

RAFAEL DA SILVA NESI

**ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DAS
INTOXICAÇÕES POR PARACETAMOL REGISTRADAS NO
CENTRO DE INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS DE SANTA
CATARINA NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2003 A
DEZEMBRO DE 2010**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito à
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2012**

RAFAEL DA SILVA NESI

**ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DAS
INTOXICAÇÕES POR PARACETAMOL REGISTRADAS NO
CENTRO DE INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS DE SANTA
CATARINA NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2003 A
DEZEMBRO DE 2010**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito à
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Carlos Eduardo Andrade Pinheiro
Professora Orientadora: Profa. Dra. Marlene Zannin**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2012**

*Dedico este trabalho à minha mãe,
Katia (in memoriam).*

Agradecimentos

Agradeço aos meus familiares que me apoiaram durante esses longos e trabalhosos anos de faculdade. Especialmente ao meu pai que apoiou a minha escolha, ao meu avô Joaquim que sempre soube e quis que eu fizesse medicina e a minha mãe que de alguma forma me ajudou a fazer a segunda melhor escolha da minha vida.

À todos meus amigos que me ajudaram na elaboração desse trabalho. Em especial ao Pedro, minha dupla de internato, que ajudou a coletar boa parte dos dados e também pela grande amizade e boas lembranças desde o começo da faculdade.

À minha melhor escolha, Natália, que me ajudou não só nesse trabalho como em todo o curso e principalmente fora dele com palavras e gestos de apoio e carinho que ajudaram a transformar os últimos anos nos mais especiais.

Agradeço à Professora Marlene, minha orientadora, pela ajuda e os ensinamentos durante a elaboração desse trabalho e durante o estágio no CIT/SC além de agradecer à todos os outros funcionários e plantonistas pela boa companhia e aprendizado durante esses anos de estágio.

**Intoxicações por Paracetamol no Centro de Informações
Toxicológicas de Santa Catarina.**

Acetaminophen Intoxications in Santa Catarina Poison Information
Center.

Autores: Rafael da Silva Nesi (1)

Profa. Dra. Marlene Zannin (2).

1. Acadêmico do curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina.
2. Professora de Toxicologia, Departamento de Patologia da Universidade Federal de Santa Catarina e Supervisora do Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina – CIT/SC.

Email: rafanesi@hotmail.com

Telefone: (48) 9658 1546

RESUMO

O paracetamol é um dos medicamentos mais utilizados no mundo e atualmente é a principal substância relacionada a intoxicações nos EUA e a principal causa de insuficiência hepática aguda no Reino Unido e nos EUA. O objetivo desse estudo foi analisar as características epidemiológicas dos atendimentos por paracetamol registrados no CIT/SC e sua hepatotoxicidade. Foram revisados os atendimentos por paracetamol do CIT/SC, no período de 2003 a 2010, com um total de 1.117 casos. Os casos de paracetamol corresponderam a 6,5% de todos os casos de medicamento e 55% dos casos de analgésicos e antipiréticos. A faixa etária mais prevalente foi a de menores de cinco anos, com 29,4% dos casos, seguidos dos 20 aos 29 anos, com 25,6%. Tentativa de suicídio ocorreu em 56,8% dos casos e ingestão acidental em 26,9%. O nomograma de Rumack-Matthew foi utilizado 203 vezes e foi considerado com risco provável de hepatotoxicidade em 28 oportunidades, destes três apresentaram alteração das enzimas hepáticas (TGO/TGP > 1000 UI/L), todos com início da NAC acima de 10 horas da ingestão. Ocorreu um óbito atribuível ao paracetamol. Medidas para diminuir a intoxicações por paracetamol devem ser tomadas, pois representam um risco real individualmente e para saúde pública.

Palavras chaves: paracetamol, intoxicações, hepatotoxicidade.

ABSTRACT

Acetaminophen is one of the most used medicines in the world and currently is the main drug related to intoxications in the US and the leading cause of acute liver failure in the United Kingdom and US. The objective of this study was to analyze the epidemiological characteristics of acetaminophen cases registered in CIT/SC and its

hepatotoxicity. Where revised the cases of acetaminophen of CIT/SC from the period of 2003 to 2010, with a total of 1.117 cases. The calls of acetaminophen corresponded to 6,5% of all drug cases and 55% of analgesic and antipyretics cases. The most prevalent age group was under five years, with 29,4% of cases, followed by 20 to 29 years, with 25,6%. Suicide attempts occurred in 56,8% and accidental ingestion in 26,8% occasions. Rumack-Matthew nomogram was used 203 times and was considered as a probable risk of hepatotoxicity in 28 cases. Within this group three showed changes in hepatic enzyme levels (AST/ALT>1000 IU/L), all of them started treatment with NAC over 10 hours of ingestion. One death occurred attributable to acetaminophen. Action to reduce acetaminophen intoxications should be taken because they represent a real risk the individual and to public health.

INTRODUÇÃO

O paracetamol, também chamado de acetaminofen, foi sintetizado em 1878 por Morse e foi utilizado clinicamente pela primeira vez por Von Mering em 1887. Em meados de 1950 a substância foi novamente descoberta por estudos de Brodie e Axelrod e a partir de meados da década de 70 a substância se tornou um dos mais populares e utilizados medicamentos para dor e febre.(1,2)

Embora o paracetamol em doses terapêuticas seja bastante seguro, a sua overdose é reconhecida desde 1966 por causar dano hepático às vezes fatal. Nos Estados Unidos da América (EUA) a intoxicação por paracetamol é a principal causa de insuficiência hepática aguda. Entre 1995 e 1999 o paracetamol foi a principal causa de intoxicação nos EUA. Anualmente ocorriam 56.000 entradas em emergências por sua intoxicação, com 26.000 hospitalizações e 458 mortes. Destas, 13.000 foram por ingestões não intencionais que resultaram em 2000 hospitalizações e 100 mortes. 33% de todos os casos foram com crianças de 16

anos ou menos, com 24% das hospitalizações, mas apenas 1 a 3% das mortes.(3,4) No Reino Unido, em 1993, 10% das ligações para os serviços de informações a intoxicações foram relacionadas ao paracetamol, e atualmente é o principal medicamento utilizado em tentativas de suicídio com cerca de 100 a 200 mortes por ano. (4,5,6)

A dosagem de paracetamol sérica é utilizada associada ao nomograma de Rumack-Matthew para avaliar a necessidade da utilização do antídoto nos casos de intoxicação aguda. Para ter validade a dosagem deve ser feita após quatro horas e antes de 24 horas da ingestão. O nomograma foi criado baseado em um grande número de pacientes com overdose que não receberam o antídoto. Os que apresentaram concentração maior que 200mcg/ml em quatro horas da ingestão e 25mcg/ml em 16 horas tiveram uma chance de 60% de apresentar grande hepatotoxicidade (AST maior que 1000 UI/L) e uma taxa de mortalidade de 5%. Com esses dados foi traçado uma linha separando os casos em que o risco de hepatotoxicidade era provável e os de baixo risco. Nos EUA é utilizado um nomograma modificado, com uma linha 25% abaixo da linha do risco provável e foi chamada essa área intermediária de risco possível. (7)

Em doses terapêuticas, 25% do paracetamol é metabolizado em sua primeira passagem pelo fígado. Nos adultos grande parte (90%) é conjugada com glucoronida (40 a 67%), com sulfato (20-46%) e com cisteína (3%) em metabólitos inativos e não tóxicos. Em crianças a maior parte é metabolizada por sulfato. Os outros 10% é metabolizado pelo citocromo P450 2E1, 1A2, 3A4 e 2A6 resultando na formação do composto reativo N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI). Glutathione se liga, então, a este intermediário, resultando em um conjugado não tóxico excretado pela urina. (1,8,9) A fisiopatologia da intoxicação se dá quando os estoques de

glutathione acabam e o composto tóxico NAPQI não consegue ser metabolizado. O NAPQI reage com elementos das células hepáticas, não se sabe quais, e produz uma necrose celular. (10)

O tratamento da intoxicação é feito com o uso de N-acetilcisteína (NAC). A NAC age aumentando a disponibilidade de glutathione por servir como um precursor dessa enzima. Também age como um substituto da glutathione, combinando-se ao NAPQI e sendo convertido a cisteína e conjugado do mercaptato. Além disso, o antídoto aumenta o substrato para a sulfatação, tornando essa via de metabolização mais ativa impedindo a produção de NAPQI.(1)

No Brasil dados sobre a intoxicação por paracetamol são escassos e são necessários estudos para saber sobre as características epidemiológicas das intoxicações pelo medicamento e sobre seus potenciais riscos. O objetivo do presente estudo foi descrever o perfil clínico-epidemiológico das intoxicações por paracetamol atendidas no CIT/SC.

MÉTODOS

O estudo descritivo, retrospectivo e aprovado pelo comitê de ética local, avaliou as variáveis demográficas: idade, sexo, circunstância da ocorrência, evolução, necessidade de internação, dias de internação e se foi realizada análise toxicológica (dosagem sérica de paracetamol com uso do Nomograma de Rumack-Matthew).

Nos casos em que foi realizada a dosagem sérica de paracetamol também foram analisados também a utilização de carvão ativado ou lavagem gástrica, o resultado do nomograma de Rumack-Matthew, a dosagem de TGO e TGP, a utilização de NAC e o esquema utilizado, a dose ingerida e se a intoxicação foi mista.

RESULTADOS

No período de janeiro de 2003 a dezembro de 2010 o CIT/SC registrou um total de 62.449 atendimentos relacionados a vítimas humanas. Destes, 17.044 foram relacionados a medicamentos e dentre estes atendimentos 2.027 foram por medicamentos analgésicos e antipiréticos. Durante o período foram registrados 1.117 atendimentos por paracetamol. Este dado demonstra que o paracetamol corresponde a 6,5% do total de intoxicações por medicamento e 55% do total de intoxicações por analgésicos e antipiréticos.

A distribuição de atendimentos por ano e a relação de atendimentos por paracetamol relacionadas aos totais de medicamentos podem ser observada na

Figura 1:

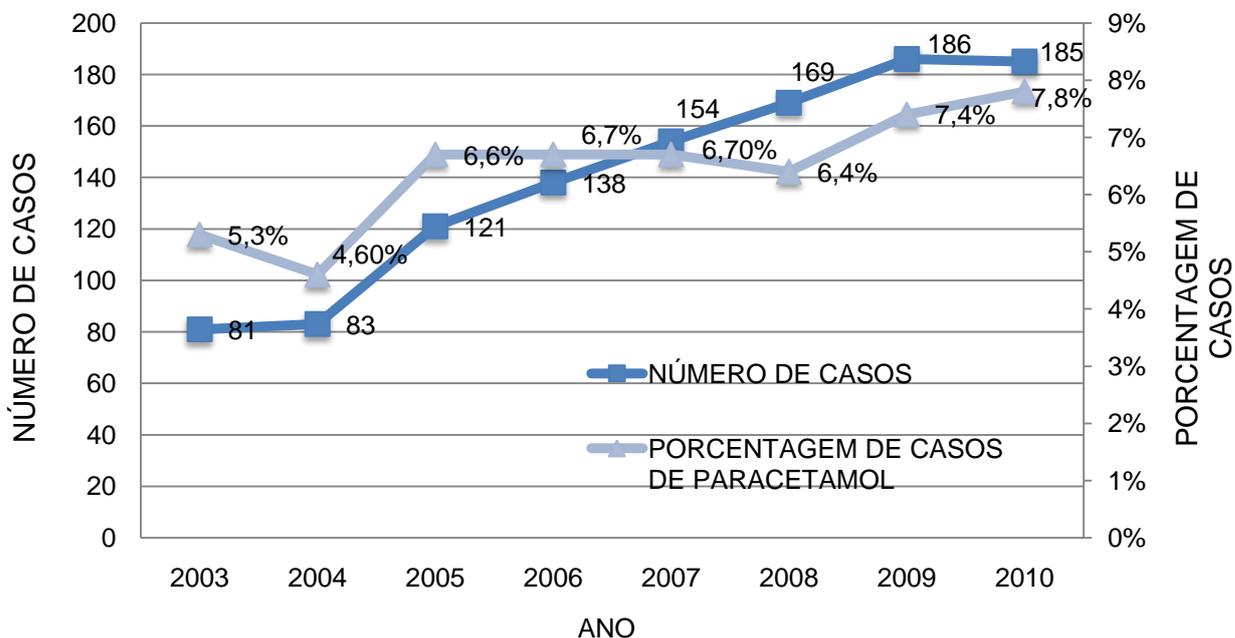


Figura 1. Número total de casos de paracetamol e porcentagem relacionada ao total de casos de medicamentos por ano.

A faixa etária com maior número de ocorrências é a de crianças menores de cinco anos de idade com 29,4% dos casos, seguido por adultos jovens entre 20 e 29 anos, com 25,6% (Figura 2).

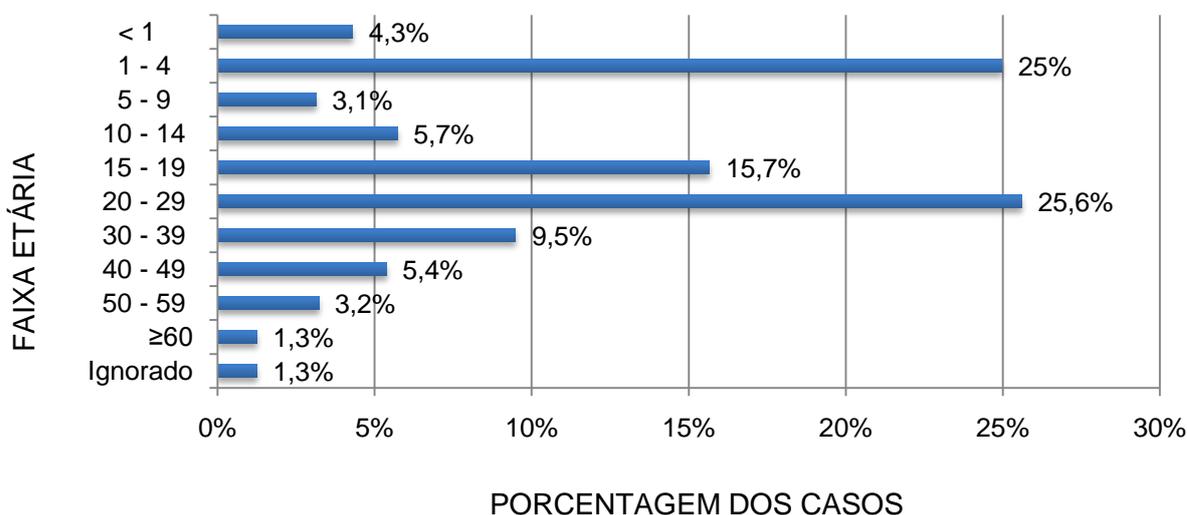


Figura 2. Distribuição percentual de casos de paracetamol por faixa etária.

A tentativa de suicídio ocorreu em 57% dos casos e ingestão acidental em 27%, o erro de administração 5,7% e a auto medicação 5,3% (Figura 3). Considerando os menores de cinco anos a porcentagem de ingestão acidental é de 80% e erro de administração de 14,4% (Figura 4).

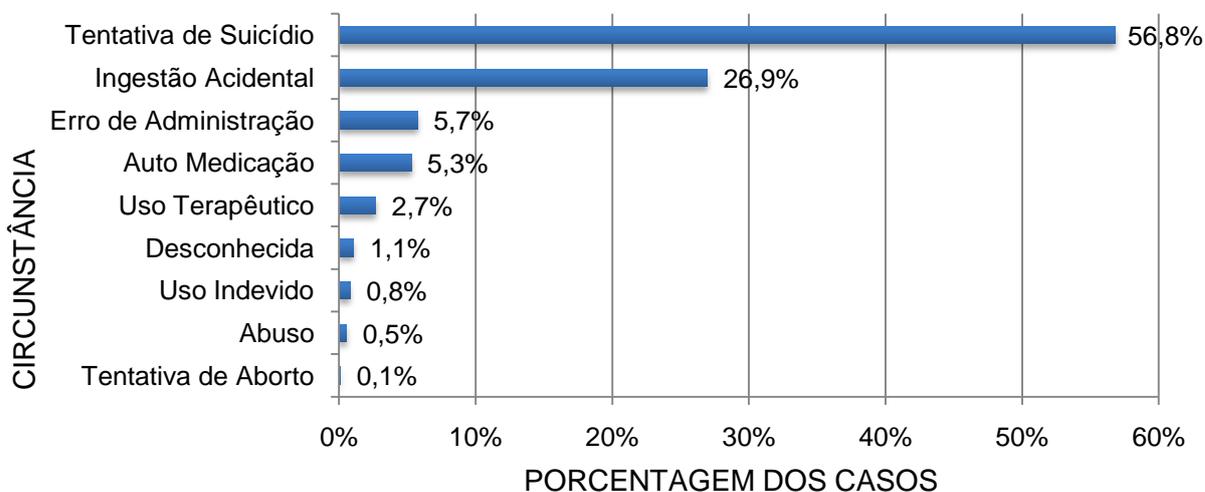


Figura 3. Distribuição de percentual de casos por circunstância da ocorrência.

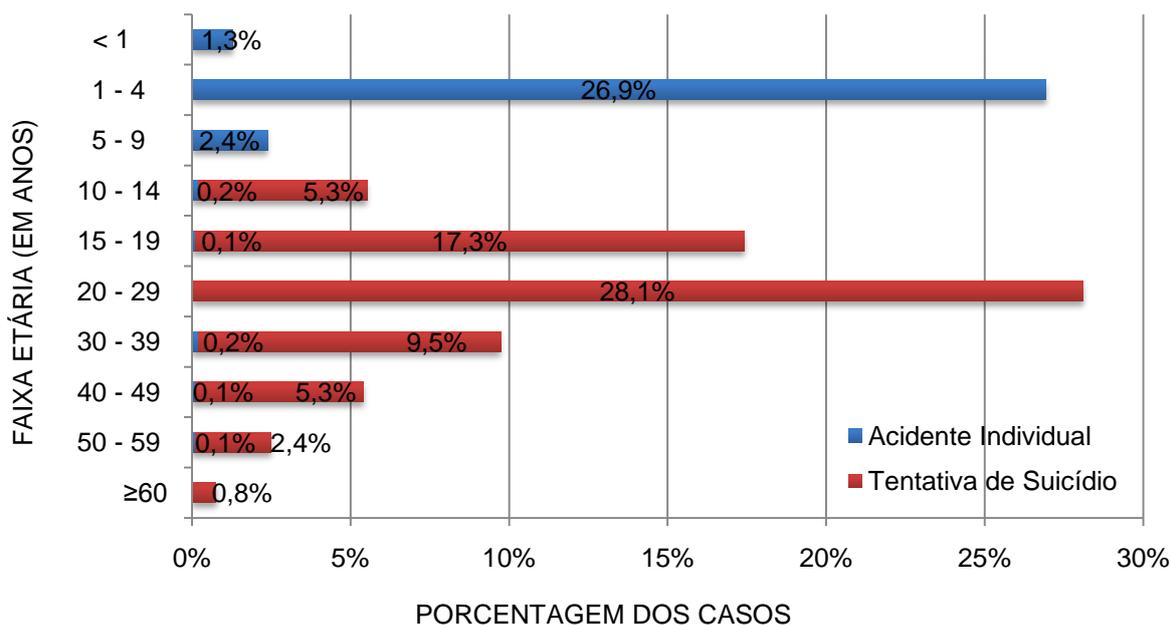


Figura 4. Distribuição do percentual de casos de paracetamol segundo faixa etária e circunstância (Ingestão acidental e tentativa de suicídio).

Considerando todas as idades, 66% dos casos ocorreram com mulheres e 33% com homens (Figura 5).

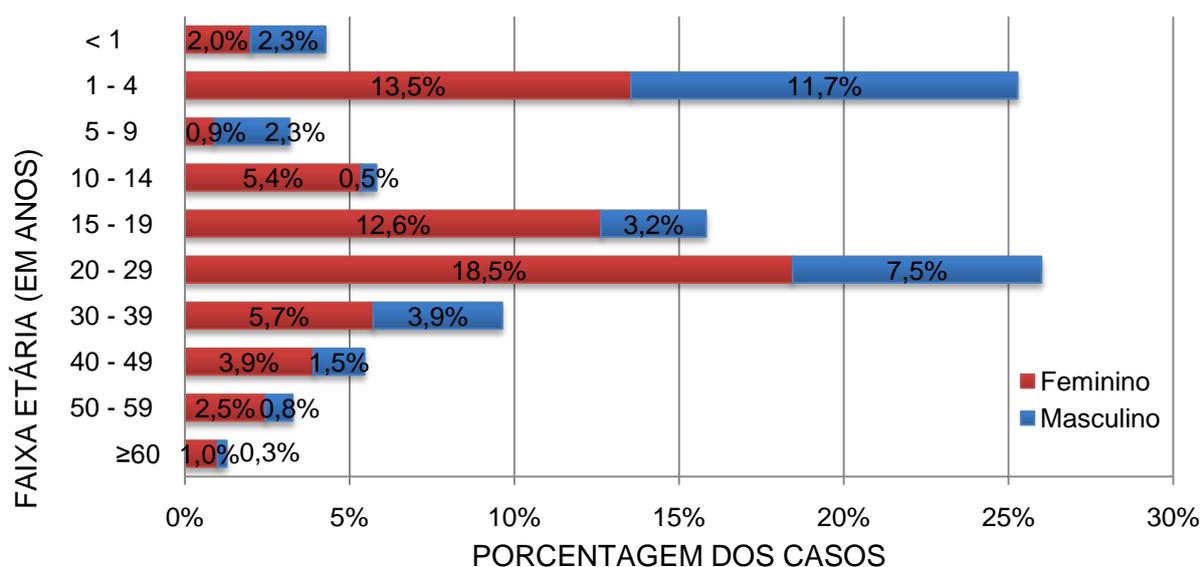


Figura 5 - Distribuição de casos de paracetamol segundo faixa etária e sexo.

Em relação à exposição única com paracetamol, 396 dos casos ocorreram sem outras substâncias. Dos erros de administração; 81,2% foram apenas com paracetamol; das ingestões acidentais, 64,8%. A Figura 6 mostra a proporção de casos puros em relação à circunstância. As crianças abaixo de cinco anos correspondem a 56,1% dos casos de ingestão única de paracetamol. Evoluíram para óbito quatro casos, sendo que apenas um pode ser relacionado ao paracetamol.

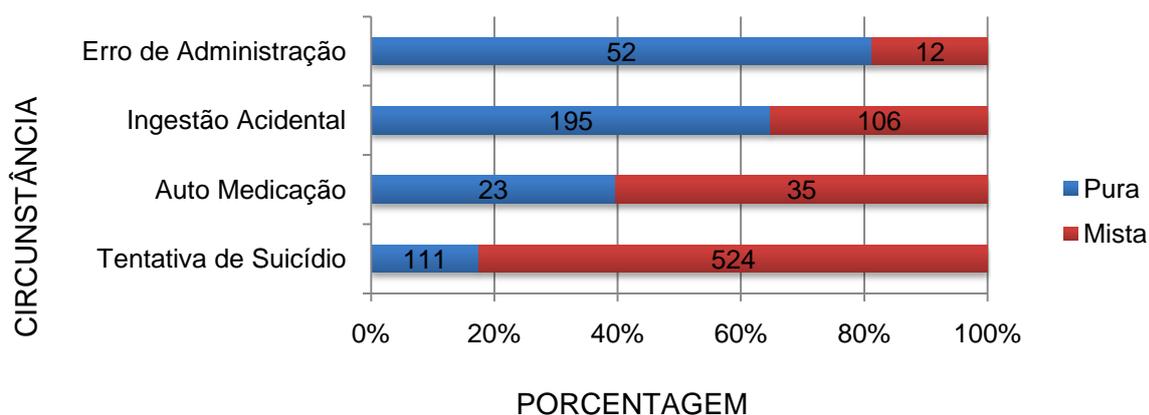


Figura 6. Número e percentual de casos puros relacionadas à circunstância.

Tabela 1 – Necessidade de internação conforme circunstância do caso.

Circunstância	Não	Sim	Porcentagem Internação
Tentativa de Suicídio	335	290	46,4%
Ingestão Acidental	201	94	32,5%
Erro de Administração	51	12	19,0%
Auto Medicação	50	9	15,2%
Uso Terapêutico	25	4	13,8%
Desconhecida	7	5	41,7%
Abuso	5	1	16,7%
Uso Indevido	3	6	66,7%
Tentativa de Aborto		1	100%
Total	676	422	38,4%

A média de dias de internação hospitalar foi de 2,7 com mediana de dois, variando de um dia de internação hospitalar até 30 dias. A tentativa de suicídio necessitou de internação hospitalar em 46,1% das vezes, seguido da ingestão acidental com 32,5%, conforme Tabela 1. Em 19 casos não estava descrito se houve ou não internação hospitalar.

Foi realizada dosagem sérica quantitativa de paracetamol com posterior análise pelo nomograma de Rumack-Matthew em 203 casos. Foram considerados como baixo risco 149, risco possível oito e risco provável 28 casos. Não foi detectado paracetamol em 18 pacientes. A dose ingerida relatada média foi de 149 mg/kg nos casos em que não foi detectado paracetamol, 174 mg/kg nos de baixo risco, 168 mg/kg nos de risco possível e 198 mg/kg nos de risco provável. Dados de internação e circunstância relacionados ao resultado do nomograma nas Figuras 7 e 8.

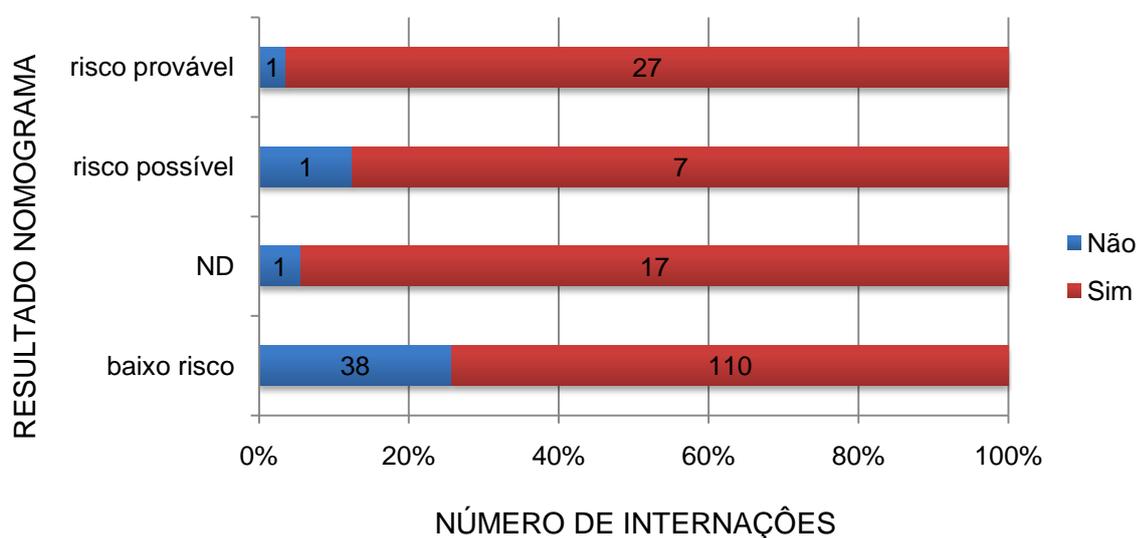


Figura 7. Número total de internações relacionadas ao resultado do nomograma de Rumack-Matthew.

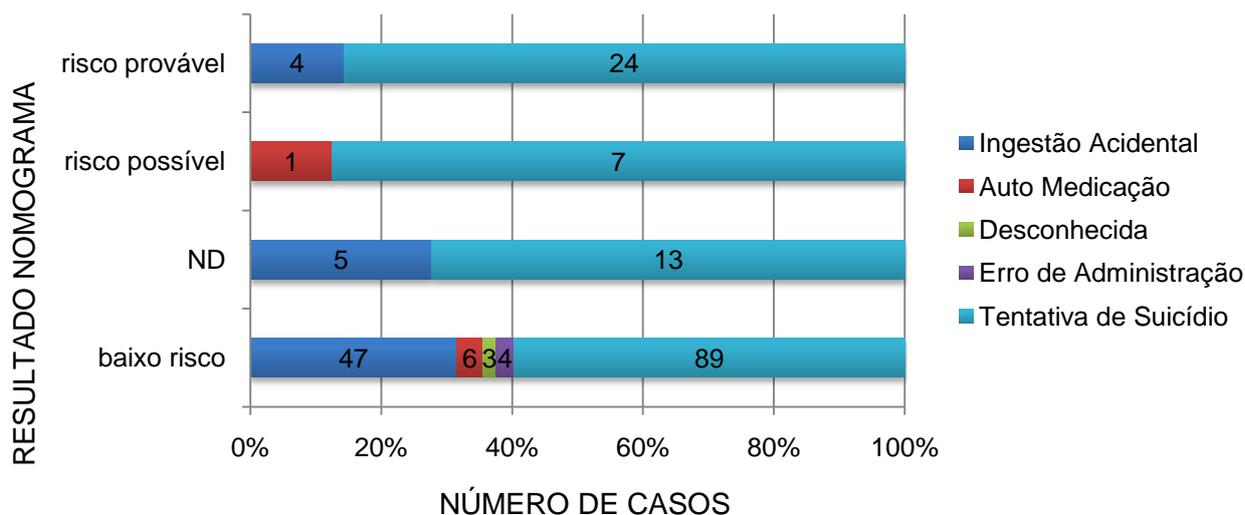


Figura 8. Número de casos segundo circunstância relacionados ao resultado do nomograma de Rumack-Matthew.

Utilizou-se lavagem gástrica em 105 e carvão ativado em 130 deles. A NAC foi administrada em 141 (69,4%) casos, com tempo médio de início de 7,2 horas. Iniciou mais precocemente com 15 minutos e mais tardiamente com 46 horas. Antídoto foi começado antes de 10 horas da ingestão 70% das vezes como é mostrado na Tabela 2 que relaciona o tempo de início de NAC com dano hepático.

Tabela 2. Dano hepático importante (TGO/TGP>1000 UI/L) associado ao tempo do início do tratamento e resultado do nomograma.

Tratamento com NAC	Número	Número (%) de pacientes com dano hepático
Início tratamento <10 h		
Baixo risco	79	0(0%)
Risco possível	6	0(0%)
Risco provável	14	0(0%)
Início tratamento ≥ 10 h		
Baixo risco	14	0(0%)
Risco possível	2	0(0%)
Risco provável	14	3(21,4%)

As enzimas hepáticas TGO e TGP foram dosadas 136 vezes. Valores vieram acima do valor de referência em 10 ocasiões (Tabela 3) e com grande alteração em três casos (Figura 9).

Tabela 3. Relação do resultado do nomograma, dose ingerida relatada, tempo de dose ingerida relatada, tempo de dosagem sérica, dosagem sérica, TGO, TGP, tempo de início de NAC nos casos em que houve alteração de enzimas hepáticas.

Resultado Nomograma	Dose Ingerida Relatada (mg/kg)	Tempo Dosagem Sérica (h)	Dosagem sérica (mg/L)	TGO (UI/L)	TGP (UI/L)	Tempo Início NAC Após Ingestão (h)
Baixo Risco	100	4	16,58	79	50	1,5
Baixo Risco	107,1	8,25	13,21	125	229	10
Baixo Risco	138,46	4	21,81	128	67	2
Baixo Risco	Desconhecida	8	30,7	138,9	163	8
Risco Provável	115,38	21	104	84	76	19
Risco Provável	96,15	4	214	1140	990	12
Risco Provável	180	17	36,7	94	57	4
Risco Provável	172,41	10	332,7	204	69	21
Risco Provável	255	15	53,5	1270	3930	23
Risco Provável	200	21,83	67,49	5455	5998	11

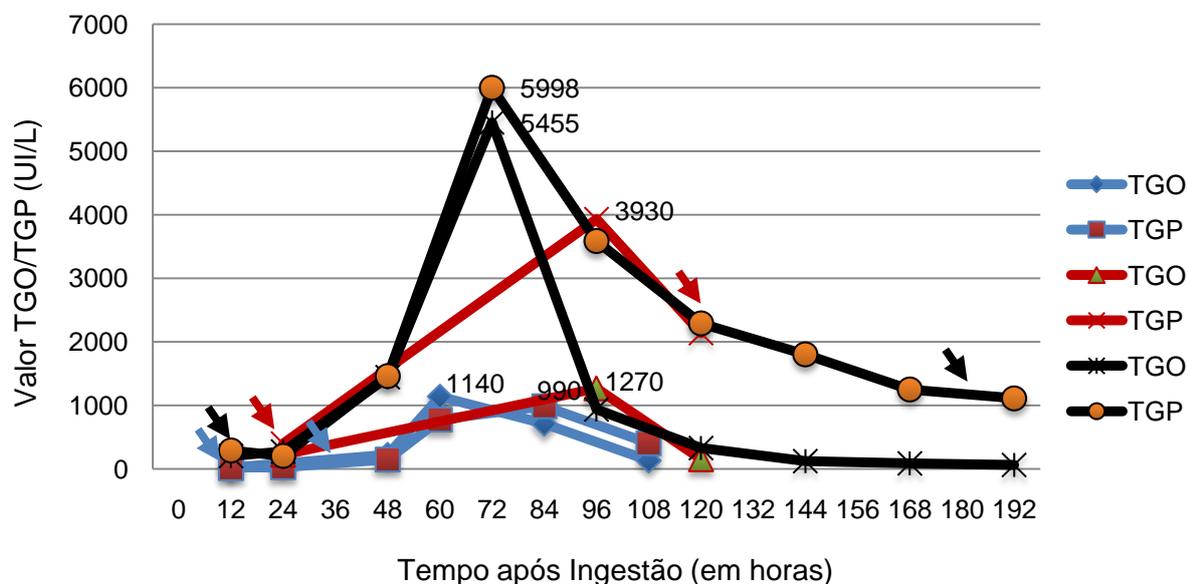


Figura 9. Evolução das alterações das enzimas hepáticas nos três casos em que houve alteração significativa. Setas indicam início e término da NAC.

DISCUSSÃO

Durante o período analisado, de 2003 a 2010, foi observado um aumento do número total de casos relacionados à paracetamol. Este aumento ocorreu tanto no número absoluto dos casos de paracetamol como relativo aos atendimentos por medicamentos. Em números totais ocorreu um aumento de 228% no período analisado e se for observado a porcentagem de atendimento de paracetamol relacionado aos medicamentos houve um aumento de 47%. Isso demonstra que não só o número de atendimentos pelo medicamento em questão aumentou como também sua importância perante outros medicamentos. Esse aumento já havia sido demonstrado no estudo realizado em 2007 no CIT/SC por Schuh (2007) (11). O grupo de estudos da IHA dos EUA apresenta dados em que houve um aumento de quase 50% nos casos de IHA atribuíveis ao paracetamol de 1998 a 2004, diferentemente do que ocorria nas décadas de 70 e 80 em que os estudos mostravam que as principais etiologias para IHA eram hepatite A e hepatite B e nem citavam o paracetamol.(12) A tendência de aumento do número de casos também é observada em um estudo de 2004 feito na Austrália em que foram analisadas as intoxicações por paracetamol. (13)

A maioria dos casos ocorreu na faixa etária abaixo de cinco anos de idade, com 29,4% dos casos. A segunda faixa etária com maior número de registros é a de adultos jovens (de 20 a 29 anos). Em relação ao gênero não foi observado diferença nas crianças abaixo de 10 anos, mas acima de 10 anos a porcentagem de mulheres se torna 279% maior que o percentual de homens. Dados que seguem o padrão de outros estudos como o realizado por Li et al (2011) que avalia as visitas ao departamento de emergência nos EUA atribuíveis ao paracetamol de 1993 a 2007. Nesse estudo encontrou-se que a maior disparidade na frequência de

atendimentos por overdose de paracetamol estava relacionada à idade, com a taxa de visitas por paracetamol sendo mais fortemente associado à idade menor de cinco anos (72,4 por 100.000 pessoas por ano). Além disso, foi observado maior frequência em mulheres.(14) Bortoletto(1999) analisou o impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas no Brasil com dados de 30 centros de assistência à intoxicações observou resultados semelhantes, com 33% das intoxicações por medicamentos em menores de 5 anos e 19% em adultos de 20 à 29 anos.(15)

As circunstâncias dos atendimentos variam bastante dependendo da faixa etária do paciente. Bortoletto (1999), em relação à circunstância, mostrou que 40% dos casos foram acidentais e 44% tentativas de suicídio. No presente estudo os dois principais motivos também foram tentativas de suicídio e ingestão acidental, com 56,8% e 26,9%, respectivamente. No entanto na faixa etária em que mais ocorreu intoxicações, nos menores de cinco anos, a ingestão acidental aparece como principal circunstância, com 80% dos casos, seguido pelo erro de administração com 14,4%. Caso sejam levados em consideração apenas os casos em que não ocorreu a ingestão de outras substâncias concomitantemente, a ingestão acidental se torna a situação mais frequente com 49,2% dos atendimentos e a tentativa de suicídio 28%. Essa inversão da frequência entre as duas situações demonstra a importância das intoxicação acidental em crianças. Na sequência de frequência estão o erro de administração e auto medicação. Essas duas circunstâncias poderiam ser menores se alerta fossem colocados por parte das empresas farmacêuticas e educação para população a respeito dos perigos do paracetamol. (15)

Atualmente no Brasil não existe nenhum tipo de restrição para a venda de paracetamol. Essa facilidade de acesso à medicação pode ser um dos motivos pelo grande número de casos envolvendo paracetamol. Outro fator que deve ser levado

em consideração; no entanto apenas para os casos com crianças, é a falta de lacres de segurança pediátrica tanto para as apresentações líquidas quanto em comprimidos. Morgan et al (2005) faz uma revisão sistemática com 12 estudos a respeito da restrição da venda de paracetamol no Reino Unido. A restrição ao paracetamol começou em 1998 pelo aumento crescente de morte por paracetamol além da menor mortalidade pelo paracetamol observado na França (quatro vezes menor). Medidas tomadas foram a restrição na quantidade da venda e inclusão de alertas específicos nas caixas do medicamento. Os estudos sugerem que houve uma queda nos transplantes hepáticos, redução no atendimento hospitalar por paracetamol e redução da sua venda; porém estes estudos tinham várias limitações, principalmente o pouco tempo de acompanhamento. (16) Rodgers (1996) observou uma queda na mortalidade em crianças abaixo de cinco anos de 1974 à 1992 após a introdução de uma lei em 1970 que obrigava o uso de embalagens especiais de proteção à criança nos EUA.(17) Rodgers (2002) também analisou a efetividade de embalagens especiais de proteção à criança nos EUA nas intoxicações por aspirina e observou uma queda nas intoxicações com uma redução de 34% de mortalidade nas intoxicações com aspirina.(18)

Ocorreu maior necessidade de internação nos casos em que houve tentativa de suicídio (46,1%), sugerindo uma maior gravidade nesses casos, provavelmente por uma ingestão em quantidade maior que nas outras circunstâncias. Outro fator que pode explicar esse maior número de internações nas tentativas de suicídio é o fato de que 17,5% delas ocorreram apenas com paracetamol, com a grande maioria dos casos ocorrendo associado a outras substâncias. No total foi necessário realizar a internação hospitalar em 422 casos (38,4%), com um tempo médio de internação de 2,7 dias. A grande porcentagem de necessidade de internações, além de denotar

certa gravidade aos casos mostra que esses atendimentos podem ter um gasto importante para a saúde pública. Sheen et al (2002) em seu trabalho questiona os custos das intoxicações por paracetamol. Descreve que a estimativa de gasto anualmente nos EUA é de 87 milhões de dólares com a intoxicação pelo medicamento e em um dos estudos citados sugere que o gasto médio por paciente com ingestão intencional é de 2.172 dólares (descontando gastos relacionados ao médico e medidas de suporte para IHA e transplante hepático). (19) Caso os valores de atendimento fossem iguais ao citado, teria sido gasto entre 2003 e 2010 cerca de 2,5 milhões de reais nos casos atendidos apenas pelo CIT/SC.

A hepatotoxicidade pelo paracetamol é conhecida desde a década de 60 e desde então tem se criado métodos para tentar avaliar a gravidade da intoxicação. Sem tratamento a mortalidade é de 5,3% a 24%, porém nos casos em que há insuficiência hepática aguda (IHA) a mortalidade aumenta para 30%. Atualmente o nomograma de Rumack-Matthew é o mais utilizado para indicar a necessidade de tratamento para a intoxicação e foi criado na década de 70 através da observação dos níveis séricos de paracetamol em pacientes não tratados e prevê que cerca de 60% dos pacientes que estiverem acima da linha de risco provável terão TGO/TGP acima de 1000U/L. Com o uso de NAC, tanto por via oral quanto endovenosa, a mortalidade cai consideravelmente. Se utilizado precocemente até 10 horas da ingestão dificilmente evoluirá para óbito e poucos casos apresentarão dano hepático importante. (3,5) Nos 203 casos que foi realizada a dosagem sérica de paracetamol com nomograma de Rumack-Matthew, 28 deles apresentaram risco provável para hepatotoxicidade pelo paracetamol. Esses casos estiveram mais associados à internação hospitalar (96% foram internados) e à tentativa de suicídio, com 86% deles ocorrendo por essa circunstância. Os outros 14% ocorreram por

ingestão acidental em menores de cinco anos. Nos casos de baixo risco, em que não precisa ser realizado o tratamento, as diferenças entre as circunstâncias diminuem, com 31,5% dos casos ocorrendo por ingestão acidental e 60% por tentativa de suicídio. Dos casos de ingestão acidental, 7% se apresentaram como risco provável e 18% das tentativas de suicídio também como risco provável. Além do fato de haver uma provável ingestão maior da quantidade de paracetamol nas tentativas de suicídio, a ingestão acidental, que ocorre predominantemente em crianças abaixo de cinco anos (89,3% dos casos de ingestão acidental em que foi utilizado o nomograma) apresentaram um quadro mais benigno. O quadro mais benigno nas crianças deve-se provavelmente ao fato de uma maior capacidade de conjugar o paracetamol por sulfatação, havendo uma menor produção de NAPQI, ou um maior estoque de glutathione.(3) Por não haver estudos controlados o tratamento em crianças deve ser o mesmo que em adultos.

O tratamento com NAC foi realizado em 69,4% dos casos em que foi realizado o nomograma, com início médio 7,2 horas. Iniciado a menos de 10 horas da ingestão em 76% das vezes, mostrando que em boa parte desses casos começou precocemente. Relacionando o tempo de início de tratamento observa-se que os únicos casos em que houve alteração das enzimas hepáticas importante foram em casos que o tratamento começou após 10 horas da ingestão. Os três casos em que ocorreu alteração foram considerados como risco provável pelo nomograma, com 21,4% dos 14 considerados risco provável tratados com mais de 10 horas da ingestão, porcentagem semelhante à observada no artigo de Vale et al (1995) sobre a intoxicação por paracetamol em que analisa estudos que avaliam a hepatotoxicidade após uso de NAC dependendo do início do tratamento e resultado do nomograma. (5) Observa-se também grande número de paciente em que o uso

de NAC foi desnecessariamente utilizado, pois 66% dos que foram tratados foram considerados baixo risco. Segundo a maior parte dos guidelines o tratamento deve ser iniciado antes do resultado do nomograma se não for possível obtê-lo até oito horas da ingestão,(8,20) porém 78% dos casos de baixo risco em que foi utilizado NAC foram iniciados com sete horas ou menos da ingestão, o que demonstra a dificuldade dos serviços em conseguir realizar a dosagem sérica de paracetamol necessitando de maior número de tratamento. Junto com tratamentos desnecessários ocorrem internações desnecessárias, já que 82% dos casos de baixo risco tratados com sete horas ou menos necessitaram de internação.

As intoxicações por paracetamol vêm aumentando a cada ano e apresenta dano importante à população individualmente e financeiramente aos órgãos de saúde pública, por isso medidas devem ser tomadas tanto para diminuir o número de casos como para realizar o diagnóstico correto do grau de intoxicação e necessidade de tratamento. Atenção especial deve ser dada às crianças. Mesmo havendo maior tolerância à intoxicação por paracetamol, ocorreram casos de grande risco de hepatotoxicidade. Além de ser o principal grupo etário a ser atingido apresentam solução já provada por medidas tomadas em outros países como os EUA com o uso de embalagens especiais de proteção à criança. Em relação aos adultos, por ter a grande maioria dos casos relacionados a tentativas de suicídio o controle é mais difícil, como visto no Reino Unido com medidas de restrição da venda de paracetamol em que foi observado sugestão de queda no número de mortalidade e transplantes hepáticos, porém com dados conflitantes entre os trabalhos. Outro fator a ser levado em consideração é o fato de que vários casos foram tratados desnecessariamente aumentando os gastos com as intoxicações,

portanto o aumento na disponibilidade da dosagem sérica de paracetamol reduziria tanto tratamentos quanto internações desnecessárias.

REFERÊNCIAS

1. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev.* 2006 Fall-Winter;12(3-4):250-75.
2. Goodman & Gilman *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 11 / e, Ed. por Joel G. Hardman, E. Lee Limbird Goodman e Alfred Gilman, McGraw-Hill, pp 619-21.
3. Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2007 Aug;11(3):525-48
4. Nor Aripini, KNB., Choonara, I .The management of paracetamol poisoning. *Paediatrics and Child Health* (2009), 19(11): 492-497.
5. Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet* 1995 346: 547-52.
6. Dargan PI, Jones AL. Management of paracetamol poisoning. *Trends Pharmacol Sci.* 2003 Apr;24(4):154-7.
7. Rumack BH. Acetaminophen Hepatotoxicity: The First 35 Years. *Clinical Toxicology*, 40(1), 3–20 (2002).
8. Prescott LF. Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. *Br J Clin Pharmacol.* 1980 Oct;10 Suppl 2:291S-298S.
9. Toussaint K, Yang XC, Zielinski MA, Reigle KL, Sacavage SD, Nagar S, Raffa RB. What do we (not) know about how paracetamol (acetaminophen) works? *J Clin Pharm Ther.* 2010 Dec;35(6):617-38.
10. Bromer MQ, Black M. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2003 May;7(2):351-67.
11. Schuh DC. Intoxicações e exposições por paracetamol. Análise de seis anos de registros do centro de informações Toxicológicas de Santa Catarina – CIT/SC (2001-

2006). Florianópolis, 2007. 35 f. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Federal de Santa Catarina. Curso de Medicina.

12. Fontana RJ. "Unintentional" acetaminophen overdose on the rise: who is responsible?. *Can J Gastroenterol*. 2006 May;20(5):319-24.

13. Ayonrinde OT, Phelps GJ, Hurley JC, Ayonrinde OA. Paracetamol overdose and hepatotoxicity at a regional Australian hospital: a 4-year experience. *Internal medicine journal*. 2005 Nov;35(11):655-60.

14. Li C, Martin BC. Trends in emergency department visits attributable to acetaminophen overdoses in the United States: 1993-2007. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Aug;20(8):810-8.

15. Bortoletto MEB, R. Impacto dos Medicamentos nas Intoxicações Humanas no Brasil. *Cad. Saúde Pública*, 15(4), 859-869, out-dez,1999.

16. Morgan O, Majeed A. Restricting paracetamol in the United Kingdom to reduce poisoning: a systematic review. *J Public Health (Oxf)*. 2005 Mar;27(1):12-8.

17. Rodgers GB. The safety effects of child-resistant packaging for oral prescription drugs: Two decades of experience. *Journal of the American Medical Association*. 1996 275:1661-1665.

18. Rodgers GB. The Effectiveness of Child-Resistant Packaging for Aspirin. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(9):929-933.

19. Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN, Simpson KJ, Macdonald TM. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *QJM*. 2002 Sep;95(9):609-19.

20. Daly FFS, Fountain JS, Murray L, Graudins A, Buckley NA. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand —explanation and elaboration. *MJA* 2008; 188: 296–301.

ANEXO 1

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, em aprovação do Comitê de Ética de Pesquisas em Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina.

ANEXO 2

Normas para publicação – **Revista Brasileira de Toxicologia.**

Disponível em http://www.sbtox.org.br/pages/detail.php?item_id=93

A Revista Brasileira de Toxicologia / Brazilian Journal of Toxicology é um periódico especializado, arbitrado e distribuído amplamente no Brasil e em outros países, com periodicidade semestral. Publica pesquisas originais e inéditas, de caráter básico ou aplicado, que contribuam para o conhecimento e desenvolvimento da Toxicologia e Ciências afins. É editada pela Sociedade Brasileira de Toxicologia, aberta à comunidade científica nacional e internacional, e aceita contribuições na forma de artigos originais, comunicações breves e artigos de revisão. A Revista Brasileira de Toxicologia / Brazilian Journal of Toxicology adota o “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication”, proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors, conhecido como “Estilo Vancouver” (<http://www.icmje.org>). O corpo editorial é responsável pela política editorial e a responsabilidade pelo conteúdo do manuscrito é exclusiva dos autores, sendo vedada a submissão simultânea, integral ou parcial, a qualquer outro periódico.

Critérios para a seleção de trabalhos

Cada manuscrito deve ser acompanhado de carta de apresentação assinada pelo autor correspondente. Os editores recebem o manuscrito, verificam seu enquadramento ao escopo da Revista Brasileira de Toxicologia / Brazilian Journal of Toxicology e o encaminham a dois relatores para avaliação. Os relatores são solicitados a opinar pela aceitação, reformulação ou rejeição. As cópias dos pareceres são encaminhadas aos autores, garantindo-se a reciprocidade do anonimato. Os manuscritos não aceitos ficam à disposição do(s) autor(es) por um ano.

Os manuscritos publicados passam a ser de propriedade da Revista e para tanto, todos os trabalhos submetidos devem ser acompanhados de documento de cessão de direitos autorais, assinado por todos os autores (modelo disponível em <http://www.sbtox.org.com.br>).

Instruções para o preparo do manuscrito

Artigos Originais:

Os manuscritos podem ser apresentados em português, espanhol ou em inglês. Devem ser apresentadas três cópias impressas e uma em disquete 3,5" ou CD, arquivo MS Word 6.0 ou superior. A digitação deve ser em uma só face, em papel formato A4 branco, fonte Arial 12, com espaço duplo, todas as margens com 2,5 cm e numerando todas as páginas seqüencialmente. O número de páginas deve se limitar a 20 e o manuscrito deve conter página de identificação, resumo, palavras chave, introdução, material e métodos, resultados, discussão, conclusões, agradecimentos, referências bibliográficas, figuras, legendas das figuras e tabelas.

Página de identificação:

- a) Título do artigo: deve ser conciso e completo, evitando palavras supérfluas, seguido de versão em inglês quando o idioma do texto for português ou espanhol;
- b) Autores: nome e sobrenome de cada autor
- c) Afiliação: Identificação da instituição a que cada autor está afiliado
- d) Autor correspondente: indicar o autor responsável pela correspondência com a Revista, incluindo telefone, fax e E-mail. Sendo aceito o trabalho, endereço será publicado como forma de contato para os leitores.

Resumos:

O resumo deve conter informações sucintas e claras referentes ao objetivo, métodos, resultados e conclusões, porém sem a divisão em tópicos. Devem ser apresentados no idioma do texto e em inglês (Abstract), com no máximo 200 palavras; artigos em inglês devem também apresentar resumo em português ou espanhol.

Unitermos (keywords)

Devem representar o conteúdo do artigo, com o máximo de 6 termos indexadores, em inglês e português ou espanhol, após o respectivo resumo.

Introdução

Deve apresentar o propósito do estudo e uma breve revisão de bibliografia pertinente e atualizada, de modo a destacar os avanços alcançados no tema. Deverá estabelecer com clareza o objetivo do trabalho, que justifique sua elaboração e importância.

Material e Métodos

A descrição dos métodos deverá ser breve, porém suficientemente clara e objetiva para possibilitar a perfeita compreensão e reprodução do trabalho, disposta em forma de texto corrido (evitar a forma de itens). Descrever elementos estudados (pacientes, animais, inclusive controles) e critérios de inclusão e exclusão. Descrever precisamente processos, equipamentos e insumos, incluindo, entre parênteses, o nome do fabricante e a origem de materiais e equipamentos. Descrever suficientemente métodos estatísticos e indicar o uso de “softwares”. Processos e técnicas já publicados devem ser apenas referenciados.

Resultados

Devem ser apresentados em seqüência lógica, com o mínimo possível de discussão ou interpretação. Não devem ser repetidas no texto as informações que estejam contidas em tabelas ou figuras.

Discussão

Deverá ser restrita ao significado dos resultados obtidos, explorando-os e relacionando-os a dados já registrados na literatura, incluindo somente citações indispensáveis.

Conclusões

Devem ser fundamentadas nos achados do trabalho apresentado e podem ser incluídas no item “Discussão”.

Agradecimentos

Devem ser restritos ao necessário. O registro de suporte financeiro deve ser incluído neste item.

Ética

Os autores devem atentar para as exigências e normas ditadas por órgãos oficiais relativas à Ética em pesquisa com seres humanos e com animais de experimentação. Os trabalhos que envolvam experimentos ou metodologias que necessitem de avaliação por Comitê de Ética em Pesquisa devem ser acompanhados de cópia do parecer favorável.

Tabelas e figuras (gráficos, fórmulas, fotografias, esquemas, etc.)

Tabelas e figuras devem ser numeradas com algarismos arábicos, na ordem em que aparecem no texto, e devem complementá-lo e não duplicá-lo. As figuras devem ser apresentadas em preto e branco ou em escala de tons cinza, suficientemente claras para permitir reprodução em clichês reduzidos, com o título colocado na parte inferior. Os desenhos devem ser em tinta nanquim preta sobre papel vegetal, não excedendo o tamanho equivalente da página, e as fotografias devem ser em papel brilhante. As Tabelas devem ter o título no alto, breve e descritivo, digitadas em espaço duplo e, se necessário notas de rodapé, devem ser identificadas por letras sobrescritas. Recomenda-se, também, não repetir os mesmos dados em figuras. Tanto as tabelas como as figuras, devem ser apresentadas em folhas separadas e as palavras Tabela e Figura devem aparecer por extenso, com apenas a primeira letra maiúscula, seguidas do respectivo número. Tabelas ou figuras extraídas de outras publicações devem ser acompanhadas de permissão por escrito para a reprodução das mesmas, cuja obtenção é de responsabilidade dos autores.

Abreviaturas

Deve ser utilizada a forma padronizada. Quando não padronizadas devem ser precedidas do nome completo na primeira citação, e não devem ser utilizadas abreviaturas no título e no resumo.

Referências Bibliográficas

As referências devem restringir-se ao essencial para o conteúdo do artigo e ser numeradas na ordem em que aparecem no texto. Ao listar as referências, para as publicações com até seis autores citam-se todos e, naquelas com mais de seis, cita-se o primeiro autor seguido da expressão et alii (ou abreviada et al.). Os títulos de revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado pela MEDLINE (lista disponível em <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html>). Resumos e não devem ser usados como referência e as comunicações pessoais devem ser evitadas, a menos que se trate de informação essencial e indisponível em fonte pública; neste caso citar no texto a pessoa e a data da comunicação, entre parêntesis. No texto as referências devem ser citadas por numeração arábica entre parêntesis, à direita de qualquer pontuação. Nas referências múltiplas em seqüência podem ser citadas o primeiro e último número (exemplo: 4-8). A citação deve ser apenas pelo número entre parêntesis ou pelo nome do autor seguido do número entre parêntesis.