

INTOXICAÇÃO POR PARACETAMOL: UM RELATO DE CASO

Felipe Oliveira Barbosa¹; Luan Caio Andrade de Moraes²; Ana Paula Pereira Rolim³; Saulo Rios Mariz⁴; Sayonara Maria Lia Fook⁵.

¹ Universidade Federal de Campina Grande, felipeoliveira321@gmail.com

² Universidade Federal de Campina Grande, luancaio_7@hotmail.com

³ Universidade Federal de Campina Grande, pereirarolim@hotmail.com

⁴ Universidade Federal de Campina Grande, sjmariz22@hotmail.com

⁵ Universidade Estadual da Paraíba, sayonarafook@hotmail.com

RESUMO: O paracetamol (acetaminofeno) é metabolizado no fígado, principalmente, por três vias. Uma delas origina um metabólito de variável grau de toxicidade, atingindo principalmente o fígado, podendo causar insuficiência hepática (IH), além de danos renais e aos processos de coagulação. O diagnóstico precoce pode ser realizado após avaliação da história do paciente, bem como dos aspectos clínicos e laboratoriais. A presente pesquisa, de natureza documental, descreve um caso de intoxicação por paracetamol, com desenvolvimento de insuficiência hepática. O relato foi descrito a partir de um caso de criança do sexo feminino, atendida pelo Hospital de Emergência e Trauma de Campina Grande-PB (HETDLGF) e acompanhada pelo Centro de Assistência e Informação Toxicológica de Campina Grande-PB (Ceatox-CG). Os dados foram obtidos a partir do prontuário da paciente e da ficha de notificação do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan). A paciente, de dois anos, com história accidental de exposição ao paracetamol, permaneceu na unidade de saúde por 10 dias. Nos primeiros dias, observou-se alteração de enzimas hepáticas. Entre o quarto e o oitavo dia, houve alteração do Tempo de Protrombina (TP)/INR. A paciente não apresentou alteração da função renal, entretanto, instalou-se um quadro de disúria, provavelmente por um processo infeccioso. O manejo deu-se com N-acetilcisteína (NAC), para tratar a IH, e antibióticos, para a infecção urinária. Uma das limitações deste estudo foi a não realização diária dos exames específicos para os casos de intoxicação grave por paracetamol, dificultando sobremaneira o acompanhamento preciso da evolução do indivíduo em todas as etapas da intoxicação.

PALAVRAS-CHAVE: Acetaminofeno. Intoxicação Acidental. Fígado. Criança.

INTRODUÇÃO

Intoxicação humana consiste na variedade de processos fisiopatológicos que se relacionam com a interação entre

o agente químico ou biológico e o organismo. (TURINI; FOOK, 2008).

No Brasil, de acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), em 2015, foram registrados 58.566

erm

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

casos de intoxicação, 595 (1,0%) resultaram em óbito. (BRASIL, 2016). Nesses dados, os medicamentos ocupam a primeira posição, sendo responsáveis por 23.537 exposições e por 161 óbitos (0,7%). Entre as regiões brasileiras, o nordeste ocupa a terceira posição no quadro geral de intoxicações por medicamentos, apresentando um total de 4.166 casos de intoxicações, perdendo apenas para as regiões sudeste e sul, com, respectivamente, 12.199 e 5.166 casos. (BRASIL, 2016).

Em âmbito mundial, com destaque para os Estados Unidos (MILESI-HALLÉ et al, 2011), Reino Unido, Nova Zelândia e Austrália (SIMKIN et al, 2012), dos medicamentos que causam maior intoxicação aguda, destaca-se o paracetamol (Acetaminofeno). Pertencente à classe farmacológica dos medicamentos Anti-inflamatórios Não Esteróides (AINE), é considerado o analgésico e antipirético mais amplamente utilizado tanto no atendimento hospitalar, incluindo no tratamento intensivo (KRAJCOVÁ; MATOUSEK; DUSKA, 2013), quanto no ambulatorial, devido a sua segurança, quando usado em doses terapêuticas. (CHARPIAT et al, 2012).

A dose máxima recomendada é 4 g/dia (Adultos) e 50-75 mg/Kg/dia (Crianças), de modo que uma simples ingestão aguda de 7,5g (Adulto) e de 150 mg/Kg (Crianças) é

considerada potencialmente tóxica, podendo ocasionar o desenvolvimento de problemas hepáticos, como uma insuficiência hepática. (HODGMAN; GARRARD, 2012; MARTINEZ; NORDT; CANTRELL, 2012). Segundo Simkin et al. (2011), uma sobredose de aproximadamente 10-15 g de paracetamol pode resultar em hepatotoxicidade fatal.

Quanto ao mecanismo de toxicidade do paracetamol, ocorre quando as enzimas sulfotransferase e UDP-Glicuronil-Transferase tornam-se saturadas, levando o sistema Citocromo P-450 (CYP450) a metabolizar o excesso de paracetamol, produzindo quantidades aumentadas de N-Acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI), o que pode saturar a enzima microsomal Glutathione-S-Transferase (GST) e depletar os níveis de glutathione (GSH), gerando acúmulo desse metabólito e proporcionando o estresse oxidativo. (LETELIER et al, 2011). Agentes, como o álcool, isoniazida e tabaco, são indutores do CYP450 2E1, podendo agravar ainda mais a toxicidade do paracetamol. (VAJA; BARKER, 2011).

No tocante ao quadro clínico do paciente intoxicado por paracetamol, é possível observar sintomas precoces, mas não específicos, tais como náuseas, vômito e dor abdominal, que podem melhorar dentro das primeiras 24 horas. O progresso da injúria hepática pode levar ao aparecimento de

sintomas, como dor no quadrante superior direito entre o segundo e terceiro dia. (HODGMAN; GARRARD, 2012). Pode ocorrer também o aparecimento patológico de necrose centrolobular. (MILESI-HALLÉ et al, 2011).

Assim, observa-se que os estudos voltados para a análise das intoxicações por medicamentos, especialmente pelo

METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada no Centro de Assistência e Informação Toxicológica de Campina Grande (Ceatox-CG), localizado no Hospital Estadual de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes (HETDLGF).

O município de Campina Grande está localizado no Agreste Paraibano, a 120 Km de João Pessoa, capital do estado da Paraíba. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), possui uma área territorial de 594,179 km² e uma população de 385.213 habitantes. Como sua posição geográfica é privilegiada, Campina Grande torna-se um pólo de convergência com aproximadamente 232 municípios Paraibanos e com estados vizinhos, cujos habitantes se deslocam para a cidade em busca dos serviços oferecidos, entre os quais, os de saúde. (IBGE, 2013).

A presente pesquisa, de natureza documental, faz relato de um caso de

paracetamol, são importantes para a comunidade clínica e científica, uma vez que há um fácil acesso da população a esses produtos, pelo seus baixos custos e por serem isentos de prescrições.

Tudo exposto, o presente estudo tem como objetivo relatar um caso clínico de uma criança exposta acidentalmente a doses excessivas de paracetamol.

intoxicação por paracetamol, com desenvolvimento de insuficiência hepática, em uma criança do sexo feminino, atendida no HETDLGF e acompanhada pelo Ceatox - CG. Os dados foram obtidos a partir do prontuário da paciente e da ficha de notificação do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan)/MS. As variáveis analisadas foram:

Dados sócio-demográficos: idade, gênero, grau de instrução; **dados do evento:** circunstância, local, tipo e via de exposição; **dados clínicos:** sinais e sintomas apresentados pela paciente; **dados laboratoriais:** prova Função Hepática: Alanina-amino Transferase (ALT); Aspartato amino Transferase (AST) e Bilirrubina; Prova de Função Renal (Ureia e Creatinina) e Hemograma e Coagulograma; e **dados do tratamento:** uso de antídotos.

O estudo foi encaminhado ao Comitê de Ética da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) e, sendo assim, cumpre as diretrizes

éticas da pesquisa com seres humanos, recomendadas pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), expressas na Resolução 466, de dezembro de 2012, Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde (CNS).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O sujeito da pesquisa é uma criança do sexo feminino, 2 (dois) anos, parda, 13 (treze) kg, que deu entrada no HETDLGF, após ter ingerido, acidentalmente, dose excessiva de paracetamol. De acordo com o relato da mãe, a criança tinha feito ingestão de aproximadamente 2.400 mg de paracetamol. O tempo entre a ingestão e a chegada ao hospital foi de três horas e meia. No momento da admissão, a paciente não apresentava sinais ou sintomas de intoxicação, apenas uma leve sonolência.

De acordo com a literatura, para adultos, a ingestão de 10-15g do fármaco pode levar à necrose e insuficiência hepática. (BUDNITZ; LOVEGROVE; CROSBY, 2011). Já em crianças, conforme Hodgman e Garrard (2012), uma única ingestão aguda de paracetamol maior que 150 mg/Kg tem sido considerada potencialmente tóxica, embora tal limite possa não desencadear uma intoxicação. Sendo assim, a paciente ingeriu 2.400 mg, ultrapassando o limite de 150 mg/Kg.

No exame físico, a paciente se encontrava levemente sonolenta, o abdômen estava flácido, com leve dor à apalpação profunda, massa palpável em flanco inferior esquerdo, móvel. Com temperatura de 37°C, a criança tinha frequência cardíaca (FC) de 100 bpm (batimentos por minuto) e frequência respiratória (FR) de 24 irpm (incursões respiratórias por minuto). A conduta imediata, recomendada pela equipe do Ceatox-CG, foi a administração de N-Acetilcisteína (NAC), sendo 140 mg/Kg (em dose de ataque) e 70 mg/Kg (dose de manutenção) a cada 4 horas, até completar 17 doses.

Os sintomas que surgem nos primeiros dias de intoxicação aguda podem não refletir a gravidade potencial dela. A evolução da paciente com dor na região abdominal condiz com os achados da literatura, que relatam a presença de náuseas, vômitos e dor na região abdominal. (HODGMAN; GARRARD, 2012).

Os exames realizados no momento da admissão hospitalar mostraram elevação das transaminases, da alanina aminotransferase, de 139 U/L, e da aspartato aminotransferase, de U/L. Creatinina apresentou valor elevado (1,3 mg/dl) e ureia valor discretamente elevado (32 mg/dl). As alterações das transaminases ocorrem nos casos de doses tóxicas do paracetamol, demonstrando, assim, certa lesão dos hepatócitos decorrente da ação

do metabólito tóxico (NAPQI), originado pela via CYP 450-2EA. Embora as alterações demonstradas nos exames da paciente ainda não demonstrassem uma toxicidade efetiva, a criança teve lesão hepatocelular, situação comprovada a partir da realização de outros exames e do estado clínico dela, visto que a sua dose, embora potencialmente danosa, poderia não levar a um caso grave de intoxicação. (; HODGMAN; GARRARD, 2012; MILESI-HALLÉ et al, 2011).

O diagnóstico precoce é de grande importância no tratamento de pacientes intoxicados pelo paracetamol. O método mais utilizado para quantificar esse fármaco é o *Nomograma de Rumack-Matthew*. Por esse método, é avaliada a concentração do paracetamol em relação ao tempo, após a exposição. Quando não for possível o uso desse recurso, à história sugestiva de exposição a doses excessivas, recomenda-se o tratamento com a NAC, mesmo antes da comprovação pelos resultados laboratoriais. A NAC é um antídoto capaz de repor os estoques da Glutathione (GSH). (TAGLIATI; MACHADO, 2014).

A Glutathione é um tripeptídeo formado por resíduos de glicina, cisteína e ácido glutâmico que atua como cofator de várias enzimas em diferentes vias metabólicas e participa de diversos processos de detoxificação. No fígado, a presença de

compostos que são transformados em ácidos mercaptúricos, como o paracetamol, diminui a concentração de GSH e, conseqüentemente, a capacidade do fígado em eliminar peróxidos pela ação da Glutathione Peroxidase. (ABDALLA; FAINE; LOUREIRO, 2014).

Na evolução, a paciente seguiu internada em uso de NAC, mantendo sinais vitais estáveis e sem surgimento de mais queixas durante os segundo e o terceiro dia. Entre o segundo e o nono dia de internação, a ALT foi diminuindo de valores e a AST foi se elevando. Nesse mesmo período, a creatinina foi decaindo e no nono dia apresentou valor de 0,5 mg/dl.

É importante salientar que mesmo em doses normais pode ocorrer aumento das transaminases hepáticas (ALT e AST) no plasma, sem manifestações clínicas, podendo também, em doses elevadas, ocorrer aumento de tais parâmetros sem, contudo, haver manifestações clínicas de toxicidade. (HODGMAN; GARRARD, 2012). O retorno ao valor normal foi observado com o passar dos dias, devido ao acompanhamento constante e à administração da NAC, quando necessário.

O Ceatox foi consultado quanto à manutenção do uso da NAC durante os dias de internação. De acordo com as diretrizes utilizadas pelo serviço, a NAC deve ser usado até a melhora clínica e até que a Razão

Normalizada Internacional (RNI) alcance valores < 2 . (UPTODATE, 2016).

O aumento das transaminases pode indicar lise dos hepatócitos, porém não indica, necessariamente, alteração da função hepática. (MILESI-HALLÉ et al, 2011).

Analisando o coagulograma da paciente realizado somente a partir do terceiro dia de internação, observamos alterações do Tempo de Coagulação (TC), tempo de Protrombina (TP), Atividade de Protrombina (AP), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPA) e RNI, os quais, ao longo dos nove dias de internação, foram se normalizando.

A partir do quarto dia, surge no quadro clínico da paciente a presença de insuficiência hepática, disúria e constipação. Para tratamento da constipação, foram administrados Lactulona e Fleet enema e, para o tratamento das alterações do sistema de coagulação, foi utilizada a Vitamina K.

O aparecimento de insuficiência hepática no quadro clínico condiz com os achados da literatura, visto que a dose ingerida, segundo a mãe, ultrapassou o limite de ingestão (> 150 mg/Kg). Essa evolução pode ser explicada, também, por processos anteriores ou concomitantes à intoxicação, tais como doenças ou medicamentos relacionados à paciente ou à ingestão de paracetamol ter sido maior do que a relatada

pela genitora (HODGMAN; GARRARD, 2012)

De acordo com Hodgman e Garrard (2012), o aumento precoce da RNI, após ingestões massivas de paracetamol, pode não refletir injúria hepatocelular, mas apenas pequena interferência na produção de fatores de coagulação.

O uso da Vitamina K, para tratar as alterações dos parâmetros da coagulação, foi necessário. A vitamina K é um lipossolúvel que atua no sistema enzimático carboxilase-dependente, presente na membrana microsomal hepática, responsável pela biossíntese dos fatores de coagulação. Trata-se de um cofator essencial para a conversão do ácido glutâmico em ácido γ -carboxiglutâmico (carboxilação) e tem um papel importante na hemostasia através da ativação de fatores de coagulação, como Protrombina (Fator II); Fator Estável ou Pró-convertina (Fator VII); Fator de *Christma* (Fator IX) e Fator de *Stuart Prower* (Fator X), criando locais de ligação para o cálcio, permitindo a integração cálcio-dependente dessas substâncias, estando assim intimamente ligada a distúrbios hemostáticos. (KUMAR; KANE 2005; HODGMAN; GARRARD, 2012).

No que concerne à constipação apresentada pela paciente, não foi encontrado nenhum dado na literatura que correlacionasse

a constipação com a intoxicação por paracetamol. Todavia, verifica-se que a constipação é um fator precipitante para o aparecimento da encefalopatia hepática (decorrente de insuficiência hepática). Sendo assim, o uso de laxantes, como Lactulona, é de vital importância para um bom prognóstico de tais casos, visto que, com a eliminação das fezes, diminui-se o número de substâncias tóxicas e, assim, a toxicidade para o tecido cerebral.

A dosagem de marcadores da função hepática, como a bilirrubina total, a bilirrubina direta e a bilirrubina indireta no oitavo dia, mostrou-se normal, revelando, assim, a recuperação hepática da paciente. Entretanto, observa-se uma falha no acompanhamento laboratorial da criança, pois a não realização da dosagem de bilirrubina no momento de entrada no hospital impediu que fosse feito um acompanhamento mais preciso da função hepática dela desde o início.

No sétimo dia, a paciente evoluiu com má aceitação de dieta e disúria, porém as evacuações já estavam presentes, permanecendo, também, o uso de vitamina K. No oitavo dia de internação, a paciente evoluiu com melhora da disúria e da constipação. No nono dia, foi feitos novos exames, os quais se mostraram normais, com exceção de ALT e AST, que ainda se mostraram elevadas.

Ionograma e gasometria arterial só foram avaliadas no nono dia e se mostraram normais. Tais exames são justificados, pois, embora não com frequência acentuada, pode haver um quadro de acidose metabólica ou mesmo acidose láctica, devido a uma incapacidade do fígado de depurar o lactato, secundária a uma insuficiência hepática. (HODGMAN; GARRARD, 2012). Outro fator que poderia levar a uma acidose metabólica seria a insuficiência renal, visto ser o rim um órgão que atua de modo eficaz na manutenção do equilíbrio ácido básico do organismo a longo prazo. Todavia, tais exames deveriam ter sido realizados no momento da admissão da paciente para, através de um panorama mais amplo, observar as alterações mencionadas, que podem desencadear vários fatores agravantes para esse quadro, levando o indivíduo a uma situação de transplante hepático ou mesmo à morte.

No décimo dia, a paciente evoluiu com melhora clínica e nos achados laboratoriais do coagulograma, recebendo alta hospitalar.

CONCLUSÃO

As intoxicações por paracetamol constituem grande causa de dano hepático registrado nos Centros de Informação Toxicológica de países como Estados Unidos e Reino Unido, devido ao seu fácil acesso e à

variação de formas farmacêuticas em que é encontrado.

No Brasil, a facilidade em adquiri-lo tem feito o número das intoxicações por esse fármaco aumentar desde os últimos vinte anos.

No relato apresentado neste trabalho, a avaliação clínica e a anamnese auxiliaram no diagnóstico e tratamento da paciente. Entretanto, como em qualquer atendimento médico, os exames complementares constituem componente essencial para a avaliação clínica do paciente intoxicado e podem fornecer informações importantes para o diagnóstico e a evolução do envenenamento/intoxicação, além de guiarem a investigação para uma análise toxicológica específica.

Quando a história é clara e os sintomas são leves, não é necessária a realização de exames adicionais. Porém, se há evidências de toxicidade moderada ou grave, podem ser necessários exames laboratoriais de rotina ou exames específicos da(s) substância(s) tóxica(s) envolvida(s), qualitativos ou quantitativos, principalmente em pacientes sintomáticos, nas intoxicações que apresentam potencial significativo de toxicidade sistêmica, em exposições a substâncias ou agentes desconhecidos, nas ingestões intencionais, acidentais e nos casos de comorbidades significativas.

Um das limitações deste estudo foi o fato de não terem sido realizados, diariamente, alguns dos exames específicos para os casos de intoxicação grave por paracetamol. Portanto, sugerimos que em todos os casos de história de exposição ao paracetamol os Centros de Informação e Assistência Toxicológica recomendem o seguinte protocolo na admissão:

1- identificação da dose ingerida e o tempo decorrido até o atendimento, para que se considere a necessidade ou não de NAC e se observem sinais e sintomas do paciente;

2- quanto aos exames laboratoriais, devem ser solicitados: AST, ALT, Bilirrubinas e TP na admissão e diariamente por 3 dias ou até que os níveis voltem ao normal, além de mais itens do coagulograma, como: TS, TC e TTPA;

3- caso ocorram anormalidades significativas na função hepática, devem ser solicitados: creatinina, ureia, eletrólitos, glicemia, hemograma e amilase. Havendo evidência de encefalopatia hepática e gasometria arterial, em casos de severo dano hepático, monitorar amônia sérica.

REFERÊNCIAS

ABDALLA, D. S. P.; FAINE, L. A. LOUREIRO, A. P. DE M. Radicais Livres. In: **Fundamentos da Toxicologia**. SEIZI, O. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 2014, 685 p.

BRASIL. Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan). Disponível em <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinanet/cnv/Intoxbr.def>. Acesso em 20 de maio de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Disponível em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html. Acesso em 23 de Maio de 2016.

BUDNITZ, D. S.; LOVEGROVE, M. C.; CROSBY, A. E. Emergency Department Visitors for Overdoses of Acetaminophen-Containing products. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 40, n. 3, p. 585-592, 2011.

CHARPIAT, B.; HENRY, A.; LÉBOUCHER, G.; TOD, M.; ALLENET, B. Overdosed prescription of paracetamol (acetaminophen) in a teaching hospital. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, v. 70, p. 213-218, 2012.

HODGMAN, M. J.; GARRARD, A. R. A Review of Acetaminophen Poisoning. **Critical Care Clinics**, v. 28, n. 4, p. 499–516, 2012.

KRAJCOVÁ, A.; MATOUSEK, V.; DUSKA, F. Mechanism of paracetamol-induced

hypotension in critically ill patients: A prospective observational cross-over study. **Australian Critical Care**. p. 1-6, 2013.

KUMAR, V.; KANE, A. B. Patologia Nutricional e Ambiental. In: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. Robbins e CONTRAN: **Patologia – Bases Patológicas das Doenças**. 7. ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2005. Cap. 9, p. 433 – 489.

LETELIER, M. E.; LÓPEZ-VALLADARES, M.; PEREDO-SILVA, L.; ROJAS-SEPÚLVEDA, D.; ARACENA, P. Microsomal oxidative damage promoted by acetaminophen metabolism. **Toxicology in Vitro**, v. 25, p.1310–1313, 2011.

MILESI-HALLÉ, A.; ABDEL-RAHMAN, S. M.; BROWN, A.; MCCULLOUGH, S. S.; LETZIG, L.; HINSON, J. A.; JAMES, L. P. Indocyanine green clearance varies as a function of N-acetylcysteine treatment in a murine model of acetaminophen toxicity. **Chemico-Biological Interactions**, v. 189, p. 222–229, 2011.

MARTINEZ, R. M.; NORDT, S. P.; CANTRELL, F. L. Prescription Acetaminophen Ingestions Associated with Hepatic Injury and Death. **J Community Health**, v. 37, p. 1249–1252, 2012.

SIMKIN, S.; HAWTON, K.; KAPUR, N.; GUNNELL, D. What can be done to reduce mortality from paracetamol overdoses? A patient interview study. **Q Journal Medicine**, v. 105, p. 41–51, 2012.

TAGLIATI, C. A.; MACHADO, R. DE R. Anti-inflamatórios. In: **Fundamentos da Toxicologia**. SEIZI, O. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 2014, 685 p.

TURINI, C. A.; FOOK, S. M. L. Módulo III: Fundamentos de Toxicologia. **Curso de Toxicologia – ANVISA**, 2008, p. 1-56.

UpToDate - Evidence - Based Clinical Decision Support. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/login>> Acesso em 13 de maio de 2016.

VAJA, R.; BARKER, R. C. Drugs and the liver. **Anaesthesia and Intensive Care Medicine**, v. 13, n.2, p. 71–74, 2011.