

Artigo Científico Original

TÍTULO: Intoxicações por paracetamol em idade pediátrica – experiência de 10 anos de um serviço urgência polivalente

AUTORES: Gabriela Reis¹, Guiomar Oliveira¹, Patrícia Mação^{1,2}

FILIAÇÃO: ¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, ²Serviço de Urgência, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

RESUMO:

Introdução: O paracetamol é um dos analgésicos e antipiréticos mais utilizados no mundo. A exposição aguda a doses tóxicas pode causar hepatotoxicidade grave a fatal. O tratamento consiste na descontaminação gastrointestinal precoce e na administração de N-acetilcisteína (NAC). Em 2012, foram publicadas no Reino Unido novas recomendações para o tratamento da intoxicação por paracetamol.

Objectivo: Caracterizar os casos de intoxicação aguda por paracetamol em idade pediátrica observados num serviço de urgência e analisar os factores que contribuem para níveis séricos de paracetamol potencialmente tóxicos.

Métodos: Estudo retrospectivo de 10 anos (2005-2014). Definiram-se como critérios de inclusão a ingestão de uma dose superior ou igual a 150 mg/kg ou 7,5 g ou a detecção de níveis séricos de paracetamol superiores à linha de tratamento do nomograma (100 mg/L). Excluíram-se os doentes com ingestão de paracetamol há mais de 24 horas. Definiram-se ainda 2 grupos (A e B) de acordo com o nível sérico de paracetamol (inferior e superior à linha de 100 mg/L) e foram comparados os resultados.

Resultados: Incluíram-se 20 crianças, com distribuição crescente ao longo dos anos (mediana 1 caso/ano). A idade mediana foi de 15 anos, com predomínio do sexo feminino (85%), registando-se ingestão intencional em 70%. Houve ingestão concomitante de outras substâncias em 70%, na maioria psicofármacos. A mediana do tempo decorrido desde a ingestão foi de 4 horas (AIQ 2,3-10,5). Catorze casos (70%) tinham sintomas na admissão, nomeadamente manifestações gastrointestinais e neurológicas. A todos os doentes foi efectuado doseamento sérico do paracetamol, dos quais 9 (45%) tinham doseamento acima da linha de tratamento do nomograma (100 mg/L). Na admissão, duas crianças tinham aumento das aminotransferases e nenhuma aumento da bilirrubina total ou $\text{INR} \geq 2$.

Iniciaram terapêutica com NAC endovenosa 15 doentes (75%), dos quais 3 (20%) tiveram reações adversas. Um doente veio a preencher critérios de falência hepática aguda (FHA).

Os factores dose de paracetamol ingerida (A:165; B:202 mg/kg; $p < 0,001$), tempo decorrido desde a ingestão do paracetamol (A:3; B:10,7 horas; $p = 0,006$) e intencionalidade da ingestão (A:46%; B:100%; $p = 0,014$) estiveram associados a níveis de paracetamol sérico mais elevados.

Discussão/Conclusões: As intoxicações agudas por paracetamol tiveram uma tendência crescente ao longo dos anos, à custa dos adolescentes. A maioria tinha sintomas na admissão, devido à ingestão concomitante de outras substâncias. Verificou-se uma utilização excessiva de NAC de acordo com as recomendações atuais, apesar de ter sido efectuado doseamento sérico de paracetamol em todos os doentes. Apenas um caso teve complicações.

Palavras-chave: paracetamol, intoxicações, pediatria, N-acetilcisteína, nomograma

ABSTRACT:

Introduction: Paracetamol is one of the most used analgesic and antipyretic worldwide. Acute exposure to toxic doses can cause severe to fatal hepatotoxicity. Treatment consists of early gastrointestinal decontamination and N-acetylcysteine (NAC). In 2012 new recommendations for the treatment of paracetamol poisoning were published in the United Kingdom.

Objectives: Characterize cases of acute paracetamol overdose in children admitted to the emergency department, and analyze factors that contributed to potentially toxic plasma paracetamol levels.

Methods: Retrospective study of 10 years (2005-2014). Inclusion criteria were defined as ingestion of a dose equal or greater than 150 mg/kg or 7.5 g or detection of plasma paracetamol levels above the nomogram treatment line (100 mg/L). Patients with paracetamol ingestion over 24 hours were excluded. Two groups were defined (A and B) according to the plasma paracetamol level (under and above the line of 100 mg/L) and the results were compared.

Results: 20 children were included, with an increasing distribution over the years (median 1 case/year). Median age was 15 years, with a predominance of females (85%), and intentional ingestion in 70%. There was co-ingestion of other substances in 70% of cases, mostly psychoactive substances. The median time since paracetamol ingestion was 4 hours (AIQ 2.3-10.5). Fourteen cases (70%) had symptoms on admission, namely gastrointestinal and neurologic manifestations. All patients had the plasma paracetamol level measured, and 9 (45%) had a level above the nomogram treatment line (100 mg/L). On admission, two children had elevation of serum transaminases and none elevation of total bilirubin or INR ≥ 2 .

Intravenous NAC was initiated in 15 patients (75%). Adverse reactions were observed in 3 cases (20%). One patient had criteria of acute hepatic failure.

The factors dose of paracetamol ingested (A:165; B:202 mg/kg; $p < 0.001$), time since ingestion of paracetamol (A:3; B:10.7 hours; $p = 0.006$) and intentionality (A:46%; B:100%; $p = 0.014$) were associated with higher plasma levels of paracetamol.

Discussion/Conclusions: Acute paracetamol overdose had an increasing trend over the last years, mainly because of teenagers. The majority had symptoms on admission, due to co-ingestion of other substances. There was an excessive use of NAC, according to the most recent guidelines, although plasma paracetamol levels had been measured in all patients. Only one case had complications.

Keywords: paracetamol, overdose, pediatrics, N-acetylcysteine, nomogram

INTRODUÇÃO:

O paracetamol (N-acetyl-p-aminophenol) é um dos fármacos analgésicos e antipiréticos mais utilizados no mundo, nomeadamente em idade pediátrica, não só pela perceção de um perfil de segurança elevado e boa tolerância, mas também pela ampla disponibilidade e preço acessível.⁽¹⁾

A exposição aguda a doses tóxicas de paracetamol pode causar hepatotoxicidade grave a fatal, tendo o primeiro caso de falência hepática aguda (FHA) sido descrito na década de 60.⁽²⁻³⁾ Numa fase inicial, após exposição ao fármaco, a maioria dos doentes está assintomática o que pode contribuir para o atraso no diagnóstico e início de tratamento adequado.

O consumo de paracetamol tem vindo a aumentar, nomeadamente em países do norte da Europa.⁽⁴⁻⁵⁾ No Reino Unido é reconhecido como o fármaco mais utilizado nas intoxicações voluntárias em adultos.⁽⁶⁾ Em Portugal, segundo os dados do Centro de Informação Antivenenos (CIAV), o paracetamol foi responsável por 10,6% de todos os casos de exposição medicamentosa em 2011.⁽⁷⁾

Na população pediátrica as intoxicações por paracetamol correspondem a cerca de 10 a 20% dos casos de acordo com publicações em vários países desenvolvidos.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Os resultados a nível nacional são ligeiramente inferiores, estando quantificada em 2,7% do total de intoxicações medicamentosas num hospital da região centro do país em 2011.⁽¹¹⁾

A gravidade das intoxicações é variável e o prognóstico é favorável após instituição da terapêutica adequada e precoce, no entanto, nos EUA e no Reino Unido, a intoxicação por paracetamol constitui a causa mais frequente de FHA acima dos 3 anos.⁽¹²⁻¹³⁾ Os dados na população pediátrica, a nível nacional, a este respeito são

escassos. Na única casuística de FHA em crianças, publicada em 2015, não se registou nenhum caso que fosse atribuído a intoxicação por paracetamol.⁽¹⁴⁾

O tratamento da intoxicação por paracetamol consiste na descontaminação gastrointestinal precoce e na administração do antídoto N-acetilcisteína (NAC), um precursor metabólico do glutatião, molécula que se conjuga com os metabolitos tóxicos do paracetamol anulando o seu efeito hepatotóxico. A administração de NAC é extremamente eficaz na prevenção da lesão hepática, quando administrada nas primeiras oito horas após ingestão, altura a partir da qual a sua eficácia diminui.⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

As reações adversas mais frequentes são as de hipersensibilidade não IgE mediadas, que dependem do ritmo de administração.⁽¹⁷⁻²⁰⁾

Em 2012 foram publicadas no Reino Unido, pela *Commission of Human Medicines*, novas recomendações para o tratamento da intoxicação por paracetamol.⁽²¹⁾ Antes da implementação destas orientações, a decisão de administração do antídoto dependia da avaliação do risco de hepatotoxicidade e da interpretação do doseamento sérico do paracetamol num nomograma que incluía duas linhas: a linha de 200 mg/L a aplicar nos indivíduos sem fatores de risco e a linha de 100 mg/L para os que apresentavam esses fatores (consumo crónico de álcool, défice nutricional e consumo regular de fármacos indutores do complexo enzimático citocromo P450 ou fármacos que retardam o esvaziamento gástrico).⁽²²⁻²³⁾

Com o objetivo de simplificar decisões terapêuticas e reduzir erros de prescrição, foi introduzido um novo nomograma para o início de NAC cujo limiar de tratamento foi diminuído, passando a valorizar-se para o tratamento apenas a linha de 100 mg/L.⁽²¹⁾

As novas orientações recomendam também o prolongamento do tempo de

administração da primeira dose de NAC de 15 para 60 minutos, de forma a reduzir a incidência de reações adversas.⁽²¹⁾

Estas novas recomendações têm sido contestadas em vários países, e já foram rejeitadas por alguns autores que realçam o excesso de utilização de NAC, sem custo-benefício e com maior risco absoluto de efeitos adversos.⁽²⁴⁾

Este trabalho tem como objetivo caracterizar os casos de intoxicação aguda por paracetamol em idade pediátrica observados num serviço de urgência polivalente pediátrico, nomeadamente a orientação terapêutica e evolução. Pretende ainda analisar os fatores que contribuem para níveis séricos de paracetamol potencialmente tóxicos.

MATERIAL E MÉTODOS:

Foi realizado um estudo exploratório, com colheita retrospectiva de dados, efetuado no Serviço de Urgência do Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, compreendendo um período de 10 anos (janeiro 2005 a dezembro 2014).

Trata-se de um serviço de urgência polivalente pediátrico, referência para a região centro do país, com cerca de 60 mil atendimentos/ano e com idade limite para admissão os 17 anos desde 2011.

Foram incluídos todos os doentes com o diagnóstico de intoxicação por paracetamol: ingestão de uma dose superior ou igual a 150 mg/kg ou 7,5 g ou a deteção de um nível sérico de paracetamol superior à linha de tratamento do nomograma (100 mg/L).⁽²⁵⁾

Definiu-se elevação das aminotransferases no caso dos valores plasmáticos serem duas vezes acima do limite superior do normal e elevação da bilirrubina total se o valor plasmático for acima de 22 $\mu\text{mol/L}$. Definiu-se FHA com o valor do *International normalised ratio* (INR) $\geq 2,0$ sem resposta à administração de vitamina K endovenosa e evidência de necrose hepatocelular.⁽²⁶⁻²⁸⁾ Considerou-se como fatores de risco para hepatotoxicidade: consumo crónico de álcool, défice nutricional e consumo regular de fármacos indutores do complexo enzimático citocromo P450 ou o consumo de fármacos que retardam o esvaziamento gástrico.⁽²³⁾

Foram excluídos doentes com ingestão de paracetamol há mais de 24 horas, ingestão de doses repetidas, bem como aqueles em que se desconhece a hora de ingestão do tóxico.

Na consulta dos processos clínicos das crianças incluídas no estudo, recolheram-se as seguintes variáveis: ano de admissão, idade no momento da admissão, sexo, proveniência, circunstâncias da ingestão (intencional ou acidental), dose de paracetamol ingerida, tempo decorrido desde a ingestão, outras substâncias ingeridas,

manifestações clínicas, fatores de risco para hepatotoxicidade, doseamento de paracetamol sérico, alterações analíticas, terapêutica realizada, nomeadamente medidas de descontaminação gastrointestinal e NAC (forma administração, duração do tratamento e efeitos adversos), tempo de internamento, evolução e complicações (hepatotoxicidade). Foi também registada a relação do nível sérico de paracetamol com a linha de tratamento do nomograma para início da administração da NAC.

Foram constituídos e comparados 2 grupos, de acordo com o nível sérico do paracetamol: grupo A - abaixo da linha dos 100 mg/L e grupo B - acima da linha dos 100 mg/L.

A análise estatística foi realizada com o programa Statistical Package for the Social Science® versão 23. Procedeu-se à caracterização da população por cálculo de medidas de tendência central e de dispersão para variáveis quantitativas e pela determinação de frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas. Para comparar variáveis nominais, foram utilizados os testes de qui-quadrado ou exato de Fisher, de acordo com as regras de Cochran. Em relação às variáveis numéricas foram efetuados os testes t-student (amostra paramétrica) ou U de Mann-Whitney (amostra não paramétrica) após a aplicação de um teste de normalidade (Shapiro-Wilk). Considerou-se um nível de significância estatística de 5%.

RESULTADOS:

Durante o período considerado foram incluídas 20 crianças com critérios de intoxicação aguda por paracetamol. A distribuição ao longo dos anos foi crescente, variando de zero casos/ano até 2007 até ao valor máximo de 5 casos/ano em 2012 e 2013 (mediana de 1 caso/ano). (Fig. 1)

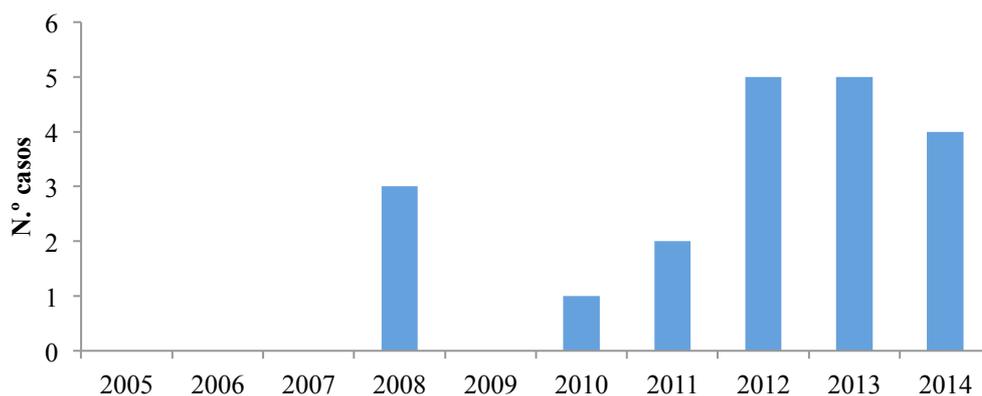


Figura 1 – Distribuição anual do número de casos de intoxicação aguda por paracetamol (n=20)

A mediana da idade à data da intoxicação foi 15 anos (AIQ 3-17). Verificou-se um predomínio do sexo feminino (17/20, 85%).

Metade das crianças foram referenciadas de outros hospitais ou centros de saúde, oito (40%) foram trazidas pelos pais diretamente e as restantes duas (10%) foram transportadas pelos serviços de transporte extra-hospitalar.

A via de administração do paracetamol foi oral em todos os casos, três (15%) na forma de suspensão oral/xarope e os restantes na forma de comprimidos. O tipo de ingestão foi maioritariamente intencional (14/20; 70%), tendo-se verificado seis casos de ingestão acidental, todos em crianças com idade inferior a quatro anos.

Na maioria dos casos (14/20, 70%) houve ingestão concomitante de outras substâncias, nomeadamente psicofármacos (n=9), anti-inflamatórios não esteróides

(n=8), anti-histamínicos (n=3) e drogas de abuso (n=3). Nenhum dos doentes apresentava fatores de risco para hepatotoxicidade.

A mediana do tempo decorrido entre a ingestão do paracetamol e a chegada ao hospital foi de 4 horas (AIQ 2,3-10,5). A dose mediana de paracetamol ingerida foi de 195 mg/kg (AIQ 161-270).

Catorze casos (70%) apresentavam sintomas na admissão no serviço de urgência, nomeadamente manifestações gastrointestinais (10/20: náuseas, vômitos e dor abdominal) e manifestações neurológicas (8/20: sonolência, prostração e cefaleias). Nos doentes sintomáticos a maioria (11/14; 79%) tinha ingerido outras substâncias.

Na abordagem terapêutica efetuada foi administrado carvão activado a 12 doentes (60%), lavagem gástrica com soro fisiológico a 11 (55%) e num caso (5%) foi administrado xarope de ipeca. O carvão ativado foi efetuado nas primeiras duas horas pós-ingestão do paracetamol em seis doentes (50%).

Foi efetuado doseamento sérico do paracetamol em todos os doentes. Três doentes (15%) não realizaram qualquer investigação analítica adicional. Na tabela 1 encontram-se descritas as características laboratoriais destas crianças.

Na admissão duas crianças apresentavam aumento das aminotransferases, detetadas 8 e 15 horas após a ingestão do tóxico. Nenhuma apresentou aumento do nível de bilirrubina total ou valores de INR ≥ 2 .

Tabela 1 – Caracterização laboratorial na admissão dos casos com intoxicação aguda por paracetamol (n=20).

Avaliação laboratorial na admissão	n	Valor
Aspartato-aminotransferase/AST, UI/L Mediana (AIQ)	17	30 (20-55)
Alanina-aminotransferase/ALT, UI/L Mediana (AIQ)	17	27 (17-38)
Bilirrubina total, umol/L Mediana (AIQ)	11	11,7 (9,8-19,9)
INR Média ± desvio padrão	11	1,2 ± 0,14
Doseamento de paracetamol, mg/L Mediana (AIQ)	20	28 (12,5-93)

Legenda: AIQ – amplitude interquartil, INR – *International normalised ratio*

A maioria dos doentes iniciou NAC (15/20; 75%) por via endovenosa. Apenas um doente interrompeu o protocolo de administração de NAC depois de conhecido o doseamento sérico do paracetamol abaixo da linha de 100 mg/L.

A dose inicial de NAC foi administrada em 60 minutos em um caso (1/11; 9%), nos restantes foi administrada em 15 minutos. Observaram-se reações adversas durante a administração de NAC em três casos (20%), nomeadamente dois casos de reações anafilactóides (13%) e um caso de vômitos (7%), todos na fase inicial da perfusão que corresponde a um ritmo de administração mais rápido.

Cinco doentes (25%) tiveram alta para o domicílio, correspondendo aos doentes que não receberam tratamento com NAC. Os restantes foram internados na Unidade de Internamento de Curta Duração (n=14) e Unidade de Cuidados Intensivos (n=1). A duração do internamento foi inferior a 48 horas em 50%. Um doente veio a preencher critérios de falência hepática aguda durante o internamento, com boa evolução posterior, sem necessidade de transplante hepático. Neste caso o início da terapêutica com NAC foi 15 horas após a ingestão intencional de paracetamol, aquando do diagnóstico; não tendo sido efetuada qualquer medida de descontaminação

gastrointestinal prévia. Os restantes doentes não tiveram complicações. Não se verificaram óbitos.

Foram orientados para consulta de Pedopsiquiatria 11 doentes (55%).

Na figura 2 estão representados os doentes de acordo com o valor do doseamento de paracetamol. Apresentaram valores de paracetamol sérico acima da linha dos 100 mg/L (grupo B) nove doentes (45%).

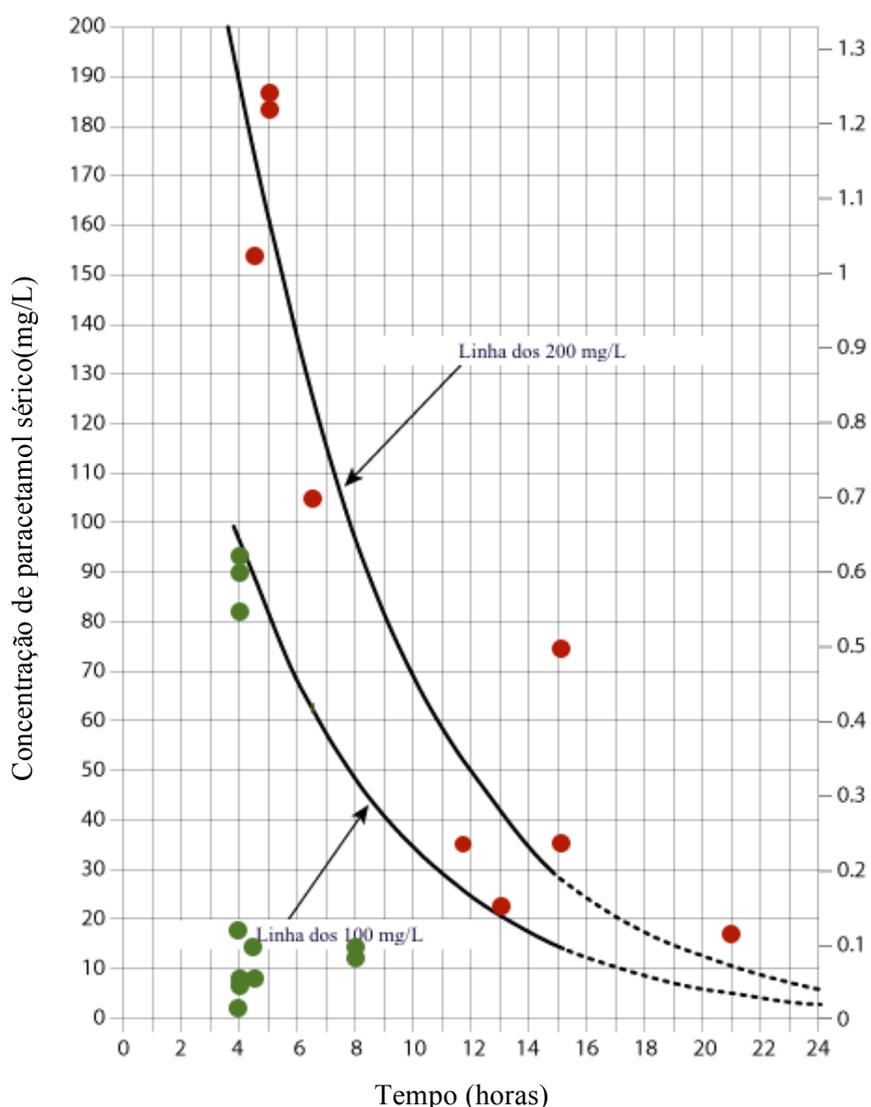


Figura 2 – Distribuição dos doentes com intoxicação aguda por paracetamol por doseamento de paracetamol sérico (n=20).

Legenda: Cada ponto corresponde a um doente: verde – grupo A (abaixo linha 100 mg/L); vermelho – grupo B (acima linha 100 mg/L).

Adaptado de Bateman D et al, Effect of the UK's revised paracetamol poisoning management guidelines on admissions, adverse reactions and costs of treatment, Br J Clin Pharmacol 2014.

Na tabela 2 descrevem-se as características demográficas, a clínica e a orientação nos grupos A e B.

Tabela 2 – Caracterização dos doentes com intoxicação aguda por paracetamol por grupos A (<100mg/L) e B (≥100mg/L) (n=20)

	Grupo A (<100 mg/L) n=11	Grupo B (≥100 mg/L) n=9	
Sexo feminino	8 (72%)	4 (100%)	p=0,218 (Fisher)
Idade, anos Mediana (AIQ)	8,0 (2,2-15,8)	16,1 (14,9-16,8)	p=0,053 (MW)
Tempo ingestão, horas Média ± DP	3,0 ± 1,6	10,7 ± 6,3	p=0,006 (T-student)
Ingestão intencional	5 (46%)	9 (100%)	p=0,014 (Fisher)
Dose paracetamol ingerida, mg/kg Mediana (AIQ)	165 (133-333)	202 (194-249)	p<0,001 (MW)
Manifestações clínicas	5 (46%)	9 (100%)	p=0,014 (Fisher)
Ingestão de outras substâncias	6 (55%)	8 (75%)	p=0,157 (Fisher)
Administração carvão ativado	10 (91%)	2 (22%)	p=0,005 (Fisher)
Lavagem gástrica	9 (82%)	2 (22%)	p=0,022 (Fisher)
Administração NAC	6 (55%)	9 (100%)	p=0,038 (Fisher)

Legenda: AIQ – amplitude interquartil, DP – desvio padrão MW- Teste U Mann-Whitney

Não se verificaram diferenças significativas entre os grupos relativamente ao sexo. A idade foi tendencialmente superior no grupo B embora sem significado estatístico.

Os factores dose de paracetamol ingerido, tempo decorrido desde a ingestão do paracetamol e a intencionalidade da ingestão estiveram associados a níveis mais elevados de paracetamol sérico.

Iniciaram tratamento com NAC seis crianças do grupo A (55%) e nove (100%) do grupo B ($p=0,038$, Fisher).

Nenhum doente do grupo A e apenas um doente do grupo B (11%) teve critérios de FHA.

DISCUSSÃO:

O paracetamol é considerado um fármaco seguro quando usado em doses terapêuticas, talvez por isso os dados a nível nacional sobre a abordagem das intoxicações por paracetamol em idade pediátrica sejam escassos, tornando-se esta a primeira casuística nacional publicada sobre o tema.

O número de casos incluído no nosso estudo foi inferior ao descrito na literatura em idade pediátrica.^(10,29-30) Pode ser explicado pelo facto de ter sido realizado num único hospital da região centro do país. Podem também ter contribuído uma boa educação da população relativamente ao consumo de fármacos sem prescrição médica, a existência de tampas de segurança e seringas doseadoras nas embalagens de xarope ou solução oral disponíveis no mercado, reduzindo o risco de intoxicações acidentais ou por sobredosagem e também a restrição da quantidade de fármaco disponível nas diversas embalagens (máximo 3,8 gr/embalagem de solução oral e 32 gr/embalagem de comprimidos). Esta última medida, também adotada em vários países, nomeadamente no Reino Unido, provou estar associada a uma redução dos casos de intoxicação por paracetamol e também da mortalidade.⁽³¹⁾

Verificou-se, no entanto, uma tendência crescente nos últimos anos, provavelmente relacionada com o alargamento da idade de atendimento pediátrica até aos 18 anos verificada no nosso hospital em 2011.

No nosso estudo não se verificaram casos de ingestão acidental por erro terapêutico muitas vezes referidos em estudos pediátricos, no entanto salienta-se que foram excluídos os casos de doses repetidas supraterapêuticas.⁽¹⁾ O tipo de ingestão mais frequente foi o intencional, podendo refletir impulsividade ou traduzindo tentativas de suicídio – intoxicação medicamentosa voluntária em adolescentes, tal como descrito em outros países.^(9,29) A maioria dos adolescentes desconhece a gravidade potencial da

ingestão de paracetamol e o risco de falência hepática aguda; o que pode justificar o maior número de casos de hepatotoxicidade neste grupo etário quando comparado com crianças mais pequenas em que as ingestões são exploratórias e portanto sem intenção de suicídio.⁽³²⁾

A fase inicial (primeiras 24 horas) da intoxicação aguda por paracetamol em crianças e adolescentes é habitualmente assintomática, quando presentes as manifestações são ligeiras e inespecíficas, como náuseas, vômitos e mal estar geral e não permitem predizer hepatotoxicidade posterior.⁽³³⁾ Posteriormente (24-72 horas) os doentes podem referir dor no hipocôndrio direito e verifica-se elevação das enzimas hepáticas, que atingem um pico entre as 48-96 horas pós-ingestão, podendo nesta fase existir evidência de FHA.^(16,30,34) Contrariamente, no nosso estudo, apesar da maioria dos doentes ter sido observada nas primeiras horas após ingestão do paracetamol (mediana 4 horas) verificamos um elevado número de casos sintomáticos na admissão no SU, provavelmente em relação com a ingestão concomitante de outras substâncias e não por toxicidade direta do paracetamol.

As medidas de descontaminação gastrointestinal, se efetuadas até à segunda hora pós-ingestão parecem reduzir a absorção do paracetamol.⁽³⁵⁾ No nosso estudo a medida mais utilizada foi a administração oral de carvão ativado, que parece ser a opção terapêutica mais eficaz, embora em apenas metade dos casos tenha sido efetuado menos de duas horas pós-ingestão. O motivo para o atraso ou a não realização destas medidas está relacionado com a demora na chegada ao SU. O xarope de ipeca, foi utilizado num caso, embora atualmente não se recomende a sua utilização dado os seus efeitos serem inconsistentes, pode atrasar a realização de outras medidas de descontaminação intestinal e parece ter mais efeitos adversos, nomeadamente risco superior de aspiração do conteúdo gástrico.

O reconhecimento precoce da gravidade das intoxicações por paracetamol é determinante para o prognóstico, dado que numa fase inicial os doentes são habitualmente assintomáticos. O doseamento do paracetamol sérico é uma medida objetiva, que permite estratificar o risco para lesão hepática e decidir o início da terapêutica com NAC. Deve ser pelo menos 4 horas após a ingestão do tóxico, dado que antes a absorção não está completa e não é fidedigna do risco quando analisada no nomograma. No nosso estudo todos as crianças realizaram doseamento de paracetamol entre as 4 e 24 horas após ingestão do tóxico. Verificámos também que, em muitos casos, o principal motivo de transferência para o nosso hospital foi a indisponibilidade para a realização deste exame complementar no hospital da área de residência, o que diminuiria o rigor na decisão da estratégia terapêutica.

A realização de outros exames complementares na admissão, não é recomendada por rotina em doentes assintomáticos dado que não são esperadas alterações numa fase precoce da intoxicação por paracetamol.⁽¹⁵⁾ No nosso estudo um elevado número de doentes realizou estes exames na admissão, o que pode ser justificado pelo facto de estarem sintomáticos, no entanto, em apenas dois doentes se verificou elevação ligeira das aminotransferases, o que está de acordo com a evolução clínica habitual.

A terapêutica com NAC foi iniciada em 75% dos casos, sabendo-se que é a medida terapêutica mais eficaz nos casos de intoxicação por paracetamol com risco de hepatotoxicidade.

No contexto de *overdose* de paracetamol as vias de metabolização hepáticas habituais (sulfatação e glucoronoconjugação) ficam saturadas, passando a haver maior utilização da via de oxidação através do complexo enzimático citocromo P450. Esta via transforma o paracetamol num metabolito hepatotóxico (NAPQI) que depois é conjugado com o glutatião, formando moléculas inativas que são eliminadas por via

renal. Quando as reservas de glutatião se esgotam, o NAPQI liga-se a macromoléculas hepatocelulares, provocando necrose dos hepatócitos.

A NAC, quando administrada de forma precoce, aumenta as reservas hepáticas de glutatião e ao mesmo tempo combina-se diretamente com o NAPQI, diminuindo desta forma o seu efeito tóxico.^(16, 34)

Apesar de não haver estudos randomizados controlados que comparem a NAC com a terapêutica de suporte, a evidência em estudos multicêntricos demonstrou que a sua administração nas primeiras 8 a 10 horas após ingestão de paracetamol está associada a uma redução significativa da hepatotoxicidade (58 para 1,6%) e mortalidade (5 para 0,7%).⁽³⁵⁻³⁶⁾

Um dos critérios para o início da NAC é um nível de paracetamol sérico superior ou igual à linha de tratamento do nomograma (100 mg/L), dado que abaixo dessa linha o risco de hepatotoxicidade é inferior a 0,02%.^(15;37-38) Na literatura não há registo de nenhum caso de hepatotoxicidade moderada a grave ou falência hepática aguda em doentes com estas características.⁽³⁹⁾

No nosso estudo, a administração de NAC foi suspensa em apenas um caso após conhecimento do nível sérico do paracetamol abaixo da linha de tratamento do nomograma (100 mg/L). Salientamos deste modo uma utilização excessiva da NAC em 5 casos (Grupo A) tendo em conta as recomendações atuais, podendo especular-se como causas a incerteza relativamente à hora exata de ingestão do paracetamol, a evocação da possibilidade de erros na análise laboratorial em amostras colhidas noutros hospitais e por outro lado o receio por parte dos clínicos perante uma situação potencialmente fatal se não tratada precocemente.

Devido a estas dúvidas que são muitas vezes colocadas na avaliação inicial de casos de intoxicação aguda por paracetamol, verifica-se um tratamento excessivo com NAC,

com maior risco de efeitos secundários e maiores gastos com saúde. Estão a ser investigados outros biomarcadores capazes de estratificar o risco de hepatotoxicidade, e portanto ajudar na abordagem inicial, no entanto ainda não estão disponíveis para a prática clínica⁽⁴⁰⁾

A NAC foi administrada por via endovenosa em todos os casos. Apesar da ausência de estudos randomizados controlados, esta via de administração é eficaz e parece estar associada a menor número de efeitos adversos relativamente à administração oral durante 72 horas.⁽³⁵⁾ O odor e sabor desagradáveis da formulação oral da NAC são causa de vômitos e muitas das vezes os factores responsáveis pela interrupção antecipada da terapêutica.

A administração de NAC endovenosa esteve associada a reações anafilactóides, isto é, reações anafiláticas não IgE mediadas (angioedema e urticária) em 13% dos casos, uma percentagem semelhante ao descrito na literatura.^(24,41) Estes efeitos adversos motivaram a suspensão transitória da perfusão, mas em todos os casos foi possível completar o tratamento. Estas reações estão mais descritas em doentes com antecedentes de asma, e alguns autores referem uma associação mais frequente em doentes com níveis de paracetamol sérico mais baixos, nomeadamente abaixo da linha de tratamento do nomograma (100 mg/L).⁽²⁴⁾ No nosso estudo apenas um dos dois casos de reações anafilactóides apresentava doseamento abaixo da linha de tratamento (100 mg/L).

Durante o período de estudo registámos apenas um caso de FHA (5%). Ao contrário do descrito nos EUA e Reino Unido, mas tal como já tinha sido objetivado num estudo pediátrico de FHA a nível nacional, a intoxicação por paracetamol foi uma causa muito rara de FHA.⁽¹²⁻¹⁴⁾

O número escasso de casos de FHA em crianças quando comparados com adultos poderá ser atribuído a uma menor suscetibilidade da idade pediátrica para lesão hepática, nomeadamente por apresentarem maior capacidade de sulfatação do paracetamol em metabolitos não tóxicos, imaturidade do citocromo P450 que diminui a formação de metabolitos tóxicos e pelo *turnover* aumentado do glutatião, que atua como antídoto natural.^(30,42)

Outros dados que podem ter contribuído para o reduzido número de casos de FHA são a ausência de fatores de risco para hepatotoxicidade nos doentes incluídos no estudo, a procura rápida dos cuidados de saúde levando a que o início da terapêutica seja precoce (apenas 5 casos com mais de 10 horas pós ingestão, e todos nas primeiras 24 horas) e também o facto de todos os casos com doseamento de paracetamol acima da linha de tratamento do nomograma (100 mg/L) terem recebido NAC, um antídoto comprovadamente eficaz.

Os fatores associados a maior doseamento de paracetamol sérico, e conseqüentemente risco acrescido de hepatotoxicidade, foram a dose de paracetamol ingerida, o tempo decorrido desde a ingestão e a intencionalidade da ingestão.

As medidas de descontaminação gastrointestinal (carvão ativado e lavagem gástrica) foram mais frequentes no grupo de doentes com doseamento mais baixo (Grupo A), o que pode confirmar a sua eficácia na redução da absorção do paracetamol; no entanto a ausência destas medidas no grupo B é justificada pelo tempo de ingestão prolongado aquando da admissão na urgência, não permitindo, portanto, concluir relação causa-efeito com o nível de paracetamol sérico mais elevado.

Podemos concluir com este estudo que as intoxicações por paracetamol em idade pediátrica no nosso hospital tiveram uma tendência crescente nos últimos anos, o que

se deve certamente ao alargamento da idade de atendimento pediátrica. Verificamos um excesso na utilização de NAC relativamente ao justificado pelos níveis séricos do paracetamol, com gastos elevados em saúde, no entanto não se verificou aumento significativo dos efeitos adversos. Registou-se apenas um caso de FHA, em que o início da terapêutica com NAC foi tardio.

Agradecimentos:

Aos meus amigos, ao meu pai e à minha mãe, pela inexorável paciência, apoio, compreensão e estímulo ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- (1) Alander S.W., Dowd M.D., Bratton S.L., Kearns G.L. Pediatric Acetaminophen Overdose Risk Factors Associated With hepatocellular Injury. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000; 154(4):346-350.
- (2) Thomson J.S., Prescott LF. Liver damage and impaired glucose tolerance after paracetamol dosage. *Br Med J* 1966; 2:506-7
- (3) Davidson DGD, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J* 1966; 2:497-9
- (4) Spooner J.B., Harvey J-G., The history of usage of paracetamol. *J int Med Res* 1976; 4:1-6
- (5) Newson R.B., Shaheen S.O., Chinn S., Burney P.G.. Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis. *Eur Resp J* 2000; 16:817-23.
- (6) Hawton K., Ware C., Mistry H., Hewitt J., Kingsbury S., Roberts D. et al. Paracetamol self-poisoning: characteristics, prevention and harm reduction. *Br J Psych* 1996; 168:43-8.
- (7) CIAV – Centro de Informação Antivenenos: Estatística 2011. Fevereiro 2012. Editor: Instituto Nacional de Emergência Médica.
- (8) Schillie S.F., Shehab N., Thomas K.E., Budniz D.S. Medication overdoses leading to emergency department visits among children. *Am J Prev Med* 2009, 37(3):181-87
- (9) Gauvin F., Bailey B., Bratton S. Hospitalizations for Pediatric Intoxication in Washington State, 1987-1997. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001; 155(10): 1105-1110.
- (10) S. Mintegi et al. Emergency visits for childhood poisoning: a 2 year prospective multicenter survey in Spain. *Pediatr emerg Care* 2006 22(5): 334-8.
- (11) Marques A. Perfil das intoxicações em crianças e num serviço de urgência hospitalar. Faculdade de Ciências da Saúde -DCM-Dissertação de Mestrado. Junho 2012. Editor: UBI. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.6/1086>

- (12) Squires R.H., Shneider B.L., Bucuvalas J., Alonso E., Shokol R.J., Narkewics M.R., et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006; 148:652-8.
- (13) Lee W.M., Larson A.M., Stravitz R.T. AASLD Position Paper: The management of Acute Liver Failure. Update 2011: Acessível em: <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf>
- (14) Jerónimo M., Moinho R., Pinto C., Carvalho R., Gonçalves I., Furtado E, et al. A importância da referenciação precoce na falência hepática aguda pediátrica. *Acta Med Port* 2015;28(5):559-566
- (15) Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med*. 1988;319(24):1557.
- (16) Hodgman M.J., Garrard A.R. A review of Acetaminophen Poisoning. *Crit Care Clin* 28 (2012) 499-516
- (17) Whyte I.M., Francis B., Dawson A.H. Safety and efficacy of intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen overdose: analysis of the Hunter Area Toxicology Service (HATS) database. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:2359-68
- (18) Lynch R.M., Robertson R. Anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcystein: a prospective case controlled study. *Accid Emerg Nurs* 2004; 12; 10-5
- (19) Waring W.S., Pettie J.M. Dow M.A., Bateman D.N. Paracetamol appears to protect against N-acetylcysteine-induced anaphylactoid reactions, *Clin Toxicol* 2006; 44: 441-2
- (20) Pakravan N., Waring WS, Bateman D.N. Risk factors and mechanisms of anaphylactoid reactions to acetylcysteine in acetaminophen overdose, *Clin Toxicol* 2008; 46: 697-702.
- (21) Drug safety update – Paracetamol overdose: new guidance on treatment with intravenous acetylcysteine. MHRA, UK. September 2012, vol 6, issue 2: A1. Disponível em: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk>
- (22) Routledge P.A., Vale J.A., Bateman D.N., Johnston G.D., Jones A., Judd A. et al. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. No need to change current guidelines to accident departments. *BMJ* 1998; 317:1609-10

- (23) BNF. British National Formulary, 64th ed. London: BMJ Group and RPS Publishing, 2012.
- (24) Bateman D. N., Carroll R., Pettie J, Yamamoto T., Elamin M. E. M. O., Peart L et al. Effect of the UK's revised paracetamol poisoning management guidelines on admissions, adverse reactions and costs of treatment. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78:3; 610-618
- (25) Prescott L.F., Paracetamol overdose. Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs* 1983; 25(3):290-314
- (26) Dahwan A. Acute Liver Failure in Children and Adolescents. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:278-83.
- (27) Squires R.H. Acute liver failure in children. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 153-66.
- (28) Devictor D., Tressieres P., Durand P., Chevret L, Debray D. Acute Liver failure in neonates, infants and children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;5(6):717-29
- (29) James L.P., Wells E., Beard R.H., Farrar H.C. Predictors of outcome after acetaminophen poisoning in children and adolescents. *J Pediatr* 2002; 140:522-6
- (30) Macedo A., Santos M., Vale M.A., Andrade I., Barata I., Andrade N. Intoxicações em Pediatria. Casuística de Dois Anos do Hospital de Dona Estefânia. *Acta Pediatr. Port.* 1997; N. 1; Vol. 28: 45-50
- (31) Hawton K., Bergen H., Simkin S., Dodd S., Pocock P., Bernal W., et al. Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses. *BMJ* 2013;346:f403
- (32) Myers WC, Otto TA, Harris E, Diaco D, Moreno A. Acetaminophen overdose as a suicidal gesture: a survey of adolescents' knowledge of its potential for toxicity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992;31(4):686.
- (33) Smilkstein MJ. Acetaminophen. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al. (Eds), Appleton & Lange, Stanford 1998. p.541

- (34) Mintegi S., Grupo de trabajo de intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Manual de intoxicaciones en Pediatría. Capítulo 12. 3ª edición.
- (35) Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2.
- (36) Prescott LF. Treatment of severe acetaminophen poisoning with intravenous acetylcysteine. Arch Intern Med. 1981;141(3 Spec No):386.
- (37) Sivilotti ML, Yarema MC, Juurlink DN, Good AM, Johnson DW. A risk quantification instrument for acute acetaminophen overdose patients treated with N-acetylcysteine. Ann Emerg Med. 2005;46(3):263-71.
- (38) Ali F.M., Boyer E.W., Bird S.B. Estimated risk of hepatotoxicity after an acute acetaminophen overdose on alcoholics. Alcohol 42 (2008) 213e218.
- (39) Dear J.W., Antoine D.J. Stratification of paracetamol overdose patients using new toxicity biomarkers: current candidates and future challenges. Expert Rev Clin Pharmacol. 2014;7(2):181-9.
- (40) Bridger, S; Henderson, K; Glucksman, E; Ellis, A J; et al. Lesson of the week: Deaths from low dose paracetamol poisoning. British Medical Journal, International edition 316.7146 (1998): 1724-5.
- (41) Dawson AH, Henry DA, McEwen J. Adverse reactions to N-acetylcysteine during treatment for paracetamol poisoning. Med J Aust. 1989;150(6):329.
- (42) Kearns L.G., Acetaminophen poisoning in children: Treat early and long enough. J pediatr 2002; 140:495-8.