

# INTOXICAÇÃO POR PARACETAMOL



# INTRODUÇÃO

PARACETAMOL

- Conhecido como Paracetamol ou acetaminofem ou N-acetil-aminofenol; da família dos derivados de anilina
- Introduzido no mercado farmacêutico em 1955; tornou-se popular no Brasil na década de 80;
- É analgésico e antipirético mais utilizado nos EUA; sendo a causa mais frequente de intoxicação farmacológica e a principal causa de obito por superdosagem de medicamentos nos EUA;
- Uma overdose de PC, descrita desde 1966, pode causar necrose hepática fulminante, além de outros transtornos potencialmente fatais
- Doses terapêuticas repetidas ou doses levemente excessivas podem causar hepatotoxicidade em indivíduos suscetíveis, como alcoólatras e desnutridos.
- É a principal causa de falência hepática aguda nos EUA.

## APRESENTAÇÕES

**Isolado:** Tylenol<sup>®</sup>, Dôrico<sup>®</sup>, Tylaflex<sup>®</sup>

**Associação:** Tandrilax<sup>®</sup>, Tylex<sup>®</sup>, Buscopan Plus<sup>®</sup>



## FARMACOLOGIA

**Ação:** Inibidor da COX, sem poder anti-inflamatório

**Absorção:** rápida e quase completa pelo TGI

**Pico Plasmático:** 1 a 2 horas após ingestão.

**Sobredosagem:** > 4 horas.

**Meia vida:** 2 a 4 horas

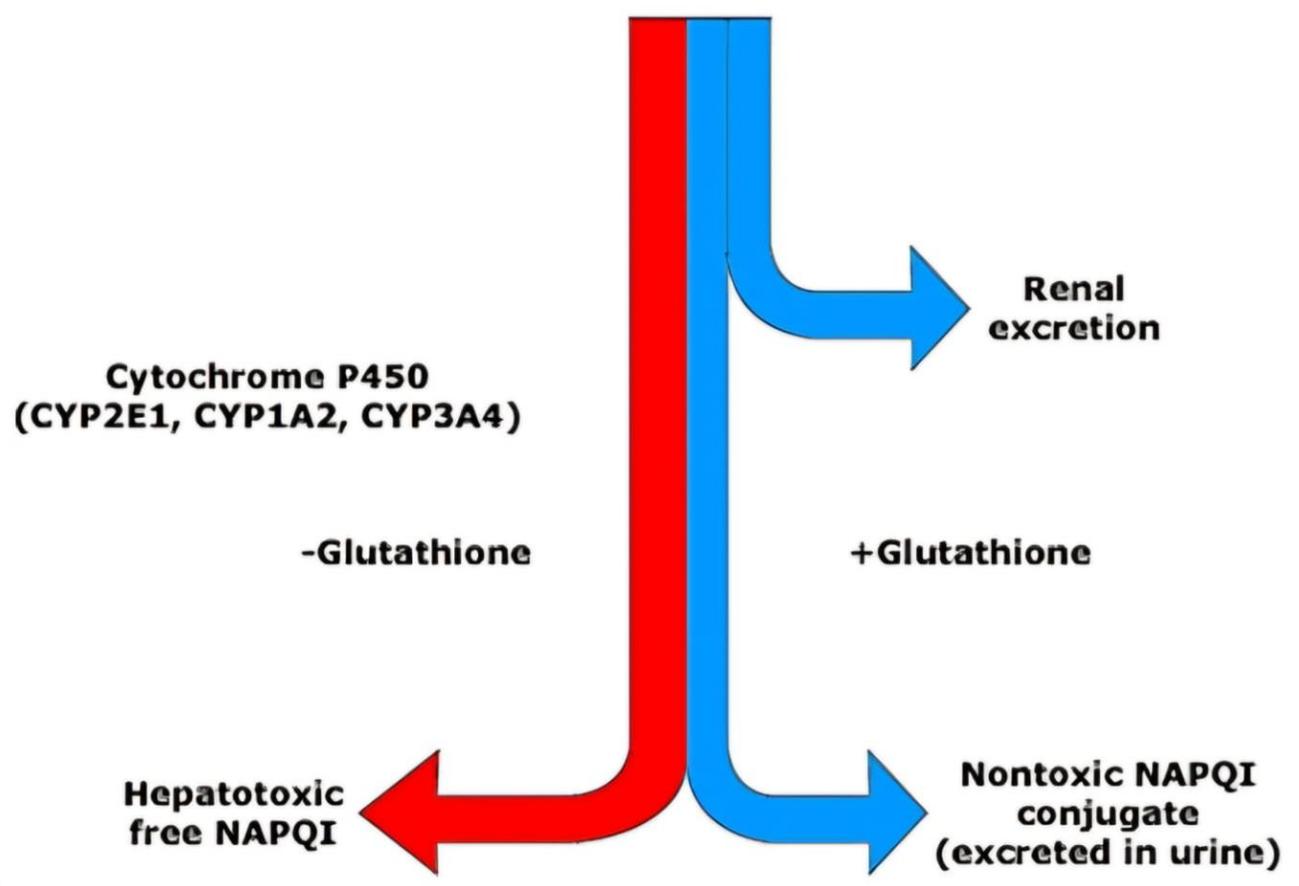
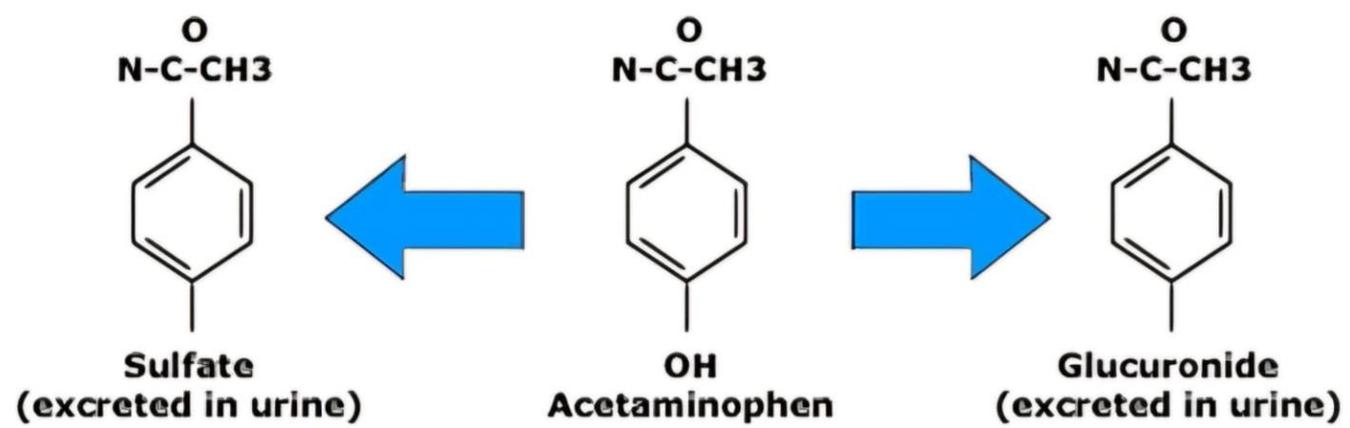
**Metabolização:** hepática

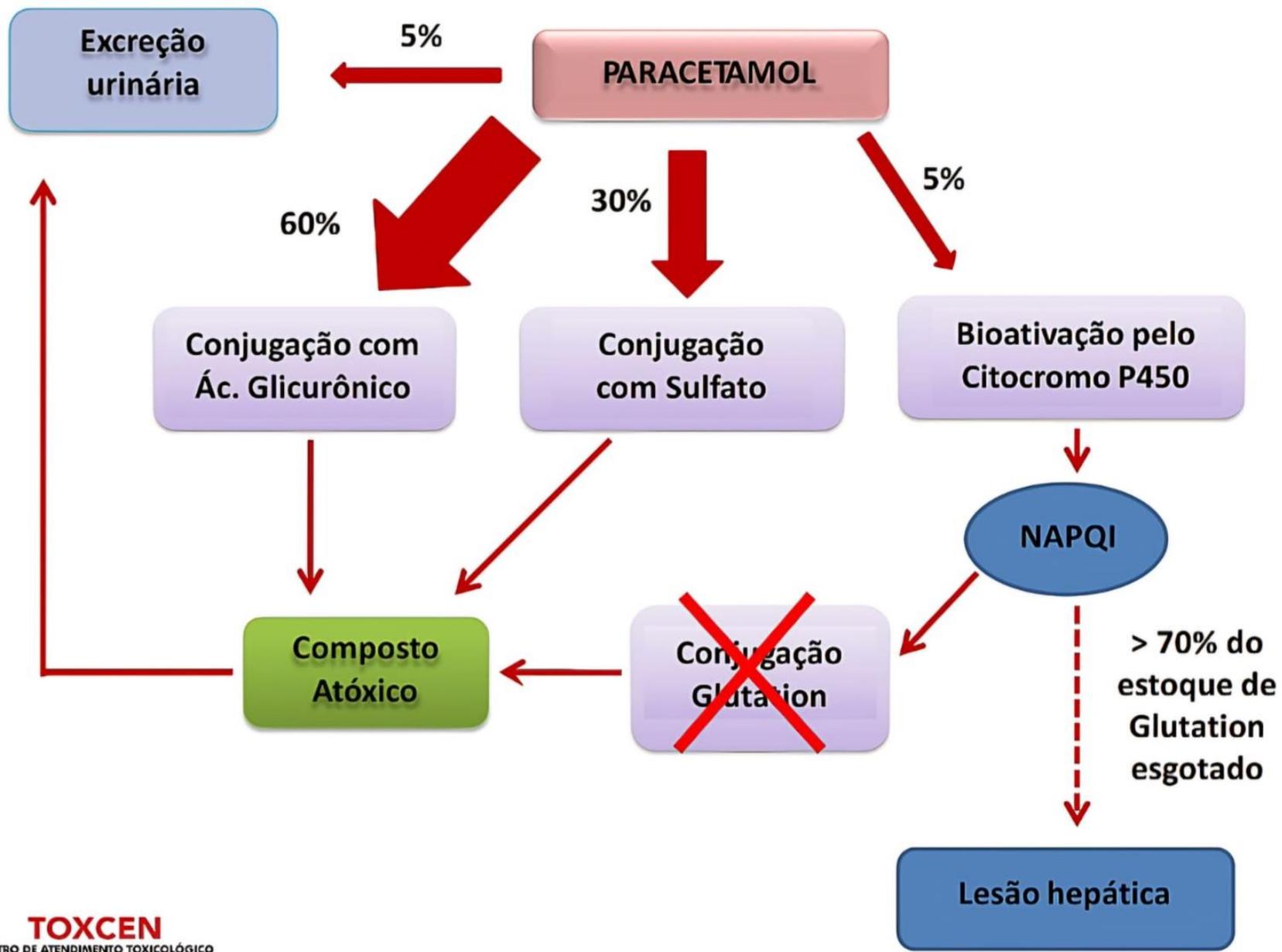
**Excreção:** urinária

# METABOLISMO E EFEITO TÓXICO

PARACETAMOL

- 90% do PARACETAMOL é conjugado a sulfato e glucuronídeo e excretado na urina;
- Pequena quantidade é excretada na urina sem sofrer metabolização;
- 5% é metabolizado via citocromo P450 em NAPQI (N-acetil-p-benzoquinoneimina), composto tóxico para as células hepáticas;
- NAPQI é rapidamente conjugado a Glutathione hepática, formando composto atóxico que é eliminado pela urina;
- Quando mais de 70-80% do estoque de glutathione está depletado o NAPQI começa a lesar os hepatócitos (necrose centrolobular).





## METABOLISMO: PARTICULARIDADES NA CRIANÇA

- Crianças (< 6 anos) possuem uma maior capacidade de conjugação por sulfatação;
- Possuindo também uma oferta e regeneração maior de glutathiona;
- Crianças têm menor atividade do complexo citocromo P450;



**MENOR PRODUÇÃO DO METABÓLITO TÓXICO.**

## TOXICIDADE

- Dano hepático por ingestão de PC pode ocorrer nas seguintes circunstâncias:
  - Ingesta excessiva de PC;
  - Atividade excessiva do complexo citocromo P450;
  - Capacidade diminuída de glicuronidação ou sulfatação;
  - Depleção do estoque de glutathione.
- Exemplos: uso de álcool e drogas, idade avançada; estado nutricional comprometido; hepatopatias

## DOSE TERAPÊUTICA

- **Adultos:**
  - 325 mg a 1000 mg/dose de 4/4 ou 6/6 horas
  - **Dose máxima diária: 4 g/dia**
- **Crianças:**
  - 10-15 mg/kg/dose de 4/4 a 6/6 horas
  - **Dose máxima diária: 80 mg/kg/dia**

## DOSE TÓXICA

- **Adultos:** ↑ 7,5 g;
- **Crianças:** ↑ 140 mg/kg;

Obs: A ingesta de mais de 150 mg/kg/dia ou um máximo de 6 g em 2 ou mais dias para adultos, com alteração de TGO e 150mg/kg/dia durante 2 dias ou 100 mg/kg/dia durante 3 ou mais dias em crianças.

Obs: Atravessa barreira placentária. Sem comprovação de teratogenicidade.

# MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

PARACETAMOL

- Variam de acordo com:
  - Idade do paciente;
  - Dose ingerida;
  - Precocidade da descontaminação gástrica;
  - Apresentação da medicação;
  - Existência de doença hepática prévia;
  - Uso de bebida alcoólica, de drogas indutoras do sistema P450 ou de agentes que diminuem a conjugação;

## Stages of acute acetaminophen intoxication

Stage	Hours after ingestion	Clinical features
<b>I</b>	0.5 to 24 hours	Nausea, vomiting, diaphoresis, pallor, lethargy, and malaise
		Some patients remain asymptomatic
		Laboratory studies are typically normal
<b>II</b>	24 to 72 hours	Stage I symptoms resolve
		Hepatotoxicity and nephrotoxicity become evident
		Right upper quadrant pain, liver enlargement and tenderness
		Elevation of aminotransferases occurs within 36 hours of ingestion in patients with hepatic injury
		Elevation of prothrombin time (PT) and internationalized ratio of PT
		Oliguria, abnormalities of renal function
Elevation of serum amylase with or without clinical pancreatitis may occur		

<b>III</b>	72 to 96 hours	Liver enzyme and function abnormalities peak (enzymes may be >10,000 IU/L)
		Recurrence of Stage I symptoms
		Jaundice, hepatic encephalopathy, hyperammonemia, bleeding diathesis, hypoglycemia, lactic acidosis
		Renal failure, the incidence of which is related to the severity of intoxication
		Death, from multi-organ failure, occurs most commonly in this stage
<b>IV</b>	4 to 14 days	Recovery phase
		Symptoms and laboratory values may not normalize for several weeks
		Histologic recovery lags behind clinical recovery and may take up to three months

FASE I  
(2H-24H)

Assintomático ou sintomas gastrintestinais.  
Praticamente não são detectadas alterações laboratoriais.

FASE II  
(24H-72H)

Dor em hipocôndrio direito.  
Alterações de Bbs, TAP, enzimas hepáticas.  
Início do comprimento renal.

FASE III  
(72H-96H)

Necrose hepática (necrose centro-lobular).  
Icterícia, distúrbio da coagulação, encefalopatia hepática, insuf. renal anúrica.  
Falência de múltiplos órgãos (**óbito**).

FASE IV  
(4D-2SEM)

Recuperação completa, se houver hepatócitos íntegros.  
Regeneração hepática em 3 a 6 meses.

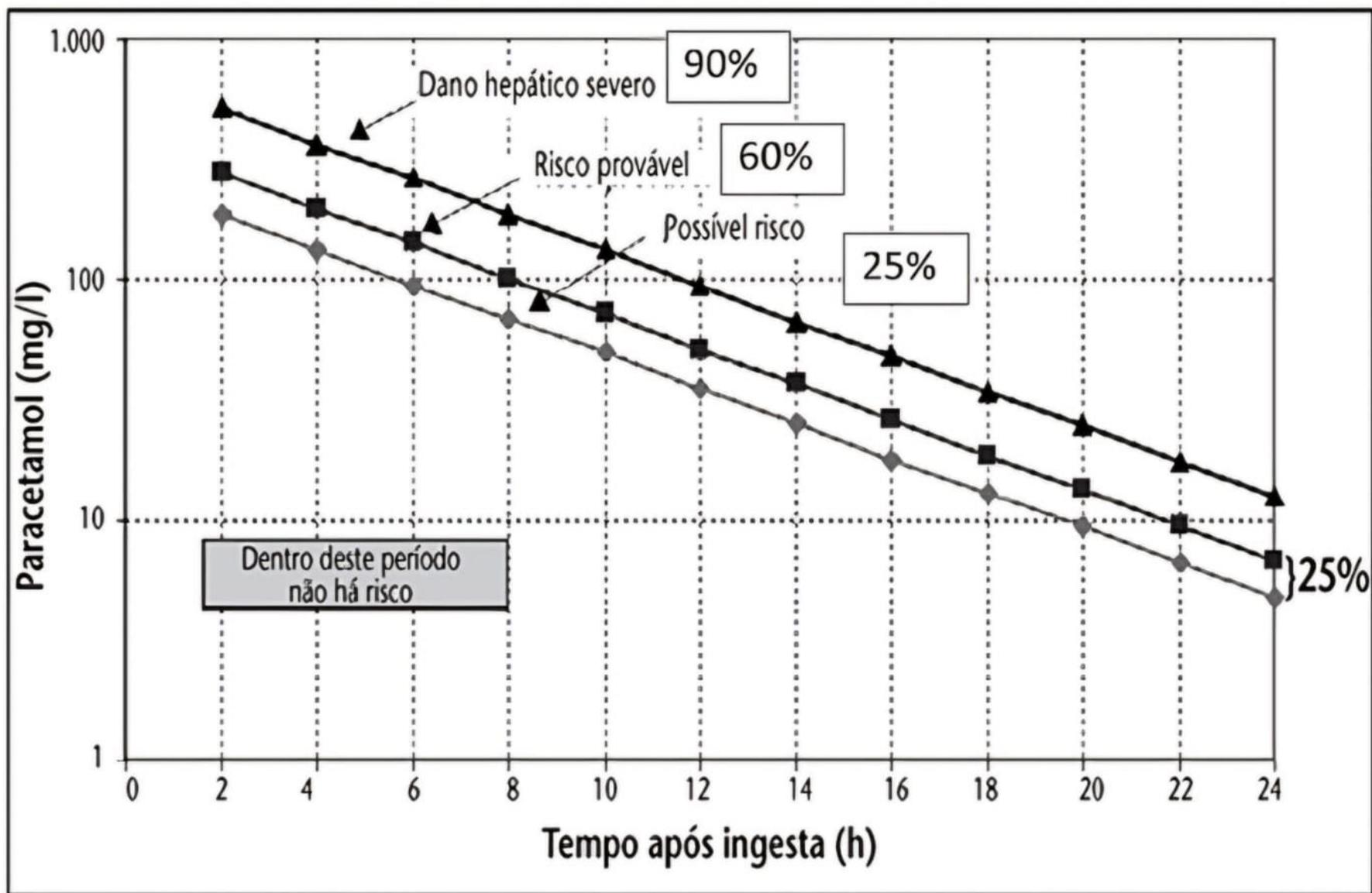
# INVESTIGAÇÃO E DIAGNÓSTICO

PARACETAMOL

- História clínica:
  - Identificação dos agentes envolvidos;
  - Dose ingerida;
  - Uso concomitante de outras medicações;
  - Tempo decorrido da ingestão;
  - Ingestão aguda ou repetida;
  - Existência de comorbidades;
  - Circunstância (acidental, tentativa de suicídio, erro de administração, auto-medicação).

## DIAGNÓSTICO E EXAMES LABORATORIAIS

- Dosagem sérica do PC (usada concomitantemente com o nomograma de Rumack- Matthew) - coletar 4 horas após a ingesta. Usado para estimar o risco de toxicidade hepática.
- TGO, TGP, TAP na admissão e repetir diariamente por 3 dias ou até que os níveis voltem ao normal;
- Se função hepática alterada: creatinina, uréia, eletrólitos, bilirrubinas, glicemia, amilase, hemograma, CK e gasometria.



**Figura** – Nomograma de Rumack-Matthew. É utilizado para indicar a administração do antídoto *n*-acetilcisteína segundo a concentração plasmática de paracetamol relacionada com o intervalo transcorrido desde a ingestão do medicamento até a coleta do sangue

Fonte: Nomograma adaptado da American Academy on Pediatrics (2001).

## TRATAMENTO

- Descontaminação
  - Carvão ativado em tempo habil (1 dose - se necessário)
- Antídoto: N-ACETILCISTEÍNA (NAC) - Fluimucil®

# TRATAMENTO

- Antídoto – N-ACETILCISTEÍNA (NAC)
  - Liga-se diretamente com o metabólito tóxico (substitui o papel da Glutathiona) e aumenta a síntese do Glutathiona hepático;
  - Diminui entre 21% e 28% mortalidade em caso de insuficiência hepática;
  - Melhor resposta: até 8-10 horas após a ingestão;
  - Pode ser administrada por via Endovenosa ou Oral
  - Efeitos adversos: reação alérgica (EV) e sintomas gastrointestinal (VO);



# TRATAMENTO

- Protocolo NAC

## **Via Oral (tempo total: 72 horas)**

Ataque: 140 mg/kg

Manutenção: 70 mg/kg de 4/4h (total de 17 doses)

OBS: pacientes acima de 110kg, calcular como peso max. de 110kg

## **Via Endovenosa (total: 20 horas)**

Ataque: 150 mg/kg diluído em 200 ml de SG5% infundido em 1 h

BIC: 50 mg/kg em 500 ml SG5% em 4 horas + 100 mg/kg em 1000 ml sg5% em 16 horas

# TRATAMENTO - ATENÇÃO

PARACETAMOL

- Deve haver intervalo de 1 a 2 horas entre o CA e o antídoto;
- O antídoto deve ser administrado nas primeiras 8 horas após a ingestão do paracetamol;
- Se o uso de CA retardar a administração do antídoto (< 8 horas após a ingestão), ele não deve ser utilizado.
- Deve-se repetir a dose de NAC se ocorrer vômito na primeira hora após a administração.

## TRATAMENTO

- A duração do tratamento com NAC pode ser modificada em função do quadro clínico do paciente:
  - O NAC pode ser suspenso se os níveis de PC são indetectáveis e na ausência de hepatotoxicidade.

## ATENÇÃO ⚠

**Pacientes grávidas:** a dose tóxica deve ser calculada utilizando peso pré-gravidez da paciente e a dose antídoto deve ser calculada utilizando o peso grávidico real do paciente.

**Adultos obesos** (peso > 110 kg): a dose tóxica e a dose do antídoto deve ser calculada usando um máximo de 110 kg.

**Crianças obesas:** a dose tóxica e a dose do antídoto deve ser calculada com o peso real da criança, até um máximo de 110 kg.

## CONCLUSÃO

- Exposição ao PC é freqüente;
  - Intoxicação por PC é potencialmente grave (hepatite fulminante);
  - Introdução precoce do antídoto (NAC) é fundamental
  - Se o paciente sobrevive, ocorre recuperação completa do quadro sem fibrose residual;

# EM CASO DE INTOXICAÇÃO

## ENTRE EM CONTATO COM CIATOX ES



**0800 283 9904**  
**Plantão 24 horas**

**CIATox-ES**

Centro de Informação e Assistência Toxicológica

[ciatoxes@saude.es.gov.br](mailto:ciatoxes@saude.es.gov.br)