorre em cerca de 25% dos casos de hepatotoxicidade significativa e em mais de 50% dos casos em que ocorre insuficiência hepática. A toxicidade das overdoses agudas de paracetamol (ingestão ao longo de 4 horas) ocorre ao longo de quatro fases após a sua ingestão e apresenta os seguintes sinais clínicos (Bertolini et al., 2006):

- i)** Na 1ª fase (0,5-24 horas) a sintomatologia é inespecífica, sendo caracterizada por anorexia, náuseas, vômitos e mal-estar. Alguns pacientes poderão não apresentar manifestações clínicas neste período;
- ii)** Na 2ª fase (24-72 horas) ocorre o aparecimento de lesões no fígado, dor no quadrante superior direito do abdômen, aumento das transaminases hepáticas como a alanina transaminase (ALT) e o aspartato transaminase (AST), aumento da bilirrubina, hipoglicemia, acidose metabólica e insuficiência renal aguda. Considera-se a existência de hepatotoxicidade quando os níveis de ALT ou de AST ultrapassam 1000 UI/l;
- iii)** Na 3ª fase (72-96 horas) ocorre a hepatotoxicidade máxima podendo ocorrer insuficiência hepática fulminante, hemorragia, septicemia, edema cerebral síndrome da angústia respiratória, incluindo a falência de múltiplos órgãos e morte;
- iv)** Na 4ª fase (96 horas-2 semanas): os pacientes que sobrevivem à 3ª fase geralmente recuperam sem sequelas.

A lavagem gástrica deve ser realizada em todos os pacientes, de preferência dentro de quatro horas após a ingestão de sobredosagens tóxicas de paracetamol (Goldman e

Gilman, 2001). Pode ser administrado carvão activado durante as primeiras duas horas após a administração do fármaco, reduzindo-se assim a quantidade absorvida pelo trato gastrointestinal. O dano hepático, pode ser evitado se for administrada uma dose inicial de *N*-acetilcisteína até um período de tempo entre as 8 e as 12 horas após a ocorrência da overdose (Ben-Shachar et al., 2012) (Figura 9). Como explicado anteriormente, o NAPQI é geralmente detoxificado pela conjugação irreversível com a glutathione, mas em casos de sobredosagem, grandes quantidades de NAPQI são produzidas, esgotando as reservas de glutathione, que resulta em lesão hepatocelular. O antídoto *N*-acetilcisteína é hidrolisado no organismo em cisteína e reabastece os níveis de glutathione, ligando-se covalentemente ao NAPQI numa proporção de 1:1 para prevenir o dano hepatocelular (Shen et al., 2011).



**Figura 9** - Nomograma de Rumack-Matthew (também denominado de “nomograma do paracetamol”) indica a correlação entre os níveis plasmáticos de paracetamol e o tempo transcorrido desde a ingestão até à lesão hepática. Adaptado de MedicinaNET (2012).

A terapia com *N*-acetilcisteína passa pela administração oral de uma solução de 5% de *N*-acetilcisteína, de 140 mg/Kg de peso do indivíduo. Seguidamente, 17 doses



adicionais de 70 mg/Kg devem ser administradas em cada 4 h, até perfazer uma dose total de 1330 mg/Kg em 72 h. A *N*-acetilcisteína por via intravenosa pode também ser utilizada, mas isto acontece normalmente em apenas 3 situações: quando já existe insuficiência hepática fulminante, intolerância oral à *N*-acetilcisteína ou em mulheres grávidas (Moura, 2014). O tratamento é interrompido se os níveis de paracetamol no sangue indicarem que o risco de hepatotoxicidade é pequeno. As reações colaterais à *N*-acetilcisteína são exantema cutâneo (inclusive urticária, que não exige a suspensão do tratamento), náuseas, vômitos, diarreia e reações anafilactóides (Goldman e Gilman, 2001).

### **I.8. Precauções e advertências especiais**

Apesar do paracetamol ser um fármaco com uma janela terapêutica larga, na presença de fatores de risco torna-se importante (Clayton e Stoke, 2002):

- i) Avaliar os sinais vitais – temperatura, tensão arterial, pulso e frequência respiratória;
- ii) Confirmar os valores laboratoriais para despiste de sinais de hepatotoxicidade e de nefrotoxicidade;
- iii) Avaliar os sintomas gastrointestinais, antes e durante o tratamento;
- iv) Confirmar a existência de ruídos hidro-aéreos abdominais e avaliar o padrão de micção e a diurese;
- v) Quando utilizado como analgésico, efetuar uma análise da dor antes da sua administração e regularmente durante o tratamento. Registrar o controlo inadequado da dor e providenciar a alteração terapêutica;
- vi) Quando utilizado como antipirético, deve-se avaliar a temperatura e proceder à sua reavaliação, por exemplo, a cada 2 ou 4 horas.

### **I.9. Contraindicações/Efeitos adversos**

Os pacientes hipersensíveis ao paracetamol não devem tomar o fármaco. A hipersensibilidade ao paracetamol é rara, sendo as reações cutâneas e de broncospasmo as mais frequentes. O seu uso frequente pode ser um fator de risco para o

desenvolvimento de asma causada pela diminuição da glutathione, um importante antioxidante na árvore brônquica, favorecendo a ocorrência de danos teciduais, espasmos musculares, hiperresponsividade brônquica e permeabilidade vascular provocada por radicais livres de oxigênio. A diminuição da glutathione também pode favorecer a produção de quimiocinas, promovendo o desenvolvimento de doenças atópicas (Wémeau-Stervinou et al., 2011). De acordo com os folhetos informativos fornecidos ao utilizador, o paracetamol deve ser tomado com especial cuidado se o paciente tiver febre há mais de três dias, febre alta (39°C) ou febre recorrente (Bene-Farmacêutica, 2014).

### **I.10. Fatores que influenciam a farmacocinética do paracetamol**

Existem diversos fatores que influenciam a farmacocinética do paracetamol, entre os quais: o consumo agudo e crônico de álcool, o jejum e a má nutrição, polimorfismos das isoformas do citocromo P450, a idade do paciente, síndrome de Gilbert (caracterizado por uma deficiência na UDP-glucuronosiltransferase na isoforma UGT1A1), o uso concomitante de outros medicamentos, e certas patologias como a hepatite C (Vilela, 2012).

A coadministração aguda de elevadas quantidades de álcool com paracetamol poderá causar, ocasionalmente, uma pequena atividade hepatoprotetora provocada pela presumível inibição competitiva do citocromo P450 no metabolismo do paracetamol na formação de NAPQI. No entanto, o alcoolismo crônico provoca a indução do citocromo P450, aumentando o risco de hepatotoxicidade do paracetamol podendo ocorrer um aumento da síntese de NAPQI. Nestes casos, o maior risco de toxicidade do paracetamol ocorre 12 horas após a administração de álcool, durante uma breve abstinência de álcool, uma vez que o citocromo P450 ainda está induzido, mas o álcool não está presente para competir com o paracetamol no metabolismo do citocromo P450 (Bertolini et al., 2006).

O paracetamol está contraindicado no gato doméstico e em outros felídeos porque possuem uma tolerância extremamente baixa ao fármaco provocada pela ausência ou défice marcado de expressão da UGT1A6. Tendo este facto em consideração, postulou-

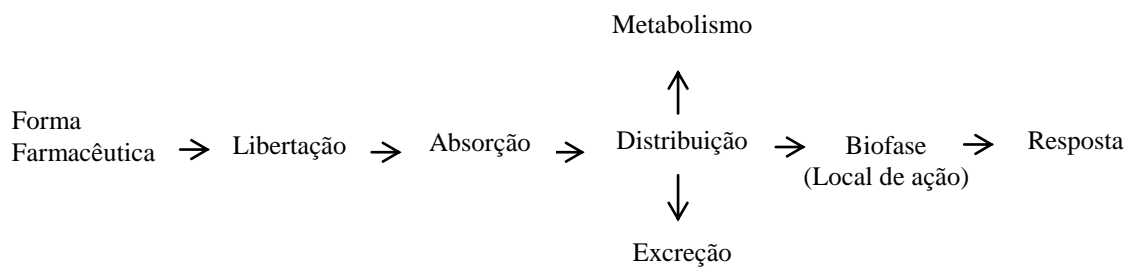
se que a inibição das UGT no Homem poderia também provocar um aumento da toxicidade (Vilela, 2012).

### **I.11. Interações medicamentosas**

O paracetamol potencia os efeitos anticoagulantes do acetocoumarol e da varfarina uma vez que causa um aumento do risco de sangramento. Por isso os pacientes que recebem anticoagulantes por via oral devem ser advertidos para limitar o consumo de paracetamol. A toma simultânea de paracetamol com outros medicamentos que induzem as enzimas do CYP 450, como a isoniazida e os antiepilépticos (ex.: carbamazepina, fenitoína e barbitúricos), aumenta o risco de toxicidade. A coadministração de paracetamol com zidovudina pode causar hepatotoxicidade ou neutropenia. Além disso foi demonstrado que o paracetamol possui uma menor biodisponibilidade em pacientes epilépticos que receberam tratamento com anticonvulsivantes como a fenitoína e a fosfenitoína. Por outro lado, aumenta a excreção urinária de lamotrigina (Bertolini et al., 2006). Os procinéticos como a metoclopramida e a eritromicina também provocam um aumento da absorção do paracetamol e antecipam o início da sua ação (Ogungbenro et al., 2011).

## II. Farmacocinética do paracetamol

A administração de um fármaco num organismo a partir de uma forma farmacêutica submete as suas moléculas a uma série de processos que se podem resumir em libertação, absorção, distribuição, metabolismo e excreção (Berrozpe et al., 1997). Em 1953, F. H. Dost propôs o termo farmacocinética para descrever o movimento do fármaco no organismo. Até esta data, empregava-se a palavra farmacodinâmica para indicar não só o movimento do fármaco no organismo, mas também o seu mecanismo de ação e os seus efeitos terapêuticos ou tóxicos. Hoje em dia considera-se que a ação de um fármaco no organismo se divide em três fases: a fase biofarmacêutica (responsável pela desintegração da forma farmacêutica), a fase farmacocinética e a fase farmacodinâmica (Silva, 2010).



**Figura 10** - Etapas da obtenção do efeito terapêutico.

A farmacodinâmica refere-se à relação entre a concentração do fármaco no seu local de ação (receptor) e a respetiva resposta farmacológica, incluindo os efeitos fisiológicos e bioquímicos que influenciam a interação com o fármaco (Shargel et al., 2004). Esta área da farmacologia aborda as ações farmacológicas dos mecanismos pelos quais os fármacos actuam, e determinam a magnitude do efeito numa concentração específica (Katzung, 1998).

A farmacocinética pode definir-se como o estudo dos processos de absorção, distribuição, metabolismo (biotransformação) e excreção (ADME) do fármaco e dos seus metabolitos no organismo, assim como os fatores que os modificam, recorrendo a modelos matemáticos que, ao descreverem o trajeto do fármaco no organismo, permitem fazer previsões sobre a quantidade de fármaco disponível para exercer ação

fisiológica. A relação entre a farmacocinética e a farmacodinâmica é óbvia, uma vez que todos os processos farmacocinéticos influenciam a intensidade e a duração da resposta farmacológica, podendo atuar como um fator limitante da mesma (Berrozpe et al., 1997).

A farmacocinética utiliza metodologias matemáticas para descrever as variações ao longo do tempo dos processos de administração, absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos. A variável básica desses estudos é a concentração do fármaco e dos seus metabolitos nos diferentes fluidos, tecidos e excreções (Silva, 2010). Por isso, com o objetivo de alcançar uma adequada descrição da evolução temporal dos níveis do fármaco, recorre-se a modelos os quais expressam matematicamente as velocidades dos processos de absorção, distribuição e eliminação, que finalmente conduzem a equações que permitem compreender, interpretar e predizer as quantidades ou concentrações do fármaco no corpo em função do tempo (Berrozpe et al., 1997).

Estas equações são formuladas, fundamentalmente, a partir do princípio de conservação da massa usando modelos compartimentais e de modelos fisiológicos que permitem, mediante a simulação numérica, determinar os teores do fármaco e dos seus metabolitos em diferentes locais do organismo.

### **II.1. Modelos compartimentais e fisiológicos da farmacocinética**

Num modelo compartimental, o organismo é representado de uma forma simplificada como sendo composto por uma combinação de tanques que comunicam entre si. Um compartimento não representa necessariamente um órgão ou região anatómica, mas sim um grupo de tecidos que tenham uma afinidade semelhante para o fármaco ou que tenham uma irrigação sanguínea similar. Considera-se ainda que o fármaco se encontra uniformemente distribuído dentro de cada compartimento (Barreira, 2014).

O fármaco move-se dinamicamente entre compartimentos, de tal forma que, cada molécula tem igual probabilidade de abandonar o compartimento. Este processo de troca de massas entre compartimentos é traduzido por constantes de velocidade. Desta forma, o modelo matemático envolvido é um sistema de equações diferenciais que

expressam a velocidade a que a quantidade de fármaco, ou a sua concentração, ou o seu efeito farmacológico, é afetado ao longo do tempo em cada compartimento (Cardoso, 2012). De acordo com Barreira (2014), o princípio de conservação da massa que permite determinar a quantidade de fármaco A em para o compartimento i é:

$$\begin{array}{c}
 \left[ \begin{array}{l} \text{Massa de A que} \\ \text{entra no} \\ \text{compartimento} \\ \text{i por unidade de} \\ \text{tempo} \end{array} \right] + \left[ \begin{array}{l} \text{Massa de A que} \\ \text{se produz no} \\ \text{compartimento} \\ \text{i por unidade de} \\ \text{tempo} \end{array} \right] = \left[ \begin{array}{l} \text{Massa de A que} \\ \text{sai do} \\ \text{compartimento} \\ \text{i por unidade de} \\ \text{tempo} \end{array} \right] + \left[ \begin{array}{l} \text{Massa de A} \\ \text{consumida no} \\ \text{compartimento} \\ \text{i por unidade de} \\ \text{tempo} \end{array} \right] \\
 + \left[ \begin{array}{l} \text{Taxa de} \\ \text{variação da} \\ \text{massa de A no} \\ \text{compartimento} \\ \text{i} \end{array} \right]
 \end{array}$$

Em linguagem matemática escreve-se simplesmente:

$$\dot{m}_{A,\text{entrada}} + \dot{m}_{A,\text{produzida}} = \dot{m}_{A,\text{saída}} + \dot{m}_{A,\text{consumida}} + \frac{dm_A}{dt}$$

Onde  $\dot{m}_{A,\text{entrada}}$  pode representar a taxa que a dose é administrada (caso o compartimento seja o de entrada do fármaco no organismo) ou ser dada por  $k \times m$  (em que k representa uma constante de proporcionalidade (que geralmente traduz a distribuição de fármaco entre dois compartimentos interligados),  $\dot{m}_{A,\text{produzida}}$  é um termo geralmente dado por uma equação da cinética química,  $\dot{m}_{A,\text{saída}}$  é dado por  $k \times m$  mas em que k pode representar uma constante de distribuição entre dois compartimentos, ou traduzir excreção e  $\dot{m}_{A,\text{consumida}}$  traduz a metabolização enzimática (caso seja caso disso) sendo geralmente representada por equações do tipo Michaelis-Menten.

Os modelos compartimentais podem subdividir-se em modelos cinéticos lineares e em modelos cinéticos não-lineares. Os modelos lineares seguem uma cinética de primeira ordem, indicando que a velocidade de reação ou de transferência de um fármaco entre compartimentos é diretamente proporcional à sua quantidade ou concentração, quando não existem variações de volume. Nestes casos os parâmetros farmacocinéticos não

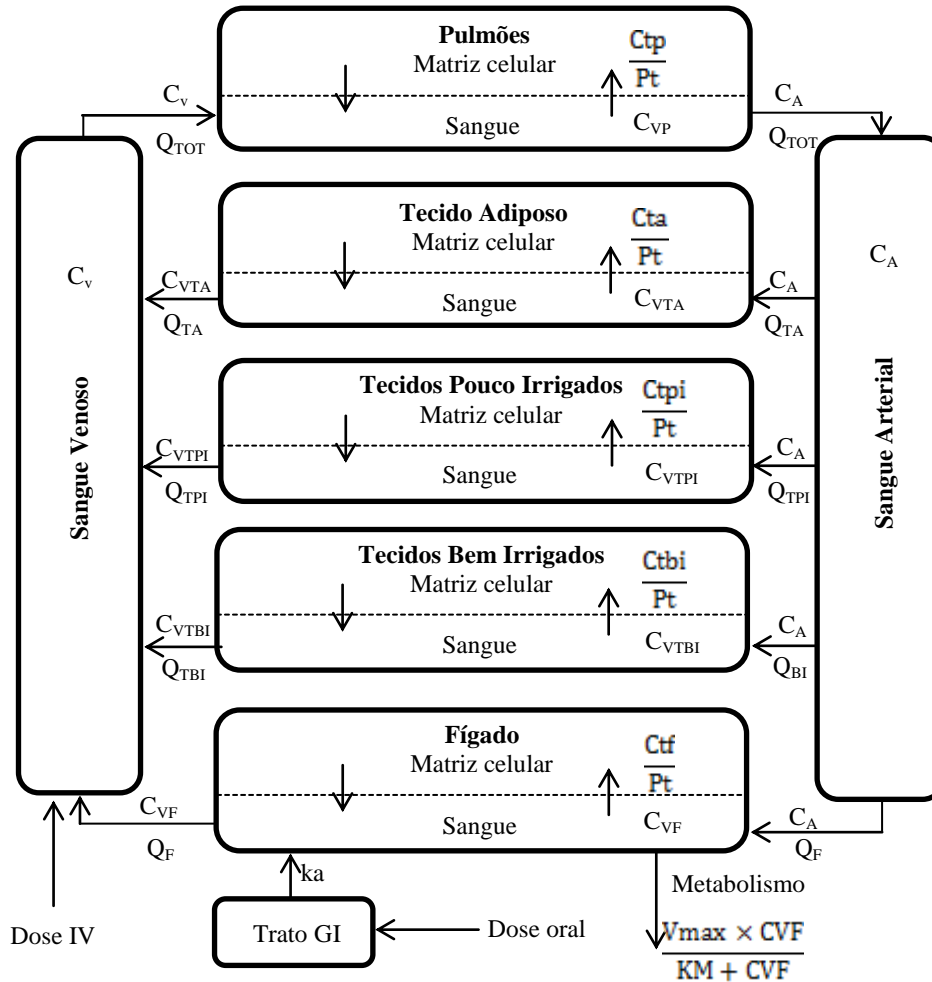
variam em função da dose e a área sob a curva do gráfico concentração versus tempo diretamente proporcional a dose de fármaco administrada. Esta é a situação mais comum (Berrozpe et al., 1997; Cardoso, 2012). Os processos de absorção, distribuição e de eliminação não são sempre de primeira ordem, devido a processos de saturação como por exemplo a saturação da união às proteínas plasmáticas, sendo estes modelos denominados de não-lineares (dependentes da dose). Porém, na maioria dos casos, os modelos não-lineares devem-se, basicamente, a um processo de eliminação saturável com cinética de Michaelis-Menten (Berrozpe et al., 1997).

Embora os modelos compartimentais sejam os mais utilizados em farmacocinética, é importante salientar que um compartimento nem sempre se refere a uma entidade fisiológica tratando-se, por isso, de uma unidade concetual, já que, muitas vezes zonas muito próximas e muito relacionadas no organismo podem pertencer a compartimentos distintos. A principal desvantagem dos modelos compartimentais reside precisamente no facto dos compartimentos não corresponderem a entidades anatómicas ou fisiológicas exatas. Como tal não permitem calcular a concentração do princípio ativo ou agente tóxico em todos os órgãos ou tecidos dado que, para isso, é necessário conhecer certas características anatomofisiológicas, como a dimensão do órgão, o seu débito sanguíneo, a permeabilidade das membranas e a afinidade do princípio ativo para o tecido (Barreira, 2014). Os modelos fisiológicos descrevem a farmacocinética dos fármacos de acordo estrutura anatómica e fisiológica do organismo através de fluxos de sangue, volume dos órgãos, difusão dos fármacos, vias de biotransformação e das interações entre diferentes tecidos ou órgãos (Espíe et al., 2009) (Figura 11).

Estes modelos são formulados tendo por base a fisiologia específica de um organismo e as propriedades físico-químicas de uma substância e são capazes de descrever a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação (ADME) do composto no interior desse organismo (Pery et al., 2013). Como no caso dos modelos compartimentais, um modelo de base fisiológica também é matematicamente descrito por um sistema de equações diferenciais que resultam da aplicação do princípio de conservação da massa, só que neste caso, a um órgão específico.

Nos modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK) todos os tecidos, exceto os pulmões recebem a molécula via circulação arterial sistémica e perdem-na através do

sangue venoso, considerando-se ainda que a concentração no sangue venoso que abandona o tecido se encontra sempre em equilíbrio com a concentração tecidual, equilíbrio esse é governado por um coeficiente de partição  $\frac{C_{tp}}{P_t}$  (Barreira, 2014).



**Figura 11** - Exemplo de um modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK).  $Q_{TOT}$ ,  $Q_{TA}$ ,  $Q_{TPI}$ ,  $Q_{BI}$  e  $Q_F$  representam o fluxo sanguíneo nos compartimentos sangue venoso, tecido adiposo, tecidos pouco irrigados, tecidos bem irrigados e fígado, respectivamente;  $C_A$ ,  $C_V$ ,  $C_{VF}$ ,  $C_{VTBI}$ ,  $C_{VTPI}$ ,  $C_{VTA}$  representam as concentrações no sangue arterial, sangue venoso, sangue venoso no fígado, sangue venoso nos tecidos bem irrigados, tecidos pouco irrigados e tecido adiposo, respectivamente;  $k_a$  corresponde a constante de absorção,  $V_{máx}$  a velocidade máxima do metabolismo e  $K_M$  a constante de Michaelis-Menten. A eliminação ocorre no fígado. Adaptado de Haddad et al. (1998).

Existem dois subtipos de modelos fisiológicos (PBPK): modelos limitados por fluxo/perfusão e modelos limitados pela permeabilidade da membrana/difusão. Num modelo de fluxo limitado, a concentração em cada órgão é descrita da seguinte forma:



$$\frac{dC}{dt} = \frac{Q}{V} \times \left( C_{in} - \frac{C}{Pt} \right)$$

Onde Q corresponde ao fluxo de sangue, V é o volume total do compartimento,  $C_{in}$  é a concentração de fármaco do fluxo da entrada no compartimento, Pt é o coeficiente de partição do fármaco e C é a concentração de fármaco no compartimento homogéneo.

No entanto, para um órgão eliminador, como é o caso do fígado no nosso modelo fisiológico, a equação deverá ser a seguinte:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{Q \times \left( C_{in} - \frac{C}{Pt} \right) - \frac{V_{m\acute{a}x} \times C}{K_M + Pt \times C}}{V}$$

Onde  $V_{m\acute{a}x}$  corresponde a velocidade máxima de metabolismo,  $K_M$  é a constante de Michaelis-Menten.

Relativamente aos modelos limitados pela permeabilidade da membrana/difusão utilizados, quando se quer tratar de moléculas de elevada massa molecular, é necessário dividir o tecido em dois subcompartimentos: um para o sangue tecidular e outro para a matriz celular, uma vez que a transferência de massa entre o sangue e as células dos tecidos passa a ser um processo limitante (Barreira, 2014). Nestas situações as equações a utilizar nos compartimentos sangue (1) e matriz celular (2) de um determinado órgão seriam as seguintes:

$$\frac{dC_1}{dt} = \frac{Q}{V_1} \times (C_{in} - C_1) - \frac{k}{V_1} \times \left( C_1 - \frac{C_2}{Pt} \right)$$

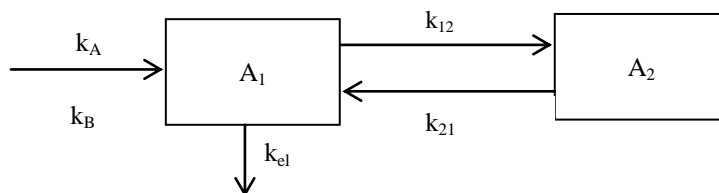
E,

$$\frac{dC_2}{dt} = \frac{k}{V_1} \times \left( C_1 - \frac{C_2}{Pt} \right)$$

Onde k representa a área de superfície de permeabilidade.

## II.2. Perspetiva histórica do estudo da farmacocinética do paracetamol

A farmacocinética do paracetamol começou a ser objeto de investigação sistemática essencialmente a partir do último quartel do século XX. Albert et al. (1974) foram dos primeiros investigadores a procurar modelar a farmacocinética do paracetamol. Para tal mediram as concentrações plasmáticas do paracetamol ao longo do tempo, quando este foi administrado por via oral a 10 voluntários saudáveis, na forma de comprimido comercial ou na forma de cápsula de gelatina mole com o objetivo de construir uma equação integrada que descrevesse um modelo aberto de dois compartimentos com uma absorção de 1ª ordem. Foi utilizado o método dos mínimos quadrados e o programa NONLIN IBM 360/67 para determinar os seguintes parâmetros  $k_A$ ,  $k_B$ ,  $k_{12}$ ,  $k_{21}$  e o  $k_{el}$  correspondentes ao modelo bicompartimental apresentado na Figura 12.

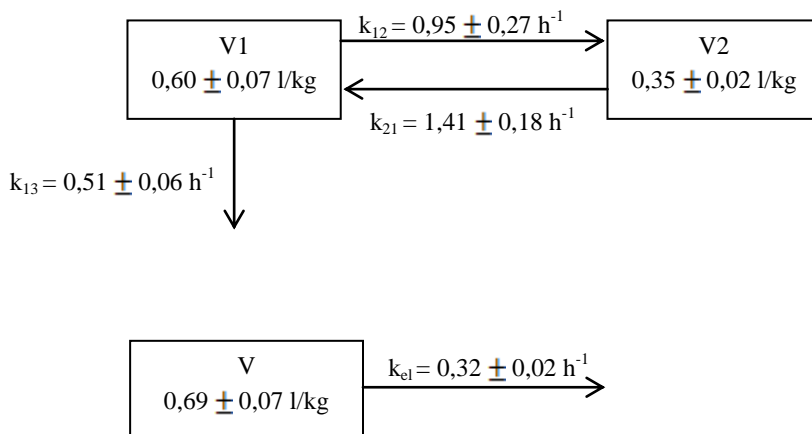


**Figura 12** - Modelo bicompartimental usado na descrição da farmacocinética do paracetamol administrado por via oral na forma de comprimido e na forma de cápsula de gelatina mole, onde  $k_A$  e  $k_B$  correspondem, respetivamente, a constante de absorção a partir de comprimidos na forma comercial e a constante de absorção das cápsulas de gelatina mole.

Do ajuste aos dados experimentais, os autores conseguiram obter os valores de  $k_A$  ( $2,03 \text{ h}^{-1}$ ),  $k_B$  ( $0,991 \text{ h}^{-1}$ ),  $k_{12}$  ( $0,106 \text{ h}^{-1}$ ),  $k_{21}$  ( $0,203 \text{ h}^{-1}$ ) e  $k_{el}$  ( $0,324 \text{ h}^{-1}$ ). Deste estudo também se conclui que o paracetamol administrado sob forma de um comprimido comercial é mais rapidamente absorvido que quando administrado por via de uma cápsula de gelatina. A análise dos dados mostrou ainda que a depuração plasmática permaneceu constante intra-indivíduo, e que não existiam diferenças significativas de biodisponibilidade entre os dois tratamentos.

Em 1978 Douglas e colaboradores (Douglas et al., 1978) estudaram a farmacocinética do paracetamol administrado intravenosa e oralmente em seis pacientes com síndrome de Gilbert, e em seis pacientes controlo. E chegaram à conclusão que a clearance do paracetamol é significativamente menor em indivíduos com síndrome de Gilbert ( $255 \pm$

23 ml/min) do que em indivíduos saudáveis, que apresentam uma clearance de  $352 \pm 40$  ml/min. Além disso estes autores também observaram que enquanto as concentrações de paracetamol diminuíram monoexponencialmente em doentes com síndrome de Gilbert, nos controlos o declínio foi biexponencial. Relativamente à biodisponibilidade, não se verificaram diferenças após a administração oral de 500 mg de paracetamol nos dois grupos. Os resultados deste estudo sugeriram também que não é apenas a eliminação do fármaco que fica prejudicada com o síndrome de Gilbert, mas também a cinética de distribuição, tendo sido proposto um modelo monocompartimental para os pacientes com síndrome de Gilbert, e um modelo bicompartimental para representar a farmacocinética dos pacientes saudáveis. Os volumes  $V_1$  do compartimento central e  $V_2$  do compartimento periférico e as constantes de velocidade  $k_{12}$ ,  $k_{21}$  e  $k_{13}$  foram determinados a partir do método de regressão dos mínimos quadrados (Figura 13).

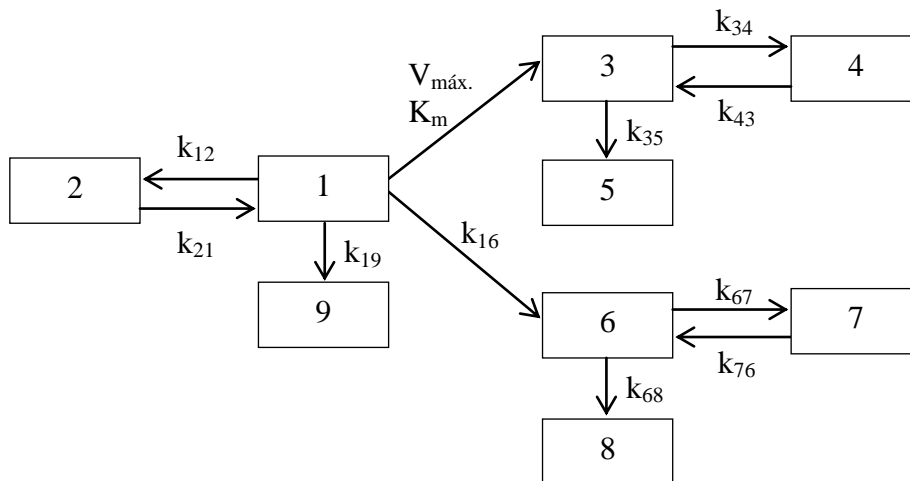


**Figura 13** – Representação dos modelos farmacocinéticos obtidos por Douglas e colaboradores para indivíduos normais  $C_t = 13,8 e^{-2,55 t} + 13,0 e^{-0,28 t}$  e em indivíduos com síndrome de Gilbert  $C_t = 20,9 e^{-0,32 t}$ .

Nos pacientes com síndrome de Gilbert, a área sob a curva (AUC – concentração versus tempo), determinada pela regra dos trapézios, foi significativamente maior. No entanto, os valores de  $v_p$  ( $Dose_{i.v.}/AUC_{i.v.}$ ) e  $k_{el}$  são menores comparativamente ao controlo. O tempo de semivida ( $t_{1/2}$ ) nos indivíduos saudáveis foi de 0,15-0,53 horas (média = 0,32 horas) no primeiro exponencial, e entre 2,24-3,30 horas (média = 2,50 horas) no segundo exponencial, enquanto os indivíduos com síndrome de Gilbert obtiveram um  $t_{1/2}$  entre 1,80-2,79 horas (média = 2,24 horas). A interpretação para estes resultados pode residir no facto da doença de Gilbert provocar uma redução da atividade da

glucuroniltransferase hepática, uma vez que a glucorunidação é a principal via metabólica do paracetamol. Foram propostas duas teorias para justificar a falta de um compartimento periférico em pacientes com síndrome de Gilbert: a primeira atribui ao compartimento periférico o papel de captar o paracetamol; na segunda o compartimento periférico poderia corresponder à atividade da glucuroniltransferase sintetase já que ocorre uma redução de aproximadamente 25% da atividade desta enzima em indivíduos com síndrome de Gilbert.

Em 1983 Watari e colaboradores decidiram estudar a farmacocinética do paracetamol e dos seus principais metabolitos (sulfato de paracetamol e glucuronido de paracetamol) em ratos normais e ratos com fístula hepática (Watari et al., 1983). Para tal administraram diversas concentrações de paracetamol desde 10 mg/kg a 320 mg/kg por via intravenosa através da veia da cauda. Os conjugados também foram administrados por injeção intraduodenal. As suas concentrações foram determinadas na urina e na fístula biliar por HPLC. As taxas de conjugação foram calculadas a partir de um programa de regressão não-linear (método dos mínimos quadrados) e um programa de desconvolução. Os resultados experimentais foram ajustados ao modelo apresentado na Figura 14.



**Figura 14** - Modelo farmacocinético do paracetamol em ratos de acordo com Watari e colaboradores em que  $K$  (taxa constante) =  $k_{16} + k_{19}$ ,  $V_{máx}$  corresponde a velocidade máxima de conjugação com o ião sulfato e  $k_m$  - corresponde a constante de Michaelis-Menten na conjugação com o ião sulfato.

**Tabela 3** - Correspondência entre os números e os respectivos compartimentos representados na Figura 14.

Compartimento	
1	Paracetamol no sangue
2, 4 e 7	Paracetamol, glucuronido de paracetamol, e sulfato de paracetamol distribuídos lentamente nos tecidos a partir do plasma
3	Sulfato de paracetamol no sangue
5	Sulfato de paracetamol na urina
6	Glucuronido de paracetamol no sangue
8	Glucuronido de paracetamol na urina e na bÍlis
9	Paracetamol na urina e metabolito desconhecido*

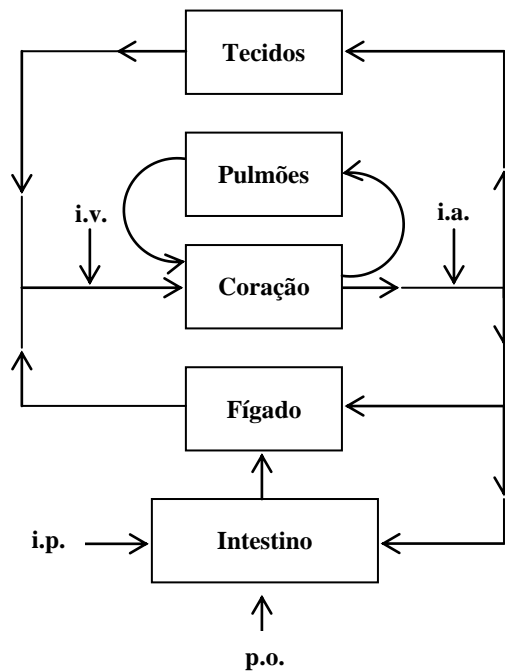
Os resultados obtidos permitiram verificar que a quantidade relativa de conjugados da sulfatação e da glucuronidação do paracetamol é dependente da dose. Em doses baixas, o paracetamol sulfatado é o principal composto formado devido à elevada afinidade com as fenolsulfotransferases. À medida que a dose aumenta, a proporção de paracetamol conjugado com o íão sulfato decresce, e a proporção conjugada com o ácido glucurónico e paracetamol livre aumentam. Este facto foi confirmado pela clearance de sulfato de paracetamol que diminuiu à medida que aumentou a dose administrada, não se verificando variações significativas na clearance do glucuronido de paracetamol e de paracetamol livre com o aumento da dose, verificando-se por isso uma diminuição da clearance total. Com base neste modelo, os autores concluíram que o ajuste da curva de dados para o sulfato de paracetamol foi realizado com sucesso em doses até 160 mg/kg (1058  $\mu\text{mol/kg}$ ), sugerindo que a sulfatação prossegue sem a depleção do íão sulfato no sangue pelo menos até esta dose. Relativamente a clearance renal manteve-se constante até uma gama de doses de 80 mg/kg (529,2  $\mu\text{mol/kg}$ ). Este estudo foi dos primeiros a apresentar os valores dos parâmetros cinéticos referentes à metabolização do paracetamol. Os autores chegaram a um valor de 4,92  $\mu\text{mol/min/kg}$  e 109  $\mu\text{M}$  para a velocidade máxima e constante de Michaelis-Menten, respectivamente, para a formação de sulfato de paracetamol. Os valores dos mesmos parâmetros que obtiveram no caso do glucuronido de paracetamol foram 2,76  $\mu\text{mol/min/kg}$  e 915  $\mu\text{M}$ .

\*<sup>1</sup>O metabolito desconhecido poderá corresponder a conjugação do NAPQI, formado por *N*-hidroxilação, com a glutatona.

Os resultados obtidos após a injeção intraduodenal dos conjugados indicaram ainda que o sulfato de paracetamol e o glucuronido de paracetamol foram hidrolisados pela microflora e o paracetamol libertado foi reabsorvido, confirmando a circulação entero-hepática dos conjugados. Nos ratos com fístula hepática a excreção de sulfato de paracetamol na bÍlis foi desprezível, mas a de glucuronido de paracetamol foi considerável. Esta diferença poderá ter sido provocada por uma circulação entero-hepática incompleta nestes ratos.

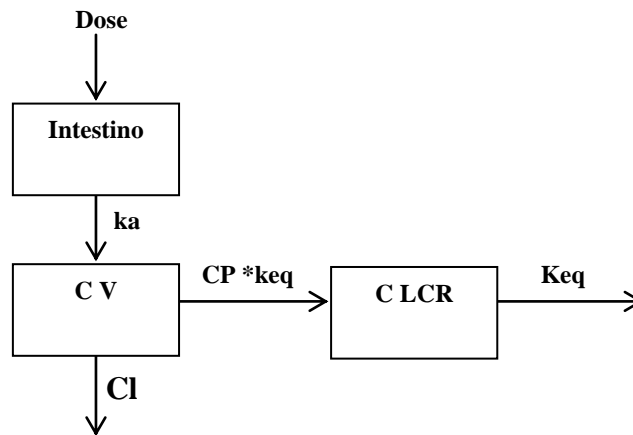
Belanger et al. (1987) investigaram a farmacocinética de duas doses de 40 mg/kg de paracetamol administradas às 09h00 e às 21h00 em ratos Sprague-Dawley (200-300 g) sincronizados nestas 12 horas em ciclos de meio com luz e escuridão. O paracetamol foi administrado pela via intra-arterial (i.a.), intravenosa (i.v.), intraperitoneal (i.p.) e por via oral (p.o.) com o objetivo de determinar a contribuição do trato gastrointestinal, fígado e pulmões no efeito de primeira de passagem do fármaco. A avaliação *in vivo* do efeito de primeira passagem hepático e extra-hepático foi realizada utilizando o modelo proposto por Cassidy e Houston em 1980 (Figura 15). Com base no modelo anterior a taxa de extração média por via oral obtida às 21h00 foi de 0,46 e superior à medida às 09h00 (0,39). As taxas de extração médias do trato-gastrointestinal, fígado e pulmões foram respetivamente 0,05, 0,41 e 0 às 09h00, e 0,18, 0,24 e 0,13 às 21h00. Estes resultados indicaram que o metabolismo extra-hepático do paracetamol é importante às 21h00, mas é dificilmente detetado às 09h00, enquanto a taxa de extração hepática é maior às 09h00 do que às 21h00. Perante estes resultados, os autores concluíram que existem variações temporais na disposição do paracetamol em ratos. Por exemplo, a área sob a curva (AUC) nas administrações às 21h00 diminuiu progressivamente na sequência via intra-arterial, intravenosa, intraperitoneal ou oral. Tal decréscimo gradual no valor de AUC não foi observado às 09h00, embora os valores determinados na administração intraperitoneal e na administração oral do fármaco terem sido mais baixos do que os determinados após a injeção intravascular. Os dados relativos à taxa de extração hepática indicaram que o metabolismo hepático foi responsável pela extração total do fármaco às 09h00 mas contribuí em apenas 50% para a extração oral às 21h00, tendo ocorrido um grande contributo dos pulmões e do trato gastrointestinal na clearance metabólica do paracetamol administrado a essa hora. Segundo o estudo realizado por Shiveley e Vessel em 1975 (Belanger et al. (1987)), o tempo de semivida no plasma e o volume aparente de distribuição de paracetamol no Homem é,

respetivamente, 15% mais longo e 13% inferior às 06h00 do que às 14h00 em voluntários masculinos saudáveis. Como o rato é um animal notívago e os seus ritmos biológicos são inversamente sincronizados com os do Homem, foi considerado que os resultados obtidos por Belanger e colaboradores estão de acordo com os obtidos por Vessel e Shiveley, salientando a importância do momento na administração do paracetamol.



**Figura 15** - Modelo fisiológico proposto por Cassidy e Houston que considera o trato gastrointestinal, o fígado e os pulmões como os três principais órgãos responsáveis pelo metabolismo do paracetamol, e as vias de administração utilizadas.

Como foi referido nos capítulos anteriores, o paracetamol possui uma ação de antipirese e de analgesia sendo frequentemente utilizado em crianças de diversas idades. Por isso, Anderson et al. (1998) realizaram um estudo para determinar a relação entre a farmacocinética do paracetamol no plasma e no líquido cefalorraquidiano (LCR) em crianças. Foram determinados os perfis de concentração versus tempo no plasma e no líquido cefalorraquidiano após a administração nasogástrica de 40 mg/kg de paracetamol em 9 crianças, tendo-lhes sido colocadas previamente drenos ventriculares para medir a pressão intracraniana. Para obter a informação farmacocinética com base nos resultados experimentais foi utilizado o seguinte modelo compartimental (Figura 16):

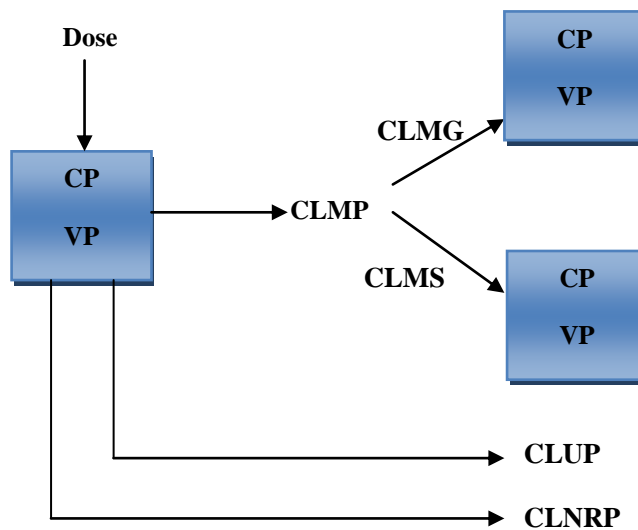


**Figura 16** - Modelo tricompartimental da ação do paracetamol no SNC em que  $k_a$  – taxa de absorção constante ( $h^{-1}$ );  $V$  – volume no compartimento central (l);  $C$  – concentração de paracetamol no plasma ( $mmol/l$ );  $Cl$  – clearance do compartimento central ( $l/h^{-1}$ );  $C_{LCR}$  – concentração no líquido cefalorraquidiano;  $CP$  – coeficiente de partição no plasma;  $keq$  – constante de equilíbrio ( $h^{-1}$ ).

Os parâmetros do modelo foram estimados por ajuste usando o software MKMODEL e o NONMEN obtendo-se um valor de clearance de 10,21 l/h, um volume de distribuição de 67,11 e uma taxa de absorção de  $0,77 h^{-1}$ . O coeficiente de partição LCR/plasma obtido foi de 1,18. As concentrações no líquido cefalorraquidiano ficaram abaixo das no plasma. O tempo de semivida determinado para atingir um equilíbrio entre o plasma e o LCR foi de 0,72 horas. Similarmente observou-se que as concentrações no líquido cefalorraquidiano não refletem diretamente os efeitos na espinal medula e no hipotálamo sendo necessário mais tempo para o fármaco atuar sobre os recetores. Este modelo permitiu concluir que o paracetamol deve ser administrado preventivamente 1-2 horas antes da dor antecipada ou febre em crianças.

Num trabalho publicado em 2003, Van der Marel e colaboradores (Van der Marel et al., (2003)) estudaram a farmacocinética do paracetamol em 47 crianças após estas terem sido submetidas a uma cirurgia craniofacial usando o modelo apresentado na Figura 17. Foram administrados 19-45 mg/kg, 6, 8 ou 12 horas como xarope ou em supositórios para analgesia pós-operatória, depois de ter sido administrada uma dose de 33-59 mg/kg por via retal durante a operação. A média de idades e de peso das crianças foram, respetivamente, 11,8 meses e 9,1 kg.





**Figura 17** - Modelo compartimental usado por Van der Marel e colaboradores. VP corresponde ao volume de distribuição, CLMP é a clearance não-renal total dos dois metabólitos (CLUG e CLUS), CLMS é a clearance do sulfato, VMS e VMG é o volume de distribuição do metabólito sulfato e glucuronido, CS e CG é a concentração do conjugado sulfato e glucuronido no soro, CLUG, CLUS e CLUP é a clearance na urina do conjugado glucuronido, sulfato e de paracetamol livre, CLNRP é a clearance não-renal do paracetamol, T<sub>abs</sub> é o tempo de semivida de absorção, e T<sub>lag</sub> corresponde ao lag time.

Com base no modelo apresentado na Figura 17, Van der Marel e colaboradores concluíram que a clearance de conjugação do paracetamol com o ião glucuronido seria de 6,6 l/h e de 7,5 l/h com o ião sulfato, valores standardizados para um indivíduo de 70 kg usando um modelo alométrico de  $\frac{1}{4}$ . Verificou-se que, ao contrário da conjugação com o sulfato de paracetamol, a clearance de formação de glucuronido de paracetamol aumenta com a idade. A clearance urinária de glucuronido de paracetamol, sulfato de paracetamol e de paracetamol inalterado foram, respetivamente, 2,65, 3,03 e 0,58 l/h/70kg. A relação entre a taxa de conjugação do paracetamol com o glucuronido/sulfato foi de 0,69 aos 12 meses de idade e de 0,81 aos 2 anos. Neste estudo a conjugação com o ião sulfato contribuiu em 50% para a clearance total do paracetamol. Porém, o metabolismo oxidativo e a formação de NAPQI foram indetetáveis o que pode explicar, em parte, a redução da incidência de hepatotoxicidade do paracetamol em indivíduos da faixa etária em estudo (Van Der Marel et al., 2003).

Prins et al. (2008) compararam a farmacocinética e os efeitos analgésicos da via intravenosa (propacetamol<sup>2</sup>) e da via retal do paracetamol em crianças (6 meses-2 anos) não-ventilados após terem sido submetidos a uma cirurgia craniofacial. Durante a cirurgia, todas as crianças receberam uma dose de paracetamol por via retal de 40 mg/kg, duas horas antes da extubação precoce. Na admissão para a cirurgia pediátrica, as crianças receberam ou uma infusão intravenosa de 15 minutos de 40 mg/kg de propacetamol, um pró-fármaco do paracetamol, ou 20 mg/kg de paracetamol por via retal em cada 6 horas. Tendo os resultados experimentais sido ajustados a um modelo bicompartimental extravascular. Os parâmetros estimados foram: o tempo de semivida ( $t_{1/2}$ ) de absorção por via de supositórios (4,6 horas), o tempo de semivida da hidrólise do propacetamol em paracetamol (0,028 horas), a clearance (12 l/h/70 kg), a clearance intercompartimental (116 l/h/70 kg), e os volumes de distribuição do compartimento central e periférico, respectivamente, 7,9 l/kg e 44 l/70 kg. Segundo os autores, ficou, assim, provado que o paracetamol intravenoso é mais eficaz que o paracetamol na forma de supositórios em crianças menores de 2 anos após terem sido submetidas à uma cirurgia craniofacial.

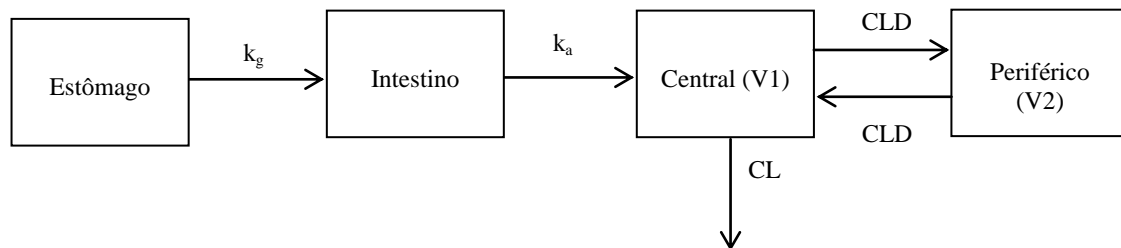
A ingestão simultânea de fármacos que provocam a aceleração do esvaziamento gástrico, por exemplo, a metoclopramida<sup>3</sup> e a eritromicina, aumentam a absorção e antecipam o início de ação do paracetamol.

Com o objetivo de desenvolver um modelo farmacocinético para pacientes tolerantes e intolerantes à nutrição entérica antes e depois de uma terapia pró-cinética com eritromicina ou metoclopramida, em que o esvaziamento gástrico fosse tido em conta, Ogungbenro et al (2011), estudaram as concentrações plasmáticas de paracetamol administrado por via oral em 10 pacientes tolerantes e 20 pacientes intolerantes.

---

\*<sup>2</sup> O propacetamol é um pró-fármaco do paracetamol solúvel em água, que é facilmente clivado no sangue por esterases em paracetamol e dietilglicina. Duas gramas de propacetamol produzem uma de paracetamol. O propacetamol esteve disponível em vários países europeus para a gestão em curto prazo da dor aguda pós operatória, mas foi retirado do mercado quando o paracetamol intravenoso foi introduzido.

A modelação da farmacocinética populacional foi realizada a partir de uma análise não-linear de efeitos mistos através de um software NONMEM, verificando-se que um modelo de quatro compartimentos para o estômago, intestino, compartimentos centrais e compartimentos periféricos era o mais adequado para descrever a taxa de esvaziamento gástrico (Figura 18), sendo descrita a partir de um parâmetro de velocidade de primeira ordem. A partir deste modelo foram obtidas duas taxas de esvaziamento gástrico (kg) do paracetamol, tendo sido estimada o kg1 de  $1,30 \text{ h}^{-1}$  e o  $t_{1/2}$  de 0,53 h para o grupo intolerante antes da terapia procinética; e o kg2 de  $27,8 \text{ h}^{-1}$  e o  $t_{1/2}$  de 0,025 h para o grupo intolerante que recebeu uma dose de paracetamol depois da terapia procinética. Foram também estimados os valores de  $k_a$  ( $5,12 \text{ h}^{-1}$ ),  $CL$  ( $13,0 \text{ l/h}$ ),  $CLD$  ( $22,6 \text{ l/h}$ ),  $V_1$  ( $63,8 \text{ l}$ ) e  $V_2$  ( $69 \text{ l}$ ). Em conformidade com estes valores, os autores concluíram que o intervalo de esvaziamento gástrico do paracetamol é melhorado por um fator de cerca de 20 vezes nos pacientes que são intolerantes à nutrição enteral após o tratamento com agentes pró-cinéticos

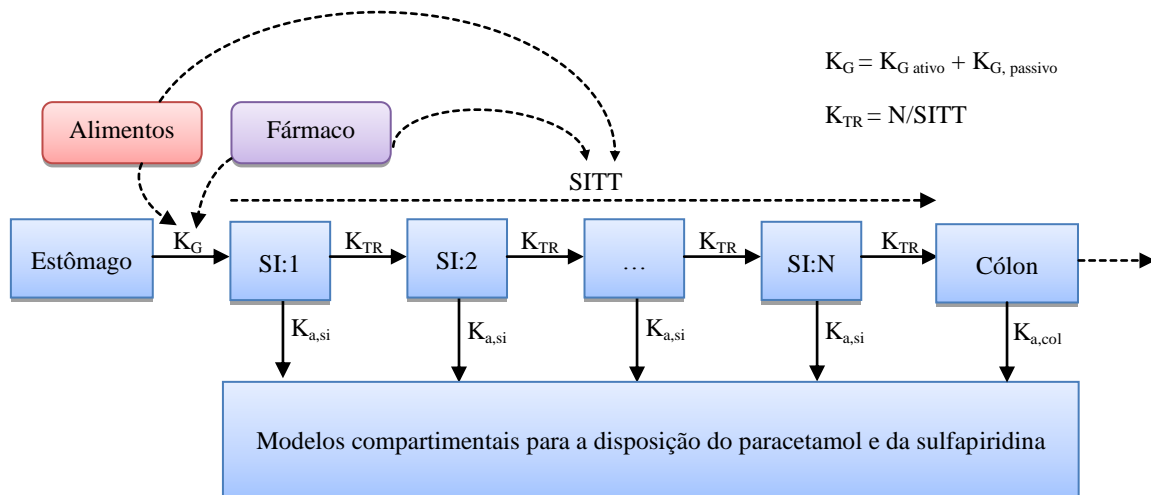


**Figura 18** - Modelo de 4 compartimentos: estômago, intestino, compartimento central e compartimento periférico.  $CLD$  corresponde à clearance intercompartimental,  $CL$  corresponde à clearance urinária, e  $kg$ ,  $ka$ ,  $V_1$  e  $V_2$  correspondem, respetivamente a taxa de esvaziamento gástrico, a taxa constante de absorção, o volume do compartimento central e ao volume do compartimento periférico.

Bergstrand et al (2011) demonstraram como a modelação de paracetamol e de sulfassalazina (duplo marcador) poderia facilitar a caracterização e o entendimento das mudanças induzidas no trânsito gastrointestinal sob condições de alimentação e de jejum. Após a administração gástrica destes fármacos a cães os autores determinaram as concentrações plasmáticas de paracetamol e de sulfassalazina ao longo do tempo.

<sup>3</sup> A metoclopramida e a eritromicina são fármacos procinéticos que melhoram o trânsito intestinal, melhorando a velocidade de esvaziamento gástrico e a função do esfíncter.

Os dados experimentais foram descritos através de um modelo compartimental representado pelo estômago ligado ao colon, por meio de uma série de 4 compartimentos correspondentes ao trânsito intestinal (SI:1-N) que representam o intestino delgado (Figura 19). A disposição do paracetamol e de sulfapiridina foi descrita através de um padrão de 2 e 1 compartimentos, respetivamente. O paracetamol é rapidamente absorvido pelo duodeno, sendo utilizado como um marcador para o esvaziamento gástrico. A sulfassalazina é mal absorvida pelo intestino delgado, mas é rapidamente metabolizada pelas bactérias do colon em sulfapiridina e ácido 5-aminosalicílico, sendo utilizada como um marcador para determinar o tempo do trajeto do fármaco desde o intestino delgado até ao cólon. Uma parte essencial do modelo foi a inclusão do efeito de 1ª passagem do paracetamol. Obteve-se uma velocidade de esvaziamento gástrico ( $K_G$ ) de  $3,6 \text{ h}^{-1}$ , uma  $k_{a,si,PCM}$  de  $20 \text{ h}^{-1}$ , um  $V_{max}$  estimado de  $2200 \text{ nmol/h}$  e uma constante de Michaelis-Menten ( $K_M$ ) de  $80 \text{ nmol}$  um  $K_{a,col}$  de  $0,14 \text{ h}^{-1}$ .

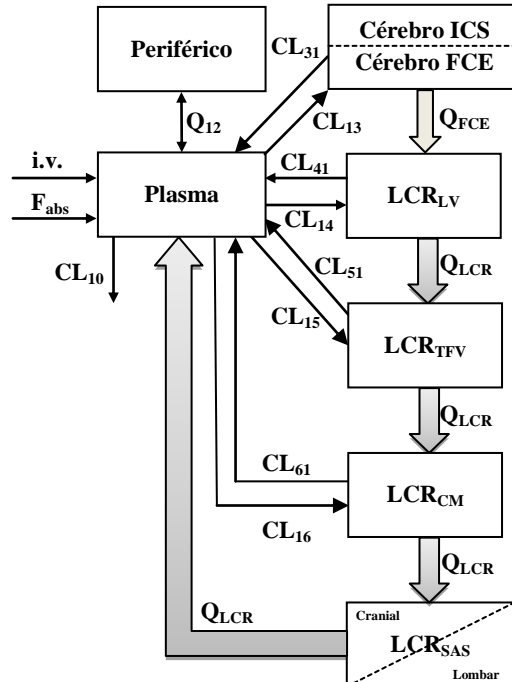


**Figura 19** – Modelo compartimental representativo do trânsito intestinal. A taxa de esvaziamento gástrico é dividida em duas partes: um esvaziamento gástrico ativo ( $K_G$ ) e um esvaziamento passivo ( $K_{G,p}$ ). É representada a média de tempo que um fármaco demora a percorrer o intestino delgado (SITT) e a taxa de trânsito ( $K_{TR}$ ), as constantes de velocidade de absorção nos compartimentos finais do intestino delgado ( $K_a, si$ ) e do cólon ( $K_a, col$ ). O  $K_{TR}$  poder calculado pelo quociente entre o número de compartimentos (N) e o tempo de trânsito (SITT).

De acordo com estes resultados, concluiu-se que o efeito de primeira passagem resultou numa biodisponibilidade quase duas vezes mais altas de paracetamol em cães tratados com eritromicina (90%) do que em cães tratados com atropina (50%). Segundo os autores o modelo proposto pode ser utilizado para avaliar o efeito trânsito intestinal de

forma independente do esvaziamento gástrico, avaliar a dinâmica da ingestão de medicamentos no esvaziamento gástrico e no trânsito intestinal e reconhecer a dinâmica da concentração efetora de um fármaco ao longo do tempo.

Um dos principais desafios na investigação farmacocinética é prever a exposição de fármacos no sistema nervoso central (SNC). Em 2012 Westerhout e colaboradores (Westerhout et al., 2012) desenvolveram uma metodologia para investigar a distribuição cerebral de fármacos em ratos usando um modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK) (Figura 20). O paracetamol foi utilizado como composto teste, por não ser sujeito a processos de transporte ativo. Para se determinar a concentração de fármaco no fluido extracelular (FEC), no ventrículo lateral (LV) e na cisterna magna (CM) a partir do líquido cefalorraquidiano (LCR) no espaço subaracnóico, foram implantadas sondas de microdiálise por perfusão nas diferentes regiões. As amostras sanguíneas seriadas foram obtidas em paralelo. Os perfis de concentração versus tempo do FCE,  $LCR_{LV}$  e  $LCR_{CM}$  indicaram um equilíbrio rápido com o plasma.



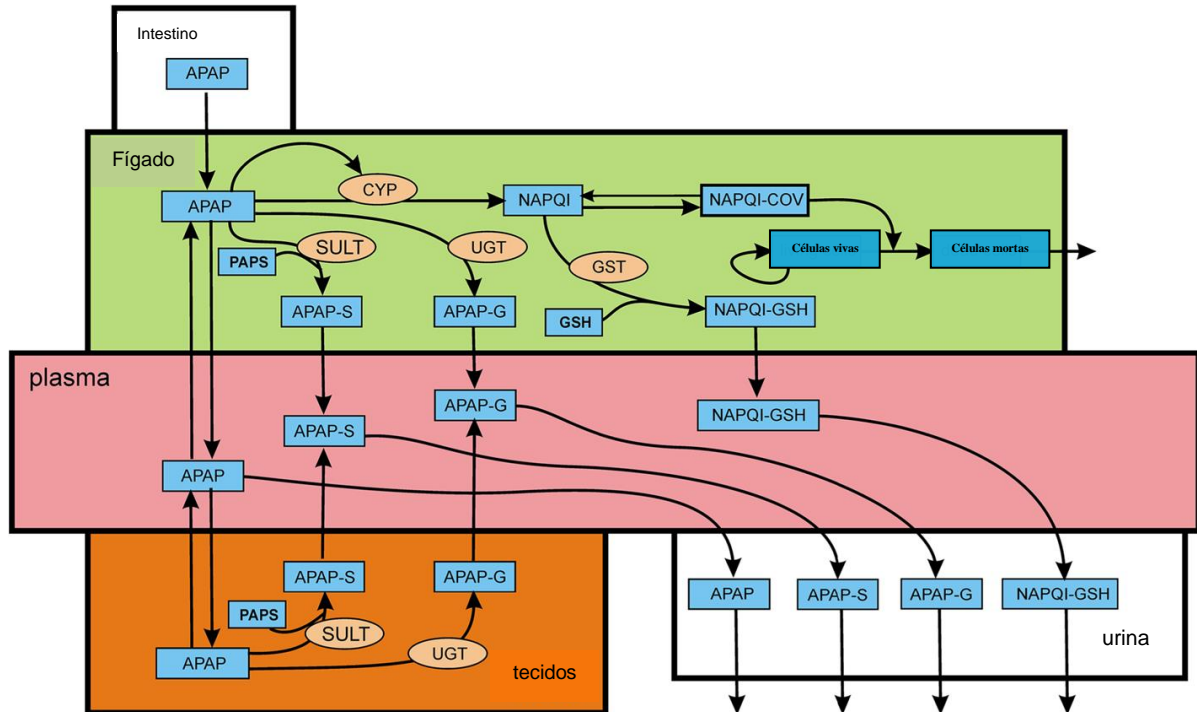
**Figura 20** - Representação gráfica do modelo PBPK utilizado para descrever a distribuição intracerebral do paracetamol no rato. O cérebro ICS corresponde ao espaço intracelular do cérebro.  $CL_{10}$  corresponde à clearance de eliminação do compartimento central (plasma) e  $Q$  corresponde à clearance intercompartimental.

Também em 2012 Ben-Shachar e colaboradores (Ben-Shachar et al, 2012) propuseram um modelo matemático para caracterizar o transporte e o metabolismo do paracetamol que inclui os compartimentos do intestino, plasma, fígado, tecidos e urina. No compartimento correspondente ao fígado consideraram as várias vias de metabolização do paracetamol: sulfatação, glucuronidação e a produção do metabolito tóxico NAPQI. Este modelo é apresentado na Figura 21 e conseguiu reproduzir a evolução temporal da concentração de paracetamol no plasma, a sua acumulação nos tecidos, a concentração dos seus metabolitos na urina, a depleção causada nos níveis de glutathione, o efeito do polimorfismo nas enzimas responsáveis pela glucuronidação e também o efeito de diferentes doses de *N*-acetilcisteína como antídoto em situações de emergência na desintoxicação por NAPQI. Por isso foi capaz de prever o grau de lesão do fígado, avaliar a capacidade dos hepatócitos na síntese de glutathione e prever a morte ou a recuperação do paciente dependendo da sobredosagem e do tempo de tratamento. No estudo efectuado os autores concluíram que a capacidade antioxidante do soro entra em declínio progressivo para um nível de 85% em consequência da ingestão crónica de uma dose terapêutica de paracetamol (1g, 4 vezes por dia, durante 2 semanas). Esta perda foi associada à conjugação da glutathione do soro com o NAPQI.

Os autores também previram que a glutathione hepática diminui para 70% do valor normal, e a glutathione do soro para 88% quando uma dose de 1000 mg é tomada em cada 6 horas durante um período de 10 dias. Relativamente à atividade do citocromo P450, enzima que catalisa a síntese de NAPQI a partir do paracetamol, o estudo permitiu concluir que a sua atividade não é linear. Doses de paracetamol aumentadas 2 a 4 vezes relativamente à dose terapêutica usual, não provocam alterações significativas na sua atividade, mas se a dose administrada for 8 vezes superior à dose terapêutica, a atividade desta enzima aumenta consideravelmente. Por isso, os compostos que aumentam a atividade do citocromo P450 como os anticonvulsivantes, a cafeína e o etanol, aumentam a toxicidade do paracetamol.

O estudo permitiu avaliar a importância da glucuronidação e a sensibilidade da atividade das enzimas glucuroniltransferases, determinando-se os danos provocados no fígado provocados por uma overdose de 10 g. Neste caso, se a velocidade máxima das glucuroniltransferases estiver entre os valores normais, não ocorre dano hepático considerável. Se a velocidade máxima for reduzida para metade, o número de hepatócitos funcionais diminui para 75% após 20 horas da administração do

paracetamol, e se o valor de velocidade máxima for ajustado para 10% do normal, o número de hepatócitos passa para 10% após 40 horas.

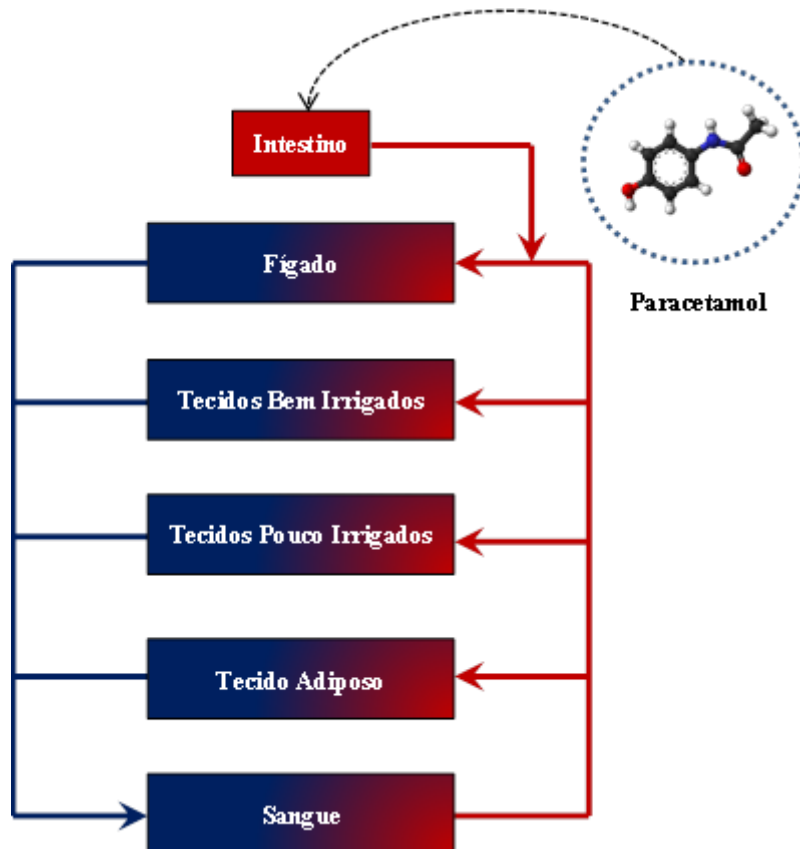


**Figura 21** – Modelo compartimental representativo do metabolismo do paracetamol. As caixas azuis indicam os conjugados: paracetamol (APAP), sulfato de paracetamol (APAP-S), APAP-G (glucuronido de paracetamol), imina de N-acetil-p-benzoquinona (NAPQI), ligação covalente com o NAPQI (NAPQI-COV), NAPQI conjugado com glutathione (NAPQI-GSH), 3-fosfoadenosina-5-fosfosulfato (PAPS) e a glutathione (GSH). As caixas ovais laranja indicam as enzimas que catalisam as reações: sulfotransferase (SULT), glucuronosiltransferase (UGT), citocromo P-450 oxidase (CYP), e glutathione S-transferase (GST).

Assim, demonstrou-se que o fígado é muito sensível ao polimorfismo das glucuronosiltransferases e esta variação poderá explicar algumas das variações na resposta entre pacientes. Este estudo confirmou ainda que a *N*-acetilcisteína (NAC), cuja finalidade é restabelecer os níveis de glutathione no fígado, é geralmente bem-sucedida num prazo de 8 horas após overdose na prevenção de insuficiência hepática.

Dias Ochoa et al. (2012) por ser lado, concentraram-se em desenvolver um modelo para realizar a previsão espaço-temporal da distribuição e da hepatotoxicidade do

paracetamol a partir da combinação de um modelo celular, um modelo do fígado em duas dimensões<sup>4</sup> e um modelo fisiológico referente ao organismo completo (Figura 22) com base em dados de toxicidade *in vitro* e a potencial variabilidade individual da expressão genética e da atividade enzimática. Neste modelo considerou-se que o metabolismo do paracetamol é sobretudo realizado pelo fígado. Do estudo destes autores ficou demonstrado que as variações na taxa de eliminação também influenciam a distribuição do paracetamol e dos seus metabolitos no organismo. Além disso, o modelo integrado também previu variações na toxicidade do fármaco, dependendo de alterações da atividade enzimática, estando estas alterações associadas a características genética ou a doenças de determinados indivíduos.

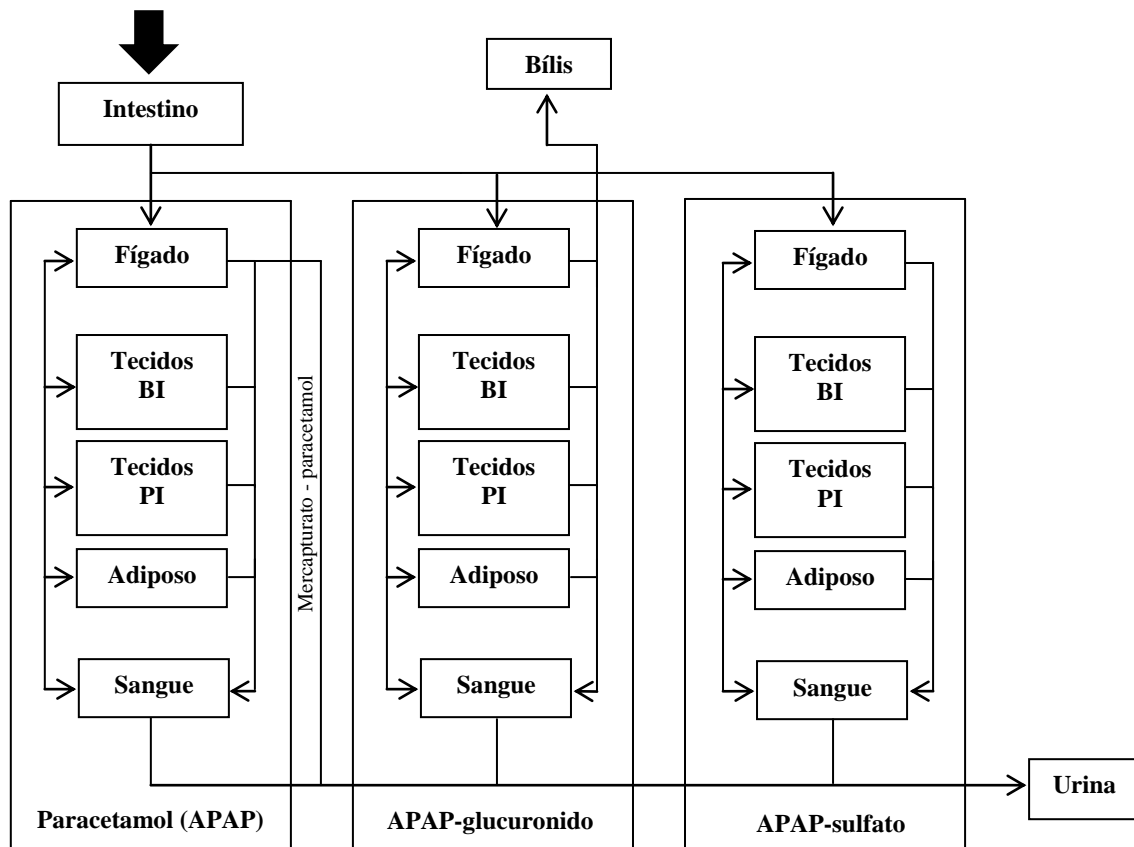


**Figura 22** – Modelo PBPK representativo da distribuição do paracetamol no organismo. O modelo é dividido em fígado, tecido adiposo, sangue, tecidos bem irrigados e tecidos pouco irrigados. O paracetamol é administrado por via oral e transportado do intestino para o fígado.

<sup>4</sup> Consultar modelo da rede celular do fígado em duas dimensões na Figura 7 da página 15.



Foi em 2013 que Pery e colaboradores propuseram aquele que é, até ao presente, um dos modelos mais completos para prever a farmacocinética do paracetamol (Pery et al., 2013). Trata-se de um modelo fisiológico (PBPK) para determinar a dose-resposta relativa, a viabilidade das células do fígado ao longo do tempo após a absorção de uma dose elevada de paracetamol, assumindo que a hepatotoxicidade pode estar relacionada, com a concentração de paracetamol livre que entra em contacto com os hepatócitos (Figura 23). Foram comparados 3 métodos (*in vitro* e *in silico*) diferentes de calibração do modelo PBPK, por extrapolação para seres humanos a partir de um modelo PBPK para ratos, ou usando dados disponíveis para seres humanos para comparar a qualidade da cinética e das previsões dos efeitos baseados em estudos realizados *in vivo* e *in vitro*. Estes autores realizaram uma simulação para uma dose oral de 600 mg/kg de paracetamol, dose suscetível de induzir danos no fígado em ratos Sprague-Dawley.



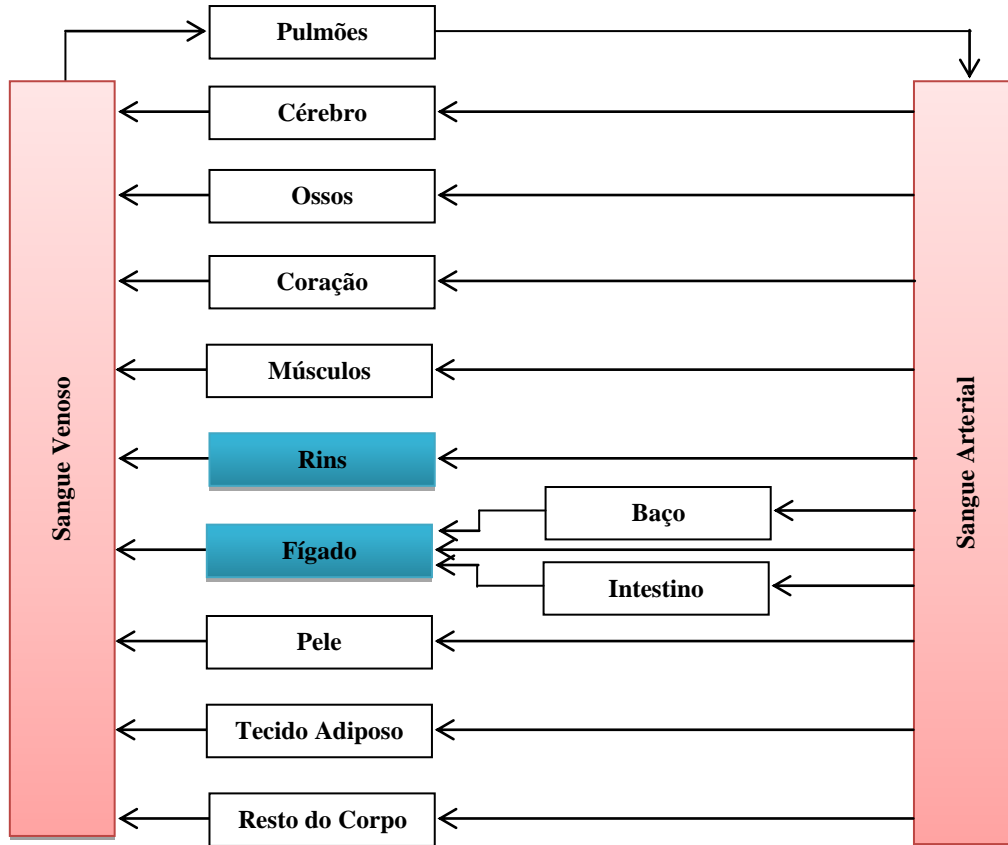
**Figura 23** - Modelo PBPK proposto por Pery e colaboradores. Tecidos BI refere-se aos tecidos bem irrigados enquanto tecidos PI representa os tecidos pouco irrigados.

Perante os resultados obtidos a partir da extrapolação em ratos, o modelo prevê relativamente à excreção que mais de 96% da quantidade inicial de paracetamol fosse eliminada em 24 horas. Os resultados obtidos foram concordantes com os valores obtidos na análise da urina. Nesta simulação foram estimados diversos valores entre os quais a velocidade máxima de formação de glucuronido e de sulfato de 5,3  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$  e de 3,5  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$ , respetivamente. Os autores estimaram um valor de EC50 (concentração de fármaco necessária para causar a necrose de 50% do número total de hepatócitos) de 5,1 mM. Em resultado da extrapolação para humanos concluiu-se que a dose para a qual seria esperar efeitos significativos sobre a viabilidade das células *in vivo* em humanos seria cerca de 155 mg/kg.

Também em 2013 Navid e a sua equipa realizaram uma análise quantitativa de diferentes fatores que influenciam o metabolismo e a hepatotoxicidade do paracetamol: os efeitos crónicos provocados pelo seu consumo excessivo, o consumo de álcool, e a desnutrição (Navid et al., 2013). Para isso os autores desenvolveram um modelo farmacocinético PBPK para obter uma melhor compreensão das alterações hepáticas transitórias causadas por diferentes processos fisiológicos e nutricionais, incluindo os riscos de insuficiência hepática associados ao estilo de vida e aos problemas de saúde de um ser humano adulto (Figura 24). As diferentes situações clínicas que supostamente vão provocar alterações no metabolismo do paracetamol e nos seus subprodutos tóxicos foram avaliadas a partir da variação dos parâmetros do modelo. A análise do metabolismo de paracetamol em indivíduos que absorveram uma quantidade excessiva de álcool mostrou que a principal razão para a ocorrência de hepatotoxicidade é a reduzida disponibilidade de glutathione hepática, e não o aumento da produção de subprodutos tóxicos.

Uma vez que o álcool induz a atividade do CYP 450 2E1 há um risco de alteração hepática quando ocorre uma ingestão de álcool e de paracetamol em curtos intervalos de tempo. O álcool para além de indutor desta enzima é ainda o seu principal substrato. O álcool vai inibir o metabolismo de destoxificação do NAPQI, uma vez que provoca uma depleção da glutathione. Na modelação dos efeitos em jejum é importante ter em conta o facto das reservas de hidratos de carbono serem mais baixas durante o jejum, podendo provocar uma redução significativa do processo de glucuronidação do paracetamol. Os pacientes em jejum mostraram que possuem um risco muito maior de hepatotoxicidade,

resultante de uma overdose leve entre 4-10 g de paracetamol, do que os indivíduos bem alimentados.



**Figura 24** - Representação esquemática da estrutura do modelo PBPK usado por Navid e colaboradores. Os compartimentos azuis representam os órgãos eliminadores.

**Tabela 4** - Efeitos de diferentes fatores dietéticos e do estilo de vida no metabolismo do paracetamol e na formação de NAPQI

Hábito	Glucuronidação	Sulfatação	Oxidação	Metabolismo da GSH
Uso crónico de paracetamol	Aumenta	Diminui	Sem Efeito	Sem Efeito
Consumo de álcool	Sem Efeito	Sem Efeito	Aumenta	Diminui
Jejum/ Má nutrição	Diminui	Diminui	Aumenta	Diminui

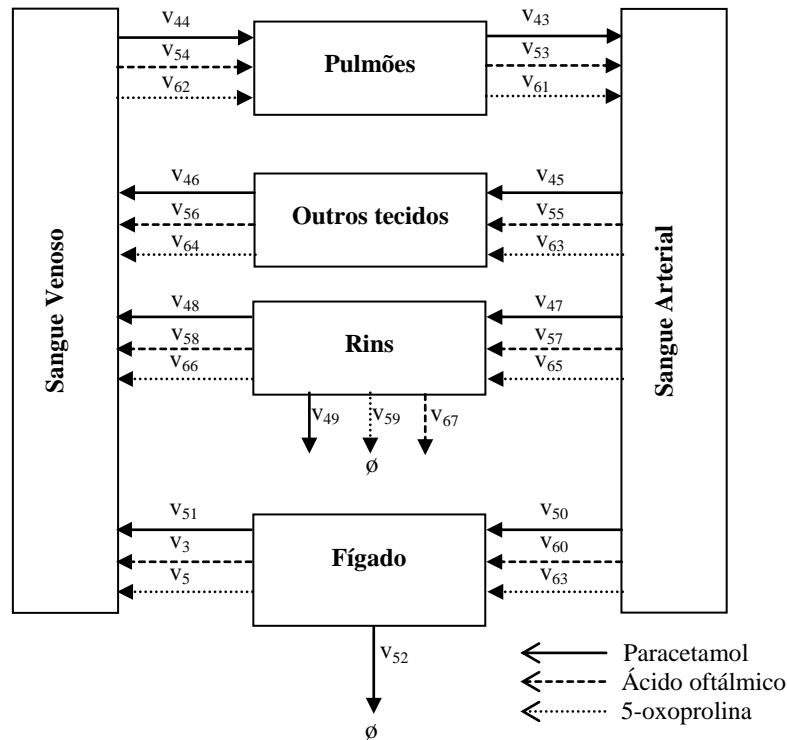
Curiosamente o modelo prevê que desde que a capacidade de retorno para a síntese de glutatona no fígado se encontre normal, o uso crónico de paracetamol em doses

terapêuticas não deverá provocar lesão hepática dentro de um período razoável de tempo (entre 24-36 horas). Os resultados obtidos neste estudo mostraram também que, em indivíduos saudáveis e bem alimentados, a absorção crônica de doses de paracetamol até 5 vezes as doses terapêuticas recomendadas devem ser seguras. No entanto em indivíduos que têm a capacidade de regeneração de glutathione hepática diminuída, dependendo da magnitude da deficiência, doses menores podem provocar toxicidade. Para esses indivíduos, o paracetamol é tão tóxico como qualquer outro composto que gera espécies reativas oxidantes.

A exposição de células a elevados níveis de espécies reativas pode provocar o esgotamento da glutathione dentro das células do fígado, o que proporciona uma indicação inicial da propensão de um composto para causar hepatotoxicidade. A homeostasia da glutathione é controlada pelo Nrf2 que corresponde a um fator de transcrição responsável pela defesa celular contra os efeitos citotóxicos do stress oxidativo. O paracetamol provoca uma diminuição dos níveis de glutathione e provoca lesões hepáticas graves em humanos e animais, quando é administrado em doses elevadas. Por isso, Geenen et al. desenvolveram em 2013 uma abordagem que combina um modelo farmacocinético fisiológico (PBPK) com o metabolismo e a disposição do paracetamol no organismo, como um modelo matemático previamente desenvolvido para efectuar o estudo dos sistemas de homeostasia da glutathione hepática. Foi construído um modelo cinético do metabolismo da glutathione e a toxicidade do paracetamol que permitisse investigar a correlação entre a produção de 5-oxoprolina e do ácido oftálmico (metabolitos envolvidos na metabolização da glutathione), e a concentração da glutathione intracelular em sistemas *in vitro*.

Este modelo (Figura 25) permitiu, essencialmente, averiguar se esses metabolitos poderão ser bons indicadores de hepatotoxicidade através da determinação da sua concentração no sangue e na urina. A administração de paracetamol provocou uma diminuição da concentração intra-hepática de glutathione, devido à sua conjugação com o intermediário reativo NAPQI. O modelo pressupõe que a depleção da glutathione hepática após a administração de paracetamol provoca um aumento da concentração de 5-oxoprolina e de ácido oftálmico no sangue, e de 5-oxoprolina na urina. Portanto, podemos concluir que o ácido oftálmico e a 5-oxoprolina são biomarcadores sensíveis

na depleção da glutathiona hepática, e poderão ser utilizados para auxiliar em testes de segurança de medicamentos, tais como o paracetamol que se conjuga com a glutathiona, podendo formar metabólitos reativos em casos de overdose.

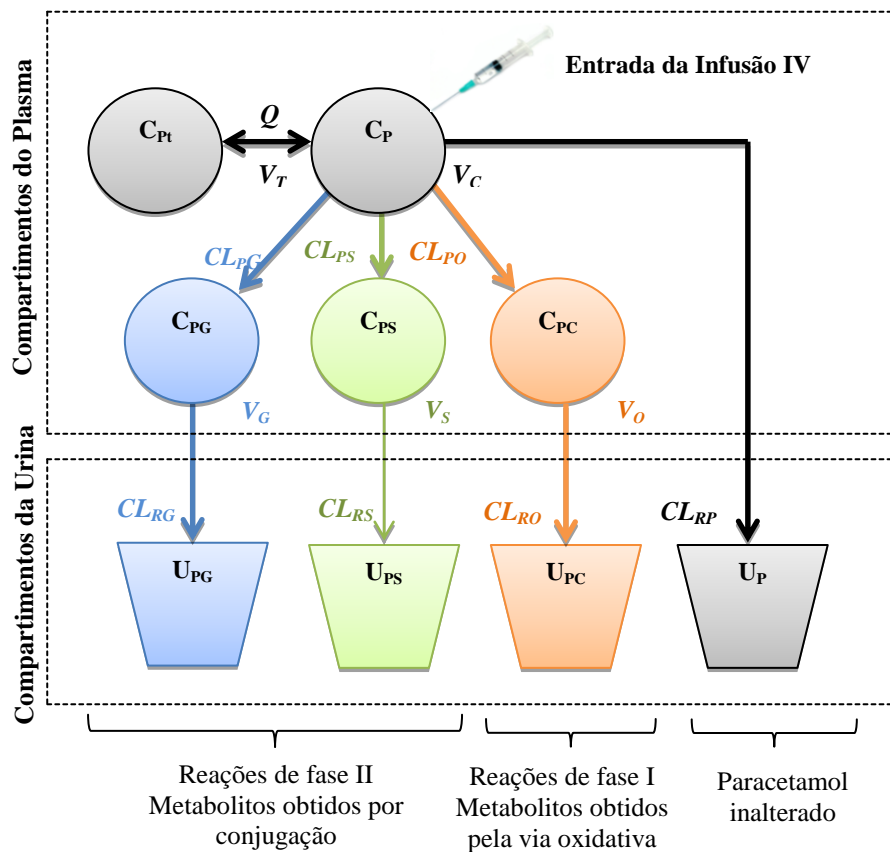


**Figura 25** – Modelo PBPK representativo da distribuição do paracetamol, ácido oftálmico e 5-oxoprolina em torno dos diferentes compartimentos do organismo. O símbolo  $\emptyset$  significa via metabólica ou eliminação urinária.

O paracetamol intravenoso é vulgarmente utilizado como analgésico após cirurgia, sendo o período pós-operatório sujeito a mudanças na fisiologia do paciente e, conseqüentemente, na sua farmacocinética. Owens et al. (2014) desenvolveram um modelo de nove compartimentos para determinar os perfis da farmacocinética do paracetamol intravenoso e dos seus metabólitos no plasma e na urina, após uma cirurgia abdominal a um ser humano adulto com vista a identificar as características do paciente associado ao metabolismo do paracetamol no pós-operatório (Figura 26). Foram incluídos na amostra 53 Pacientes (28 do sexo masculino), com idade mediana de 60 anos (33-87 anos) e peso médio de 74 kg (54-129 kg). Os doentes receberam 1, 1,5 ou 2 g de paracetamol intravenoso em cada 4-6 horas. As amostras de plasma e de urina foram recolhidas em vários intervalos até 6 dias após a cirurgia. Para estimar os

parâmetros farmacocinéticos foi realizada a modelação simultânea de paracetamol e dos seus metabolitos a partir do programa Phoenix NLME™.

Neste estudo os autores observaram um aumento da conversão metabólica do paracetamol conjugado com o ião glucuronido e da sua clearance urinária, sugerindo uma potencial indução da glucuronidação após cirurgia. No entanto foi demonstrado que a idade possui um efeito significativo na formação de glucuronido-paracetamol (CLPG) e na sua clearance renal (CLRG), pois ambos os parâmetros diminuiram com o aumento da idade. Relativamente à formação de metabolitos oxidativos do paracetamol não ocorreram alterações significativas após uma grande cirurgia.



**Figura 26** – Modelo compartimental que apresenta 5 compartimentos para representar a distribuição no plasma e 4 compartimentos para a urina.

**Tabela 5** - Correspondência entre as siglas representadas no modelo da Figura 26 e as respectivas designações.

<b>Sigla</b>	<b>Nome</b>	<b>Valor estimado</b>
<b>V<sub>C</sub></b>	Volume de distribuição de paracetamol inalterado no compartimento central	13,9 l
<b>Q</b>	Clearance intercompartimental	77,5 l/h
<b>V<sub>T</sub></b>	Volume de distribuição de paracetamol inalterado nos tecidos periféricos	50,9 l
<b>CL<sub>PG</sub></b>	Clearance de formação de glucuronido-paracetamol	8,92 l/h
<b>CL<sub>PS</sub></b>	Clearance de formação de sulfato de paracetamol	0,903 l/h
<b>CL<sub>PO</sub></b>	Clearance de formação de paracetamol conjugado com a cisteína e o mercapturato (via oxidativa)	0,533 l/h
<b>V<sub>G</sub></b>	Volume de distribuição de glucuronido-paracetamol	102 l
<b>V<sub>S</sub></b>	Volume de distribuição de sulfato paracetamol	5,72 l
<b>V<sub>O</sub></b>	Volume de distribuição de paracetamol conjugado de cisteína e mercapturato (via oxidativa)	17,9 l
<b>CL<sub>RG</sub></b>	Clearance renal de glucuronido-paracetamol	3,81 l/h
<b>CL<sub>RS</sub></b>	Clearance renal de sulfato de paracetamol	3,13 l/h
<b>CL<sub>RO</sub></b>	Clearance renal da via oxidativa	3,51 l/h
<b>CL<sub>RP</sub></b>	Clearance renal do paracetamol inalterado	0,137

### **III. Simulação da farmacocinética do paracetamol segundo o modelo de base fisiológica proposto por Pery et al. (2013) usando o Microsoft Excel®.**

Como foi referido no capítulo anterior, os modelos fisiológicos (PBPK) são descritos através de uma série de equações matemáticas que, com base na fisiologia específica de um organismo e nas propriedades físico-químicas de uma substância são capazes de descrever a sua absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (ADME) num organismo (Pery et al., 2013). Estas equações são formuladas a partir do princípio de conservação de massa aplicado a cada órgão considerado no modelo resultando num sistemas de equações diferenciais complexo, cuja solução é a variação temporal das curvas de concentração de fármaco e cuja resolução geralmente exige a utilização de softwares dedicados comercialmente disponíveis tais como o NONMEM<sup>®</sup> (Albert et al., 1974), o GastroPlus<sup>®</sup>, o PKSim<sup>®</sup>, o SimCyp<sup>®</sup> (Strougo et al., 2012), o MCSim<sup>®</sup> (Pery et al., 2013) e o Phoenix NLME<sup>®</sup> (Owens et al., 2012). O software mais antigo e mais utilizado em modelação farmacocinética até aos dias de hoje foi o NONMEM<sup>®</sup>.

Para completar o estudo apresentado nesta dissertação mostra-se, neste capítulo, como se pode realizar uma simulação da farmacocinética de um modelo de base fisiológica complexo para paracetamol usando o Microsoft Excel<sup>®</sup>. O modelo escolhido foi o proposto por Pery et al. (2013) (Figura 23).

#### **III.1. Dados da simulação**

Como apresentado na Figura 23 o modelo fisiológico proposto por Pery et al. (2013) consiste em dezoito compartimentos: o intestino, que é o órgão que recebe o fármaco no instante inicial ( $t = 0$  min), o fígado onde o fármaco é metabolizado e parte se conjuga com o ião sulfato e com o ião glucuronido e posteriormente distribui-se pelos restantes órgãos entre os quais: os tecidos bem irrigados, os tecidos pouco irrigados, o tecido adiposo e o sangue (a distribuição do paracetamol livre e dos seus dois conjugados principais são analisadas separadamente). E ainda a bÍlis e a urina como vias de excreção, sendo a bÍlis excretada a partir do fígado e a urina a partir do compartimento “sangue” (Figura 23). Na simulação que irá ser efetuada, não vai ser considerada a



excreção por conjugação do paracetamol a partir do fígado, com o ácido mercaptúrico, por ser pouco expressiva relativamente aos outros conjugados formados. Os estudos realizados por Hjelle e Klaassen em 1984 concluíram que a excreção de paracetamol pela bÍlis foi apenas significativa para o conjugado glucuronido. Por isso PÉry et al. (2013) incluíram apenas no modelo farmacocinético, a excreção deste metabolito por esta via.

A distribuição e a fração de fármaco livre e dos seus metabolitos em cada um dos órgãos (compartimentos) apresentados foram parametrizadas de acordo com o seu fluxo sanguíneo, volume, coeficiente de partição, ligações proteicas e pela taxa de excreção. Os valores destes parâmetros fisiológicos usados na simulação (tabela 6) foram obtidos a partir de consulta de literatura especializada. Devido à inexistência de dados sobre os coeficientes de partição dos principais metabolitos do paracetamol (sulfato e glucuronido) para cada um dos órgãos, consideraram-se serem os mesmos do paracetamol. Esta é uma das aproximações efetuadas na simulação. As constantes de Michaelis-Menten ( $K_M$ ) para a formação dos conjugados do paracetamol foram as sugeridas por Watari et al. em 1983 sobre a farmacocinética e o destino do paracetamol e dos seus conjugados em ratos, isto é, 109  $\mu\text{M}$  para a formação do conjugado com o ião sulfato e 915  $\mu\text{M}$  para a formação do conjugado com o ião glucuronido. O valor de  $K_M$  é equivalente à concentração de substrato necessária para atingir metade da velocidade máxima da reação ( $V_{\text{max}}$ ) e indica a afinidade da enzima pelo substrato. Quanto maior for o valor de  $K_M$  menor é a afinidade da enzima pelo substrato, isto é, maior é quantidade de paracetamol necessária para atingir metade da velocidade máxima, indicando que existe uma maior afinidade das fenolsulfotransferases para o paracetamol do que para as UDP-glucuronositransferases.

As frações de fármaco e conjugados não-ligados às proteínas do plasma foram obtidas de Ishii et al. (2002) e valem 0,75 para o paracetamol, 0,38 para o conjugado com o ião sulfato e de 1,01 com o ião glucuronido. Um valor maior indica uma maior quantidade de fármaco excretada.

Nas equações relativas aos compartimentos do paracetamol e da sua conjugação com o ião sulfato no fígado incluiu-se o termo relativo a uma capacidade de sulfatação limitada do paracetamol, sendo QS a quantidade total de sulfato disponível (estimada em 417  $\mu\text{mol}$ ) e QSULF corresponde à quantidade total de paracetamol formado. No

entanto não se incluiu a taxa de formação de sulfato, tendo este valor sido estimado, no estado estacionário em cerca de 33  $\mu\text{mol/kg/h}$  por Galinsky e Levy em 1981. Este valor também não foi considerado nesta simulação pelo facto de ser pouco significativo comparativamente à quantidade total de sulfato disponível. Os parâmetros necessários para desenvolver as equações diferenciais do modelo de base fisiológica foram retirados do artigo em questão e estão coligidos na tabela 6.

A simulação irá ser feita para uma dose oral de 600 mg/kg de paracetamol num rato Sprague-Dawley macho com um peso de 350 mg. Notar que se trata de uma dose suscetível de induzir hepatotoxicidade nos ratos desta espécie (Clayton et al., 2006).

**Tabela 6** - Parâmetros fisiológicos para a modelação da farmacocinética do paracetamol em ratos Sprague-Dawley de 0,35 kg. Adaptado de Pery et al. (2013).

Peso (kg)	BW	0,350
Volume do fígado (l)	$V_F$	0,01295
Volume do tecido adiposo (l)	$V_{TA}$	0,0245
Volume dos tecidos bem irrigados (l)	$V_{TBI}$	0,0385
Volume nos tecidos pouco irrigados (l)	$V_{TPI}$	0,25305
Volume de sangue (l)	$V_{\text{sangue}}$	0,021
Débito Cardíaco (l/min/kg)	$F_{\text{card}}$	0,1036
Fluxo sanguíneo hepático (l/min/kg)	$F_F$	0,0259
Fluxo de sangue no tecido adiposo (l/min/kg)	$F_{TA}$	0,007252
Fluxo sanguíneo em tecidos bem irrigados (l/min/kg)	$F_{BI}$	0,055944
Fluxo sanguíneo em tecidos pouco irrigados (l/min/kg)	$F_{PI}$	0,014504
Fração de paracetamol que entra no fígado	$\text{Frac}_{\text{ing}}$	0,9
Taxa de absorção desde o intestino para o estômago ( $\text{min}^{-1}$ )	$k_{\text{int}}$	0,0116
Coefficiente de partição de paracetamol do fígado para o sangue	$\text{PC}_F$	0,774
Coefficiente de partição de paracetamol dos tecidos bem irrigados para o sangue	$\text{PC}_{TBI}$	0,774
Coefficiente de partição de paracetamol dos tecidos pouco irrigados para o sangue	$\text{PC}_{TPI}$	0,66
Coefficiente de partição do paracetamol do tecido adiposo para o sangue	$\text{PC}_{TA}$	0,25
Ligação do paracetamol às proteínas no fígado	$f_{\text{upAPAP}}$	0,75
Ligação do sulfato de paracetamol às proteínas	$f_{\text{upSULF}}$	0,38
Ligação do Glucuronido-paracetamol às proteínas	$f_{\text{upGLU}}$	1,01
Constante de Michaelis na formação de Glucuronido de Paracetamol ( $\mu\text{M}$ )	$K_{\text{mG}}$	915

**Tabela 6** - Parâmetros fisiológicos para a modelação da farmacocinética do paracetamol em ratos Sprague-Dawley de 0,35 kg. Adaptado de Pery et al. (2013) (continuação).

Constante de Michaelis na formação de Sulfato de Paracetamol ( $\mu\text{M}$ )	KmS	109
Velocidade máxima para a formação de glucuronido de paracetamol ( $\mu\text{mol}/\text{min}$ )	$V_{\text{maxG}}$	5,3
Velocidade máxima para a formação de sulfato de paracetamol por $\mu\text{mol}$ de sulfato ( $\mu\text{mol}/\text{min}/\mu\text{mol}$ )	$V_{\text{maxS}}$	0,00854
Quantidade total de sulfato disponível ( $\mu\text{mol}$ )	QS	417
Taxa de excreção urinária de paracetamol (L/min)	$k_{\text{APAP}}$	0,00031
Taxa de excreção urinária de glucuronido de paracetamol (L/min)	$k_{\text{GLU}}$	0,0031
Taxa de excreção urinária de sulfato de paracetamol	$k_{\text{SULF}}$	0,024
Taxa de excreção urinária de ácido mercaptúrico (L/min)	$k_{\text{MER}}$	0,00028
Taxa de excreção biliar de glucuronido de paracetamol	$k_{\text{GLUbil}}$	0,0095

Assim, o sistema de equações diferenciais que descrevem a farmacocinética do paracetamol neste modelo, formuladas de acordo com o princípio de conservação da massa referido na secção II.1, engloba as seguintes equações:

Intestino:

$$\frac{dQ_{\text{APAPint}}}{dt} = k_{\text{int}} \times Q_{\text{APAP,int}}$$

A concentração de sulfato, glucuronido e de paracetamol livre nos restantes órgãos é determinada a partir da utilização das equações:

Tecido Adiposo:

$$\frac{dC_{\text{TA}}}{dt} = \frac{F_{\text{TA}} \times (C_{\text{sangue}} - \frac{C_{\text{TA}}}{PC_{\text{TA}}})}{V_{\text{TA}}}$$

Tecidos Bem irrigados:

$$\frac{dC_{\text{TBI}}}{dt} = \frac{F_{\text{TBI}} \times (C_{\text{sangue}} - \frac{C_{\text{TBI}}}{PC_{\text{TBI}}})}{V_{\text{TBI}}}$$

Tecidos Pouco Irrigados:

$$\frac{dC_{\text{TPI}}}{dt} = \frac{F_{\text{TPI}} \times (C_{\text{sangue}} - \frac{C_{\text{TPI}}}{PC_{\text{TPI}}})}{V_{\text{TPI}}}$$

Concentração de paracetamol inalterado no fígado:

$$\frac{dC_{APAP,F}}{dt} \times V_F = F_F \times \left( C_{APAP,sangue} - \frac{Q_{APAP}}{PC_F \times V_F} \right) + k_{int} \times Q_{APAP,int} - \frac{V_{maxG} \times fup_{APAP} \times Q_{APAP,F}}{PC_F \times V_F \times \left[ KmG + fup_{APAP} \times \left( \frac{Q_{APAP,F}}{PC_F \times V_F} \right) \right]} - \frac{(QS - QSULF) \times V_{maxS} \times fup_{APAP} \times Q_{APAP,F}}{PC_F \times V_F \times \left[ KmS + fup_{APAP} \times \left( \frac{Q_{APAP,F}}{PC_F \times V_F} \right) \right]}$$

Glucuronido de paracetamol no fígado:

$$\frac{dC_{GLU,F}}{dt} \times V_F = F_F \times \left( C_{GLU,sangue} - \frac{Q_{GLU}}{PC_F \times V_F} \right) + \frac{V_{maxG} \times fup_{APAP} \times Q_{APAP,F}}{PC_F \times V_F \times \left[ KmG + fup_{APAP} \times \left( \frac{Q_{APAP,F}}{PC_F \times V_F} \right) \right]} - k_{GLU,bil} \times fup_{GLU} \times \left( \frac{Q_{GLU,F}}{PC_F \times V_F} \right)$$

Sulfato de Paracetamol no fígado:

$$\frac{dC_{APAP,F}}{dt} \times V_F = F_F \times \left( C_{SULF,sangue} - \frac{Q_{SULF}}{PC_F \times V_F} \right) + \frac{(QS - QSULF) \times V_{maxS} \times fup_{APAP} \times Q_{APAP,F}}{PC_F \times V_F \times \left[ KmS + fup_{APAP} \times \left( \frac{Q_{APAP,F}}{PC_F \times V_F} \right) \right]}$$

Sangue:

$$\frac{dC_{sangue}}{dt} = \frac{C_{fígado} \times F_F}{PC_f \times V_{sangue}} + \frac{C_{TBI} \times F_{TBI}}{PC_{TBI} \times V_{sangue}} + \frac{C_{TPI} \times F_{TPI}}{PC_{TPI} \times V_{sangue}} + \frac{C_{TA} \times F_{TA}}{PC_{TA} \times V_{sangue}} - \frac{F_{card} \times C_{sangue}}{V_{sangue}} - \frac{k^{*5} \times fup^{*5} \times C_{sangue}}{V_{sangue}}$$

<sup>5</sup> A ligação às proteínas (fup) e a taxa de excreção urinária (k) irão depender do metabolito, sendo utilizado fupAPAP e kAPAP no caso do paracetamol livre, fupGLU e kGLU no glucuronido e fupSULF e kSULF na conjugação com o Sulfato.

De acordo com Barreira (2014), um sistema de equações diferenciais pode ser resolvido numericamente recorrendo-se ao método numérico de Euler. Aplicando o método numérico de Euler as equações diferenciais relativas ao nosso modelo farmacocinético, temos:

Intestino:

$$Q_{\text{int}(i+1)} = Q_{\text{int}(i)} + (k_{\text{int}} \times Q_{\text{APAP,int}}) \times (t_{i+1} - t_i)$$

Paracetamol inalterado no fígado:

$$C_{F(i+1)} = C_{F(i)} + \left( \frac{F_F \times \left( C_{\text{APAP,sangue}} - \frac{Q_{\text{APAP,F}}}{PC_F \times V_F} \right) + k_{\text{int}} \times Q_{\text{APAP,int}} - \frac{V_{\text{maxG}} \times f_{\text{upAPAP}} \times Q_{\text{APAP,F}}}{PC_F \times V_F \times \left[ \text{KmG} + f_{\text{upAPAP}} \times \left( \frac{Q_{\text{APAP,F}}}{PC_F \times V_F} \right) \right]} - \frac{(QS - QSULF) \times V_{\text{maxS}} \times f_{\text{upAPAP}} \times Q_{\text{APAP,F}}}{PC_F \times V_F \times \left[ \text{KmS} + f_{\text{upAPAP}} \times \left( \frac{Q_{\text{APAP,F}}}{PC_F \times V_F} \right) \right]}}{V_F} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$$

Glucuronido de Paracetamol no fígado:

$$C_{F(i+1)} = C_{F(i)} + \left( \frac{F_F \times \left( C_{\text{GLU,sangue}} - \frac{Q_{\text{GLU,F}}}{PC_F \times V_F} \right) + \frac{V_{\text{maxG}} \times f_{\text{upAPAP}} \times Q_{\text{APAP,F}}}{PC_F \times V_F \times \left[ \text{KmG} + f_{\text{upAPAP}} \times \left( \frac{Q_{\text{APAP,F}}}{PC_F \times V_F} \right) \right]} - k_{\text{GLU,bil}} \times f_{\text{upGLU}} \times \left( \frac{Q_{\text{GLU,F}}}{PC_F \times V_F} \right)}{V_F} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$$

Sulfato de paracetamol no fígado:

$$C_{F(i+1)} = C_{F(i)} + \left( \frac{F_F \times \left( C_{SULF,sangue} - \frac{Q_{SULF,F}}{PC_F \times V_F} \right) + \frac{(QS - QSULF) \times V_{maxS} \times fup_{APAP} \times Q_{APAP,F}}{PC_F \times V_F \times \left[ KmS + fup_{APAP} \times \left( \frac{Q_{APAP,F}}{PC_F \times V_F} \right) \right]}}{V_F} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$$

Paracetamol inalterado no sangue:

$$C_{S(i+1)} = C_{S(i)} + \left( \frac{C_{figado} \times F_F}{PC_f \times V_{sangue}} + \frac{C_{TBI} \times F_{TBI}}{PC_{TBI} \times V_{sangue}} + \frac{C_{TPI} \times F_{TPI}}{PC_{TPI} \times V_{sangue}} + \frac{C_{TA} \times F_{TA}}{PC_{TA} \times V_{sangue}} - \frac{F_{card} \times C_{sangue}}{V_{sangue}} - \frac{k_{APAP} \times fup_{APAP} \times C_{sangue}}{V_{sangue}} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$$

Glucuronido de paracetamol no sangue:

$$C_{S(i+1)} = C_{S(i)} + \left( \frac{C_{figado} \times F_F}{PC_f \times V_{sangue}} + \frac{C_{TBI} \times F_{TBI}}{PC_{TBI} \times V_{sangue}} + \frac{C_{TPI} \times F_{TPI}}{PC_{TPI} \times V_{sangue}} + \frac{C_{TA} \times F_{TA}}{PC_{TA} \times V_{sangue}} - \frac{F_{card} \times C_{sangue}}{V_{sangue}} - \frac{k_{GLU} \times fup_{GLU} \times C_{sangue}}{V_{sangue}} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$$

Sulfato de Paracetamol no sangue:

$$C_{S(i+1)} = C_{S(i)} + \left( \frac{C_{figado} \times F_F}{PC_f \times V_{sangue}} + \frac{C_{TBI} \times F_{TBI}}{PC_{TBI} \times V_{sangue}} + \frac{C_{TPI} \times F_{TPI}}{PC_{TPI} \times V_{sangue}} + \frac{C_{TA} \times F_{TA}}{PC_{TA} \times V_{sangue}} - \frac{F_{card} \times C_{sangue}}{V_{sangue}} - \frac{k_{SULF} \times fup_{SULF} \times C_{sangue}}{V_{sangue}} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$$

As equações para se determinar as concentrações de paracetamol livre, glucuronido de paracetamol e de sulfato de paracetamol nos tecidos bem irrigados, nos tecidos pouco irrigados e no tecido adiposo são as mesmas.

Paracetamol livre, glucuronido de paracetamol e sulfato de paracetamol nos tecidos bem irrigados:

$$C_{TBI(i+1)} = C_{TBI(i)} + \left( \frac{F_{TBI} \times (C_{sangue} - \frac{C_{TBI}}{P_{C_{TBI}}})}{V_{TBI}} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$$

Paracetamol livre, glucuronido de paracetamol e sulfato de paracetamol nos tecidos pouco irrigados:

$$C_{TPI(i+1)} = C_{TPI(i)} + \left( \frac{F_{TPI} \times (C_{sangue} - \frac{C_{TPI}}{P_{C_{TPI}}})}{V_{TPI}} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$$

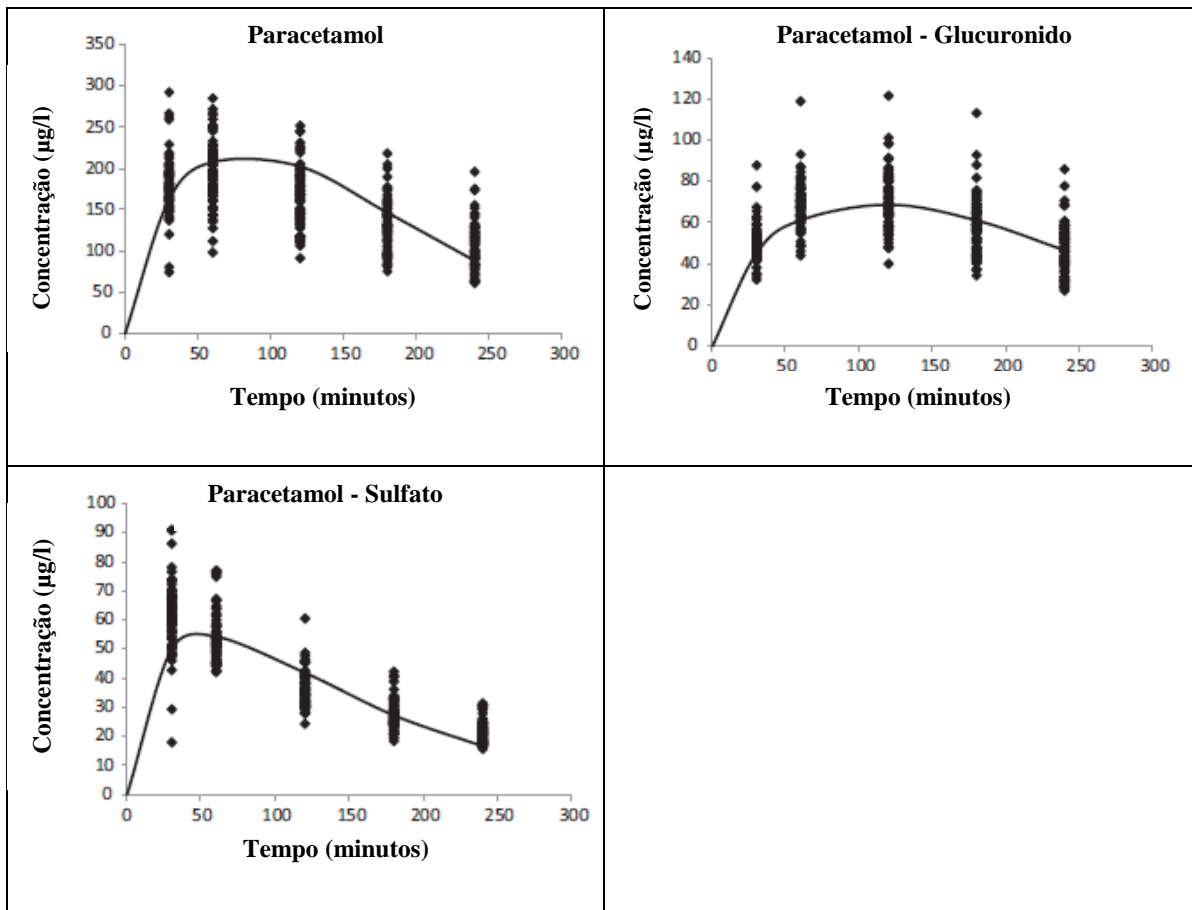
Paracetamol livre, glucuronido de paracetamol e sulfato de paracetamol nos tecidos bem irrigados:

$$C_{TA(i+1)} = C_{TA(i)} + \left( \frac{F_{TA} \times (C_{sangue} - \frac{C_{TA}}{P_{C_{TA}}})}{V_{TA}} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$$

Como já referido a simulação vai ser efectuada em Excel<sup>®</sup>. Para tal é necessário introduzir as equações anteriores no programa. A forma como tal foi feito é apresentada em Anexo.

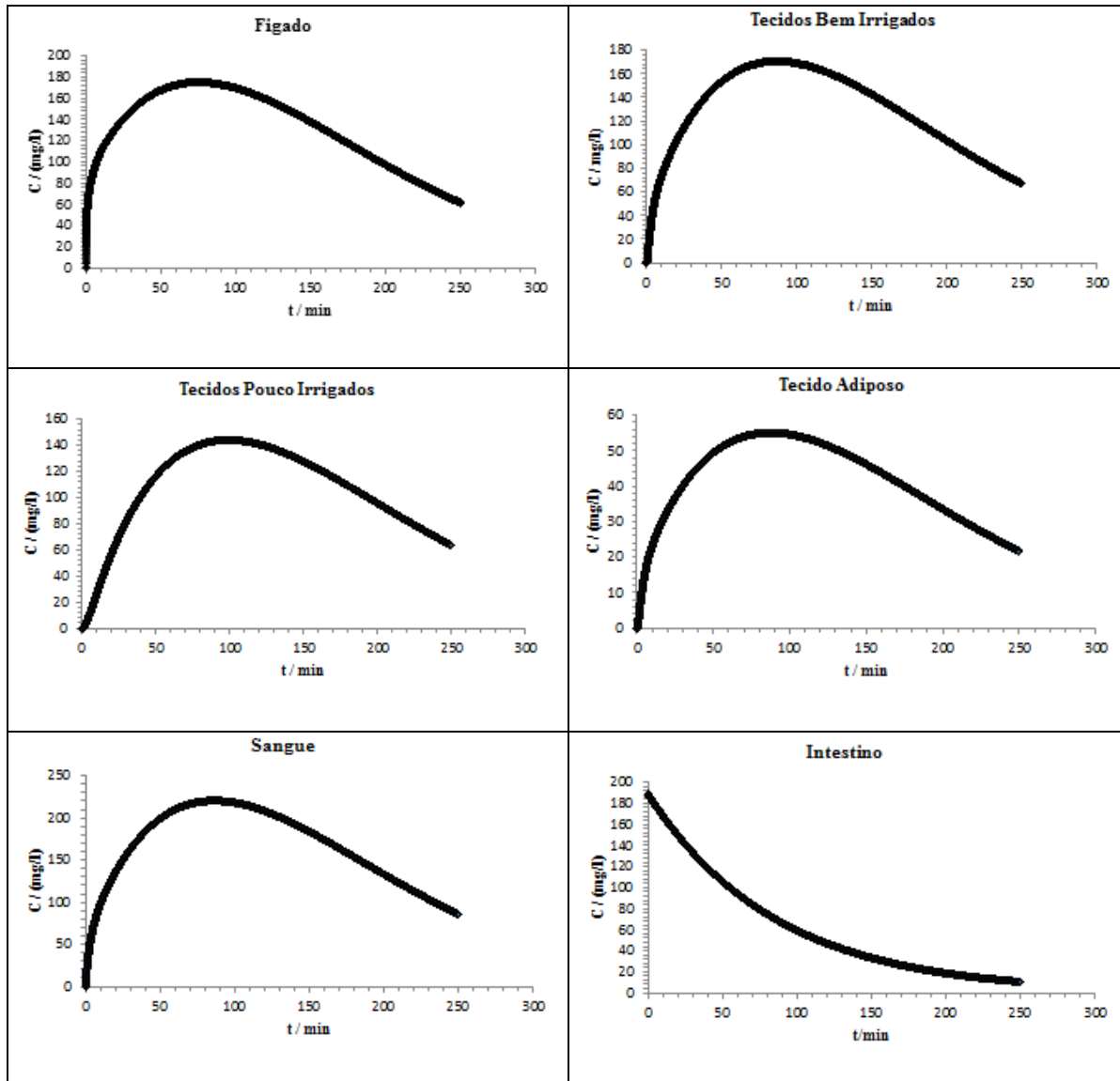
### III.2. Resultados

Na Figura 27 apresentam-se os resultados experimentais e teóricos publicados por Pery e colaboradores para a variação temporal da concentração de paracetamol e seus metabolitos no sangue. Nas Figuras seguintes apresentam-se os resultados da simulação levada a cabo usando o Excel<sup>®</sup>. A folha de Excel correspondente a estes resultados é apresentada no Anexo VI.2.

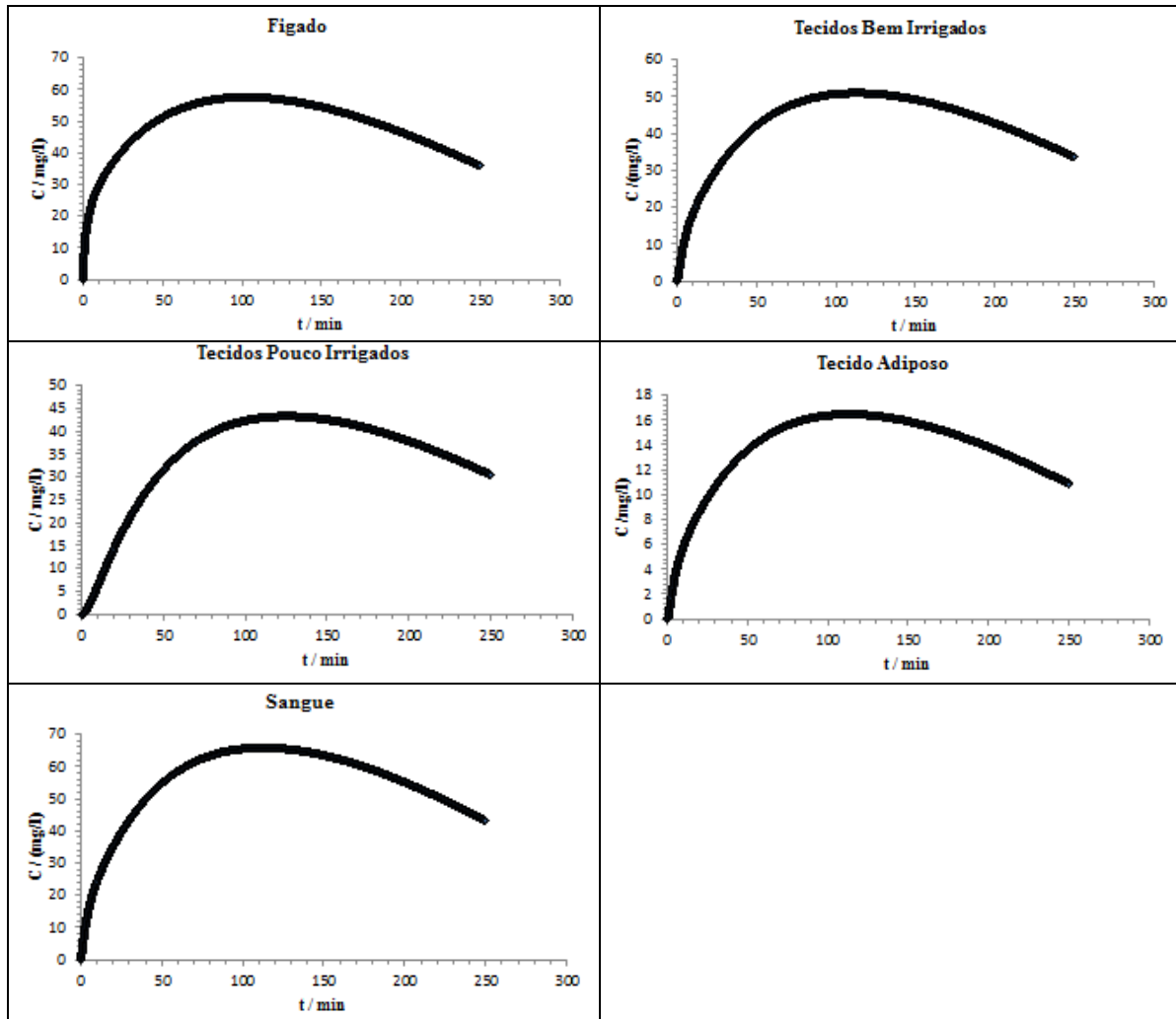


**Figura 27** - Variação temporal das quantidades de paracetamol inalterado, sulfatado e conjugado com o glucuronido no sangue obtidos por Pery et al. (µg/l em função do tempo em minutos).

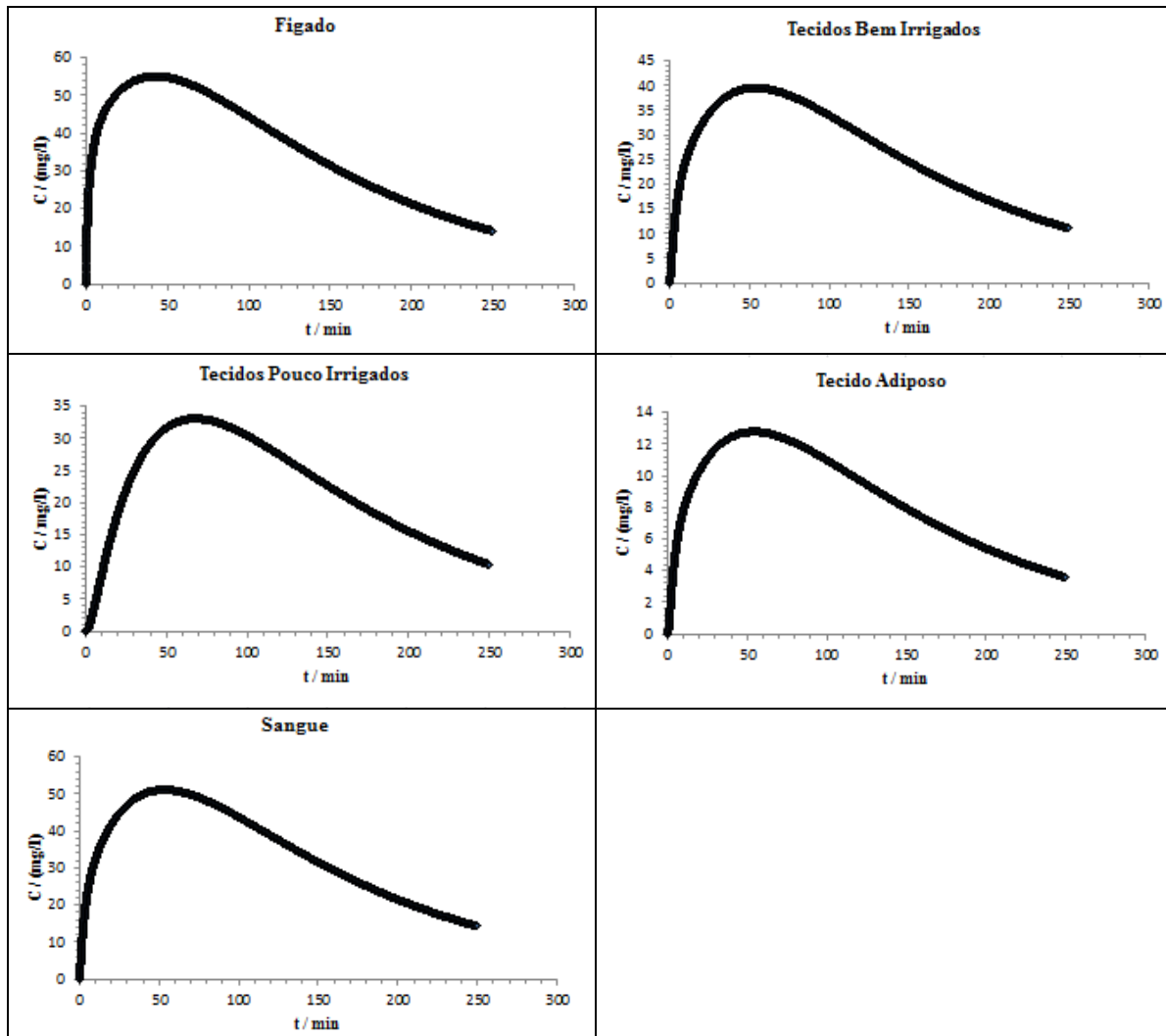




**Figura 28** - Variação temporal da quantidade de paracetamol inalterado nos diferentes órgãos do modelo PBPK da Figura 23 (mg/l em função do tempo em minutos).



**Figura 29** – Variação temporal da quantidade de paracetamol-glucuronido nos diferentes órgãos do modelo PBPK da Figura 23 (mg/l em função do tempo em minutos).



**Figura 30** – Variação temporal da quantidade de paracetamol-sulfato nos diferentes órgãos do modelo PBPK da Figura 23 (mg/l em função do tempo em minutos).

Os resultados obtidos, permitem verificar que o aspeto das curvas relativas as concentrações sanguíneas de paracetamol ao longo do tempo são similares às obtidas por Pery et al., o que demonstra a utilidade do Microsoft Excel e do método de Euler, na simulação farmacocinética de modelos complexos como é o exemplo do proposto por Pery e colaboradores para o paracetamol.

### III.3. Discussão dos resultados da simulação

A simulação anteriormente apresentada corresponde ao modelo fisiológico (PBPK) apresentado na Figura 23 e procura descrever o comportamento farmacocinético para

elevadas doses de paracetamol (600 mg/kg) nos sistemas biológicos. O facto deste modelo ser apenas indicado para elevadas doses de paracetamol deve-se, em parte, a reintrodução da excreção biliar a partir do fígado, que segundo diversos autores, é uma importante via de excreção do conjugado do paracetamol com o ião glucuronido, sendo responsável pela excreção de uma elevada percentagem do fármaco. Para doses baixas, a excreção pela via biliar torna-se pouco significativa (Hjelle e Klaassen, 1984).

Os resultados da simulação (Figuras 28-30) permitem constatar que após a administração de uma dose de paracetamol de 600 mg/kg persiste uma grande quantidade de paracetamol livre nos compartimentos do modelo, inclusive no fígado, no qual se pode prever a formação de elevadas quantidades de NAPQI por via do metabolismo oxidativo do citocromo P450, uma vez que Pery et al. assumiram que a hepatotoxicidade pode estar relacionada, tanto *in vitro* como *in vivo*, com a concentração de paracetamol em contacto com as células hepáticas. Pery et al. determinaram para esta simulação um valor de EC50 (concentração de fármaco necessária para causar a necrose de 50% do número total de hepatócitos) de 5,1 mM. Fey e Wrzesinski publicaram, em 2012, valores de LC50 que variam consideravelmente entre 0,21 e 28,2 mM em humanos.

Tal como previsto, o paracetamol foi distribuído de forma relativamente uniforme por todos os compartimentos estudados com exceção do tecido adiposo, onde foram calculadas concentrações entre 2 a 4 vezes inferiores em comparação aos restantes compartimentos. A análise dos perfis de concentração versus tempo do paracetamol e dos seus metabolitos evidencia uma rápida formação de paracetamol conjugado com o ião sulfato atingindo o pico de concentração sanguínea 50 minutos após a ingestão do fármaco, sendo sensivelmente concordante com o sucedido nos restantes compartimentos estudados, confirmando-se a baixa capacidade de conjugação do paracetamol com o ião sulfato causada pelo rápido esgotamento das reservas de sulfato.

Relativamente à conjugação com o glucuronido, verifica-se um pico de concentração sanguínea máximo aos 112 minutos tal como reportado por Pery et al. Das vias metabólicas estudadas, verifica-se que a conjugação com o glucuronido é a via de metabolização excreção mais lenta, podendo tal estar relacionado com o facto do conjugado com o glucuronido apresentar uma massa molecular muito elevada.

O paracetamol livre foi a substância que apresentou maiores quantidades nos diferentes compartimentos do modelo, seguindo-se o glucuronido e o sulfato, verificando-se um valor sanguíneo máximo de paracetamol livre próximo de 200 mg/l aos 86 minutos, 65 mg/l de glucuronido de paracetamol aos 112 minutos, e aproximadamente 50 mg/l de sulfato de paracetamol aos 50 minutos. Estes valores são próximos, por exemplo, dos reportados por García-López et al. (1997) (~50 mg/l para a concentração máxima de paracetamol inalterado) para uma dose de 100 mg/kg, e Woodhead et al. (2012) (~100 mg/l para o paracetamol inalterado, ~30 mg/l para o sulfato de paracetamol e ~525 mg/l para o glucuronido de paracetamol) para uma dose de 300 mg/kg. Pery et al, por seu lado reportam valores bastante inferiores (Figura 27), o que de certa forma é bastante surpreendente face à dose que foi administrada (600 mg/kg). O facto do método de Euler, utilizado na simulação apresentada neste trabalho, ser um método de integração de equações diferenciais aproximado não justifica a grande diferença que se observa na ordem de grandeza entre os resultados das duas simulações. Fica a dúvida se Pery e colaboradores não terão, por lapso, indicado mal as unidades nos seus gráficos.

Pery et al. no seu artigo indicam a utilização de diversos softwares, como o Simcyp versão 11.1, na determinação dos coeficientes de partição, o MCSim na construção dos intervalos de confiança da taxa de absorção de fármaco pelo estômago, das velocidades máximas de metabolismo e das taxas de excreção urinária em humanos baseado nos dados derivados do estudo realizado em ratos *in vivo*, o ACD/Labs PhysChem Suite versão 12.00 na determinação do coeficiente de partição octanol/água e pKa, e o ACD/Labs PhysChem Suite versão 12.00 para calcular as taxas de absorção intestinal e a fração de fármaco não-ligada às proteínas. No entanto, não foi referido o software utilizado na simulação da farmacocinética do paracetamol em ratos.

O Microsoft Excel<sup>®</sup> não é um programa específico para a realização de simulações farmacocinéticas, é certamente mais lento nesse propósito e exige maior input da parte do utilizador, no entanto, tem a importante vantagem de ser um programa acessível a todos.

#### **IV. Conclusão**

Desde a sua reintrodução no mercado nos anos 50, o paracetamol tem sido um dos fármacos mais vendidos em todo mundo, sendo utilizado principalmente em crianças no alívio da dor e da febre devido à sua segurança, decorrente de possuir uma janela terapêutica larga e de raramente causar efeitos adversos. Diversos investigadores têm dedicado o seu tempo a tentar compreender o seu mecanismo de ação, que tal como o seu mecanismo de toxicidade ainda não está totalmente esclarecido, tendo sido publicados inúmeros estudos para tentar elucidar a sua farmacocinética e os fatores que influenciam a sua ação terapêutica e tóxica. Esta dissertação foi conduzida no sentido de procurar identificar os modelos farmacocinéticos que contribuíram para o esclarecimento dessas temáticas.

A farmacocinética do paracetamol começou a ser estudada sistematicamente por volta dos anos setenta do século XX, tendo sido sugeridos a partir dessa data diversos modelos farmacocinéticos quer compartimentais de um, dois, três, quatro e até de nove compartimentos, quer fisiológicos (limitados por perfusão ou por difusão) que apresentam diferentes níveis de complexidade de acordo com os parâmetros que se pretendem estudar, no que concerne, por exemplo, à distribuição do fármaco em pacientes com síndrome de Gilbert, o seu efeito de 1ª passagem, o esvaziamento gástrico, a idade, o uso crónico de paracetamol, o consumo de álcool, a administração concomitante de alimentos, o polimorfismo genético, a recirculação entero-hepática, a sua exposição ao SNC e a sua hepatotoxicidade.

O paracetamol possui uma elevada afinidade para os iões sulfato apesar disso esta via de metabolização é de baixa capacidade enquanto a glucuronidação é considerada uma via metabólica de alta capacidade mas de baixa afinidade. A sulfatação que representa cerca de 65% da depuração em recém-nascidos decai rapidamente com o aumento da idade ao passo que a contribuição da glucuronidação atinge 90% em adultos. Estes resultados sugerem que os metabolitos de eliminação do paracetamol e a bioativação dos rins amadurecem em ritmos diferentes, o que pode afetar a toxicidade do fármaco num modo dependente da idade, uma vez que representa a soma de ambos os processos. No entanto, a expressão da enzima CYP2E1, crítica para a formação do subproduto tóxico

NAPQI, é baixa em crianças muito pequenas mas com a idade de um ano é equivalente a cerca de 80% do valor do adulto, podendo explicar a baixa incidência de hepatotoxicidade do paracetamol em recém-nascidos (Jaeschke et al.,2011). Partindo do pressuposto que o nível de hepatotoxicidade está relacionado com a concentração de paracetamol em contato com as células hepáticas, Pery et al. estimaram um EC50 de 5,1 mM.

Para determinar a distribuição de elevadas doses de paracetamol e dos efeitos hepatotóxicos num organismo realizou-se uma simulação do modelo PBPK proposto por Pery et al. em 2013, recorrendo-se ao Excel e ao método de Euler para integrar o sistema de equações diferenciais que traduz este modelo. Os resultados obtidos nesta simulação evidenciam a presença de elevadas concentrações de paracetamol livre nos órgãos estudados, decorrente da rápida saturação das vias de sulfatação e de glucuronidação perante a dose supratrapêutica administrada. Foi comprovada a rápida eliminação do sulfato de paracetamol, seguindo-se a eliminação do paracetamol livre e do glucuronido de paracetamol, observando que o paracetamol foi distribuído de forma relativamente uniforme para todos os tecidos do organismo com a exceção do tecido adiposo.

Recorrendo-se à modelação toxicocinética e toxicodinâmica com base em métodos *in silico*, foi possível chegar à dose de paracetamol para qual é de esperar efeitos significativos na viabilidade celular *in vivo*, em humanos, 155 mg/kg. O que para um indivíduo de 70 kg equivale a uma dose de 10,85 g de paracetamol, estando de acordo com Goldman e Gilman que refere que a hepatotoxicidade nos adultos pode ocorrer após a ingestão de uma dose única de 10 a 15 g (150 a 250 mg/kg) de paracetamol.

## V. Bibliografia

Albert, K. S., Sedman, A. J. e Wagner, J. G. (1974). Pharmacokinetics of orally administered acetaminophen in man. *J Pharmacokinet Biopharm*, 2, pp. 381-93.

Alves, L. (2014). Paracetamol: aspectos químicos [em linha]. Disponível em <<http://www.brasilecola.com/quimica/paracetamol-aspectos-quimicos.html>>.

[Consultado em 08-09-2014].

Anderson, B. J. (2004). Comparing the efficacy of NSAIDs and paracetamol in children. *Paediatr Anaesth*, 14, pp. 201-17.

Anderson, B. J. (2008). Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth*, 18, pp. 915-21.

Anderson, B. J., et al. (1998). Paracetamol plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics in children. *Br J Clin Pharmacol*, 46, pp. 237-43.

Arana, A., Morton, N. S. e Hansen, T. G. (2001). Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaesthesiol Scand*, 45, pp. 20-9.

Bannwarth, B., et al. (1992). Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *Br J Clin Pharmacol*, 34, pp. 79-81.

Barreira, S. (2014). *Matemática aplicada às ciências farmacêuticas com excel vol. 2*, Lisboa, Escolar Editora.

Becker, D. E. (2010). Pain management: Part 1: Managing acute and postoperative dental pain. *Anesth Prog*, 57, pp. 67-78; quiz 79-80.

Belanger, P. M., et al. (1987). Time-dependent variations in the organ extraction ratios of acetaminophen in rat. *J Pharmacokinet Biopharm*, 15, pp. 133-43.



Ben-Shachar, R., et al. (2012). The biochemistry of acetaminophen hepatotoxicity and rescue: a mathematical model. *Theor Biol Med Model*, 9, pp. 55.

Bene-Farmacêutica. (2014). FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR (ben-u-ron) [em linha]. Disponível em: <[http://www.benefarmaceutica.pt/artigo.aspx?lang=ing&id\\_object=3656&name=ben-u-ron%C2%AE-Supositorios](http://www.benefarmaceutica.pt/artigo.aspx?lang=ing&id_object=3656&name=ben-u-ron%C2%AE-Supositorios)>. [Consultado em 06.09.2014].

Bergstrand, M., et al. (2011). Semi-mechanistic PJ/PD modeling of Paracetamol and Sulfapyridine to characterize pharmacological effects on gastric emptying and small intestinal transit. *Pharmaceutical research (ISSN 0724-8741)(EISSN 1573-904X)*, 29, 574-584.

Berrozpe, J. D., Lanao, J. M. e Delfina, J. M. P. (1997). *BIOFARMACIA Y FARMACOCINÉTICA*, Madrid, Síntesis.

Bertolini, A., et al. (2006). Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. *Blackwell Publishing Inc.*, 12, pp. 250–275.

Cardoso, A. S. C. (2012). *Modelos não lineares de efeitos mistos na farmacocinética da ciclosporina em doentes transplantados renais*, Lisboa, Universidade de Lisboa: Faculdade de Ciências - Departamento de Estatística e Investigação Operacional.

Casarett&Doull`S (2008). *Toxicology: The Basic Science of Poisons*, Nova Iorque, McGraw-Hill.

Cassidy, M. K. e Houston, J. B. (1980). In vivo assessment of extrahepatic conjugative metabolism in first pass effects using the model compound phenol. *J Pharm Pharmacol*, 32, pp. 57-9.

Chandrasekharan, N. V., et al. (2002). COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, pp. 13926-31.

Clayton, B. e Stoke, Y. (2002). *Fundamentos de Farmacologia*, Loures.

Clayton, T. A., et al. (2006). Pharmaco-metabonomic phenotyping and personalized drug treatment. *Nature*, 440, pp. 1073-7.

Diaz Ochoa, J. G., et al. (2012). A multi-scale modeling framework for individualized, spatiotemporal prediction of drug effects and toxicological risk. *Front Pharmacol*, 3, pp. 204.

Douglas, A. P., Savage, R. L. e Rawlins, M. D. (1978). Paracetamol (acetaminophen) kinetics in patients with Gilbert's syndrome. *Eur J Clin Pharmacol*, 13, pp. 209-12.

Drugbank. (s/d). Acetaminophen. [em linha]. Disponível em <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00316>>. [Consultado em 12.03.2014].

Espié, P., et al. (2009). Physiologically based pharmacokinetics (PBPK). *Informa Healthcare*, 41, pp. 391-407.

Espinosa Bosch, M., et al. (2006). Determination of paracetamol: historical evolution. *J Pharm Biomed Anal*, 42, pp. 291-321.

Fey, S. J. e Wrzesinski, K. (2012). Determination of drug toxicity using 3D spheroids constructed from an immortal human hepatocyte cell line. *Toxicol Sci*, 127, pp. 403-11.

Galinsky, R. E. e Levy, G. (1981). Dose and time-dependent elimination of acetaminophen in rats: pharmacokinetic implications of cosubstrate depletion. *J Pharmacol Exp Ther*, 219, pp. 14-20.

Garcia-Lopez, P., et al. (1997). Oral paracetamol bioavailability in rats subjected to experimental spinal cord injury. *Biopharm Drug Dispos*, 18, pp. 203-11.

Geenen, S., et al. (2013). Multiscale modelling approach combining a kinetic model of glutathione metabolism with PBPK models of paracetamol and the potential

glutathione-depletion biomarkers ophthalmic acid and 5-oxoproline in humans and rats. *Integr Biol (Camb)*, 5, pp. 877-88.

Ghosh, A. e Sil, P. C. (2009). Protection of acetaminophen induced mitochondrial dysfunctions and hepatic necrosis via Akt-NF-kappaB pathway: role of a novel plant protein. *Chem Biol Interact*, 177, pp. 96-106.

Goldman, L. e Gilman, A. (2001). *The pharmacological basis of therapeutics*, Rio de Janeiro, McGraw-Hill.

Graham, G. G., et al. (2013). The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*, 21, pp. 201-32.

Haddad, S., et al. (1998). Physiologically-based pharmacokinetic modeling of pyrene in the rat. *Environ Toxicol Pharmacol*, 5, pp. 245-55.

Henderson, A. J. e Shaheen, S. O. (2013). Acetaminophen and asthma. *Paediatr Respir Rev*, 14, pp. 9-15.

Hjelle, J. J. e Klaassen, C. D. (1984). Glucuronidation and biliary excretion of acetaminophen in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 228, pp. 407-13.

Índice Nacional Terapêutico. (2009). Paracetamol. [em linha]. <<https://www.indice.eu/>>. [Consultado em 19.03.2014]

Infarmed. (2014). Sistema nervoso central: análgésicos e antipiréticos. [em linha]. <<https://www.infarmed.pt/formulario/navegacao.php?paaid=52>>. [Consultado em 15.08.2014].

Ishii, M., et al. (2002). Pharmacokinetic analysis of factors determining elimination pathways for sulfate and glucuronide metabolites of drugs. I: studies by in vivo constant infusion. *Xenobiotica*, 32, pp. 441-50.

Jacqz-Aigrain, E. e Anderson, B. J. (2006). Pain control: Non-steroidal anti-inflammatory agents. *Semin Fetal Neonatal Med*, 11, pp. 251-259.

Jaeschke, H., et al. (2011). Current issues with acetaminophen hepatotoxicity--a clinically relevant model to test the efficacy of natural products. *Life Sci*, 88, pp. 737-45.

Jiang, X. L., et al. (2013). Application of physiologically based pharmacokinetic modeling to predict acetaminophen metabolism and pharmacokinetics in children. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2, pp. e80.

Katzung, B. G. (1998). *Farmacologia Básica & Clínica*, Rio de Janeiro.

Kearns, G. L., Leeder, J. S. e Wasserman, G. S. (2000). Acetaminophen intoxication during treatment: what you don't know can hurt you. *Clin Pediatr (Phila)*, 39, pp. 133-44.

Korolkovas, A. e Burckhalter, J. H. (1988). *Química Farmacêutica*, Rio de Janeiro.

Mallet, C., et al. (2008). Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. *Pain*, 139, pp. 190-200.

Marzuillo, P., Guarino, S. e Barbi, E. (2014). Paracetamol: a focus for the general pediatrician. *Eur J Pediatr*, 173, pp. 415-25.

MedicinaNET. (2012). Abordagem dos envenenamentos e das dosagens excessivas de medicamentos. [em linha]. Disponível em <[http://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/4831/abordagem\\_dos\\_envenenamentos\\_e\\_das\\_dosagens\\_excessivas\\_de\\_medicamentos.htm](http://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/4831/abordagem_dos_envenenamentos_e_das_dosagens_excessivas_de_medicamentos.htm)>. [Consultado em 4.07.2014].

MHRA. (2011). Liquid paracetamol for children: revised UK dosing instructions have been introduced [em linha]. Disponível em

[http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con134921 .pdf](http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con134921.pdf). [Consultado em 01.07.2014].

Mohammed, B. S., et al. (2012). Population pharmacokinetics of single-dose intravenous paracetamol in children. *Br J Anaesth*, 108, pp. 823-9.

Moura, M. (2014). Paracetamol: tratamento. [em linha]. Disponível em <<http://marinagmoura.wix.com/paracetamol#!contact/c1d94>>. Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto: Departamento de Ciências Biomédicas. [Consultado em 15.08.2014].

Navid, A., et al. (2013). Quantitative In Silico analysis of transient metabolism of acetaminophen and associated causes of hepatotoxicity in humans. *Springer*, pp. 1-14.

Ogungbenro, K., et al. (2011). A semi-mechanistic gastric emptying model for the population pharmacokinetic analysis of orally administered acetaminophen in critically ill patients. *Pharm Res*, 28, pp. 394-404.

Owens, K. H., et al. (2012). The pharmacokinetic profile of intravenous paracetamol in adult patients undergoing major abdominal surgery. *Ther Drug Monit*, 34, pp. 713-21.

Owens, K. H., et al. (2014). Population pharmacokinetics of intravenous acetaminophen and its metabolites in major surgical patients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, pp.

Panico, R., Powell, W. H. e Richer, J. C. (1993). *A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds*, Blackwell Scientific Publications.

Pery, A. R., et al. (2013). Prediction of dose-hepatotoxic response in humans based on toxicokinetic/toxicodynamic modeling with or without in vivo data: a case study with acetaminophen. *Toxicol Lett*, 220, pp. 26-34.

Pettie, J. e Dow, M. (2013). Assessment and management of paracetamol poisoning in adults. *Nurs Stand*, 27, pp. 39-47.

Pleuvry, B. J. (2005). Factors affecting drug absorption and distribution. *The Medicine Publishing Company Ltd*, pp. 135-138.

Prescott, L. F. (2000). Paracetamol: past, present, and future. *Am J Ther*, 7, pp. 143-7.

Prins, S. A., et al. (2008). Pharmacokinetics and analgesic effects of intravenous propacetamol vs rectal paracetamol in children after major craniofacial surgery. *Paediatr Anaesth*, 18, pp. 582-92.

Química Nova Interativa. (s/d). Paracetamol, C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>. [em linha]. Disponível em <[http://qnint.sbq.org.br/qni/popup\\_visualizarMolecula.php?id=s-8vaLIMvEcKje92Uy3Cfc8eNyEiSRdkk4cMCgowU3EzY8naVq8xJfzI9iazVJSF2Bvg7he8U2DEISQ\\_hG5UQ==](http://qnint.sbq.org.br/qni/popup_visualizarMolecula.php?id=s-8vaLIMvEcKje92Uy3Cfc8eNyEiSRdkk4cMCgowU3EzY8naVq8xJfzI9iazVJSF2Bvg7he8U2DEISQ_hG5UQ==)>. [Consultado em 15.02.2014].

Rang, H. P., et al. (2008). *Farmacologia*, Rio de Janeiro, Elsevier.

Refat, M. S., et al. (2013). Spectroscopic and thermal degradation behavior of Mg(II), Ca(II), Ba(II) and Sr(II) complexes with paracetamol drug. *Arabian Journal of Chemistry* pp. 1-12.

Sanaka, M., Kuyama, Y. e Yamanaka, M. (1998). Guide for judicious use of the paracetamol absorption technique in a study of gastric emptying rate of liquids. *J Gastroenterol*, 33, pp. 785-91.

Shargel, L., Wu-Pong, S. e Yu, A. (2004). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, Nova Iorque, McGraw-Hill.

Shen, F., et al. (2011). A dosing regimen for immediate N-acetylcysteine treatment for acute paracetamol overdose. *Clin Toxicol (Phila)*, 49, pp. 643-7.

Shively, C. A. e Vesell, E. S. (1975). Temporal variations in acetaminophen and phenacetin half-life in man. *Clin Pharmacol Ther*, 18, pp. 413-24.

Silva, P. (2010). *Farmacologia*, Rio de Janeiro, GUANABARA KOOGAN.

Singla, N. K., et al. (2012). Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetic parameters after single-dose administration of intravenous, oral, or rectal acetaminophen. *Pain Pract*, 12, pp. 523-32.

Strougo, A., et al. (2012). First dose in children: physiological insights into pharmacokinetic scaling approaches and their implications in paediatric drug development. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 39, pp. 195-203.

Toussaint, K., et al. (2010). What do we (not) know about how paracetamol (acetaminophen) works? *J Clin Pharm Ther*, 35, pp. 617-38.

Tylenol®. (2014). A Pharmacologic Overview of Tylenol® (acetaminophen). [em linha]. Disponível em <<http://www.tylenolprofessional.com/pharmacology.html>>. [Consultado em 12.02.2014].

Van Der Marel, C. D., et al. (2003). Paracetamol and metabolite pharmacokinetics in infants. *Eur J Clin Pharmacol*, 59, pp. 243-51.

Van Der Marel, C. D., et al. (2001). Analgesic efficacy of rectal versus oral acetaminophen in children after major craniofacial surgery. *Clin Pharmacol Ther*, 70, pp. 82-90.

Vilela, E. M. (2012). Controvérsias sobre a toxicidade hepática das doses terapêuticas de paracetamol. [em linha]. Disponível em <<http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/72022/2/28884.pdf>>. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. [Consultado em 07.07.2014].

Ward, B. e Alexander-Williams, J. M. (1999). Paracetamol revisited: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Acute Pain*, 2, pp. 139-149.

Watari, N., Iwai, M. e Kaneniwa, N. (1983). Pharmacokinetic study of the fate of acetaminophen and its conjugates in rats. *J Pharmacokinet Biopharm*, 11, pp. 245-72.

Wémeau-Stervinou, L., et al. (2011). L'allergie au paracétamol. *Revue française d'allergologie*, 51, pp. 332–335.

Westerhout, J., et al. (2012). Physiologically based pharmacokinetic modeling to investigate regional brain distribution kinetics in rats. *AAPS J*, 14, pp. 543-53.

Woodhead, J. L., et al. (2012). An analysis of N-acetylcysteine treatment for acetaminophen overdose using a systems model of drug-induced liver injury - Supplementary Materials. *J Pharmacol Exp Ther*, 342, pp. 529-40.



**VI. Anexos**

**VI.1 Equações diferenciais e fórmulas de recorrência correspondentes**

As fórmulas da recorrência resultantes da aplicação do método de Euler às equações diferenciais que descrevem a farmacocinética de cada compartimento foram introduzidas numa folha de Excel<sup>®</sup> tal como se apresenta nas tabelas 7 e 8.

**Tabela 7** - Equações diferenciais, tal como forma introduzidas no Excel, correspondentes ao modelo PBPK proposto por Pery e colaboradores (Pery et al. 2013).

<b>Intestino</b>	Eq.	$-k_{int} \times Q_{APAP,int}$
	Excel	=-\$C\$15*F7
<b>Paracetamol inalterado</b>		
<b>Fígado</b>	Eq.	$F_F \times \left( C_{APAP,sangue} - \frac{Q_{APAP}}{PC_F \times V_F} \right) + k_{int} \times Q_{APAP,int} - \frac{V_{manG} \times fu_{pAPAP} \times Q_{APAPF}}{PC_F \times V_F \times \left[ KmG + fu_{pAPAP} \times \left( \frac{Q_{APAPF}}{PC_F \times V_F} \right) \right]}$ $\frac{dC_{APAPF}}{dt} = \frac{(QS - QSULF) \times V_{manS} \times fu_{pAPAP} \times Q_{APAPF}}{PC_F \times V_F \times \left[ KmS + fu_{pAPAP} \times \left( \frac{Q_{APAPF}}{PC_F \times V_F} \right) \right]} - \frac{V_{manG} \times fu_{pAPAP} \times Q_{APAPF}}{PC_F \times V_F \times \left[ KmG + fu_{pAPAP} \times \left( \frac{Q_{APAPF}}{PC_F \times V_F} \right) \right]}$
	Excel	= \$C\$10*(Q7-H7/(\$C\$16*\$C\$4))+\$C\$15*F7-(\$C\$25*\$C\$20*H7)/(\$C\$16*\$C\$4*(\$C\$23+\$C\$20*(H7/(\$C\$16*\$C\$4)))-(((\$C\$27-(AL7+AN7+AP7+AR7+AT7+BT7))*\$C\$26*\$C\$20*H7)/(\$C\$16*\$C\$4*(\$C\$24+\$C\$20*(H7/(\$C\$16*\$C\$4))))
<b>TBI</b>	Eq.	$\frac{dC_{TBI}}{dt} = \frac{F_{TBI} \times (C_{sangue} - \frac{C_{TBI}}{PC_{TBI}})}{V_{TBI}}$
	Excel	= \$C\$12*(Q7-K7/\$C\$17)
<b>TPI</b>	Eq.	$\frac{dC_{TPI}}{dt} = \frac{F_{TPI} \times (C_{sangue} - \frac{C_{TPI}}{PC_{TPI}})}{V_{TPI}}$
	Excel	= \$C\$13*(Q7-M7/\$C\$18)
<b>T. adiposo</b>	Eq.	$\frac{dC_{TA}}{dt} = \frac{F_{TA} \times (C_{sangue} - \frac{C_{TA}}{PC_{TA}})}{V_{TA}}$
	Excel	= \$C\$11*(Q7-O7/\$C\$19)

Sangue	Eq.	$\frac{dC_{GLUF}}{dt} = \frac{F_F \times \left( C_{GLU,sangue} - \frac{Q_{GLU}}{PC_F \times V_F} \right) + \frac{V_{maxG} \times fu_{PAPAP} \times Q_{APAPF}}{PC_F \times V_F \times \left[ KmG + fu_{PAPAP} \times \left( \frac{Q_{APAPF}}{PC_F \times V_F} \right) \right]} - k_{GLU,bil} \times fu_{pGLU} \times \left( \frac{Q_{GLUF}}{PC_F \times V_F} \right)}{V_F}$
	Excel	=SC\$10*(AF7-(W7/(\$C\$16*\$C\$4)))+(\$C\$25*\$C\$20*H7)/(\$C\$16*\$C\$4*(\$C\$23+\$C\$20*(H7/(\$C\$16*\$C\$4))))-SC\$32*\$C\$

**Paracetamol-Glucuronido**

Fígado	Eq.	$\frac{dC_{GLUF}}{dt} = \frac{F_F \times \left( C_{GLU,sangue} - \frac{Q_{GLU}}{PC_F \times V_F} \right) + \frac{V_{maxG} \times fu_{PAPAP} \times Q_{APAPF}}{PC_F \times V_F \times \left[ KmG + fu_{PAPAP} \times \left( \frac{Q_{APAPF}}{PC_F \times V_F} \right) \right]} - k_{GLU,bil} \times fu_{pGLU} \times \left( \frac{Q_{GLUF}}{PC_F \times V_F} \right)}{V_F}$
	Excel	=SC\$10*(AF7-(W7/(\$C\$16*\$C\$4)))+(\$C\$25*\$C\$20*H7)/(\$C\$16*\$C\$4*(\$C\$23+\$C\$20*(H7/(\$C\$16*\$C\$4))))-SC\$32*\$C\$22*(W7/(\$C\$16*\$C\$4))

TBI	Eq.	$\frac{dC_{TBI}}{dt} = \frac{F_{TBI} \times (C_{sangue} - \frac{C_{TBI}}{PC_{TBI}})}{V_{TBI}}$
	Excel	=SC\$12*(AF7-Z7/\$C\$17)

TPI	Eq.	$\frac{dC_{TPI}}{dt} = \frac{F_{TPI} \times (C_{sangue} - \frac{C_{TPI}}{PC_{TPI}})}{V_{TPI}}$
	Excel	=SC\$13*(AF7-AB7/\$C\$18)

T. adiposo	Eq.	$\frac{dC_{TA}}{dt} = \frac{F_{TA} \times (C_{sangue} - \frac{C_{TA}}{PC_{TA}})}{V_{TA}}$
	Excel	=SC\$11*(AF7-AD7/\$C\$19)

Sangue	Eq.	$\frac{dC_{sangue}}{dt} = \frac{C_{Fgado} \times F_F}{PC_F \times V_{sangue}} + \frac{C_{TBI} \times F_{TBI}}{PC_{TBI} \times V_{sangue}} + \frac{C_{TPI} \times F_{TPI}}{PC_{TPI} \times V_{sangue}} + \frac{C_{TA} \times F_{TA}}{PC_{TA} \times V_{sangue}} - \frac{F_{card} \times C_{sangue}}{V_{sangue}} - \frac{k_{GLU} \times fu_{pGLU} \times C_{sangue}}{V_{sangue}}$
	Excel	=(X7*\$C\$10)/(\$C\$16)+(Z7*\$C\$12)/(\$C\$17)+(AB7*\$C\$13)/(\$C\$18)+(AD7*\$C\$11)/(\$C\$19)-(\$C\$9)*AF7-SC\$29*\$C\$22*AF7

**Paracetamol-Sulfato**

Fígado	Eq.	$\frac{dC_{APAPF}}{dt} = \frac{F_F \times \left( C_{SULF,sangue} - \frac{Q_{SULF}}{PC_F \times V_F} \right) + \frac{(QS - QSULF) \times V_{maxS} \times fu_{PAPAP} \times Q_{APAPF}}{PC_F \times V_F \times \left[ KmS + fu_{PAPAP} \times \left( \frac{Q_{APAPF}}{PC_F \times V_F} \right) \right]}}{V_F}$
	Excel	=SC\$10*(AU7-(AL7/(\$C\$16*\$C\$4)))+((SC\$27-(AL7+AN7+AP7+AR7+AT7+BT7))*SC\$26*\$C\$20*H7)/(\$C\$16*\$C\$4*(\$C\$24+\$C\$20*(H7/(\$C\$16*\$C\$4))))

TBI	Eq.	$\frac{dC_{TBI}}{dt} = \frac{F_{TBI} \times (C_{sangue} - \frac{C_{TBI}}{PC_{TBI}})}{V_{TBI}}$	
	Excel	=\$C\$12*(AU7-AO7/\$C\$17)	
TPI	Eq.	$\frac{dC_{TPI}}{dt} = \frac{F_{TPI} \times (C_{sangue} - \frac{C_{TPI}}{PC_{TPI}})}{V_{TPI}}$	
	Excel	=\$C\$13*(AU7-AQ7/\$C\$18)	
T. adiposo	Eq.	$C_{TA(t+1)} = C_{TA(t)} + \left( \frac{F_{TA} \times (C_{sangue} - \frac{C_{TA}}{PC_{TA}})}{V_{TA}} \right) \times (t_{+1} - t_i)$	
	Excel	Quantidade	=AA7+AI7*\$E\$8
		Concentração	=AC8/\$C\$5
Sangue	Eq.	$\frac{dC_{sangue}}{dt} = \frac{C_{igado} \times F_F}{PC_f \times V_{sangue}} + \frac{C_{TBI} \times F_{TBI}}{PC_{TBI} \times V_{sangue}} + \frac{C_{TPI} \times F_{TPI}}{PC_{TPI} \times V_{sangue}} + \frac{C_{TA} \times F_{TA}}{PC_{TA} \times V_{sangue}} - \frac{F_{card} \times C_{sangue}}{V_{sangue}} - \frac{k_{GLU} \times f_{upGLU} \times C_{sangue}}{V_{sangue}}$	
	Excel	Quantidade	=AE7+AK7*\$E\$8
		Concentração	=AE8/\$C\$8

**Tabela 8** – Fórmulas da recorrência obtidas após aplicação do método de Euler tal como foram introduzidas no Excel.

<b>Intestino</b>	Eq.	$Q_{int(i+1)} = Q_{int(i)} + (-k_{int} \times Q_{APAP,int}) \times (t_{i+1} - t_i)$	
	Excel	Quantidade	=F7+G7*\$E\$8
<b>Paracetamol inalterado</b>			
<b>Fígado</b>	Eq.	$C_{F(i+1)} = C_{F(i)} + \left( \left( F_F \times \left( C_{APAP,sangue} - \frac{Q_{APAP}}{PC_F \times V_F} \right) + k_{int} \times Q_{APAP,int} - \frac{V_{maxG} \times fu_{PAPAD} \times Q_{APAPF}}{PC_F \times V_F \times \left[ KmG + fu_{PAPAD} \times \left( \frac{Q_{APAPF}}{PC_F \times V_F} \right) \right]} - \frac{(QS - QSULF) \times V_{maxS} \times fu_{PAPAD} \times Q_{APAPF}}{PC_F \times V_F \times \left[ KmS + fu_{PAPAD} \times \left( \frac{Q_{APAPF}}{PC_F \times V_F} \right) \right]} \right) \times \frac{1}{V_F} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$	
	Excel	Quantidade	=H7+R7*\$E\$8
		Concentração	=H8/\$C\$4
<b>TBI</b>	Eq.	$C_{TBI(i+1)} = C_{TBI(i)} + \left( \frac{F_{TBI} \times (C_{sangue} - \frac{C_{TBI}}{PC_{TBI}})}{V_{TBI}} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$	
	Excel	Quantidade	=J7+S7*\$E\$8
		Concentração	=J8/\$C\$6
<b>TPI</b>	Eq.	$C_{TPI(i+1)} = C_{TPI(i)} + \left( \frac{F_{TPI} \times (C_{sangue} - \frac{C_{TPI}}{PC_{TPI}})}{V_{TPI}} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$	
	Excel	Quantidade	=L7+S7*\$E\$8
		Concentração	=L8/\$C\$7
<b>T. adiposo</b>	Eq.	$C_{TA(i+1)} = C_{TA(i)} + \left( \frac{F_{TA} \times (C_{sangue} - \frac{C_{TA}}{PC_{TA}})}{V_{TA}} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$	
	Excel	Quantidade	=N7+U7*\$E\$8
		Concentração	=N8/\$C\$5
<b>Sangue</b>	Eq.	$C_{S(i+1)} = C_{S(i)} + \left( \frac{C_{Fígado} \times F_F}{PC_f} + \frac{C_{TBI} \times F_{TBI}}{PC_{TBI}} + \frac{C_{TPI} \times F_{TPI}}{PC_{TPI}} + \frac{C_{TA} \times F_{TA}}{PC_{TA}} - F_{card} \times C_{sangue} - k_{APAP} \times fu_{PAPAD} \times C_{sangue} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$	
	Excel	Quantidade	=P7+V7*\$E\$8
		Concentração	=P8/\$C\$8

Paracetamol-Glucuronido					
Fígado	Eq.	$C_{F(t+1)} = C_{F(t)} + \left[ \left( F_F \times \left( C_{GLU_{sangue}} - \frac{Q_{GLU}}{PC_F \times V_F} \right) + \frac{V_{maxG} \times fup_{APAP} \times Q_{APAF}}{PC_F \times V_F \times \left[ KmG + fup_{APAP} \times \left( \frac{Q_{APAF}}{PC_F \times V_F} \right) \right]} - k_{GLU,bi} \times fup_{GLU} \right) \times \left( \frac{Q_{GLUF}}{PC_F \times V_F} \right) \times \left( \frac{1}{V_F} \right) \right] \times (t_{i+1} - t_i)$			
	Excel	<table border="1"> <tr> <td>Quantidade</td> <td>=W7+AG7*\$E\$8</td> </tr> <tr> <td>Concentração</td> <td>=W8/\$C\$4</td> </tr> </table>	Quantidade	=W7+AG7*\$E\$8	Concentração
Quantidade	=W7+AG7*\$E\$8				
Concentração	=W8/\$C\$4				
TBI	Eq.	$C_{TBI(t+1)} = C_{TBI(t)} + \left( \frac{F_{TBI} \times (C_{sangue} - \frac{C_{TBI}}{PC_{TBI}})}{V_{TBI}} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$			
	Excel	<table border="1"> <tr> <td>Quantidade</td> <td>=Y7+AH7*\$E\$8</td> </tr> <tr> <td>Concentração</td> <td>=Y8/\$C\$6</td> </tr> </table>	Quantidade	=Y7+AH7*\$E\$8	Concentração
Quantidade	=Y7+AH7*\$E\$8				
Concentração	=Y8/\$C\$6				
TPI	Eq.	$C_{TPI(t+1)} = C_{TPI(t)} + \left( \frac{F_{TPI} \times (C_{sangue} - \frac{C_{TPI}}{PC_{TPI}})}{V_{TPI}} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$			
	Excel	<table border="1"> <tr> <td>Quantidade</td> <td>=AA7+AI7*\$E\$8</td> </tr> <tr> <td>Concentração</td> <td>=AA8/\$C\$7</td> </tr> </table>	Quantidade	=AA7+AI7*\$E\$8	Concentração
Quantidade	=AA7+AI7*\$E\$8				
Concentração	=AA8/\$C\$7				
T. adiposo	Eq.	$C_{TA(t+1)} = C_{TA(t)} + \left( \frac{F_{TA} \times (C_{sangue} - \frac{C_{TA}}{PC_{TA}})}{V_{TA}} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$			
	Excel	<table border="1"> <tr> <td>Quantidade</td> <td>=AC7+AJ7*\$E\$8</td> </tr> <tr> <td>Concentração</td> <td>=AC8/\$C\$5</td> </tr> </table>	Quantidade	=AC7+AJ7*\$E\$8	Concentração
Quantidade	=AC7+AJ7*\$E\$8				
Concentração	=AC8/\$C\$5				
Sangue	Eq.	$C_{S(t+1)} = C_{S(t)} + \left( \frac{C_{Fígado} \times F_F}{PC_f} + \frac{C_{TBI} \times F_{TBI}}{PC_{TBI}} + \frac{C_{TPI} \times F_{TPI}}{PC_{TPI}} + \frac{C_{TA} \times F_{TA}}{PC_{TA}} - \frac{F_{card} \times C_{sangue}}{V_{sangue}} - k_{GLU} \times fup_{GLU} \times C_{sangue} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$			
	Excel	<table border="1"> <tr> <td>Quantidade</td> <td>=AE7+AK7*\$E\$8</td> </tr> <tr> <td>Concentração</td> <td>=AE8/\$C\$8</td> </tr> </table>	Quantidade	=AE7+AK7*\$E\$8	Concentração
Quantidade	=AE7+AK7*\$E\$8				
Concentração	=AE8/\$C\$8				

Paracetamol-Sulfato			
Fígado	Eq.	$C_{F(t+1)} = C_{F(t)} + \left( \frac{F_F \times \left( C_{SULF, sangue} - \frac{Q_{SULF}}{PC_F \times V_F} \right) + \frac{(QS - QSULF) \times V_{maxS} \times fu_{PAPAP} \times Q_{APAPF}}{PC_F \times V_F \times \left[ KmS + fu_{PAPAP} \times \left( \frac{Q_{APAPF}}{PC_F \times V_F} \right) \right]}}{V_F} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$	
	Excel	Quantidade	=AL7+AV7*\$E\$8
		Concentração	=AL8/\$C\$4
TBI	Eq.	$C_{TBI(t+1)} = C_{TBI(t)} + \left( \frac{F_{TBI} \times \left( C_{sangue} - \frac{C_{TBI}}{PC_{TBI}} \right)}{V_{TBI}} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$	
	Excel	Quantidade	=AN7+AW7*\$E\$8
		Concentração	=AN8/\$C\$6
TPI	Eq.	$C_{TPI(t+1)} = C_{TPI(t)} + \left( \frac{F_{TPI} \times \left( C_{sangue} - \frac{C_{TPI}}{PC_{TPI}} \right)}{V_{TPI}} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$	
	Excel	Quantidade	=AP7+AX7*\$E\$8
		Concentração	=AP8/\$C\$7
T. adiposo	Eq.	$C_{TA(t+1)} = C_{TA(t)} + \left( \frac{F_{TA} \times \left( C_{sangue} - \frac{C_{TA}}{PC_{TA}} \right)}{V_{TA}} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$	
	Excel	Quantidade	=AR7+AY7*\$E\$8
		Concentração	=AR8/\$C\$5
Sangue	Eq.	$C_{S(t+1)} = C_{S(t)} + \left( \frac{C_{fígado} \times F_F}{PC_f} + \frac{C_{TBI} \times F_{TBI}}{PC_{TBI}} + \frac{C_{TPI} \times F_{TPI}}{PC_{TPI}} + \frac{C_{TA} \times F_{TA}}{PC_{TA}} - \frac{F_{card} \times C_{sangue}}{V_{sangue}} - k_{SULF} \times fu_{PAPAP} \times C_{sangue} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$	
	Excel	Quantidade	=AT7+AZ7*\$E\$8
		Concentração	=AT8/\$C\$8

VI.2 – Simulação em Excel

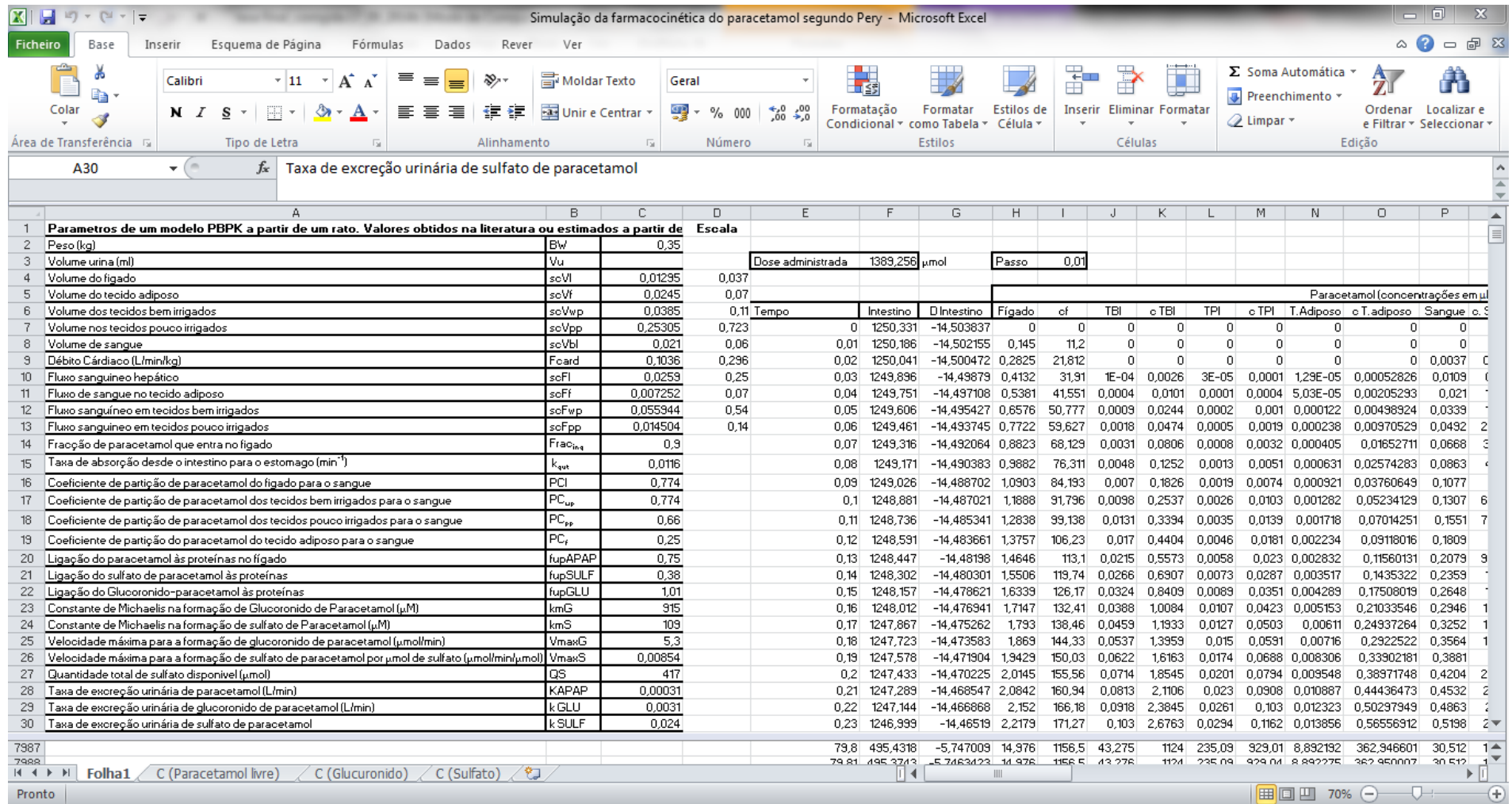


Figura 31 – Aspeto da folha de Excel com os resultados da simulação.

## Farmacocinética do Paracetamol

Simulação da farmacocinética do paracetamol segundo Pery - Microsoft Excel

Taxa de excreção urinária de sulfato de paracetamol

	Glucuronido-paracetamol (concentrações em µM)														Sulfato - Paracetamol (concentrações em µM)													
	Fígado	c. Fígado	TBI	c. TBI	TPI	c. TPI	T. Adiposo	c. T. Adiposo	Sangue	c. Sangue	D Fígado	D TBI	D TPI	D T. Adiposo	D Sangue	Fígado	c. Fígado	TBI	c. TBI	TPI	c. TPI	T. Adiposo	c. T. Adiposo	Sangue	c. Sangue	D Fígado	D TBI	
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0621	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,32246	0	
9	0,0006	0,047973	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,1175	0	0	0,00161	0,0032	0,24901	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,57004	0
10	0,0018	0,138677	0	0	0	0	0	0	2E-05	0,00076	0,1669	4E-05	1E-05	5,544E-06	0,00456	0,0089	0,6892	0	0	0	0	0	0	0	8,3E-05	0,00397	0,764	0,0002
11	0,0035	0,267565	4E-07	1E-05	1E-07	4E-07	5,54E-08	2,263E-06	6E-05	0,00294	0,2112	0,0002	4E-05	2,122E-05	0,00864	0,0166	1,27916	2E-06	6E-05	6E-07	2E-06	2,88E-07	1,174E-05	0,00031	0,01474	0,91814	0,0008	
12	0,0056	0,430645	2E-06	5E-05	5E-07	2E-06	2,68E-07	1,092E-05	0,0001	0,00705	0,2509	0,0004	0,0001	5,081E-05	0,01366	0,0257	1,98814	1E-05	0,0003	3E-06	1E-05	1,35E-06	5,523E-05	0,00072	0,03433	1,04186	0,0019	
13	0,0081	0,624383	6E-06	0,0002	2E-06	6E-06	7,76E-07	3,166E-05	0,0003	0,01356	0,2865	0,0007	0,0002	9,739E-05	0,01946	0,0362	2,79267	3E-05	0,0008	8E-06	3E-05	3,83E-06	0,0001562	0,00135	0,06418	1,14182	0,0035	
14	0,011	0,845626	1E-05	0,0003	4E-06	1E-05	1,75E-06	7,141E-05	0,0005	0,02282	0,3185	0,0013	0,0003	0,0001634	0,02589	0,0476	3,67438	6E-05	0,0017	2E-05	7E-05	8,44E-06	0,0003443	0,00221	0,10526	1,2229	0,0058	
15	0,0141	1,091549	3E-05	0,0007	7E-06	3E-05	3,38E-06	0,0001381	0,0007	0,03515	0,3471	0,0019	0,0005	0,0002509	0,03283	0,0598	4,61871	0,0001	0,0032	3E-05	0,0001	1,6E-05	0,0006518	0,00332	0,15823	1,28872	0,0086	
16	0,0176	1,359611	5E-05	0,0012	1E-05	5E-05	5,89E-06	0,0002405	0,0011	0,05078	0,3728	0,0028	0,0007	0,0003613	0,04017	0,0727	5,61386	0,0002	0,0054	6E-05	0,0002	2,73E-05	0,0011124	0,00469	0,22345	1,34208	0,0121	
17	0,0213	1,647515	7E-05	0,0019	2E-05	8E-05	9,51E-06	0,000388	0,0015	0,06991	0,3958	0,0038	0,001	0,0004957	0,04782	0,0861	6,65022	0,0003	0,0086	9E-05	0,0003	4,31E-05	0,0017607	0,00632	0,30111	1,38515	0,0162	
18	0,0253	1,953181	0,0001	0,0029	3E-05	0,0001	1,45E-05	0,0005903	0,0019	0,09268	0,4164	0,005	0,0013	0,000655	0,05569	0,1	7,71983	0,0005	0,0128	0,0001	0,0005	6,45E-05	0,0026311	0,00822	0,39124	1,41964	0,021	
19	0,0295	2,274722	0,0002	0,0042	4E-05	0,0002	2,1E-05	0,0008577	0,0025	0,1192	0,4347	0,0064	0,0017	0,0008396	0,06372	0,1142	8,81607	0,0007	0,0182	0,0002	0,0007	9,21E-05	0,003758	0,01037	0,49373	1,44692	0,0263	
20	0,0338	2,610421	0,0002	0,0058	6E-05	0,0002	2,94E-05	0,0012004	0,0031	0,14955	0,451	0,0079	0,0022	0,0010497	0,07185	0,1286	9,93339	0,001	0,0251	0,0003	0,001	0,000127	0,005175	0,01278	0,6084	1,46813	0,0322	
21	0,0383	2,958715	0,0003	0,0079	8E-05	0,0003	3,99E-05	0,0016288	0,0039	0,18376	0,4655	0,0097	0,0027	0,0012854	0,08002	0,1433	11,0671	0,0013	0,0334	0,0003	0,0014	0,000169	0,0069146	0,01543	0,73497	1,48417	0,0387	
22	0,043	3,318177	0,0004	0,0104	0,0001	0,0004	5,28E-05	0,0021535	0,0047	0,22186	0,4783	0,0117	0,0032	0,0015465	0,08818	0,1582	12,2132	0,0017	0,0435	0,0005	0,0018	0,000221	0,0090082	0,01834	0,87313	1,49581	0,0457	
23	0,0478	3,687505	0,0005	0,0134	0,0001	0,0006	6,82E-05	0,0027847	0,0055	0,26385	0,4895	0,0138	0,0038	0,0018327	0,0963	0,1731	13,3682	0,0021	0,0554	0,0006	0,0023	0,000281	0,0114861	0,02147	1,02252	1,50367	0,0532	
24	0,0526	4,065505	0,0007	0,017	0,0002	0,0007	8,66E-05	0,0035327	0,0065	0,30971	0,4993	0,0161	0,0045	0,0021435	0,10433	0,1882	14,5294	0,0027	0,0692	0,0007	0,0029	0,000352	0,0143767	0,02484	1,18273	1,50828	0,0612	
25	0,0576	4,45109	0,0008	0,0212	0,0002	0,0009	0,000108	0,0044076	0,0075	0,35939	0,5079	0,0186	0,0052	0,0024785	0,11227	0,2032	15,694	0,0033	0,0851	0,0009	0,0036	0,000434	0,0177074	0,02842	1,35338	1,5101	0,0696	
26	0,0627	4,843293	0,001	0,026	0,0003	0,0011	0,000133	0,0054192	0,0087	0,41285	0,5152	0,0212	0,006	0,0028368	0,12007	0,2183	16,8601	0,004	0,1031	0,0011	0,0043	0,000527	0,0215037	0,03221	1,53402	1,50951	0,0784	
27	0,0679	5,2411	0,0012	0,0315	0,0003	0,0013	0,000161	0,0065771	0,0099	0,47003	0,5215	0,024	0,0068	0,0032178	0,12771	0,2334	18,0258	0,0048	0,1235	0,0013	0,0052	0,000632	0,0257898	0,03621	1,72423	1,50682	0,0875	
28	0,0731	5,643773	0,0015	0,0378	0,0004	0,0016	0,000193	0,0078905	0,0111	0,53084	0,5267	0,027	0,0077	0,0036208	0,13519	0,2485	19,1894	0,0056	0,1462	0,0016	0,0062	0,000749	0,0305882	0,0404	1,92357	1,50234	0,097	
29	0,0784	6,05051	0,0017	0,0448	0,0005	0,0019	0,00023	0,0093684	0,0125	0,59522	0,5311	0,0301	0,0086	0,0040448	0,14249	0,2635	20,3495	0,0066	0,1714	0,0018	0,0073	0,00088	0,0359198	0,04476	2,13162	1,49629	0,1069	
30	0,0837	6,460605	0,002	0,0526	0,0006	0,0022	0,00027	0,0110193	0,0139	0,66307	0,5346	0,0333	0,0096	0,0044889	0,14959	0,2785	21,5049	0,0077	0,1992	0,0021	0,0085	0,001024	0,0418041	0,04931	2,34793	1,48888	0,117	
7987	2,2378	172,8002	5,7564	149,52	30,738	121,47	1,182143	48,250722	4,0625	193,453	0,0036	0,0157	0,1364	0,0032633	0,01082	2,7863	215,157	6,2454	162,22	35,83	141,59	1,285224	52,458105	4,39212	209,149	-0,0136	-0,024	
7988	2,2378	172,803	5,7565	149,52	30,739	121,48	1,182175	48,252054	4,0626	193,458	0,0036	0,0157	0,1364	0,003262	0,01081	2,7861	215,146	6,2451	162,21	35,829	141,59	1,285174	52,458081	4,39195	209,14	-0,0136	-0,024	

Pronto

Figura 32 – Aspeto da folha de Excel após a execução da simulação.



## Farmacocinética do Paracetamol

Simulação da farmacocinética do paracetamol segundo Pery - Microsoft Excel

**Ficheiro** Base Inserir Esquema de Página Fórmulas Dados Rever Ver

Calibri 11 A A

Área de Transferência Tipo de Letra Alinhamento Número

Formato Condicional Formatar como Tabela Estilos de Célula

Inserir Eliminar Formatar Células

Soma Automática Preenchimento Limpar Ordenar Localizar e Filtrar Selecionar Edição

**A30** Taxa de excreção urinária de sulfato de paracetamol

	BA	BB	BC	BD	BE	BF	BG	BH	BI	BJ	BK	BL	BM	BN	BO	BP	BQ	BR	BS	BT
1																				
2	MM(sulfato de Paracetamol)=	230,2																		
3	MM(Glucuronido de Paracetamol)=	327,2																		
4	MM(Paracetamol)=	151,16																		
5		Concentrações de paracetamol (mg/l)					Concentrações de Paracetamol-Glucuronido (mg/l)					Concentrações de Paracetamol-Sulfato (mg/l)								
6		Fígado	TBI	TPI	TA	Sangue	Fígado	TBI	TPI	TA	Sangue	Fígado	TBI	TPI	TA	Sangue		Quantidade de farmaco no Intestino	DQ Sulfato excretado	Q Sulfato
7		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	189	0	0
8		1,693	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	188,978076	0	0
9		3,2971	0	0	0	0,027	0,0157	0	0	0	0	0,0573	0	0	0	0	0	188,9561545	0	0
10		4,8236	0,0004	2E-05	8E-05	0,0782	0,0454	0	0	0	0,000250121	0,1587	0	0	0	0,000913387		188,9342356	3,61863E-05	0
11		6,2808	0,0015	6E-05	0,0003	0,1512	0,0875	4E-06	1E-07	7E-07	0,00096044	0,2345	1E-05	5E-07	3E-06	0,003392419		188,9123193	0,0001344	3,619E-07
12		7,6755	0,0037	0,0001	0,0008	0,2439	0,1409	2E-05	7E-07	4E-06	0,002306787	0,4577	6E-05	2E-06	1E-05	0,007902944		188,8904054	0,000313057	1,706E-06
13		9,0132	0,0072	0,0003	0,0015	0,3542	0,2043	5E-05	2E-06	1E-05	0,004435494	0,6429	0,0002	7E-06	4E-05	0,014773859		188,8684941	0,000585307	4,837E-06
14		10,298	0,0122	0,0005	0,0025	0,4806	0,2767	0,0001	5E-06	2E-05	0,007467366	0,8458	0,0004	2E-05	8E-05	0,024231346		188,8465854	0,000959991	1,069E-05
15		11,535	0,0189	0,0008	0,0039	0,6214	0,3572	0,0002	9E-06	5E-05	0,011501052	1,0632	0,0007	3E-05	0,0002	0,036423408		188,8246792	0,001443013	2,029E-05
16		12,727	0,0276	0,0011	0,0057	0,7752	0,4449	0,0004	2E-05	8E-05	0,016615928	1,2923	0,0012	5E-05	0,0003	0,051437938		188,8027755	0,002037854	3,472E-05
17		13,876	0,0384	0,0016	0,0079	0,9407	0,5391	0,0006	2E-05	0,0001	0,022874599	1,5309	0,002	8E-05	0,0004	0,069316322		188,7808744	0,002746155	5,51E-05
18		14,966	0,0513	0,0021	0,0106	1,1168	0,6391	0,0009	4E-05	0,0002	0,030325073	1,7771	0,0029	0,0001	0,0006	0,090063843		188,7589758	0,003568124	8,256E-05
19		16,058	0,0666	0,0027	0,0138	1,3023	0,7443	0,0014	6E-05	0,0003	0,03900265	2,0295	0,0042	0,0002	0,0009	0,113657767		188,7370798	0,004502862	0,0001182
20		17,095	0,0842	0,0035	0,0175	1,4963	0,8541	0,0019	8E-05	0,0004	0,048931591	2,2867	0,0058	0,0002	0,0012	0,140053689		188,7151863	0,005548608	0,0001633
21		18,1	0,1044	0,0043	0,0217	1,6979	0,9681	0,0026	0,0001	0,0005	0,060126572	2,5476	0,0077	0,0003	0,0016	0,16919056		188,6932953	0,006702945	0,0002188
22		19,072	0,1271	0,0053	0,0265	1,9063	1,0857	0,0034	0,0001	0,0007	0,072593978	2,8115	0,01	0,0004	0,0021	0,200994695		188,6714069	0,007962952	0,0002858
23		20,015	0,1524	0,0064	0,0318	2,1207	1,2066	0,0044	0,0002	0,0009	0,086333031	3,0774	0,0127	0,0005	0,0026	0,23538299		188,649521	0,009325338	0,0003654
24		20,929	0,1804	0,0076	0,0377	2,3405	1,3302	0,0056	0,0002	0,0012	0,101336791	3,3447	0,0159	0,0007	0,0033	0,272265513		188,6276377	0,01078654	0,0004587
25		21,817	0,211	0,0089	0,0442	2,5651	1,4564	0,0069	0,0003	0,0014	0,117593045	3,6128	0,0196	0,0008	0,0041	0,311547594		188,6057569	0,012342807	0,0005665
26		22,678	0,2443	0,0104	0,0512	2,7939	1,5847	0,0085	0,0004	0,0018	0,135085084	3,8812	0,0237	0,001	0,005	0,353131515		188,5838786	0,013990267	0,00069
27		23,515	0,2803	0,012	0,0589	3,0263	1,7149	0,0103	0,0004	0,0022	0,153792396	4,1495	0,0284	0,0012	0,0059	0,396917872		188,5620029	0,015724983	0,0008299
28		24,328	0,319	0,0137	0,0672	3,262	1,8466	0,0124	0,0005	0,0026	0,173691276	4,4174	0,0337	0,0014	0,007	0,442806679		188,5401297	0,017542993	0,0009871
29		25,119	0,3604	0,0156	0,076	3,5004	1,9797	0,0146	0,0006	0,0031	0,194755363	4,6844	0,0395	0,0017	0,0083	0,490698253		188,518259	0,019440348	0,0011625
30		25,889	0,4045	0,0176	0,0855	3,7412	2,1139	0,0172	0,0007	0,0036	0,21695612	4,9504	0,0459	0,002	0,0096	0,540493918		188,4963909	0,021413139	0,0013569
7987		174,81	169,91	140,43	54,863	219,63	56,54	48,922	39,745	15,788	63,29777834	49,529	37,342	32,595	12,076	48,14603878		74,88947212	1,907436463	139,14903
7988		174,81	169,91	140,43	54,863	219,63	56,54	48,922	39,745	15,788	63,29946367	49,527	37,341	32,594	12,075	48,14414018		74,88978444	1,907361244	139,1681

Folha1 C (Paracetamol livre) C (Glucuronido) C (Sulfato)

Pronto 70%

Figura 33 – Aspeto da folha de Excel após a execução da simulação.