

INTOXICAÇÃO POR PARACETAMOL



Introdução

- Paracetamol ou acetaminofem ou N-acetil-aminofenol;
- Introduzido no mercado farmacêutico em 1955; tornou-se popular no Brasil na década de 80;
- Analgésico e antipirético mais utilizado nos EUA; sendo a causa mais frequente de intoxicação farmacológica e principal causa de morte por superdosagem de medicamentos nos EUA;
- Uma overdose de PC, reconhecida desde 1966, pode causar necrose hepática fulminante.
- Doses terapêuticas repetidas ou doses levemente excessivas podem causar hepatotoxicidade em indivíduos suscetíveis, como alcoólatras.
- Principal causa de falência hepática aguda nos EUA.

Apresentações

- **Isolado:** Tylenol[®], Dôrico[®], Tylaflex[®]
- **Associação:** Tandrilax[®], Tylex[®], Buscopan Plus[®]

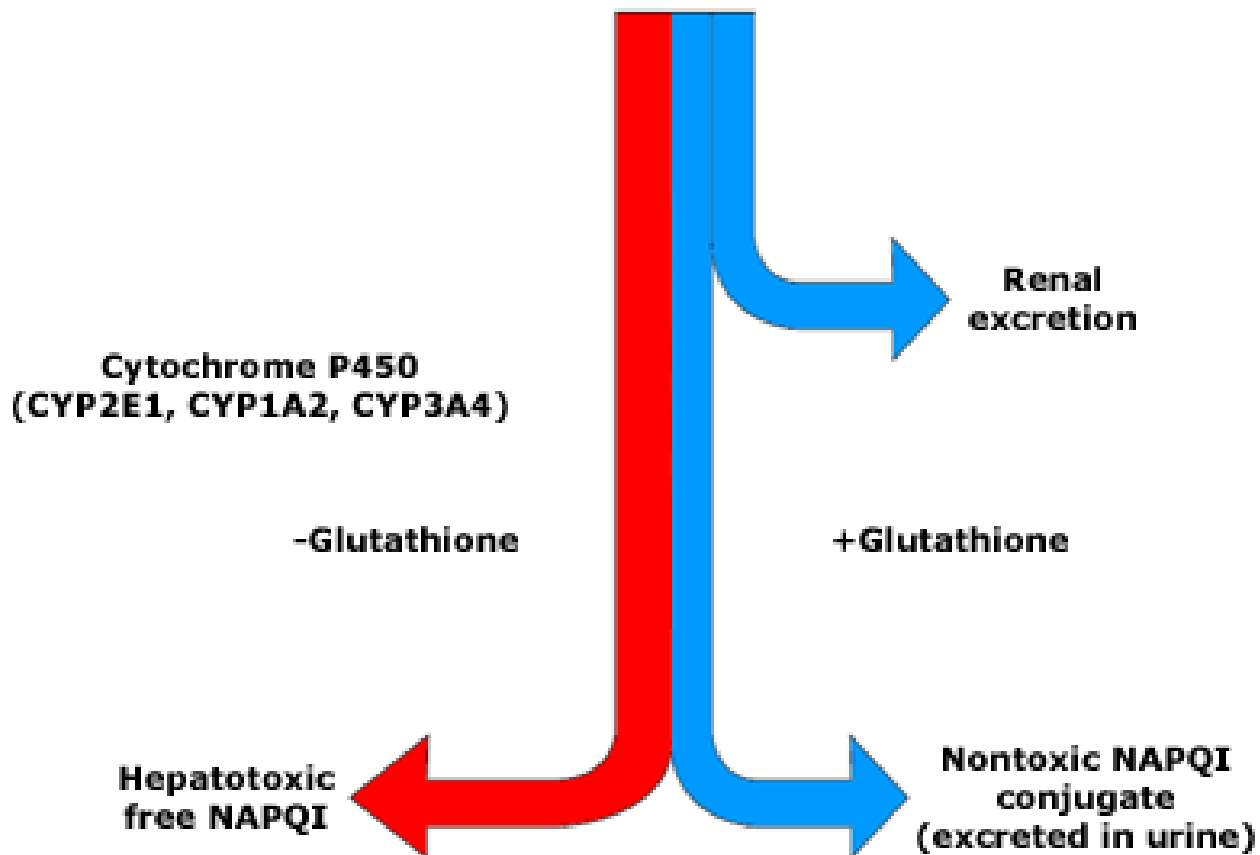
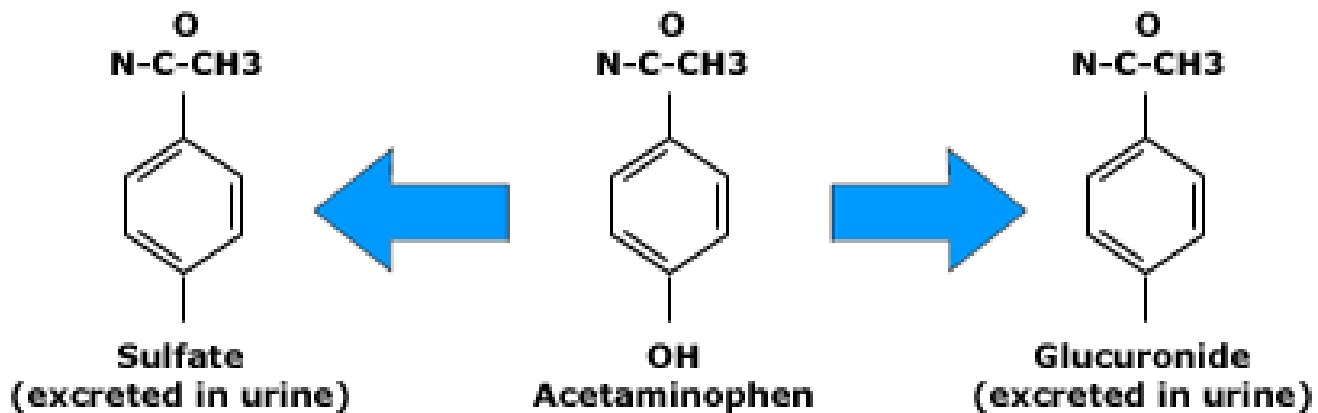


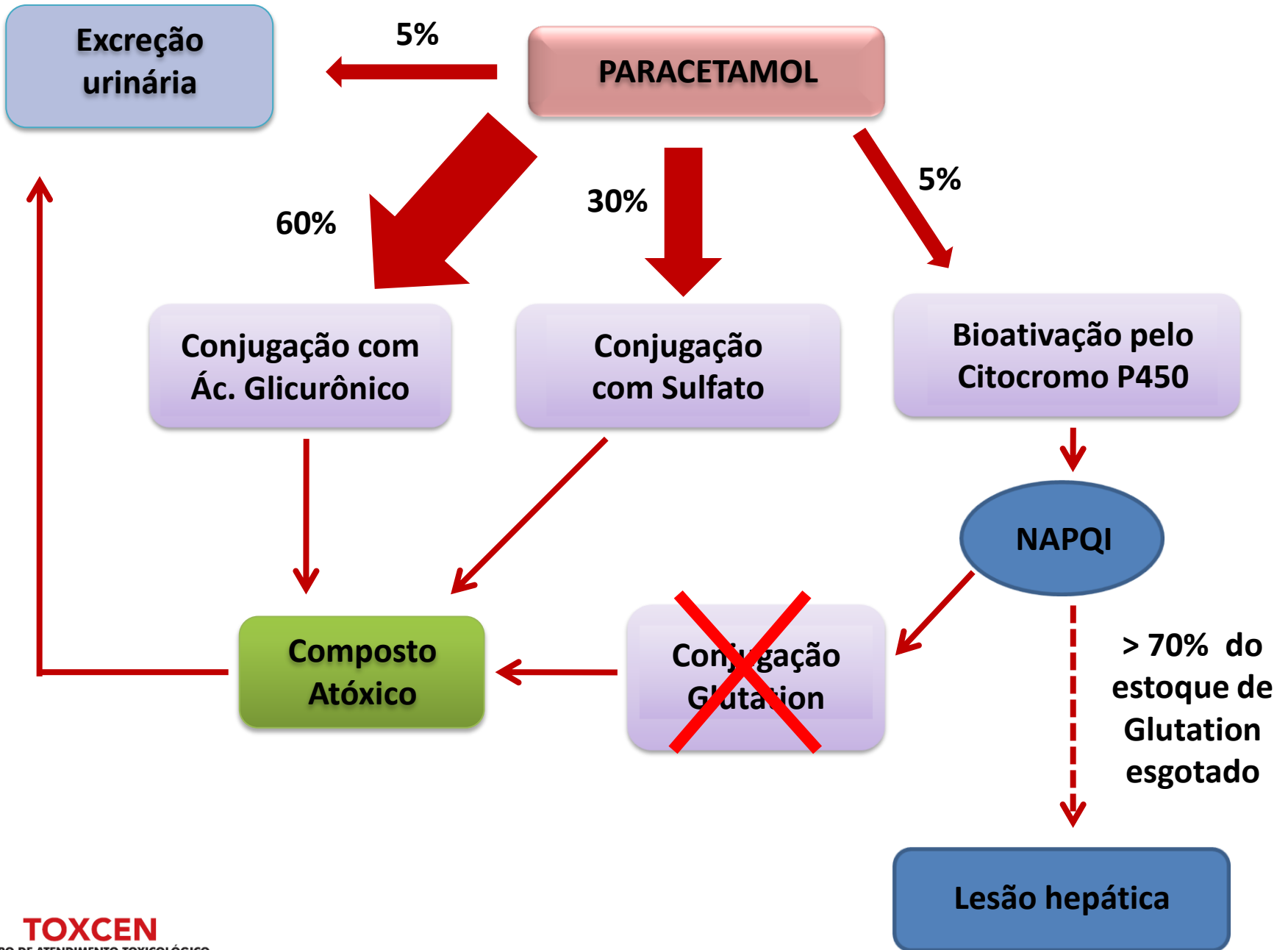
Farmacologia

- **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

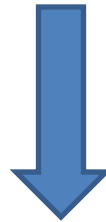
- 90% do PARACETAMOL é conjugado a sulfato e glucuronídeo e excretado na urina;
- Pequena quantidade é excretada na urina sem sofrer metabolização;
- 5% é metabolizado via citocromo P450 em **NAPQI (N-acetil-p-benzoquinoneimina)**, composto tóxico para as células hepáticas;
- NAPQI é rapidamente conjugado ao **Glutation** hepático, formando composto atóxico que é eliminado na 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;
- Crianças tem uma oferta e regeneração maior de glutathione;
- Crianças tem 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; comorbidades; idade avançada; estado nutricional comprometido.

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;**
- Ingesta de mais de 4 g/dia, durante vários dias, com alteração de TGO.
- Atravessa barreira placentária. Sem comprovação de teratogenicidade.

Manifestações Clínicas

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
I	0.5 to 24 hours	Nausea, vomiting, diaphoresis, pallor, lethargy, and malaise
		Some patients remain asymptomatic
		Laboratory studies are typically normal
II	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		

III	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
IV	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

Manifestações Clínicas

Fase I (2h-24h)

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

Fase II (24h-72h)

- Dor em hipocôndrio direito
- Alteração de Bbs, TAP, enzimas hepáticas
- Início do comprometimento 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 -2 sem)

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

Investigação e Diagnóstico

- 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 (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 e gasometria.

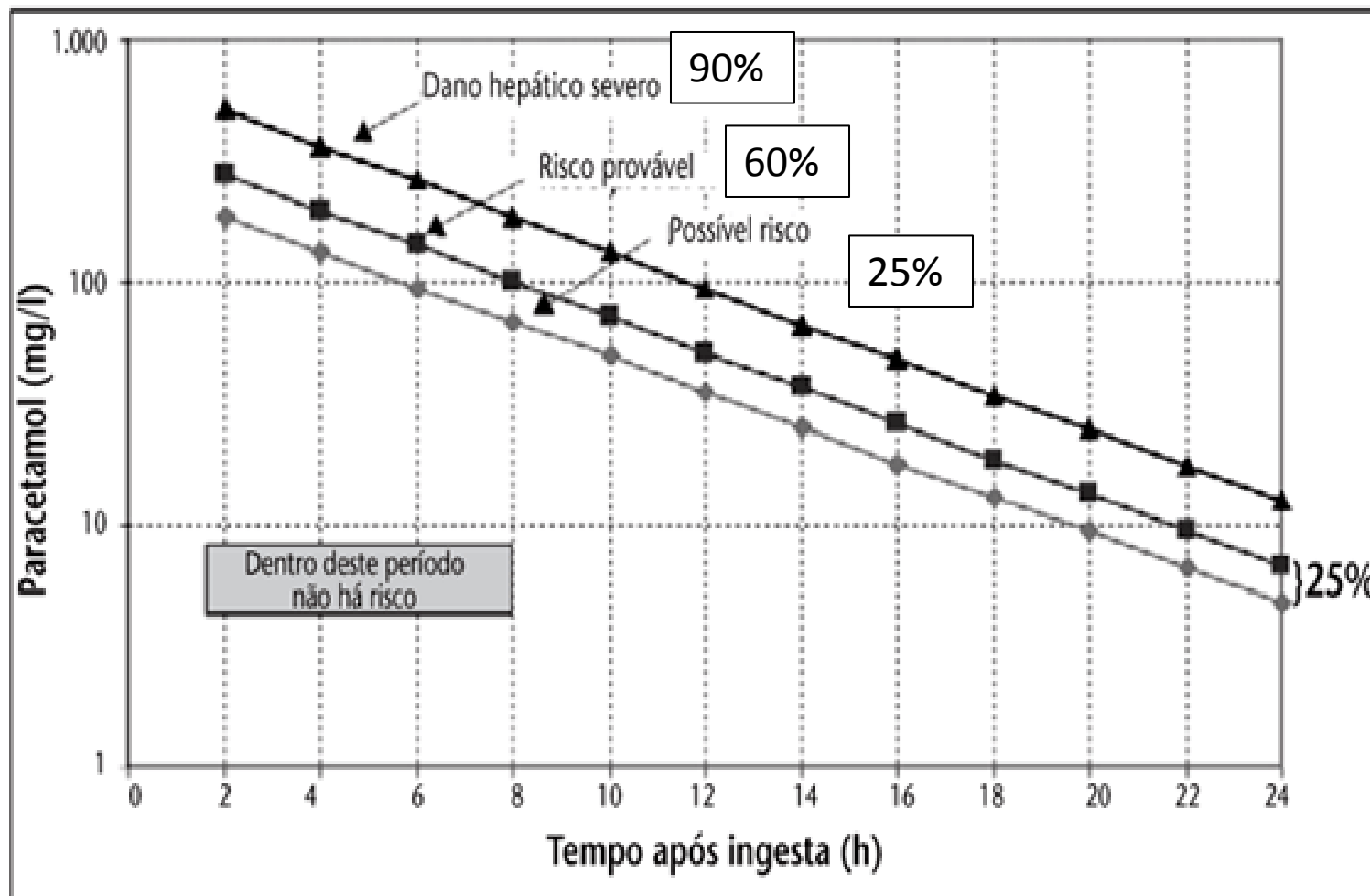


Figura – Nomograma de Rumack-Matthew. É utilizado para indicar a administração do antídoto *n*-acetilcisteína segundo a concentração plasmática de paracetamol relacionada com o intervalo transcorrido desde a ingestão do medicamento até a coleta do sangue

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

Tratamento

➤ Descontaminação

➤ Carvão ativado (1 dose – se necessário)

➤ **Antídoto: N-ACETILCISTEÍNA (NAC) - Fluimucil®**

Tratamento

➤ Antídoto – N-ACETILCISTEÍNA (NAC)

- Liga-se diretamente com o metabólito tóxico (substitui o Glutation) e aumenta a síntese do Glutation hepático;
- Diminui entre 21% e 28 % mortalidade em caso de insuficiência hepática;
- **Melhor resposta: até 8-10 horas após a ingesta;**
- Efeitos adversos: reação alérgica (EV) e trato gastrointestinal (VO);
- VO ou EV ????



Tratamento

➤ Protocolo NAC

Via Oral (total: 72 horas)

Ataque: 140mg/kg

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

OBS: pacientes com peso >110kg , calcular como max de 110kg

Via Endovenosa (total: 20 horas)

Ataque: 150mg/kg em 15 min

BIC: 50 mg/kg em 4 horas + 100 mg/kg em 16 horas

Tratamento - ATENÇÃO

- 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 antidoto deve ser calculada utilizando o peso grávida real do paciente .
- **Adultos obesos (peso > 110 kg):** a dose tóxica e a dose do antidoto deve ser calculada usando um máximo de 110 kg.
- **Crianças obesas:** a dose tóxica e a dose do antidoto 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;



OBRIGADO!

0800 283 9904