

INTOXICAÇÃO POR PARACETAMOL

Carla Helfenstein Zanardo
Natalie Duran Rocha
Lucas Spadari Maggioni
Izabela Lucchese Gavioli

UNITERMOS

ACETAMINOFEN/administração & dosagem; ACETAMINOFEN/toxicidade.

KEYWORDS

ACETAMINOPHEN/administration & dosage; ACETAMINOPHEN/toxicity.

SUMÁRIO

A intoxicação por paracetamol está entre as principais causas de falência hepática no mundo, sendo importante o diagnóstico precoce para o estabelecimento do tratamento adequado e conseqüente diminuição da mortalidade.

SUMMARY

The acetaminophen poisoning is among the leading causes of liver failure in the world, early diagnosis is important for the establishment of appropriate treatment and consequent reduction in mortality.

INTRODUÇÃO

O Paracetamol é um para-aminofenol derivado do metabolismo da fenacetina, com ação analgésica e antipirética.⁶ Foi introduzido clinicamente pela primeira vez nos Estados Unidos em 1955, provando ser uma droga extremamente segura em dose adequada, o que levou à sua popularidade.¹

Apesar de ser uma medicação segura, quando usada em doses terapêuticas, a toxicidade em superdosagens, foi pela primeira vez reconhecida em 1966, com os relatos de casos de necrose hepática fatal e não-fatal.^{2,7}

EPIDEMIOLOGIA

O Paracetamol é largamente disponível, e sua toxicidade frequentemente é subestimada entre os leigos. Está presente em diversas apresentações e combinações medicamentosas. A falha em reconhecer a sua presença em

diferentes medicações ou o não entendimento de orientações de dosagem podem propiciar casos de intoxicação.⁷

A hepatotoxicidade induzida por este fármaco é a causa mais comum de insuficiência hepática aguda no Reino Unido e nos Estados Unidos, e responsabilizada, anualmente, por mais de 150 mortes, no Reino Unido.^{2,7}

No ano de 2011, entre os 10.557 atendimentos referentes a intoxicações medicamentosas realizadas no Centro de Informações Toxicológicas do Rio Grande do Sul, o Paracetamol foi a segunda medicação mais incidente, sendo responsável 595 casos, com 62% deles intencionais.¹⁰

FARMACOCINÉTICA

O Paracetamol está disponível nas formulações de liberação imediata e prolongada.⁷ A absorção da medicação ocorre no trato gastro-intestinal,² principalmente no intestino delgado,³ com biodisponibilidade de 80%.⁴ A meia-vida é de 2,4-4h, podendo ser prolongada em pacientes com diminuição da função hepática.² O pico de concentração sérica após a dose terapêutica ocorre em 30–60 min, entretanto, após uma overdose de fármacos de liberação imediata, o pico ocorre em 4h.⁷

TOXICOLOGIA

Dose Tóxica

A dose tóxica é prevista em ingestas agudas (doses cumulativas num período <8h) superiores a 10 g ou 150 mg/kg em adultos.² Crianças com menos de 6 anos são mais resistentes não apresentando toxicidade significativa após ingesta aguda de 200 mg/kg.⁵

Em intoxicações crônicas (doses cumulativas ingeridas num período >8h) define-se como dose tóxica a ingesta de 10 g/dia por 2 dias em adultos⁴ e 150 mg/dia por 2 dias em crianças.²

Estes valores podem variar entre os indivíduos de acordo com seus níveis basais de glutatona e outros fatores clínicos que veremos a seguir.⁷

Estão associados à maior hepatotoxicidade:

-uso crônico de bebidas alcoólicas;

-uso concomitante de medicações que induzam o CYP2E1 como anticonvulsivantes, tuberculostáticos e anti-histamínicos;

-alterações genéticas nas isoenzimas do citocromo P450, como ocorrida na Síndrome de Gilbert;

-tabagismo.

Situações como a ingesta aguda de álcool e hepatopatias crônicas, apesar de historicamente associadas à toxicidade do paracetamol, não se mostraram como fatores de risco, conferindo até alguma hepatoproteção.^{2,4,7}

Mecanismo de Toxicidade

O efeito tóxico ocorre devido à ação de um metabólito gerado pela CYP2E1 (enzima do citocromo P450), o N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI). Em doses terapêuticas, este metabólito é conjugado e detoxificado pela glutatona hepática (antioxidante). Em caso de superdosagem, quando os estoques de glutatona estão depletados, inicia o processo de dano hepático.^{2-4,7} A quantidade livre de NAPQI se liga rapidamente aos hepatócitos, iniciando o processo de injúria com necrose hepatocelular centrolobular, que pode se seguir por uma resposta inflamatória secundária a partir das células de Kupffer em um segundo estágio, estendendo a zona de lesão hepática.^{1,7}

EFEITOS CLÍNICOS

Intoxicação Aguda

Divide-se em 4 estágios

Fase 1 - Ausência de Injúria Hepática (0,5-24h): assintomático ou manifestações clínicas inespecíficas (náuseas, vômitos, diaforese, palidez, mal-estar). Exames laboratoriais de função hepática se mantêm normais, ou apresentam discreta elevação de transaminases.

Fase 2 - Início da Injúria Hepática (24h–72h): dor no quadrante superior direito e aumento do fígado. Ocorre melhora dos sintomas da primeira fase. A Aspartato Aminotransferase (AST) é o marcador mais sensível para detectar o início da hepatotoxicidade e precede evidências de disfunção hepática (aumento do INR e de bilirrubinas). Pode ocorrer uma perda de função renal.

Fase 3 - Hepatotoxicidade Máxima (72h–96h): reaparecimento dos sintomas da primeira fase (náuseas, vômitos) simultaneamente a icterícia, confusão mental (encefalopatia hepática), coma e hemorragia. Os níveis de AST e da Alanina Aminotransferase (ALT) são maiores a 10.000 IU/L. Anormalidades de TP/INR, glicose, lactato, creatinina e pH são essenciais para determinar o prognóstico e o tratamento. Desfechos desfavoráveis geralmente ocorrem nesta fase, com falência hepática fulminante. Se o paciente sobreviver, ocorre resolução completa da disfunção hepática, sem sequelas.

Fase 4 – Resolução (4 dias a 2 semanas): pacientes que sobrevivem ao terceiro estágio entram numa fase de recuperação da função hepática. A recuperação histológica ocorre após a melhora clínica e pode demorar até três meses. Após este período não se encontram evidências de fibrose hepática.^{3,7}

Injúria Renal (24h–48h após a ingesta): hematúria, proteinúria, elevação de uréia e creatinina.^{2,7} Ocorre principalmente devido a necrose tubular aguda.⁷ A elevação da creatinina ocorre 2 a 3 dias após a ingesta (pico no 7º dia) e normaliza em um mês.¹ Mas pode haver necessidade de diálise se o paciente apresentar oligúria.²

Intoxicação Crônica

As manifestações clínicas ocorrem num curso semelhante às observadas no quadro agudo,³ entretanto, alterações da função renal são mais comuns.¹

DIAGNÓSTICO E EXAMES LABORATORIAIS

A abordagem geral em pacientes suspeitos de intoxicação deve incluir os seguintes dados: identificação dos agentes envolvidos (coingestas), avaliação da gravidade, dose ingerida estimada, intenção do uso (suicida ou não), padrão do uso (agudo/crônico), tempo da ingesta e condições clínicas que possam predispor ao dano hepático.⁷

A amostra sérica para dosagem do Paracetamol deve ser obtida dentro de 4 a 24h após a ingesta para que possa ser aplicada no Nomograma de Rumack-Mattheus.³ Este nomograma classifica em 'casos possíveis' e 'casos prováveis' de desenvolver hepatotoxicidade, identificando os pacientes que se beneficiam em receber o antídoto após uma overdose aguda.^{2,7} Em pacientes com história de ingesta há mais de 24h, o nível sérico deve ser utilizado apenas para confirmar o consumo da medicação, e a anamnese, associada aos níveis de AST e ALT, devem ser determinantes na decisão do tratamento.³

No quadro de intoxicação aguda deve-se solicitar primeiramente a dosagem sérica de Paracetamol e AST. Caso estejam alterados podem ser solicitados TP/INR, bilirrubinas, gama-GT, eletrólitos, fosfato, lactato, e exames de função renal. Neste caso, os exames de função hepática e o TP devem ser repetidos a cada 24h, até que os níveis de AST comecem a decair.⁴

Na intoxicação crônica, o diagnóstico requer uma combinação da anamnese, manifestações clínicas compatíveis e anormalidades laboratoriais. O nível sérico da medicação frequentemente encontra-se dentro da faixa terapêutica e não se correlaciona com a toxicidade como no caso de overdoses agudas.⁷ Em pacientes com sinais de hepatotoxicidade, devem ser solicitados AST, ALT, TP/INR e creatinina diariamente.²

TRATAMENTO

Intoxicação Aguda

O tratamento de primeiros socorros é realizado com Carvão Ativado na dose de 1g/kg (máximo 50g) em até 4h da ingesta,^{6,7} ou em casos em que o tempo de ingesta é indeterminado.³

O antídoto, N-Acetilcisteína(NAC), repõe os estoques de glutatona hepática, aumentando a conjugação desta substância ao NAPQI e sua conseqüente destoxificação.^{6,7} As indicações para instituir o tratamento com NAC são: concentração plasmática do paracetamol acima ou na *linha de risco possível* do nomograma,^{2,7} suspeita de ingesta acima da dose tóxica quando não houver possibilidade de realização da análise sérica em até 8h, paciente com

tempo de ingesta desconhecido e concentração sérica acima de 10 mcg/mL, ou história de ingesta da medicação associado a sinais de dano hepático.⁹

Deve ser iniciado 8h após a ingesta. Após este tempo, cada hora a mais gera uma queda na efetividade.^{2,3} Pode ser administrado via oral (VO) ou endovenosa(EV) com eficácia semelhante entre as duas vias, exceto na presença de sinais de falência hepática que requer a administração endovenosa.⁹

Os regimes de administração do antídoto são os seguintes:

Via Oral - Esquema de 72h: uma dose de ataque 140mg/kg diluído a 5% em suco, e manutenção com 17 doses de 70mg/kg, com intervalos de 4h.^{4,9}

Via Endovenosa – Esquema de 20h, dividido em 3 fases:

- a) 150 mg/kg diluído em 200ml SG 5%, administrado em 15 - 60 min;
- b) 50 mg/kg diluído em 500ml SG 5%, administrado em 4h; e
- c) 100 mg/kg diluído em 1L SG 5%, administrado em 16h.^{2,4,9}

Caso não haja a formulação EV disponível, pode-se utilizar a formulação VO pela via EV, diluindo-a numa solução a 3%, com SG 5%.²

Intoxicação Crônica

O antídoto deve ser iniciado em pacientes com sensibilidade hepática, concentração sérica de paracetamol >20mcg/mL, e naqueles com concentração sérica >10mcg/mL associada a história de ingesta excessiva e fatores de risco.⁷

O tratamento específico pode ser descontinuado quando AST e ALT começarem a decrescer e o nível sérico do fármaco não for detectável.^{2,9}

Intoxicação em Gestantes

O NAC, assim como o paracetamol, também atravessa a barreira placentária.^{2,4,8} Recomenda-se o uso de uma dose de ataque do antídoto na avaliação inicial de grávidas que ingeriram doses potencialmente tóxicas, independente do tempo de ingesta. Caso posteriormente a concentração sérica venha a se apresentar na faixa não tóxica, pode-se suspender o tratamento.²

SEGUIMENTO E PROGNÓSTICO

O seguimento do paciente deve ser realizado até que o nível sérico de paracetamol seja indetectável e a função hepática esteja próxima do normal.⁴

As aminotransferases podem permanecer elevadas por duas semanas.⁴ AST, pH, TP, INR e lactato normalizam em torno do sétimo dia. ALT e creatinina podem permanecer elevados por mais de um mês.^{1,3}

O TP e INR podem estar elevados precocemente sem evidência de dano hepatocelular, e, portanto, não possuem valor prognóstico. Podemos destacar como fatores de mau prognóstico: acidose metabólica (pH <7,3), insuficiência renal(creatinina>3,3),falência hepática (INR>2 em 24h,>4 em 48h,>6 em 72h).³

Quadros que evoluem com óbito geralmente apresentam desfecho em 72h - 96h, ou em 10 – 14 dias, devido a complicações como edema cerebral ou sepse. Nos casos não fatais, não ocorrem danos hepáticos permanentes.²

REFERÊNCIAS

1. Nelson L, Lewin N, Howland, MA, et al. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9nd. ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2011.
2. Brent J, editor. Clinical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2005.
3. Haddad LM, Shannon MW, Borron SW, et al. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
4. Dart RC. Medical care toxicology. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 2004.
5. Fuchs FG, Wannamacher, L. Farmacologia clínica. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
6. Goodman L, Gilman A. As bases farmacológicas da terapêutica. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
7. Burns MJ, Friedman SL, Larson AN. Acetaminophen poisoning in adults: pathophysiology, presentation, and diagnosis. In: UpToDate. [Database on Internet]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-diagnosis?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=Acetaminophen+%28paracetamol%29+poisoning+in+adults&search=Acetaminophen+%28paracetamol%29+poisoning+in+adults&selectedTitle=2%7E150&provider=noProvider
8. Briggs GG, Freeman KF, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
9. Heard K, Dart R. Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: treatment. In: UpToDate. [Database on Internet]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-treatment?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=Acetaminophen+%28paracetamol%29+poisoning+in+adults%3A+Treatment&search=Acetaminophen+%28paracetamol%29+poisoning+in+adults%3A+Treatment&selectedTitle=1%7E150&provider=noProvider
10. Nicolella A, Ferreira EM, Less CAS. Relatório anual de 2011, dados de atendimento. In: Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul [Site na Internet] Porto Alegre: CIT; c2011. [citado 2013 maio 25]. Disponível em: http://www.cit.rs.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=137&Itemid=61.