



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM - FFOE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

NICOLE COELHO LOPES

**FATORES ASSOCIADOS À INTOXICAÇÃO POR PARACETAMOL:
COORTE RETROSPECTIVA DE PACIENTES ATENDIDOS EM UM
CENTRO DE REFERÊNCIA TOXICOLÓGICO DO NORDESTE**

**FORTALEZA
2022**

NICOLE COELHO LOPES

FATORES ASSOCIADOS À INTOXICAÇÃO POR PARACETAMOL: COORTE
RETROSPECTIVA DE PACIENTES ATENDIDOS EM UM CENTRO DE
REFERÊNCIA TOXICOLÓGICO DO NORDESTE

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade
de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da
Universidade Federal do Ceará, como requisito
parcial à obtenção do grau de Bacharelado em
Farmácia.

Orientador: Profa. Dra. Alice Maria Costa
Martins.

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Federal do Ceará

Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

L854f Lopes, Nicole Coelho.

Fatores associados à intoxicação por paracetamol: coorte retrospectiva de pacientes atendidos em um centro de referência toxicológico do nordeste / Nicole Coelho Lopes. – 2022.

73 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2022.

Orientação: Prof. Dr. Alice Maria Costa Martins.

1. Paracetamol. 2. Intoxicação. 3. Perfil Epidemiológico. I. Título.

CDD 615

NICOLE COELHO LOPES

FATORES ASSOCIADOS À INTOXICAÇÃO POR PARACETAMOL: COORTE
RETROSPECTIVA DE PACIENTES ATENDIDOS EM UM CENTRO DE
REFERÊNCIA TOXICOLÓGICO DO NORDESTE

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade
de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da
Universidade Federal do Ceará, como requisito
parcial à obtenção do grau de Bacharelado em
Farmácia.

Aprovada em 08/07/2022.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Alice Maria Costa Martins (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Janete Eliza Soares de Lima
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Gdayllon Cavalcante Meneses
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

À minha mãe, Marli.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por todas as oportunidades, apoio e bênçãos que tive durante a vida.

À minha mãe, Marli, por ser a maior incentivadora, investidora e apoiadora dos meus estudos.

Além de ter sido a pessoa que mais tornou esse caminho leve e agradável.

À minha família, em especial meu pai Rai, meu irmão Renan, minha tia Célia e minha prima e farmacêutica preferida Aline, por terem contribuído com meus estudos.

Aos meus amigos que tornaram a graduação mais leve, divertida e cheia de evolução. Em especial, ao Lucas Oliveira (meu primeiro amigo da universidade), à Thaís Moreira, ao Danilo Maciel, à Ellen Oliveira, à Lana Andrade, à Ana Letícia de Freitas, à Ellen Gomes, ao Walter Brilhante, ao Leones Fernandes e à Gabriella Cartaxo.

À Universidade Federal do Ceará, visto que é uma honra ter sido aluna de uma instituição pública que oferece ensino de qualidade e é referência em muitos aspectos.

À professora Dra. Alice Maria Costa Martins, por ter sido a minha orientadora neste trabalho, por ter me recebido em seu grupo de pesquisa e por sempre ter sido muito solícita durante o período em que trabalhamos juntas.

Ao professor Dr. Gdayllon Cavalcante Meneses pela confiança, paciência e por todos os conhecimentos repassados enquanto estive no time do Elisa.

Ao professora Dra. Janete Eliza por ter aceitado participar da banca, pelos conhecimentos compartilhados na disciplina de toxicologia e por ser sempre muito gentil.

Ao professor Said Fonseca por ter sido um excelente professor e por ter me ajudado em situações referentes a farmácia ou não, sendo sempre muito receptivo, solícito e com muito bom humor.

Ao Laboratório de Biotransformação Farmacêutica e Bioquímica Clínica por toda ajuda e transmissão de conhecimento que recebi ao longo dos últimos anos.

À Dra. Polianna Lemos e Dra. Sandra Brasileiro por me receberem no Centro de Informação e Assistência Toxicológica para que eu pudesse recolher os dados desta pesquisa e sanar dúvidas.

À Ipharma Consultoria Farmacêutica Júnior por ter me apresentado ao mundo do empreendedorismo e por ter me dado a oportunidade de viver minhas primeiras experiências no mercado de trabalho.

Ao Programa de Educação Tutorial do curso de Farmácia da UFC (PET/UFC-Farmácia) por todas as aventuras, ensinamentos e vivências múltiplas que tive nesse projeto incrível.

Ao time do Stewardship do Hospital Universitário Walter Cantídio por me proporcionar a oportunidade de viver um pouco da rotina de um hospital e por poder ver de perto o correto gerenciamento de antimicrobianos.

Ao PIBIC e ao CNPQ pela oportunidade de bolsa em iniciação científica.

RESUMO

O paracetamol, também denominado de acetaminofeno ou N-acetil-p-aminofenol é o analgésico e o antipirético mais utilizado no mundo, visto que é considerado um fármaco seguro e eficaz quando utilizado em doses terapêuticas. Apesar disso, estudos demonstram que o paracetamol é um agente comumente utilizado em tentativas de suicídio, sendo um dos principais responsáveis pela insuficiência hepática aguda e pela necessidade de transplante de fígado, além de poder causar lesão renal nos intoxicados. Assim, o presente estudo visa fazer um estudo de coorte retrospectivo para avaliar os fatores associados à intoxicação por acetaminofeno em pacientes, com idade > 18 anos e < 60 anos atendidos em um centro de referência de atendimento toxicológico no Nordeste entre janeiro de 2015 e dezembro de 2021. Para isso, os dados dos prontuários do Sistema Brasileiro de Dados de Intoxicações dos Centros de Informação e Assistência Toxicológica do Brasil (DATATOX) e os exames laboratoriais dos pacientes foram armazenados em uma planilha eletrônica com o auxílio do *Excel®*. Os dados obtidos foram analisados neste programa e no software *Statistical Package for Social Science* (SPSS) para Macintosh versão 23 (Armonk, NY: IBM Corp.), admitindo-se o valor de $p < 0,05$ como critério de significância. Além disso, essas mesmas metodologias foram utilizadas na análise de 3 grupos construídos a partir dos tercis das overdoses de paracetamol: G1 ≤ 8.308 mg; G2: > 8.308 mg e ≤ 19.080 mg; > 19.080 mg. A análise de 43 pacientes demonstrou que a população era composta em sua maioria por indivíduos do gênero feminino e por jovens com média de idade de 27 anos. A maior parte da amostra se caracterizou por ingerir paracetamol com outras substâncias, por consumirem o fármaco com intenção suicida e por terem manifestado mais sintomas gastrointestinais. A administração do antídoto N-acetilcisteína ocorreu mais em pacientes que ingeriram altas doses ($>19,080$ mg) de paracetamol e este também foi o grupo que mais teve seus parâmetros hepáticos alterados no contexto mais crítico dos pacientes internados. Assim, a partir dos dados encontrados, consegue-se identificar o perfil de pacientes e as alterações laboratoriais que podem ser sinais de alerta para auxiliar a equipe de saúde no manejo clínico que vise beneficiar o bom prognóstico do intoxicado de forma mais precoce, visto que marcadores de lesão hepática podem ser evidenciados de forma tardia.

Palavras-chave: paracetamol; intoxicação; perfil epidemiológico.

ABSTRACT

Paracetamol, also called acetaminophen or N-acetyl-p-aminophenol, is the most used analgesic and antipyretic in the world, as it is considered a safe and effective drug when used in therapeutic doses. Despite this, studies have shown that paracetamol is an agent commonly used in suicide attempts, being one of the main causes of acute liver failure and the need for liver transplantation, in addition to being able to cause kidney damage in intoxicated individuals. Thus, the present study aims to carry out a retrospective cohort study to evaluate the factors associated with acetaminophen intoxication in patients, aged > 18 years and < 60 years, treated at a reference center for toxicology care in the Northeast between January 2015 and December 2021. For this, the data from the medical records of the Brazilian System of Poisoning Data from the Centers for Toxicological Information and Assistance in Brazil (DATATOX) and the laboratory tests of the patients were stored in an electronic spreadsheet with the help of Excel®. The data obtained were analyzed in this program and in the Statistical Package for Social Science (SPSS) software for Macintosh version 23 (Armonk, NY: IBM Corp.), assuming $p < 0.05$ as a significance criterion. In addition, these same methodologies were used in the analysis of 3 groups constructed from the tertiles of paracetamol overdoses: G1 $\leq 8,308$ mg; G2: $> 8,308$ mg and $\leq 19,080$ mg; $> 19,080$ mg. The analysis of 43 patients showed that the population consisted mostly of females and young people with a mean age of 27 years. Most of the sample was characterized by ingesting paracetamol with other substances, by consuming the drug with suicidal intent and by having more gastrointestinal symptoms. The administration of the antidote N-acetylcysteine occurred more in patients who ingested high doses ($>19,080$ mg) of paracetamol and this was also the group that most had their liver parameters altered in the most critical context of hospitalized patients. Thus, from the data found, it is possible to identify the profile of patients and laboratory alterations that can be warning signs to help the health team in the clinical management that aims to benefit the good prognosis of the intoxicated in an earlier way, since liver damage markers may be lately evidenced.

Palavras-chave: paracetamol; intoxication; epidemiological profile.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição da ocorrência dos casos de intoxicações entre os anos do estudo	46
Tabela 2 - Características sociodemográficas dos pacientes intoxicados por paracetamol.....	47
Tabela 3 - Perfil do consumo de medicamentos ingeridos pelos pacientes.....	48
Tabela 4 - Perfil dos medicamentos mais envolvidos na intoxicação por paracetamol	49
Tabela 5 - Características das intoxicações	50
Tabela 6 - Sintomas apresentados pelos pacientes na admissão	51
Tabela 7 - Medidas de suporte e tratamentos realizados nos pacientes na admissão e durante a internação.....	52
Tabela 8 - Características dos pacientes após a admissão e seus desfechos clínicos	53
Tabela 9 - Características sociodemográficas e perfil da intoxicação relacionados com os diferentes níveis de ingestão de dose do paracetamol	55
Tabela 10 - Perfil dos sintomas apresentados na admissão relacionados com os diferentes níveis de ingestão de dose do paracetamol	57
Tabela 11 - Tratamentos e suportes recebidos pelo paciente durante o atendimento relacionados com os diferentes níveis de ingestão de dose do paracetamol.....	58
Tabela 12 - Características da internação e dos desfechos relacionados com os diferentes níveis de ingestão de dose do paracetamol	59
Tabela 13 - Dados laboratoriais da admissão relacionados com os diferentes níveis de ingestão de dose do paracetamol.....	60
Tabela 14 - Dados laboratoriais do cenário mais crítico apresentado na internação relacionados com os diferentes níveis de ingestão de dose do paracetamol.....	61
Tabela 15 - Correlação entre a dosagem de paracetamol com os dados laboratoriais da admissão	62
Tabela 16 - Correlação entre a dosagem de paracetamol com os exames laboratoriais mais desfavoráveis da internação	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido araquidônico
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
AM404	N-araquidonoilfenolamina
ATP	Adenosina Tifosfato
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CB1	Receptor canabinóide
CE	Ceará
CEATOX	Centro de Assistência Toxicológica
CIATs/CIATox	Centros de Informação e Assistência Toxicológica
CID	Classificação Internacional de Doença
COVID-19	Coravírus 2019
COX	Enzima ciclo-oxigenase
CTI	Centro de Tratamento e Terapia Intensiva
CYP 450	Citocromo P 450
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DATATOX	Centros de Informação e Assistência Toxicológica do Brasil
DRC	Doença Renal Crônica
EUA	Estados Unidos da América
EV	Endovenosa
FAAH	Amida Hidrolase de Ácidos Graxos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GCL	Glutamato-cisteína-ligase
GSH	Glutationa
IHA	Insuficiência Renal Aguda
IJF	Instituto Doutor José Frota
LRA	Lesão Renal Aguda
MIP	Medicamento Isento de Prescrição
M404	N-araquidonoilfenolamina
NAC	N-acetilcisteína
NACA	N-acetilcisteína amifa
NACET	N-acetil-cisteína-etyl-éster

NAPQI	N-acetil-p-benzoquinoneimina
NMDA	Receptores N-metil-D-aspartato
NO	Óxido nítrico
PA	Pressão arterial
PGD ₂	Prostaglandina D ₂
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
PGF _{2α}	Prostaglandina F _{2α}
PGG2	Prostaglandina G2
PGH2	Prostaglandina H2
PGHS	Prostaglandina-endoperóxido sintetase H
PGI2	Prostaciclina I2
QI	Quociente de Inteligência
Renaciat	Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica
RIPK	<i>Receptor Interacting Protein Kinase</i>
RNI	Razão Normalizada Internacional
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SINITOX	Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TAP	Tempo de protrombina
TDAH	Transtorno de déficit de atenção com hiperatividade
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TGI	Trato gastrointestinal
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
TRPV1	Receptor vanilóide subtípico
TXA1	Tromboxano A2
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 Justificativa.....	16
1.2 Objetivo geral.....	16
1.3 Objetivos específicos	17
2. REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1 Histórico	17
2.2 Epidemiologia	19
2.3 Enzima ciclo-oxigenase	20
2.4 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).....	22
2.5 Paracetamol	23
2.5.1 Farmacocinética.....	23
2.5.2 Mecanismo de ação e usos clínicos.....	25
2.5.3 Efeitos adversos e fatores de risco.....	27
2.5.3.1 Reações alérgicas	27
2.5.3.2 Sistema cardiovascular e efeitos hematológicos	27
2.5.3.4 Sistema hepático	29
2.5.3.5 Sistema renal.....	30
2.5.3.6 Gestantes e crianças	31
2.5.3.7 Idosos.....	32
2.5.3.8 Interações medicamentosas.....	33
2.5.4 Intoxicação	34
2.5.4.1 Mecanismo da intoxicação e hepatotoxicidade	34
2.5.4.2 Nefrotoxicidade	36
2.5.4.3 Sinais, Sintomas e Exames Clínicos e Laboratoriais	37
2.5.4.4 Tratamento.....	39
2.5.4.4.1 Novas alternativas terapêuticas.....	40
2.5.4.5 Intoxicação por paracetamol e a pandemia da COVID-19	40
2.6 Sistemas de Vigilância da Toxicologia e os Centros de Informação e Assistência Toxicológica	41
3. METODOLOGIA	43
3.1 Tipo de estudo.....	43
3.2 Local da pesquisa	43

3.3 População do estudo.....	43
3.4 Coleta de dados	44
3.5 Variáveis do estudo.....	44
3.6 Análise de dados.....	44
3.7 Aspectos ético-legais.....	45
4. RESULTADOS.....	46
4.1 Perfil sociodemográfico dos pacientes intoxicados por paracetamol.....	46
4.2 Medicamentos ingeridos pelos pacientes.....	48
4.3 Características das intoxicações na população estudada e registros das internações aos desfechos clínicos	49
4.4 Parâmetros analisados no estudo e suas relações com os diferentes níveis de ingestão de doses do paracetamol	54
5. DISCUSSÃO	64
6. CONCLUSÃO	68
REFERÊNCIAS.....	69

1. INTRODUÇÃO

O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno ou N-acetil-p-aminofenol, é um fármaco analgésico e antipirético pertencente à classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), apesar de ter uma fraca atividade anti-inflamatória (AKAKPO; RAMACHANDRAN; JAESCHKE, 2020; BERTOLINI *et al.*, 2006). É uma substância que ainda não possui um mecanismo de ação totalmente esclarecido, mas evidências sugerem que ele pode agir como um inibidor seletivo da enzima ciclo-oxigenase, um modulador do sistema endocanabinoide, um ativador indireto da via descendente inibitória serotoninérgica e um inibidor da via L-arginina-óxido nítrico (JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014; MOREIRA, 2016).

O acetaminofeno é um dos analgésicos mais utilizados no mundo, sendo um dos fármacos mais encontrados em domicílios e isso ocorre devido a fatores como: ser um medicamento isento de prescrição (MIP), ter uma boa eficácia terapêutica, possuir baixas possibilidades de interações medicamentosas e ser considerado um fármaco seguro quando ingerido em doses máximas de até 4 g por dia em adultos e até 50-75 mg/kg por dia em crianças (BRAYNER; DA SILVA; DE ALMEIDA, 2018; MOREIRA, 2016). No mercado farmacêutico, este medicamento é encontrado em formas farmacêuticas sólidas e líquidas, sozinho ou em associação com outros medicamentos, como o cloridrato de tramadol e a codeína (BRAYNER; DA SILVA; DE ALMEIDA, 2018; MOREIRA, 2016).

Apesar de seus benefícios, os casos de overdose por paracetamol são responsáveis por mais de 78.000 atendimentos em departamentos de emergência e por cerca de 33.000 hospitalizações nos Estados Unidos (AKAKPO; RAMACHANDRAN; JAESCHKE, 2020). Como principal consequência dos casos de intoxicação por acetaminofeno, tem-se a hepatotoxicidade devido à alta produção do metabólito N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI) pelas enzimas do citocromo P450 e consequente redução dos estoques de glutationa, que é uma substância necessária para a neutralização desse metabólito altamente reativo e hepatotóxico, resultando em um cenário que explica a razão do paracetamol ser um dos principais agentes causadores da insuficiência hepática aguda (IHA) e um dos fatores que mais contribuem com o aumento do número de indivíduos que necessitam do transplante de fígado (AKAKPO; RAMACHANDRAN; JAESCHKE, 2020; MOREIRA, 2016; TITTARELLI *et al.*, 2017).

Os danos causados pela alta ingestão de acetaminofeno também podem alcançar outros órgãos como os rins, que podem ser afetados diretamente, pelos metabólitos do paracetamol,

ou indiretamente, como consequência dos danos hepáticos, atingindo 1-2% dos pacientes intoxicados (MOREIRA, 2016; TITTARELLI *et al.*, 2017). Atualmente, tem-se a N-acetilcisteína como substância de escolha para o tratamento da overdose por acetaminofeno, porém a sua eficácia decai após 8 horas da ingestão do medicamento, prejudicando o tratamento do paciente atendido tarde (AKAKPO; RAMACHANDRAN; JAESCHKE, 2020).

Além das complicações já descritas, considera-se o uso indiscriminado do paracetamol como um problema de saúde pública por estar entre as 25 substâncias que mais desencadeiam mortes por overdose, bem como por ser um fármaco comumente utilizado em casos de intoxicação intencional ou accidental pela população (FREITAS *et al.*, 2017; LAGEMANN; OKUYAMA; SILVA, 2021; RANG *et al.*, 2016; TITTARELLI *et al.*, 2017).

Por fim, vale ressaltar que os Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATs) são instituições essenciais para a redução dos índices de morbimortalidade das intoxicações, assim como para entender o cenário desses eventos no Brasil por possuírem um papel muito importante no atendimento desses casos, no armazenando de dados e na disseminação de informações seguras tanto para os pacientes como para outros profissionais de saúde (BRASIL, 2005; BRASIL, 2015).

1.1 Justificativa

Diante do cenário apresentado, este estudo visa entender quais são os fatores associados à intoxicação por paracetamol e qual o perfil sociodemográfico dos pacientes atendidos presencialmente em um centro de referência toxicológico no nordeste, entre os anos de 2015 a 2021, para que se possa avaliar quais os cenários que mais colaboram com um mau prognóstico do paciente com o intuito de contribuir com dados que descrevam o perfil dos indivíduos que mais necessitam da atenção da equipe de saúde que atendem os casos de intoxicação por acetaminofeno.

1.2 Objetivo geral

Avaliar quais os fatores associados à intoxicação por paracetamol e o perfil sociodemográfico dos pacientes atendidos em um centro de referência de atendimento toxicológico no Nordeste entre janeiro de 2015 a dezembro de 2021.

1.3 Objetivos específicos

- Identificar fatores sociodemográficos dos pacientes intoxicados por paracetamol;
- Investigar as características das intoxicações por paracetamol;
- Analisar sinais, sintomas, características clínicas, parâmetros laboratoriais, perfis de hospitalização da população alvo e desfechos;
- Associa fatores da intoxicação por paracetamol ao grau de intoxicação pelos níveis de paracetamol ingerido.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Histórico

Em 1884, Arnold Cahn e Paul Hepp pediram ajuda ao seu professor, Adolf Kussmaul da Universidade de Strasbourg, no tratamento de um paciente doente que possuía febre, infestação de vermes e outras manifestações, sendo os alunos orientados a utilizarem o naftaleno para atuar como um antisséptico intestinal (BRUNE; RENNER; TIEGS, 2014; JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014). Entretanto, apesar de não haver muitas evoluções benéficas na situação do paciente, a febre diminuiu e isso levou a questionamentos, visto que a atividade antipirética, até então, não tinha sido descrita para este medicamento (BRUNE; RENNER; TIEGS, 2014; JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014).

Após investigações, Cahn e Hepp descobriram que a farmácia local havia dispensado a acetanilida no lugar do naftaleno e isso levou, posteriormente, a realização de testes com esta molécula em cães e em coelhos que resultou na observação de um efeito antipirético de curta duração (BRUNE; RENNER; TIEGS, 2014; JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014). O teste logo foi feito em seres humanos e os resultados também se demonstraram eficazes, apesar de ter sido notado o desenvolvimento de uma cor azulada nos pacientes, mas isso não foi tido como algo relevante (BRUNE; RENNER; TIEGS, 2014; JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014).

A partir de então, o uso da acetanilida foi amplamente difundido, até identificarem que a alteração da cor da pele para azul era resultado da metemoglobinemia e isso levou à suspensão

de seu uso, visto que a substância dificulta o transporte do oxigênio pela hemoglobina, justificando a busca por novos medicamentos que resultou na síntese da fenacetina (acetofenetidina) e, posteriormente, do paracetamol (acetaminofeno ou N-acetil-p-aminofenol) por Harmon Morse (BERTOLINI *et al.*, 2006; BRUNE; RENNER; TIEGS, 2014; JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014; MCCRAE *et al.*, 2018).

No ano de 1887, a fenacetina e o paracetamol foram pela primeira vez usados na prática clínica por Joseph von Mering, mas logo o uso do paracetamol deixou de ocorrer em substituição deste pela fenacetina, que aparentemente era uma alternativa superior e não desencadeava a metemoglobinemia, assim como a acetanilida, algo que se acredita que ocorreu devido a presença de impureza nos testes feitos com o paracetamol (BRUNE; RENNER; TIEGS, 2014; JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014; MCCRAE *et al.*, 2018).

A partir de então, o uso da fenacetina e de outros analgésicos se tornou tão intenso que, na Suíça, podia-se obter o medicamento diretamente com garçons de cafeteria que atendiam mulheres que sentiam dor de cabeça após horas de trabalho (BRUNE; RENNER; TIEGS, 2014). O resultado desse consumo levou ao aparecimento de inúmeros casos de nefrite intersticial, hipertensão e morte nessa população (BRUNE; RENNER; TIEGS, 2014).

Em 1948, Bernard Brodie e Julius Axelrod tiveram um importante papel ao demonstrar que a ação analgésica da acetanilida e da fenacetina era devido a um metabólito em comum, o paracetamol. Além disso, descobriram que a metemoglobinemia era produzida por um outro metabólito chamado de fenilhidroxilamina (JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014). Assim, nos anos de 1950, esses novos achados permitiram o retorno do uso e comercialização do paracetamol nos Estados Unidos da América (EUA) para substituir a fenacetina diante do aparecimento de inúmeras intoxicações devido ao uso excessivo e crônico do fármaco e ao uso deste fármaco em conjunto com outros analgésicos de forma indiscriminada (BERTOLINI *et al.*, 2006).

Na década de 60, o uso do paracetamol também ocorreu no Brasil e em 1970 a Food and Drug Administration (FDA) determinou que a dosagem segura do paracetamol para a adultos é de 1g a cada 4-6h, não excedendo 4g por dia de acordo com os resultados obtidos nos exames toxicológicos (LAGEMANN; OKUYAMA; SILVA, 2021; HAYWARD *et al.*, 2015). Ainda nesta época, tem-se o momento em que o paracetamol foi amplamente aceito, se tornando muito popular no mundo para o tratamento da dor e da febre e sendo um dos mais prescritos para crianças, tanto que, em 1980, se tornou o analgésico de venda livre mais utilizado no Reino Unido, ultrapassando o número de vendas da aspirina (MCCRAE *et al.*, 2018). O uso do

paracetamol passou a ser tanto sozinho como em conjunto com outros fármacos com o objetivo de atuar em diferentes intensidades da dor (JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014).

Atualmente, o paracetamol é o analgésico e antipirético mais utilizado no mundo, apresentando-se em diferentes dosagens, formas farmacêuticas e composições, e continua sendo, algumas de suas versões, um Medicamento Isento de Prescrição que está na lista dos fármacos mais encontrados nas residências familiares (MCCRAE, *et al.*, 2018; MOREIRA, 2016; BRAYNER; DA SILVA; DE ALMEIDA, 2018).

2.2 Epidemiologia

O Brasil ocupa a 10^a posição no ranking mundial dos países que mais consomem medicamentos e um exemplo disso é que só em 2019, cerca de 5,3 bilhões de unidades foram vendidas no país (SCMED, 2021; SERENO; SILVA; SILVA, 2020). Entre os anos de 2015 a 2017, os dados fornecidos pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) (2015-2017a,b), demonstraram que os medicamentos foram responsáveis por 31,5% (28.778) das intoxicações (91.203) no Brasil, sendo as principais circunstâncias a tentativa de suicídio, o acidente individual e o uso terapêutico. Na região Nordeste, a porcentagem das intoxicações causadas por medicamentos foi de 12,7% (1.939) em comparação a todas (15.296) que ocorreram durante o mesmo intervalo de tempo e que foram devido às mesmas circunstâncias citadas anteriormente (SINITOX, 2015-2017a,b). Ainda no mesmo período, ocorreram 205 intoxicações causadas por fármacos no Ceará, devido ao acidente individual, à tentativa de suicídio e aos erros individuais, segundo as notificações feitas pelos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (SINITOX, 2015-2017a,b).

Os dados epidemiológicos fornecidos pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), ao aplicativo TABNET do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), complementam os dados no SINITOX ao demonstrarem que, nos anos de 2017 a 2021, 54,2% (45.545) dos casos confirmados de intoxicação (83.976) foram devido aos medicamentos (DATASUS, 2017 - 2021). Enquanto isso, na região Nordeste, os fármacos foram responsáveis por 43% (7.798) das 16.720 intoxicações ocorridas nestes 5 anos (DATASUS, 2017 - 2021). No estado do Ceará, essa proporção aumentou, sendo os medicamentos os causadores dos 56,5% (1165) dos casos confirmados de intoxicação notificados por todas as unidades de saúde da região (DATASUS, 2017 - 2021).

Acerca do paracetamol, este é um dos fármacos mais utilizados no mundo por ser efetivo, ser um analgésico considerado seguro se ingerido corretamente, ser classificado como medicamento de escolha para determinadas condições clínicas e ser encontrado de forma isolada ou associada a outras substâncias, bem como por poder ser adquirido sem necessidade de receita a depender da formulação (AKAKPO; RAMACHANDRAN; JAESCHKE, 2020; BRAYNER; DA SILVA; DE ALMEIDA, 2018; CASEY *et al.*, 2020; MCCRAE *et al.*, 2018; TITTARELLI *et al.*, 2017). Entretanto, o acetaminofeno está entre as 25 drogas que mais estão relacionadas com mortes por overdose, sendo um método comumente usado em indivíduos que tentam suicídio, mas também pode ser de caráter não intencional devido ao uso inadequado que resulta em um consumo de dose acima do limite máximo recomendado (LAGEMANN; OKUYAMA; SILVA, 2021; RANG *et al.*, 2016; TITTARELLI *et al.*, 2017).

As overdose por paracetamol estão entre as principais causas da insuficiência hepática aguda e cerca de 1-2% dos intoxicados evoluem para uma lesão renal aguda (BRAYNER; DA SILVA; DE ALMEIDA, 2018; MCCRAE, *et al.*, 2018; TITTARELLI *et al.*, 2017). Só nos Estados Unidos, 78.000 pessoas chegam até a emergência, sendo que desse total 33.000 são hospitalizados e 300 a 500 vão a óbito por IHA (AKAKPO; RAMACHANDRAN; JAESCHKE, 2020; CASEY *et al.*, 2020). Além disso, a intoxicação por acetaminofeno está entre as justificativas clínicas que mais levam os indivíduos a necessitar de transplante de fígado (BRUNE; RENNER; TIEGS, 2014; FREITAS, 2017; TITTARELLI *et al.*, 2017). Assim, devido a essas graves consequências, considera-se as overdose por paracetamol um problema de saúde pública (DE FREITAS; DE SOUZA, 2020).

2.3 Enzima ciclo-oxigenase

A ação da enzima fosfolipase A2 em componentes lipídicos da membrana fosfolipídica gera o ácido araquidônico (AA) que é convertido em eicosanoide por diferentes vias, dentre elas, a via da ciclo-oxigenase (COX) que usa o AA e duas moléculas de oxigênio para gerar a prostaglandina G2 (PGG2), que depois é reduzida em prostaglandina H2 (PGH2) pela peroxidase presente na COX (FUCHS; WANNMACHER, 2014; JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014; KATZUNG; TREVOR, 2017). Após a formação da PGH2, uma ou mais enzimas metabolizam esse endoperóxido para formar os prostanóides, ou seja, as prostaglandinas, as prostaciclinas e os tromboxanos A2, mas a síntese depende de alguns

fatores, como a ocorrência de estímulos específicos e a composição enzimática do tecido (FUCHS; WANNMACHER, 2014).

As prostaglandinas podem ser do tipo D₂ (PGD₂), E₂ (PGE₂) e F_{2α} (PGF_{2α}), dependendo da ocorrência da isomerização enzimática ou não enzimática, e podem desencadear no organismo ações que envolvem vasodilatação, edema e contração uterina (FUCHS; WANNMACHER, 2014). Enquanto que o tromboxano A2 (TXA2) é um prostanoide instável formado pela ação da tromboxano sintetase, promovendo a ação vasoconstritora e de aumento da agregação plaquetária (FUCHS; WANNMACHER, 2014; KATZUNG; TREVOR, 2017). Já a prostaciclina I2 (PGI2) também é instável e é formada a partir da atividade enzimática da prostaciclina sintetase, tendo ação oposta a do TX2, ou seja, favorece a vasodilatação e a redução da agregação plaquetária (FUCHS; WANNMACHER, 2014; KATZUNG; TREVOR, 2017). Os produtos naturais da COX são metabolizados e formam compostos inativos que podem ser dosados na urina e no sangue (KATZUNG; TREVOR, 2017).

A COX também pode ser chamada de prostaglandina-endoperóxido sintetase H (PGHS) e está presente na membrana do retículo endoplasmático das células (FUCHS; WANNMACHER, 2014; KATZUNG; TREVOR, 2017). Dentre as isoformas já descritas da COX, tem-se a PGHS-1 (COX-1) que é expressa constitutivamente e pode ser encontrada em quase todo o organismo, como nos rins, no intestino e nas plaquetas, estando envolvida em atividades homeostáticas, como a citoproteção gástrica, a agregação plaquetária e a regulação da filtração glomerular (FUCHS; WANNMACHER, 2014; HILÁRIO; TERRERI; LEN, 2006; KATZUNG; TREVOR, 2017). A PGHS-2 (COX-2) é a segunda isoforma identificada que é expressa de forma indutiva por estímulos advindos de citocinas, promotores tumorais e fatores do crescimento, sendo uma fonte importante de prostanoídes na inflamação, apesar de também ser expressa constitutivamente em tecidos como o cérebro, agindo na mediação dos mecanismos da dor e da febre (FUCHS; WANNMACHER, 2014; HILÁRIO; TERRERI; LEN, 2006; KATZUNG; TREVOR, 2017; MCCRAE *et al.*, 2018). No ano de 2002, pesquisadores isolaram uma terceira isoforma da COX, a chamada COX-3, COX-1b ou COX-1v que foi encontrada no tecido cerebral de cachorros e, posteriormente, detectada no córtex cerebral humano, mas ainda não possui uma função esclarecida (FUCHS; WANNMACHER, 2014; JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014).

2.4 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) pertencem a um grupo de medicamentos que são usados popularmente no mundo todo, sendo responsáveis por cerca de 5% das substâncias prescritas (BINDU; MAZUMDER; BANDYOPADHYAY, 2020). Tradicionalmente, são divididos em diferentes classes, sendo eles agrupados de acordo com suas características químicas, como àqueles que são derivados do ácido propiônico e do ácido acético, além de outros (BINDU; MAZUMDER; BANDYOPADHYAY, 2020). Entretanto, com o avanço dos estudos científicos, os AINEs começaram a ser classificados com base na sua seletividade de inibição do principal alvo desses medicamentos, a enzima ciclo-oxigenase (BINDU; MAZUMDER; BANDYOPADHYAY, 2020).

Em relação aos seus usos clínicos, os AINEs possuem três efeitos terapêuticos principais, podendo agir como anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos (RANG *et al.*, 2016). Assim, podem ser utilizados na osteoartrite, na artrite reumatoide, nas cefaleias, nas enxaquecas, na dor crônica, em condições cirúrgicas pós-operatórias, na cólica menstrual, na tendinite e em pequenos traumas, além de outras condições (BINDU; MAZUMDER; BANDYOPADHYAY, 2020; BRAYNER; DA SILVA; DE ALMEIDA, 2018; RANG *et al.*, 2016).

Tais usos clínicos são possíveis devido ao mecanismo de ação dos AINEs que envolve a inibição da enzima COX, impedindo a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas e tromboxanos (BINDU; MAZUMDER; BANDYOPADHYAY, 2020; RANG *et al.*, 2016). A ação na enzima pode ser seletiva ou não, visto que a COX possui diferentes isoformas, como a COX-1 e a COX-2, além de outras que ainda estão sendo estudadas (RANG *et al.*, 2016). Pesquisadores indicam que a inibição da COX-1 acarreta efeitos adversos no trato gastrointestinal, que é um grande problema para os pacientes e isso justifica a procura por inibidores seletivos da COX-2 que é a principal responsável pela produção de mediadores prostanoídes da inflamação e que não geram efeitos no estômago e no intestino, assim como a primeira isoforma (BRAYNER; DA SILVA; DE ALMEIDA, 2018; RANG *et al.*, 2016). Além disso, observou-se que outras ações corroboram com os efeitos anti-inflamatórios de alguns AINEs, como o efeito removedor de radicais de oxigênio e a inibição da quimiotaxia (KATZUNG; TREVOR, 2017; RANG *et al.*, 2016).

Apesar de serem muito usados na prática clínica, os anti-inflamatórios não esteroides possuem muitos efeitos adversos, como riscos cardiovasculares, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, reações cutâneas, distúrbios na medula óssea, efeitos no sistema nervoso

central (SNC) e outras alterações que podem ser leves a graves (BINDU; MAZUMDER; BANDYOPADHYAY, 2020; RANG *et al.*, 2016). Devido a isso, são um grupo de fármacos que merecem atenção durante o seu uso clínico, principalmente em pacientes mais suscetíveis a apresentarem esses efeitos adversos, como as gestantes, as lactantes, os idosos, os hepatopatas e àqueles que possuem lesões gastrointestinais (BRAYNER; DA SILVA; DE ALMEIDA, 2018; RANG *et al.*, 2016).

2.5 Paracetamol

2.5.1 Farmacocinética

O paracetamol pode ser encontrado em formas farmacêuticas sólidas, como comprimidos e drágeas, e líquidas, como gotas e xarope (FREITAS *et al.*, 2017). Após a ingestão oral, o fármaco é absorvido trato gastrointestinal (TGI) por difusão passiva, atingindo concentrações plasmáticas máximas em um tempo de 30 a 60 minutos e apresentando uma boa biodisponibilidade de 63 a 90% (AYOUB, 2021; FREITAS *et al.*, 2017; FUCHS; WANNMACHER, 2014; RANG *et al.*, 2016; WHAT..., 2018). A sua taxa de absorção depende da taxa de esvaziamento gástrico, por isso que a absorção do paracetamol é mais rápida quando o indivíduo está em jejum, visto que a ingestão com alimentos e outros medicamentos podem retardar esse esvaziamento (AMINOSHARIAE; KHAN, 2015; FUCHS.; WANNMACHER, 2014). No entanto, há registros de que a cafeína pode acelerar a absorção e retardar a depuração, resultando em um aumento do efeito analgésico do acetaminofeno (AMINOSHARIAE; KHAN, 2015; FUCHS; WANNMACHER, 2014).

Em relação à dose diária indicada, deve-se administrar o medicamento em intervalos de 4 a 6 horas em maiores de 12 anos, não ultrapassando a dose máxima de 4 g/dia (FREITAS *et al.*, 2017). Já as doses pediátricas, não podem ultrapassar 50-75 mg/kg/dia, em intervalos de 4 a 6 horas com no máximo 5 doses ao dia (FUCHS; WANNMACHER, 2014). Pacientes com insuficiência renal moderada devem espaçar o intervalo de doses para cada 6 horas, enquanto que na insuficiência grave, esse intervalo deve aumentar para cada 8 horas (BERTOLINI *et al.*, 2006).

A meia-vida plasmática do N-acetil-p-aminofenol é de 2 a 3 horas, mas pode ser estendida para 4 a 8 horas quando são administradas doses tóxicas (KATZUNG; TREVOR,

2017; RANG *et al.*, 2016). A porcentagem de ligação com às proteínas plasmáticas é baixa, sendo menor que 25%, o que resulta na distribuição rápida do paracetamol para a maioria dos tecidos do corpo de forma uniforme (AMINOSHARIAE; KHAN, 2015; FREITAS *et al.*, 2017; FUCHS; WANNMACHER, 2014; WHAT..., 2018). É um fármaco moderadamente lipossolúvel que consegue atravessar as barreiras hematoencefálica e placentária, atingindo picos liquóricos após 2 a 3 horas depois de sua administração oral (BERTOLINI *et al.*, 2006; FUCHS; WANNMACHER, 2014). Seu pKa igual a 9,5 favorece essa penetração por estar amplamente não ionizado no pH fisiológico (AYOUB, 2021).

No que diz respeito ao seu metabolismo, sabe-se que o acetaminofeno é biotransformado no fígado, sendo conjugado com glicuronídeo (40-67%), pela enzima glucuronosiltransferase, e com sulfatos (20-46%), pela enzima sulfotransferase, resultando em metabólitos inativos (AMINOSHARIAE; KHAN, 2015; FUCHS; WANNMACHER, 2014). Entretanto, uma pequena porcentagem do paracetamol (5-10%) é metabolizada pelas enzimas do citocromo P450 (CYP450), mais especificamente as que pertencem às subfamílias CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1 e CYP3A4, que é o processo responsável por produzir o N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), metabólito altamente reativo e potencialmente hepatotóxico (FUCHS; WANNMACHER, 2014; WHAT..., 2018). Tal processo tem um papel muito importante na intoxicação por paracetamol, pois na superdosagem, ocorre a saturação das duas principais vias de metabolização e o acetaminofeno é metabolizado pelas enzimas do citocromo, resultando em um acúmulo do NAPQI e na ocorrência de danos hepáticos (WHAT..., 2018). Vale ressaltar que, em doses recomendadas e em indivíduos saudáveis, o NAPQI é rapidamente transformado em um metabólito inativo ao ser conjugado com glutationa, formando conjugados de cisteína e de ácido mercaptúrico, que depois são eliminados do organismo (AMINOSHARIAE; KHAN, 2015; FREITAS *et al.*, 2017; FUCHS; WANNMACHER, 2014). No caso de crianças com idades menores que 10 a 12 anos, o processo de biotransformação mais predominante é a sulfatação, pois o sistema de glicuronidação ainda é imaturo (FREITAS *et al.*, 2017; FUCHS; WANNMACHER, 2014; MCCRAE *et al.*, 2018).

Acerca do processo de excreção, grande porcentagem dos metabólitos do paracetamol são excretados na urina e cerca de 5% do fármaco é eliminado na sua forma inalterada (BERTOLINI *et al.*, 2006; KATZUNG; TREVOR, 2017). Durante a passagem pelos rins, o acetaminofeno é filtrado no glomérulo e é reabsorvido pelos túbulos, enquanto que seus metabólitos são excretados pelos túbulos renais (BERTOLINI *et al.*, 2006). Por fim, tem-se

registros de que a excreção também pode ocorrer através da via biliar, mas não é tão relevante quanto a renal (BERTOLINI *et al.*, 2006).

2.5.2 Mecanismo de ação e usos clínicos

O mecanismo de ação do paracetamol ainda não está completamente esclarecido, mas existem algumas teorias que justificam a sua ação antipirética e analgésica, bem como esclarecem o motivo de ter uma fraca ação anti-inflamatória ao se comparar com os outros AINEs (FUCHS; WANNMACHER, 2014; MCCRAE *et al.*, 2018). É devido a isto que alguns estudiosos consideram o paracetamol como um AINE não seletivo ou acreditam que ele não deve pertencer a esta classe de medicamento (FUCHS; WANNMACHER, 2014; JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014).

A primeira proposta para o seu mecanismo de ação é a inibição da COX-2 ao intervir na ação da peroxidase da isoenzima, principalmente quando há baixas quantidades de peróxido e ácido aracídônico, impedindo a oxidação deste (JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014; MCCRAE *et al.*, 2018). A presença do paracetamol no tecido neural é um fato que apoia esse mecanismo por explicar a sua ausência de ação anti-inflamatória nos tecidos que possuem altos níveis de AA e peróxidos quando há inflamação, bem como pode justificar os efeitos centrais do paracetamol que, em um estudo, diminuiu 10 vezes mais a síntese de prostaglandinas no cérebro ao se comparar com os resultados obtidos no baço (JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014; MCCRAE *et al.*, 2018). Acredita-se que pode haver inibição da COX-1, mas o acetaminofeno é mais seletivo para a COX-2, visto que pesquisadores observaram que houve 4,4 vezes mais seletividade para a PGHS-2 em relação a PGHS-1 (AYOUB, 2021).

Ainda em relação às enzimas ciclo-oxigenases, foi proposto também que o acetaminofeno age na COX-3 presente no sistema nervoso central, principalmente porque estudos demonstraram que a inibição do paracetamol parece ser seletiva à esta COX e parece haver uma inibição fraca das COXs 1 e 2, mas ainda não se tem resultados que comprovem uma ação significativa nessa isoenzima encontrada em humanos (AYOUB, 2021; BERTOLINI *et al.*, 2006; FUCHS; WANNMACHER, 2014; MCCRAE *et al.*, 2018).

Uma terceira hipótese de ação do paracetamol se inicia com a conjugação do AA com o paracetamol desacetilado pela amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH), formando um novo metabólito ativo, o N-araquidonoilfenolamina (AM404) que aumenta indiretamente a atividade do sistema endocanabinóide (JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014; MCCRAE *et al.*,

2018). O AM404 pode estimular os receptores canabinóides (CB1) por ser um forte ativador do receptor vanilóide subtipo 1 (TRPV1), ligante do CB1, e pode aumentar a quantidade de inibidores de recaptação de canabinóides endógenos, evitando a captação da anandamida, bem como pode inibir a COX e a produção de prostaglandinas por consumir o AA (BERTOLINI *et al.*, 2006; JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014; MCCRAE *et al.*, 2018). Acredita-se também que o AM404 pode ter ação inibitória em canais de cálcio da região supraespinhal, resultando em ações de antinocicepção por reduzir a excitabilidade neurológica (AYOUB, 2021).

A quarta proposta é que o paracetamol auxilia na ativação indireta da via descendente inibitória serotoninérgica, justificando a sua ação analgésica e no sistema nervoso, visto que é uma via importante na modulação de sinais da dor e já foram realizados estudos que objetivaram bloquear alguns receptores serotoninérgicos, como o 5-HT1A e o 5-HT3, para impedir a ação analgésica do paracetamol em modelos de dor aguda (AYOUB, 2021; JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014). Além disso, observou-se que diminuições dos níveis de serotonina e lesões nas vias bulboespinhais serotoninérgicas podem prejudicar o efeito terapêutico do paracetamol (AYOUB, 2021). Essa é uma hipótese que pode complementar a teoria da inibição da síntese das prostaglandinas, visto que estas podem influenciar os níveis serotoninérgicos (JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014).

Um último mecanismo que pode explicar a ação do acetaminofeno é a inibição da produção de óxido nítrico (NO) por inibir a chamada via L-arginina-óxido nítrico ativada pela substância P ou pelos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), pois sem o NO, há uma interrupção da transmissão de processos nociceptivos da medula espinhal (JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014).

Apesar de não haver uma completa elucidação do mecanismo de ação, sabe-se que o paracetamol possui atividades analgésicas e antipiréticas, podendo ser usado em cefaleias, osteoartrite, dor muscular ou tendinosa, dor odontogênica, dor menstrual, dor pós-operatória e em outros cenários (AYOUB, 2021; JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014). Estudos demonstraram que a combinação do paracetamol com outro AINE tem sido realizada nos últimos anos e, aparentemente, é algo que pode resultar em um poder analgésico superior a qualquer medicamento isolado, podendo diminuir a necessidade de opioide após cirurgias (AMINOSHARIAE; KHAN, 2015). Já em se tratando da atividade anti-inflamatória, observou-se que o acetaminofeno pode ter uma ação fraca por apenas apresentar efeito em reações inflamatórias de baixo grau, que pode ser explicado pelos altos níveis de peróxido na região onde há inflamação (AYOUB, 2021). Ademais, há uma hipótese de que o paracetamol é um

possível indutor do sono, causada pela redução da produção de prostaglandinas no hipotálamo que pode promover a sonolência, mas ainda são necessárias mais pesquisas para comprovar ou anular essa teoria (AYOUB, 2021).

2.5.3 Efeitos adversos e fatores de risco

2.5.3.1 Reações alérgicas

Dentre os poucos efeitos colaterais observados após o uso do paracetamol nas doses recomendadas, tem-se as reações de hipersensibilidade a esse medicamento (JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014; RANG *et al.*, 2016). Os sinais e sintomas clínicos da reação alérgica ao acetaminofeno são caracterizados por erupção cutânea, dificuldade na respiração e inchaços no rosto, na boca e na garganta (AMINOSHARIAE; KHAN, 2015). Há casos de anafilaxia, apesar de raros, e já foram relatados quadros de Síndrome de Stevens-Johnson e de necrólise epidérmica tóxica após o primeiro ou após vários usos do paracetamol (AMINOSHARIAE; KHAN, 2015).

2.5.3.2 Sistema cardiovascular e efeitos hematológicos

Estudos demonstram que os inibidores da COX-2 possuem alto risco de aumentarem a pressão arterial (PA) e de favorecerem a ocorrência de trombose, visto que a redução da produção de PGI2 reduz os mecanismos de vasodilatação e de inibição da agregação plaquetária, afetando a segurança cardiovascular do paciente (JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014; TITTARELLI *et al.*, 2017). Dentre os inibidores dessa isoenzima, tem-se o paracetamol, que inibe a COX-2 no tecido vascular mesmo na inflamação, já que os níveis de peróxido neste local não são tão altos (JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014). Apesar disso, este fármaco se tornou o medicamento de escolha para ser usado nos sintomas da dor de pacientes que possuem alguma doença cardiovascular, visto que ele é reconhecido por ser uma escolha mais segura a essa população em relação ao outros AINEs, mesmo havendo escassos estudos que avaliem o impacto desse medicamento no desenvolvimento de doenças que afetam o coração e os vasos sanguíneos (MCCRAE *et al.*, 2018; TITTARELLI *et al.*, 2017).

O primeiro estudo que indicou alterações na pressão arterial em pacientes, foi um estudo randomizado duplo-cego feito com 33 pacientes que possuíam doença arterial coronariana e que receberam placebo ou paracetamol, juntamente com a seu tratamento da terapia cardiovascular, mostrando que houve um aumento significativo da PA nesses pacientes (TITTARELLI, 2017). Outras pesquisas feitas pela Nurses's Health Studies demonstraram que o uso regular e a longo prazo do paracetamol favorece o desenvolvimento de hipertensão, sendo semelhante aos riscos gerados por outros AINEs tradicionais (JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014; TITTARELLI *et al.*, 2017).

Em contrapartida, um estudo observacional retrospectivo feito com 2.754 pessoas demonstrou que não houve resultados significativos que demonstraram o aumento da PA em pacientes tratados (MCCRAE *et al.*, 2018). Além disso, discute-se que as pesquisas, que apresentaram relação entre o desenvolvimento de doenças cardiovasculares com o uso do paracetamol, não consideraram alguns fatores que podem interferir no resultado, como a presença de inflamações crônicas, bem como tiveram desenhos de estudos limitados, pequenos números de participantes e resultados não muito significativos para a fisiologia do indivíduo (MCCRAE *et al.*, 2018).

Diante desses resultados conflitantes, ainda são necessários mais estudos rebuscados e com um número alto de pacientes para poder realmente definir o impacto que o paracetamol pode ter no desenvolvimento de doenças cardiovasculares (MCCRAE *et al.*, 2018).

Já em relação a possíveis efeitos hematológicos, o acetaminofeno demonstrou não inibir a agregação plaquetária em dose única de 1 g por via oral, mas aparentemente pode agir como antiagregante em altas doses (JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014). Além disso, pacientes que usaram paracetamol de forma crônica apresentaram 2 vezes mais risco de desenvolver processos malignos hematológicos, como linfomas (AMINOSHARIAE; KHAN, 2015).

2.5.3.3 Trato gastrointestinal

Um estudo, feito em 2016, com 19.120 indivíduos demonstrou que aqueles que receberam diariamente doses maiores que 3 g de paracetamol apresentaram riscos significativos para o desenvolvimento de eventos hemorrágicos no trato gastrointestinal, indicando uma relação dose-resposta quando há um uso crônico e esse resultado foi observado em outras pesquisas epidemiológicas que indicaram que doses maiores que 2-2,6 g diárias podem levar ao sangramento e perfuração nessa mesma região (JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014;

MCCRAE *et al.*, 2018). Em apoio a tais resultados, há especialistas que acreditam que o paracetamol pode contribuir com a lesão causada por outros AINEs, já que este medicamento tem uma inibição inespecífica da COX (MCCRAE *et al.*, 2018).

Apesar desses dados, acredita-se que o paracetamol pode ser considerado um fármaco seguro aos pacientes propensos ao sangramento no TGI, pois alguns estudos não demonstraram que o acetaminofeno pode causar esse efeito adverso, visto que ele inibe fracamente a COX-1, além de ser um ácido orgânico fraco (BERTOLINI *et al.*, 2006; JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014; MCCRAE *et al.*, 2018).

2.5.3.4 Sistema hepático

O paracetamol é bastante conhecido por causar hepatotoxicidade em indivíduos que tenham consumido uma dose maior que a recomendada, ou seja, superior a 4 g por dia, porém são raros os registros de danos hepáticos causados pelo acetaminofeno quando usado em doses recomendadas e em pessoas saudáveis (TITTARELLI *et al.*, 2017; WHAT..., 2018). Há estudos que relatam que o uso do paracetamol nessas condições vem sendo relacionado com o aumento de marcadores de lesão hepática, mas ainda não demonstraram claramente que esse aumento é devido ao consumo do fármaco, visto que alguns hábitos e condições físicas dos pacientes podem interferir nesse resultado, como a prática de exercício físico, a diabetes, a insuficiência cardíaca congestiva e o consumo de outros medicamentos (MCCRAE *et al.*, 2018).

Algumas pesquisas indicam que, apesar de uma porcentagem das pessoas terem apresentado um aumento das transaminases, este foi um índice que normalizou em, no máximo, 40 dias, que ocorreu em baixa incidência e que não houve evolução para hepatotoxicidade (MCCRAE *et al.*, 2018). Entretanto, há uma preocupação com o consumo concomitante do paracetamol com indutores das enzimas do citocromo que podem contribuir com a produção do metabólito causador da hepatotoxicidade, o NAPQI, que é produzido principalmente pela CYP2E1 (HAYWARD *et al.*, 2015; MCCRAE *et al.*, 2018). O álcool, por exemplo, é um indutor dessas isoenzimas e alguns estudos feitos em roedores mostraram que os níveis de NAPQI e a hepatotoxicidade aumentaram após a administração de paracetamol em animais que ingeriram álcool, porém os mesmos resultados não foram igualmente encontrados em humanos que demonstraram não possuir níveis aumentados de NAPQI, mesmo em casos de uso crônico de álcool e em consumidores de medicamentos indutores da CYP, como a rifampicina

(MCCRAE *et al.*, 2018). Já em um outro ensaio feito com camundongos e com ratos, que consumiram álcool e paracetamol, mostrou que houve uma redução da toxicidade, parecendo ter um efeito protetor contra o dano hepático na situação em que ambas as substâncias foram administradas em altas quantidades, apesar de que os níveis de NAPQI podem aumentar na fase aguda da abstinência alcoólica, mas que se normaliza em após 8 dias, no máximo, e parece não levar a danos hepáticos (FREITAS *et al.*, 2017; HAYWARD *et al.*, 2015).

Diante disso, procurou-se por novos mecanismos que justifiquem os pequenos números de ocorrência de lesão hepática após o uso do paracetamol em doses terapêuticas e se pensou na redução dos níveis de glutatona, que podem estar associados com o consumo crônico de bebidas alcoólicas e com o estado de desnutrição do indivíduo, podendo levar ao aumento de NAPQI e, consequentemente, na ampliação de danos hepáticos (HAYWARD *et al.*, 2015; MCCRAE *et al.*, 2018). Já nos casos de doença hepática crônica, estudos revelaram que o consumo de paracetamol neste estado patológico não leva à hepatotoxicidade do indivíduo, apenas aumenta a meia-vida do fármaco (MCCRAE *et al.*, 2018). Assim, mesmo diante das possibilidades de danos hepáticos em determinados contextos, o acetaminofeno continua sendo um analgésico muito prescrito para pacientes com insuficiência hepática, caso estes não estejam em estado de desnutrição, além de parecer ser seguro para os consumidores frequentes de bebidas alcoólicas em terapias feitas em um curto período de tempo, mas o consumo deve ser monitorado (AMINOSHARIAE; KHAN, 2015; HAYWARD *et al.*, 2015; MCCRAE *et al.*, 2018).

2.5.3.5 Sistema renal

Sabe-se que altas doses de paracetamol podem levar a lesão renal aguda (LRA), mesmo ocorrendo em uma baixa porcentagem da população e acontecendo tanto nos cenários em que o paciente apresenta ou não hepatotoxicidade induzida por este fármaco (MCCRAE *et al.*, 2018). Entretanto, questiona-se se o uso do acetaminofeno, em doses terapêuticas recomendadas, também pode afetar a fisiologia renal e estudos, feitos até então, não indicaram que o acetaminofeno, administrado nessas condições e de forma isolada, pode contribuir com o desenvolvimento de lesões renais (ALCHIN *et al.*, 2022). Resultados que apontam a associação deste fármaco como um fator contribuinte para o desenvolvimento de insuficiência renal e de doença renal crônica (DRC) ainda são muito contraditórios, tanto que é um analgésico de primeira escolha no tratamento da dor leve em pacientes com essas patologias e não há

recomendações de necessidade de ajuste de dose em indivíduos que estão em diálise (ALCHIN *et al.*, 2022).

Um fator que pode favorecer os efeitos adversos nos rins é o uso concomitante do paracetamol com um outro AINE, sendo recomendado cuidados na hora da prescrição e acompanhamento da evolução do paciente (FREITAS *et al.*, 2017).

2.5.3.6 Gestantes e crianças

Atualmente, o paracetamol é o analgésico e antipirético de escolha para gestantes, sendo usado na grande maioria dos países tanto neste público quanto em recém-nascidos por ser considerado seguro em comparação a outros medicamentos, como observado em estudos de coorte prospectivos feitos em mulheres que utilizaram o acetaminofeno em doses terapêuticas durante a gestação (AMINOSHARIAE; KHAN, 2015; BRUNE; RENNER; TIEGS, 2014; JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014). No entanto, o uso do paracetamol por grávidas vem sendo associado com o aumento da incidência de asma e de sibilância em crianças e se acredita que isso ocorra devido à possibilidade de uso da glutationa na fase de desenvolvimento dos pulmões do feto, competindo com as reações de conjugação desse antioxidante com o NAPQI, o que pode resultar no aumento da disponibilidade deste metabólito tóxico para reagir com as macromoléculas do organismo da criança, causando danos nas vias respiratória, como a exacerbação das reações inflamatórias, a alteração da fisiologia das células de defesa e os desequilíbrios na produção de prostanoïdes (AMINOSHARIAE; KHAN, 2015; BRUNE; RENNER; TIEGS, 2014; JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014; MCCRAE *et al.*, 2018). Entretanto, esses resultados ainda são controversos, visto que outros fatores podem influenciar no aumento dos índices de desenvolvimento da asma, além de que o paracetamol ainda é considerado seguro para aqueles que já possuem a doença (JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014; MCCRAE *et al.*, 2018).

A reação de produtos do paracetamol com o feto também pode desencadear outras consequências, como prejudicar o desenvolvimento do sistema genital masculino que pode resultar em criptorquidia e redução da distância anogenital do recém-nascido, o que pode afetar a fertilidade masculina (AMINOSHARIAE; KHAN, 2015; BRUNE; RENNER; TIEGS, 2014; TODA, 2017). Além disso, o acetaminofeno pode interferir no desenvolvimento neuronal e psicossocial do feto por estar associado com o aumento de indivíduos diagnosticados com transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) na vida adulta e com a redução do

quociente de inteligência (QI), que se acredita que ocorre devido a relação entre os metabólitos do paracetamol com os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), por este ter seus níveis afetados e por ser aparentemente importante na maturação cerebral (BRUNE; RENNER; TIEGS, 2014; TODA, 2017; MCCRAE *et al.*, 2018).

Já em relação ao uso pediátrico do paracetamol, o que se sabe é que a hepatotoxicidade também pode ocorrer nesse público, já que a principal via de metabolização do acetaminofeno ocorre por sulfatação (MCCRAE *et al.*, 2018). Entretanto, em uma revisão sistemática baseada em 62 estudos mostrou que as mais de 32.000 crianças que tomaram paracetamol em doses terapêuticas por curto período não manifestaram sinais e sintomas de doença hepática, concluindo-se que o uso do acetaminofeno não está associado a hepatotoxicidade significativa quando a terapia ocorre nestas condições (MCCRAE *et al.*, 2018). Além disso, há a possibilidade de que os efeitos adversos nas vias respiratórias podem ser causados quando o uso do paracetamol ocorre na infância, aumentando o risco de desenvolvimento de rinite, asma e responsividade brônquica (AMINOSHARIAE; KHAN, 2015).

Apesar dos dados acima, ainda são necessários mais estudos que comprovem ou descartem os possíveis efeitos adversos descritos, além de que se deve buscar entender por quais mecanismos esses efeitos ocorrem (BRUNE; RENNER; TIEGS, 2014). Enquanto isso, ainda não há, no momento, uma outra alternativa terapêutica que possa substituí-lo e ele continua sendo considerado um medicamento seguro, principalmente quando usado na menor dose terapêutica eficaz e em um curto período de tratamento (TODA, 2017).

2.5.3.7 Idosos

A farmacocinética dos fármacos pode ser alterada diante das modificações fisiológicas que ocorrem no organismo dos idosos conforme a idade avança (ALCHIN *et al.*, 2022; WHAT..., 2018). Diante disso, procura-se saber quais os possíveis riscos que o paracetamol pode causar nesta população, principalmente em indivíduos que apresentam comorbidades, utilizam outras terapias, apresentam alterações hepáticas e renais, estão com baixos níveis de glutationa, são consumidores crônicos de álcool e possuem doenças pulmonares e cardiovasculares, visto que tais cenários podem aumentar a susceptibilidade à hepatotoxicidade ou podem levar a prescrição de terapias inadequadas para as necessidades do paciente (ALCHIN *et al.*, 2022).

Atualmente, o paracetamol é o analgésico de primeira escolha para os idosos quando a dor aguda varia de leve a moderada, visto que outros AINEs podem apresentar mais riscos de efeitos adversos (ALCHIN *et al.*, 2022). Estudos indicam que, em pacientes mais idosos e debilitados, houve um aumento da concentração plasmática média do acetaminofeno, mesmo recebendo menores quantidades do fármaco, bem como ocorreu uma redução da eliminação e do volume de distribuição do paracetamol, mas, apesar de uma depuração mais lenta, não houve associação significativa para o aumento na probabilidade de desenvolver hepatotoxicidade (ALCHIN *et al.*, 2022; MIAN. *et al.*, 2018; WHAT..., 2018). Já aqueles que possuem um peso corporal menor que 50 kg, estão desnutridos e/ou apresentam insuficiência hepática ou renal, as consequências podem ser maiores e há quem recomende a redução da dose, da frequência e/ou do período de tempo de tratamento, bem como sinalize uma maior necessidade de cuidado no acompanhamento do paciente (WHAT..., 2018). Enquanto isso, em pacientes idosos e saudáveis, a absorção do acetaminofeno não foi reduzida de forma significativa e o tempo de concentração plasmática máxima não foi alterado, acreditando-se que não é necessário o ajuste de dose neste grupo (ALCHIN *et al.*, 2022; MIAN *et al.*, 2018; WHAT..., 2018).

Por fim, há quem considere a hipótese de que o uso de paracetamol pode contribuir para a ocorrência de hipotermia em idosos mais vulneráveis, mas é algo que apresenta raros relatos de associação e não há evidências concretas que comprovem essa teoria (ALCHIN *et al.*, 2022).

Mesmo diante desses resultados, ainda são necessários mais estudos que avaliem melhor esses possíveis riscos em uma população representativa desse grupo de pessoas, para que se possa ter resultados mais significativos e recomendações posológicas oficiais para a população idosa de acordo com a sua idade e condição de saúde (ALCHIN *et al.*, 2022; MIAN *et al.*, 2018; WHAT..., 2018). Enquanto isso, é interessante que o acompanhamento do paciente seja feito com atenção, principalmente com aqueles que apresentam características que os tornam mais suscetíveis a terem complicações diante de suas características fisiológicas (WHAT..., 2018).

2.5.3.8 Interações medicamentosas

Acerca das interações medicamentosas, observou-se que o paracetamol aumenta os riscos de sangramento ao potencializar os efeitos da varfarina, principalmente se houver uso do acetaminofeno por um longo período de tempo (AMINOSHARIAE; KHAN, 2015; BERTOLINI *et al.*, 2006). Já a interação com a isoniazida pode reduzir a toxicidade por se comportar como um substrato competitivo na CYP2E1, impedindo a formação do NAPQI

(HAYWARD *et al.*, 2015). Entretanto, há estudos que dizem que outros indutores da enzima, como a carbamazepina e o fenobarbital, parecem não aumentar consideravelmente os níveis de NAPQI, enquanto outros apontam que eles podem favorecer a hepatotoxicidade (BERTOLINI *et al.*, 2006; CAZACU; MOGOSAN; LOGHIN, 2015; HAYWARD *et al.*, 2015).

Outras interações medicamentosas que podem ser citadas são o aumento da excreção da lamotrigina, o favorecimento de toxicidade gastrointestinal com o uso concomitante com AINEs, o surgimento de neutropenia ou hepatotoxicidade após a associação com a azidovudina ou com a combinação do sulfametoxazol com trimetoprim, o aumento da concentração do paracetamol quando usado com o imatinibe e a redução da atividade do acetaminofeno pelos fitoterápicos feitos com a erva-de-são-joão (BERTOLINI *et al.*, 2006; CAZACU; MOGOSAN.; LOGHIN, 2015; FREITAS *et al.*, 2017).

2.5.4 *Intoxicação*

2.5.4.1 *Mecanismo da intoxicação e hepatotoxicidade*

Quando administrado em doses terapêuticas recomendadas, o paracetamol é metabolizado no fígado, principalmente por reações de conjugação com glicuronídeos e com sulfatos, formando moléculas farmacologicamente inativas que serão excretadas pela via renal, junto com uma parcela pequena do fármaco na sua forma inalterada (AKAKPO; RAMACHANDRAN; JAESCHKE, 2020; FREITAS *et al.*, 2017; JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014). Apenas 5% do acetaminofeno biodisponível é oxidado pelas enzimas do citocromo P450, principalmente a CYP2E1, formando o NAPQI que é um metabólito altamente tóxico, mas que é inativado pela glutationa (GSH), um antioxidante que fornece grupos sulfidrilas para o NAPQI, originando conjugados de ácido mercaptúrico e de cisteína que também serão eliminados na urina (BRAYNER; DA SILVA; DE ALMEIDA, 2018; FREITAS *et al.*, 2017; FUCHS; WANNMACHER, 2014; JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014). No caso das crianças, acredita-se que elas são menos susceptíveis a overdose por acetaminofeno, visto que estudos indicam que a quantidade de CYP2E1 é menor nelas, mas a overdose pode ocorrer se a dose ingerida for alta e de forma aguda ou se for uma exposição crônica envolvendo grandes doses do fármaco (AKAKPO; RAMACHANDRAN; JAESCHKE, 2020; TITTARELLI *et al.*, 2017).

No entanto, o consumo de paracetamol em dose maior que a recomendada contribui com o cenário de saturação das principais vias de biotransformação e, consequentemente, do aumento do número de reações de oxidação realizadas pelas enzimas do citocromo, resultando em um acúmulo de NAPQI (AKAKPO; RAMACHANDRAN; JAESCHKE, 2020; FREITAS *et al.*, 2017). Diante desta conjuntura, o estoque de GSH vai sendo consumido até chegar em seu estado crítico (cerca de 30% da quantidade normal) e o metabólito tóxico começa a ficar disponível para interagir com o organismo e isso pode gerar sérias consequências ao indivíduo (FREITAS *et al.*, 2017; JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014).

No mecanismo de hepatotoxicidade, o NAPQI forma ligações covalentes com grupos tiol no aminoácido cisteína das macromoléculas dos hepatócitos, como enzimas e proteínas estruturais, causando a perda da atividade da mitocôndria, ausência de produção de adenosina trifosfato (ATP) e estresse oxidativo, no qual este será posteriormente amplificado e poderá causar danos no material genético das células, aumento de peroxinitritos, disfunção mitocondrial, morte dos hepatócitos tipicamente por necrose e ativação do sistema imune inato hepático (AKAKPO; RAMACHANDRAN; JAESCHKE, 2020; FREITAS *et al.*, 2017; FUCHS; WANNMACHER, 2014; JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014; MOREIRA, 2016). Além disso, a formação de peroxinitritos pode afetar as bombas de Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase que, ao serem inibidas, aumentam os níveis de íons cálcio no citosol da célula, prejudicando a permeabilidade da membrana celular e causando a morte dos hepatócitos, que se estenderá para as células vizinhas (BRAYNER; DA SILVA; DE ALMEIDA, 2018; FREITAS *et al.*, 2017; MOREIRA, 2016).

Acredita-se que outras vias podem justificar os mecanismos de morte celular causados pelo paracetamol, como o necroptose, que é um complexo proteico constituído pelo *Receptor Interacting Protein Kinase 1 e 3* (RIPK-1 e RIPK-3) que interage com quinases, porém apenas a inibição do primeiro demonstrou potencial de proteção contra a hepatotoxicidade, enquanto que o outro ainda tem resultados que se contradizem (MOREIRA, 2016).

Dentre os fatores que beneficiam a ocorrência da toxicidade causada por NAPQI, tem-se as regiões do fígado mais ricas em CYP2E1 (zona centrolobular ou zona III), a insuficiência hepática pré-diagnosticada, o uso concomitante do paracetamol com indutores das enzimas do citocromo, o baixo peso corporal, a desnutrição, as hepatites, o alcoolismo crônico, a presença de infecções no fígado e a quantidade de paracetamol ingerida (BRAYNER; DA SILVA; DE ALMEIDA, 2018; FREITAS *et al.*, 2017; JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014).

Após a ocorrência da overdose, as células necrosadas são removidas por macrófagos e os hepatócitos saudáveis começam a regenerar o órgão, envolvendo vias de sobrevivência que

podem ser divididas em mecanismos que envolvem citocinas, fatores do crescimento e genes relacionados com a síntese de energia metabólica em um ambiente em que deve ser estimulado a produção de ATP para sustentar toda as atividades necessárias para esse processo acontecer (AKAKPO; RAMACHANDRAN; JAESCHKE, 2020). Quando a overdose é intensa, esse processo de regeneração se torna deficiente e o paciente pode desenvolver uma insuficiência hepática aguda (AKAKPO; RAMACHANDRAN; JAESCHKE, 2020).

Com o intuito de reduzir o número de intoxicação por paracetamol, o FDA estabeleceu que a nova dose máxima do fármaco em comprimidos deve ser 325 mg, já que existem diferentes medicamentos que possuem acetaminofeno sozinho ou com outros medicamentos, tendo também preparações de venda livre (AMINOSHARIAE; KHAN, 2015; FREITAS *et al.*, 2017; JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014). Além disso, outras soluções seriam a de não permitir a venda do paracetamol em grandes quantidades, como os recipientes que possuem 100 comprimidos que estão à venda no mercado norte americano, e tornar visível, nas embalagens, avisos sobre o risco de hepatotoxicidade que a substância ativa pode gerar (JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014). Já na Grã-Bretanha, há um medicamento que contém o paracetamol e a metionina, pois esta será convertida em cisteína que é um dos principais componentes da glutationa, assim este antioxidante será conjugado com o NAPQI para inativá-lo, mas não é algo que existe em outros países, pois ainda precisa ser estabelecido a quantidade segura de metionina que o ser humano pode consumir e ser definido se esta molécula não causará danos a longo prazo (JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014).

2.5.4.2 Nefrotoxicidade

A insuficiência renal ocorre com cerca de 1-2% dos pacientes intoxicados por paracetamol, acontecendo mais em crianças e adolescentes, sendo o segundo órgão-alvo das ações tóxicas do acetaminofeno (BERTOLINI *et al.*, 2006; MOREIRA, 2016; TITTARELLI *et al.*, 2017). Além disso, a nefrotoxicidade é mais observada quando há danos hepáticos, mas também pode acontecer mesmo na ausência de injúrias neste órgão (FREITAS *et al.*, 2017; MCCRAE *et al.*, 2018).

Atualmente, tem-se três mecanismos de fisiopatologia que podem justificar a nefrotoxicidade causada pela overdose por acetaminofeno e eles envolvem as enzimas do citocromo P450, a PGHS e a N-desacetilase (MOREIRA, 2016; TITTARELLI *et al.*, 2017). O primeiro mecanismo ocorre devido à presença das enzimas do citocromo, principalmente a

CYP2E1, no córtex renal, possibilitando a formação do NAPQI e de conjugados com a glutationa (MOREIRA, 2016). Contudo, ainda não se tem definido se os danos renais são causados pelos metabólitos disponíveis, devido ao esgotamento do estoque de glutationa, ou pelo próprio conjugado desta com os produtos de biotransformação do fármaco (MOREIRA, 2016; TITTARELLI *et al.*, 2017). O segundo mecanismo ocorre quando a PGHS, presente na medula renal, gera o NAPQI que, assim como na geração da hepatotoxicidade, vai formar ligações covalentes com macromoléculas dos néfrons e desencadear morte celular por necrose (FREITAS *et al.*, 2017; MOREIRA, 2016). Já o último mecanismo acontece quando a enzima N-desacetilase remove o grupo acetila do acetaminofeno ou do NAPQI, quando ocorre a interação deles com as enzimas do citocromo, gerando o p-aminofenol que vai se tornar um radical livre e vai causar morte celular por também interagir com as proteínas das células renais (MOREIRA, 2016). Vale ressaltar que esses outros mecanismos, que não envolvem o uso da glutationa, podem explicar a não alteração da concentração máxima de creatinina mesmo após a administração da N-acetilcisteína (MCCRAE *et al.*, 2018).

A nefrotoxicidade por paracetamol desencadeia uma necrose tubular aguda e as células mortas dos túbulos proximais e distais se deslocam para o interior do néfron e aparecem na urina no formato de sedimento granuloso (FREITAS *et al.*, 2017; MOREIRA, 2016). Estudos mostraram que, quando essa condição ocorre na ausência de insuficiência hepática, a maioria retorna à função renal basal em apenas um mês, enquanto que 1% necessita de diálise (MCCRAE *et al.*, 2018). As alterações da bioquímica hepática se manifestam com 2 a 4 dias após a overdose, ao passo que a insuficiência renal pode se tornar mais evidente após 2 a 3 semanas do episódio de intoxicação (BERTOLINI *et al.*, 2006).

Por fim, ainda são raros os relatos de intoxicação por paracetamol em outros órgãos e acredita-se que as lesões possam ser consequência da insuficiência hepática e renal causadas pelo paracetamol (BERTOLINI *et al.*, 2006).

2.5.4.3 Sinais, Sintomas e Exames Clínicos e Laboratoriais

Geralmente, a intoxicação por paracetamol ocorre em situações de tentativa de suicídio e o tratamento precoce é de suma importância para contribuir com um bom prognóstico do paciente, visto que após a ingestão de altas dose do fármaco, a efetividade do tratamento com a N-acetilcisteína (NAC) diminui e seus efeitos adversos podem aparecer com mais facilidade (BERTOLINI *et al.*, 2006; RANG *et al.*, 2016).

Na admissão do paciente, deve-se procurar saber qual a dosagem ingerida do acetaminofeno, pois, dependendo da quantidade ingerida e das condições clínicas do indivíduo, este pode se apresentar sem sintomas e isso não ausenta a necessidade de iniciar um tratamento ou de fazer um acompanhamento da sua evolução (BERTOLINI *et al.*, 2006; RANG *et al.*, 2016). De acordo com o Guia Prático para o Tratamento de Intoxicações Agudas do Instituto Dr. José Frota (IJF, 2017), a dose tóxica varia de 6,0 a 7,5 g em adultos e 140 mg/kg em crianças, enquanto que a dose letal é a partir de 15 g no adulto e maior que 140 mg/kg na criança.

Acerca das manifestações clínicas e laboratoriais da intoxicação, pode-se dividi-la em 4 fases (FREITAS *et al.*, 2017; MOREIRA, 2016). A primeira fase contempla os primeiros minutos após a ingestão até 24h e o paciente geralmente pode estar assintomático ou pode apresentar náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, mal-estar, sudorese intensa e até alteração do estado mental (AMINOSHARIAE; KHAN, 2015; BRAYNER; DA SILVA; DE ALMEIDA, 2018; FREITAS *et al.*, 2017; IJF, 2017; MOREIRA, 2016). De 24h até 72h após a ingestão intensa do paracetamol, tem-se a segunda fase, período em que o paciente pode continuar assintomático, apresentar sintomas leves ou manifestar o início da lesão hepática, já que o indivíduo pode apresentar elevação das enzimas hepáticas, elevação das bilirrubinas, dor no hipocôndrio direito, aumento do tempo de protrombina (TAP), trombocitopenia, oligúria e insuficiência renal aguda (BERTOLINI *et al.*, 2006; BRAYNER; DA SILVA; DE ALMEIDA, 2018; FREITAS *et al.*, 2017; IJF, 2017). A terceira fase contempla o intervalo de 72h até os cinco dias após a overdose de acetaminofeno e se pode ter a máxima expressão da hepatotoxicidade, pois o paciente pode apresentar icterícia, coagulopatia, hipoglicemias, insuficiência renal, alteração do volume urinário e até evoluir para falência hepática aguda, encefalopatia, coma e óbito (BRAYNER; DA SILVA; DE ALMEIDA, 2018; FREITAS *et al.*, 2017; MOREIRA, 2016). Por fim, na última fase, o indivíduo pode evoluir para uma completa recuperação do organismo até 2 semanas após a ingestão do paracetamol ou pode ir a óbito por falência hepática (FREITAS *et al.*, 2017; MOREIRA, 2016).

Há alguns exames que podem ser feitos para a monitorização da condição clínica do paciente, como a dosagem dos níveis de bilirrubinas, da transaminase glutâmico oxalacética (TGO), da transaminase glutâmico pirúvica (TGP), da razão normalizada internacional (RNI), do tempo de protrombina, da fosfatase alcalina, das plaquetas, da albumina, da ureia, da creatinina, dos eletrólitos, da monitorização da taxa de filtração glomerular, da glicemias e da dosagem sérica de paracetamol, sendo que este deve ser feito 4h após a ingestão, caso a equipe de saúde avalie como necessário (BRAYNER; DA SILVA; DE ALMEIDA, 2018; FREITAS *et al.*, 2017; IJF, 2017). Recomenda-se que as cinco primeiras determinações citadas sejam

repetidas durante os primeiros 3 dias, após a admissão hospitalar, ou até que os níveis desses exames se normalizem (FUCHS; WANNMACHER, 2014). As outras dosagens também podem ser feitas e são muito importantes para avaliar os danos no organismo, caso o paciente apresente alterações significativas nas funções hepáticas (FUCHS; WANNMACHER, 2014).

2.5.4.4 Tratamento

Nas intoxicações por paracetamol, o diagnóstico e o tratamento precoce são um dos maiores contribuintes para o favorecimento do bom prognóstico do paciente (BRAYNER; DA SILVA; DE ALMEIDA, 2018). Inicialmente, o tratamento pode ser iniciado com medidas que minimizem a absorção do acetaminofeno, como a lavagem gástrica e o carvão ativado, sendo que o primeiro deve ser realizado até 2h depois da ingestão e o segundo após 4h (BRAYNER; DA SILVA; DE ALMEIDA, 2018).

Dependendo da dose ingerida e das condições clínicas do paciente, como manifestação de lesão hepática e fatores de risco, pode-se iniciar o tratamento com N-acetilcisteína que é o único antídoto clinicamente aprovado e geralmente é administrado por via endovenosa (EV), já que problemas intestinais podem prejudicar a ingestão por via oral, assim como o uso do carvão ativado (AKAKPO; RAMACHANDRAN; JAESCHKE, 2020; MOREIRA, 2016). A NAC funciona como um precursor da glutationa e também como uma substância que se liga ao NAPQI, formando conjugados de cisteína e mercaptato, além de estimular o metabolismo do NAPQI por sulfatação e de fornecer os aminoácidos em excesso para a produção de ATP, que tem sua síntese prejudicada devido aos danos nas mitocôndrias dos hepatócitos (AKAKPO; RAMACHANDRAN; JAESCHKE, 2020; BERTOLINI *et al.*, 2006; MOREIRA, 2016).

Estudos demonstram que a maior eficácia do uso da NAC seja em até 8h após a ingestão das doses tóxicas de paracetamol (AKAKPO; RAMACHANDRAN; JAESCHKE, 2020). Depois desse período, os benefícios do uso desse antídoto são menores, por haver diminuição da eficácia e aumento da probabilidade de aparecimento dos efeitos adversos, como náuseas, vômitos, diarreia e reações alérgicas (BERTOLINI *et al.*, 2006; FREITAS *et al.*, 2017; RANG *et al.*, 2016). A NAC deve ser administrada o mais precocemente possível, mesmo em casos suspeitos em que o paciente não apresente manifestações mais graves (BRAYNER; DA SILVA; DE ALMEIDA, 2018). Quando necessário utilizar o antídoto, o tratamento sugerido é uma dose de ataque de 140 mg/kg de NAC por via oral ou endovenosa e doses de manutenção de 70 mg/kg a cada 4h até administrar um total de 17 doses (IJF, 2017). Por fim, recomenda-se

que o uso do antídoto não seja realizado quando os níveis séricos de paracetamol estiverem abaixo de 100 mg/L (MOREIRA, 2016).

2.5.4.4.1 Novas alternativas terapêuticas

Dentre as novas alternativas terapêuticas para as intoxicações por paracetamol, tem-se a N-acetilcisteína amida (NACA) e a N-acetil-cisteína-etyl-éster (NACET) que agem como a NAC, mas que são mais lipofílicas e, por isso, atingem mais facilmente os tecidos e estão mais biodisponíveis no organismo (FREITA *et al.*, 2017; MOREIRA, 2016). Tem-se também as nanopartículas de derivados poli-hidroxilados de fulereno com superfície de ciclodextrinas ($C_{60}(OH)_{10}$ / HP- β -CD) que demonstraram ser promissoras por terem reduzido os níveis das transaminases, diminuído a quantidade de radicais livres e aumentado a taxa de sobrevivência em ratos intoxicados por paracetamol, podendo ser usados em conjunto com a NAC no tratamento da overdose (MOREIRA, 2016). Além disso, sabe-se que a CYP2E1 é uma das principais responsáveis pela biotransformação do acetaminofeno em metabólitos tóxicos, como o NAPQI, por isso que essa enzima pode ser um alvo terapêutico de medicamentos que inibem a sua atividade, como o dissulfiram e o fomepizol, principalmente porque este demonstrou resultados promissores em experimentos feitos com camundongos, bem como é um inibidor específico da CYP2E1 (AKAKPO; RAMACHANDRAN; JAESCHKE, 2020).

2.5.4.5 Intoxicação por paracetamol e a pandemia da COVID-19

No mês de dezembro de 2019, foram relatados os primeiros casos da infecção causada pelo vírus SARSCoV-2 na China (PEDROSA *et al.*, 2020). Meses depois, em 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde declarou estado de pandemia desencadeada pela doença do coronavírus 2019 (COVID-19) que se tornou um problema de saúde pública no mundo, sendo responsável por altos números de mortes (HENRY; PARTHIBAN; FARROHA, 2021). Devido a isso, diversas foram as estratégias implementadas pelos países para reduzir a disseminação da COVID-19, como incentivar o isolamento físico e decretar o fechamento de serviços considerados “não essenciais” (PEDROSA *et al.*, 2020).

Apesar de visar a proteção da sociedade, essas medidas e o cenário de pandemia afetaram a saúde física e mental da população como um todo, aumentando os índices de

indivíduos com ansiedade, depressão, transtorno pós-traumático e estresse autorrelatado, o que contribui com o aparecimento de ideação suicida e de automutilação deliberada, principalmente em pessoas vulneráveis economicamente, pacientes psiquiátricos, idosos, adolescentes e pessoas em situação de rua (HENRY; PARTHIBAN; FARROHA, 2021; JOYCE *et al.*, 2020; PEDROSA *et al.*, 2020).

Diante disso, um estudo, realizado no Reino Unido, demonstrou que houve um aumento do número de intoxicações causadas pelo paracetamol entre os anos de 2019 e 2020, sendo considerado a forma mais usada para automutilação e se acredita que isso tenha acontecido pelo fato de que o acetaminofeno é um medicamento que possui formulações de venda livre, bem como pode ser usado para tratar alguns sintomas da COVID-19, principalmente em um período que não se tem tratamento para a doença (HENRY; PARTHIBAN; FARROHA, 2021). Esse cenário também foi visto em um hospital da Nova Zelândia que teve um aumento de 13,4% das overdose causadas por paracetamol e ibuprofeno, bem como houve um aumento da necessidade de tratamentos com N-acetilcisteína, o que demonstra uma crescente no número de pessoas que foram atendidas por consumirem altas doses de paracetamol (JOYCE *et al.*, 2020). Acerca deste estudo, tem-se a hipótese de que a disponibilidade desses AINEs em supermercados e a publicidade da mídia são fatores que contribuíram com o aparecimento de relatos de pessoas que fizeram um estoque desses medicamentos em suas casas (JOYCE *et al.*, 2020).

Por fim, vale ressaltar que além do aumento das intoxicações por paracetamol ser um índice importante para alertar os danos à saúde mental da população durante a pandemia, essa overdose também é um problema relevante para o sistema de saúde por gerar mais gastos com internações e tratamentos, bem como revela a necessidade de informar a população sobre o uso correto do medicamento, visto que o uso indiscriminado pode levar à intoxicação (FARIAS, 2021).

2.6 Sistemas de Vigilância da Toxicologia e os Centros de Informação e Assistência Toxicológica

Em 2005, houve a criação da Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (Renaciat), composta pelos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIAT), que são unidades de saúde de referência em Toxicologia Clínica, vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS) e responsáveis por ofertar atendimento e informação aos profissionais

de saúde, às instituições e à população de forma presencial e/ou por telefone (BRASIL, 2015; BRASIL, 2020). Assim, os CIATs são centros necessários para a redução dos índices de morbimortalidade causados pelas intoxicações, como por paracetamol, visto que, dentre as suas atividades, produzem informações técnico-científicas sobre as intoxicações agudas e crônicas, orientam o manejo de reações adversas a medicamentos, notificam os casos atendidos, realizam análises toxicológicas e capacitam profissionais (BRASIL, 2005; BRASIL, 2015).

Atualmente, a Renaciat é composta por 36 centros que oferecem atendimento gratuito e durante 24 horas à toda população (BRASIL, 2020). No Estado do Ceará, por exemplo, há o Centro de Assistência Toxicológica (CEATOX) na cidade de Fortaleza, uma unidade de referência no âmbito das intoxicações (BRASIL, 2009a).

Os dados obtidos nos CIATs são enviados para o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), uma plataforma de notificação compulsória de doenças e agravos que compila e divulga publicamente informações acerca das intoxicações, sendo uma fonte importante de dados para a elaboração de pesquisas científicas, para definir prioridades de intervenção, para elaboração de estratégias governamentais e outras ações (BRASIL, 2019). Além disso, os dados registrados pela Renaciat também são utilizados pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), plataforma criada 1980 e vinculada à Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), que é o principal meio de divulgação de estatísticas relacionadas às intoxicações e aos envenenamentos em âmbito nacional (BRASIL, 2009b).

Como exemplo de análise dos dados registrados pelos centros, tem-se o estudo de BATISTA, S. M. S. (2020) que descreve que, entre os anos de 2015 a 2018, as tentativas de suicídio por medicamentos no estado do Ceará ocorreram mais com fármacos das classes dos benzodiazepínicos, antidepressivos, anticonvulsivantes, AINEs e antipsicóticos, o que pode guiar o poder público na elaboração de estratégias eficientes que visem reduzir os índices de intoxicações na região, bem como contribuir o conhecimentos que beneficiem o adequado manejo clínico desses pacientes.

3. METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo do tipo coorte retrospectivo, realizado entre o período de janeiro de 2015 a dezembro de 2021.

3.2 Local da pesquisa

O Instituto Doutor José Frota (IJF) é um hospital de nível terciário integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS) e vinculado à Prefeitura de Fortaleza no Estado do Ceará (CE) (NOGUEIRA, 2016). A unidade é considerada o maior centro médico de urgência e emergência do Ceará, bem como uma referência no Norte e no Nordeste no atendimento de pacientes que apresentam traumas de alta complexidade, como fraturas expostas, lesões cervicais, perfurações profundas e queimaduras (NOGUEIRA, 2016). Além disso, o hospital conta com Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) que presta serviços de referência para profissionais de saúde e para a população em geral que necessitam de atendimento, de orientação ou de informação acerca das intoxicações e seus agentes tóxicos (NOGUEIRA, 2016).

3.3 População do estudo

Pacientes, com idade maior que 18 anos e menor que 60 anos, atendidos de forma presencial pela equipe do CIATox entre o período de janeiro de 2015 a dezembro de 2021 por ingestão de paracetamol, sozinho ou em conjunto com outras substâncias, de forma intencional ou acidental, recebendo a classificação internacional de doença (CID) igual a T39, que correspondendo à intoxicação por analgésicos, antipiréticos e anti-reumáticos não-opiáceos.

3.4 Coleta de dados

Os prontuários e os resultados de exames laboratoriais dos pacientes foram coletados no Sistema Brasileiro de Dados de Intoxicações dos Centros de Informação e Assistência Toxicológica do Brasil (DATATOX) e no Softlab acessados por meio dos computadores do Centro de Informação e Assistência Toxicológica. Os dados foram armazenados em uma planilha eletrônica com o auxílio do programa *Excel®*.

3.5 Variáveis do estudo

As variáveis utilizadas foram as características sociodemográficas, perfil das intoxicações, presença de comorbidades, medicamentos ingeridos, sinais e sintomas apresentados na admissão do paciente, exames laboratoriais, medidas de tratamento e suporte realizados, características da internação e desfechos clínicos.

3.6 Análise de dados

Os dados categóricos foram expressos como contagens absolutas e porcentagens. O teste do qui-quadrado foi utilizado para avaliar a associação entre os dados categóricos. Os dados contínuos foram primeiramente avaliados quanto à distribuição normal usando o teste de Shapiro-Wilker e avaliação da assimetria usando gráficos, como histogramas. Os dados normais foram expressos como média \pm desvio padrão e os não normais como mediana e amplitude interquartil. As informações foram comparadas entre 3 grupos formados de acordo com os tercis da dose ingerida de paracetamol pelos pacientes. Os dados normais foram comparados usando ANOVA com pós-teste de Tukey e para dados não normais foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn. As análises foram feitas no software SPSS para Macintosh, versão 23 (Armonk, NY: IBM Corp.) e os resultados com valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3.7 Aspectos ético-legais

Este estudo foi derivado de um projeto maior que envolve as intoxicações exógenas, sendo a realização da pesquisa aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade de Fortaleza (CAAE: 41664214.5.0000.5052). Todas as etapas da pesquisa foram desenvolvidas em conformidade com a Declaração de Helsinque e as Diretrizes Brasileiras para estudo com seres humanos (Resolução nº 466/2012).

4. RESULTADOS

4.1 Perfil sociodemográfico dos pacientes intoxicados por paracetamol

Os dados de 137 pacientes foram coletados, mas apenas 31,4% (43) desta amostra foi analisada, visto que apenas estes estavam dentro dos critérios de inclusão estabelecidos para o estudo. Este, envolveu os 43 casos de intoxicação por paracetamol que ocorreram entre o período de janeiro de 2015 a dezembro de 2021, tendo um número menor de admissão hospitalar em 2015 e um número maior de atendimentos em 2020, 9,3% (4) e 21,0% (9) respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição da ocorrência dos casos de intoxicações entre os anos do estudo

	2015 n (%)	2016 n (%)	2017 n (%)	2018 n (%)	2019 n (%)	2020 n (%)	2021 n (%)
População do estudo (n = 43)	4 (9,3)	5 (11,6)	5 (11,6)	7 (16,3)	7 (16,3)	9 (21,0)	6 (14)

Fonte: Elaborada pela autora.

Dentre os 43 pacientes, 34,9% (15) eram do gênero masculino e 65,1% (28) pertenciam ao gênero feminino, sendo $27 \text{ anos} \pm 10,3$ a média de idade (Tabela 2). Acerca do grau de escolaridade, 93% (40) não tinham esse registro descrito em seus prontuários do DATATOX, enquanto que o restante da população se caracterizou por 4,7% (2) ter ensino médio completo e 2,3% (1) ter ensino superior incompleto (Tabela 2).

A população também foi caracterizada de acordo com a sua ocupação. Assim, 14% (6) das pessoas eram estudantes, 32,6% (14) possuíam vínculo empregatício, 14% (6) estavam desempregados, 2,3% (1) era aposentado, 11,6% (5) trabalhavam com atividades domésticas em suas residências e 25,6% (11) não tinham essa informação descritas em seus prontuários (Tabela 2). Já em relação à origem da população, 4,7% (2) dos pacientes eram da zona rural, 2,3% (1) era da zona periurbana e 93% (40) eram da zona urbana, sendo que 72,1% (31) pessoas eram da cidade de Fortaleza e 27,9% (12) eram de outra cidade do estado do Ceará (Tabela 2).

Tabela 2 - Características sociodemográficas dos pacientes intoxicados por paracetamol

Parâmetros	População Estudada (n = 43)		
	Média	n	%
Idade (anos), média ± DP	$27 \pm 10,3$		
Gênero			
- Masculino		15	34,9
- Feminino		28	65,1
Escolaridade			
- Fundamental incompleto		0	0
- Fundamental completo		0	0
- Médio incompleto		0	0
- Médio completo		2	4,7
- Superior incompleto		1	2,3
- Superior completo		0	0
- Não se aplica		0	0
- Sem registros		40	93,0
Ocupação			
- Estudante		6	14,0
- Empregado		14	32,6
- Desempregado		6	14,0
- Aposentado		1	2,3
- Do lar		5	11,6
- Sem registro		11	25,6
Zona de ocorrência			
- Rural		2	4,7
- Urbana		40	93,0
- Periurbana		1	2,3
Município			
- Fortaleza		31	72,1
- Outra cidade do estado do Ceará		12	27,9

DP: Desvio padrão.

Fonte: Elaborada pela autora.

Sobre o perfil de doenças prévias, 2,3% (1) possuía o diagnóstico de depressão e 100% (43) dos indivíduos atendidos não tinham a descrição clara da presença ou da ausência de comorbidade em seus prontuários do DATATOX, visto que os relatos dessas informações

geralmente são mais descritos na história do paciente que é armazenada em um programa interno do hospital, mas este não foi usado como fonte de análise neste estudo.

4.2 Medicamentos ingeridos pelos pacientes

A intoxicação por paracetamol envolveu apenas este medicamento em 34,9% (15) dos casos, enquanto que 65,1% (28) dos indivíduos ingeriram o acetaminofeno em associação com um ou mais medicamentos (Tabela 4). Deste grupo, 11,6% (5) ingeriram um outro fármaco junto com o paracetamol, 16,3% (7) consumiram com 2 outras substâncias, 16,3% (7) administraram com mais 3, 9,3% (4) ingeriram com 4 outros fármacos diferentes e 11,6% (5) aliaram a outras 5 a 10 substâncias (Tabela 4).

Tabela 3 - Perfil do consumo de medicamentos ingeridos pelos pacientes

Parâmetros	População Estudada (n = 43)	
	n	%
A intoxicação foi causada só por paracetamol?		
- Não	28	65,1
- Sim	15	34,9
Se a intoxicação não foi só por paracetamol, quantas outras substâncias foram ingeridas em conjunto?		
- 0	15	34,9
- 1	5	11,6
- 2	7	16,3
- 3	7	16,3
- 4	4	9,3
- 5 a 10	5	11,6

Fonte: Elaborada pela autora.

Dentre as substâncias ingeridas junto com o paracetamol, foram encontrados fármacos isolados ou em composição com outras substâncias terapêuticas, vitaminas, álcool, fitoterápicos e até descolorante capilar. Como exemplo de achados, tem-se o ácido acetilsalicílico, o albendazol, o alprazolam, a cumarina, o hidróxido de alumínio, o hipoclorito de sódio, a losartana, o sulfato ferroso, a tetraciclina, a simeticona e a valeriana. Entretanto, as mais

consumidas junto com o acetaminofeno foram a amitriptilina (4,7%), os compostos analgésicos (4,7%), o dimenidrinato (4,7%), a dipirona (20,9%), o ibuprofeno (9,3%), a nimesulida (4,7%) e os compostos de medicamentos com paracetamol (20,9%), como os medicamentos antigripais e analgésicos (Tabela 5).

Tabela 4 - Perfil dos medicamentos mais envolvidos na intoxicação por paracetamol

Substância	População Estudada (n = 43)	
	n	%
Amitriptilina		
- Sim	2	4,7
Cafeína, citrato de orfenadrina e dipirona		
- Sim	2	4,7
Composto de medicamentos com paracetamol		
- Sim	9	20,9
Dimenidrinato		
- Sim	2	4,7
Dipirona		
- Sim	9	20,9
Ibuprofeno		
- Sim	4	9,3
Nimesulida		
- Sim	2	4,7

Fonte: Elaborada pela autora.

4.3 Características das intoxicações na população estudada e registros das internações aos desfechos clínicos

A mediana da dose de paracetamol ingerida pelos 43 pacientes foi igual a 15000 mg (Tabela 6), tendo dose mínima de 40 mg e dose máxima de 45.000 mg e envolvendo tanto comprimidos de 500 e 750 mg, quanto formulações em gotas. A maior parte dos casos atendidos foram de intoxicação aguda única (93%), mas também houve 2,3% (1) do tipo aguda repetida, enquanto que nenhuma foi classificada como crônica, 2,3% (1) não tinha esse registro em seu prontuário e 2,3% (1) teve o registro de tipo de intoxicação ignorado por ter sido um paciente que, por algum motivo, não passou pela avaliação do CIATox, por exemplo (Tabela 6).

A mediana do intervalo de tempo que compreende a exposição às substâncias ingeridas até o atendimento do paciente no CIATox foi de 5 horas, sendo 30 minutos o tempo mínimo e 24h o tempo máximo (Tabela 6). Todos os indivíduos se intoxicaram devido a uma exposição por via oral, sendo que 88,4% (38) dos casos ocorreram devido a tentativas de suicídio, enquanto que 9,3% (4) foi por ingestão accidental e 2,3% (1) não tinham registros em seu prontuário da circunstância que resultou na sua intoxicação (Tabela 6).

Tabela 5 - Características das intoxicações

Parâmetros	População Estudada (n = 43)		
	Mediana (Q1-Q3)	n	%
Dose do paracetamol (mg), mediana (AIQ)	15000 (4000-25000)		
Tipo de intoxicação			
- Aguda única	40	93,0	
- Aguda repetida	1	2,3	
- Ignorado	1	2,3	
- Sem registro	1	2,3	
Tempo decorrido da exposição (horas), mediana (AIQ)	5 (3-10)		
Via de exposição			
- Oral	43	100	
Circunstância			
- Acidental	4	9,3	
- Tentativa de suicídio	38	88,4	
- Sem registro	1	2,3	

AIQ: Amplitude interquartil.

Fonte: Elaborada pela autora.

Os sinais e sintomas manifestados pelos pacientes foram divididos em 7 grupos pelo sistema do DATATOX. O primeiro é destinado para as manifestações neurológicas, psicológicas e musculares, como a apresentação de tontura, letargia, sonolência, agitação, agressividade, confusão mental, desmaio, tremor, ataxia, convulsão e coma, ocorrendo em 46,5% (20) dos pacientes (Tabela 7). O segundo são os sinais e sintomas cardiológicos representados pela taquicardia, dor precordial e hipotensão, sendo apresentados por 2,3% (1) dos indivíduos (Tabela 7). O terceiro são as manifestações digestivas, como náuseas, vômitos, mal estar, dor abdominal, hematêmese, dor retroesternal, sialosquese, epigastralgia, diarreia,

lesão esofágica e odinofagia, atingindo 67,4% (29) dos admitidos na unidade (Tabela 7). O quarto grupo são os sinais e sintomas dermatológicos, como parestesia, palidez, edema, petéquias, sudorese local ou generalizada, prurido, eritema e urticária, presentes em 7% (3) dos pacientes (Tabela 7). O quinto inclui os diagnósticos anatômicos, funcionais ou sindrômicos que foi representado apenas pelas alterações do nível de consciência, ocorrendo em 2,3% (1) dos atendidos (Tabela 7). Assim como o anterior, os sinais e sintomas respiratórios também foram manifestados por 2,3% (1) dos indivíduos que apresentou dispneia (Tabela 7). Já o sétimo e último grupo inclui as manifestações oculares, ocorrendo em 2,3% (1) dos pacientes que podem ter apresentado visão turva, miose, midríase ou pupilas não reativas (Tabela 7).

Tabela 6 - Sintomas apresentados pelos pacientes na admissão

Sintomas	População Estudada (n = 43)	
	n	%
Neuro/psíquico/muscular		
- Não	23	53,5
- Sim	20	46,5
Cardiológicos		
- Não	42	97,7
- Sim	1	2,3
Digestivos		
- Não	14	32,6
- Sim	29	67,4
Dermatológicos		
- Não	40	93,0
- Sim	3	7,0
Diagnósticos anatômicos, funcionais, sindrômicos		
- Não	42	97,7
- Sim	1	2,3
Respiratórios		
- Não	42	97,7
- Sim	1	2,3
Oculares		
- Não	42	97,7
- Sim	1	2,3

Fonte: Elaborada pela autora.

No período da admissão e da internação dos pacientes, 60,5% (26) das pessoas receberam suporte sintomático, 48,8% (21) ficaram sob observação de seus sinais e sintomas pelos profissionais de saúde do hospital, 34,9% (15) fizeram o protocolo de dose única do carvão ativado e 25,6% (11) ingeriram doses múltiplas do carvão (Tabela 8). A lavagem gástrica foi um método de desintoxicação feito em 46,5% (20) dos intoxicados, a hidratação intravenosa foi realizada em 46,5% (20) dos indivíduos e o uso da n-acetilcisteína, como antídoto da intoxicação por paracetamol, foi feita em 41,9% (18) dos pacientes (Tabela 8). De acordo com os prontuários, a diálise não foi realizada em nenhum integrante da amostra analisada (Tabela 8).

Tabela 7 - Medidas de suporte e tratamentos realizados nos pacientes na admissão e durante a internação

Medidas de Suporte e Tratamento	População Estudada (n = 43)	
	n	%
Sintomático e suportivo		
- Não	17	39,5
- Sim	26	60,5
Observação de sinais e sintomas		
- Não	22	51,2
- Sim	21	48,8
Carvão ativado		
- Não	17	39,5
- Sim, único	15	34,9
- Sim, múltiplo	11	25,6
Lavagem gástrica		
- Não	23	53,5
- Sim	20	46,5
Hidratação Intravenosa		
- Não	23	53,5
- Sim	20	46,5
Uso de N-acetilcisteína		
- Não	25	58,1
- Sim	18	41,9
Diálise		
- Não	43	100

Fonte: Elaborado pela autora.

Dos 43 pacientes analisados, 48,8% (21) não foram internados no hospital, enquanto que 46,52% (20) dos indivíduos foram internados nas unidades de enfermaria ou emergência, 2,30% (3) precisaram ser encaminhados para os centros de tratamento e terapia intensiva (CTI) ou unidades de terapia intensiva (UTI) e 2,3% (1) foi internado em outro local do hospital, sendo a mediana do tempo de internação igual a 0,4 dias (Tabela 9). Após a finalização do atendimento, os níveis dos tipos de gravidade foram classificados em sua maioria como sendo leve (51,2%), 4,7% (2) teve intoxicação moderada, 7% (3) recebeu classificação grave, enquanto que 18,6% (8) tiveram registro classificado como ignorado e 18,6% (8) como nulo por não terem apresentado nenhum sintoma (Tabela 9).

Por fim, 60,5% (26) dos pacientes tiveram alta por cura, 2,3% (1) foi transferido para outro hospital, 18,6% (8) se apresentaram como assintomáticos, 18,6% (8) tiveram perda de segmento por terem saído do hospital sem receber um parecer da equipe do CIATox e não houve nenhum óbito (Tabela 9).

Tabela 8 - Características dos pacientes após a admissão e seus desfechos clínicos

(continua)

Parâmetros	População Estudada (n = 43)		
	Mediana (Q1-Q3)	n	%
Houve internação do paciente?			
- Não		21	48,8
- Sim		22	51,2
Qual foi o local da internação?			
- Não foi internado		21	48,8
- Enfermaria ou emergência		20	46,5
- UTI/CTI		1	2,3
- Outro		1	2,3
Quantos dias de internação?	0,4		
Mediana (AIQ)	(0-2)		
Classificação da gravidade final			
- Leve		22	51,2
- Moderada		2	4,7
- Grave		3	7,0
- Ignorado		8	18,6
- Nula		8	18,6
Desfecho clínico			
- Alta por cura		26	60,5

Tabela 8 - Características dos pacientes após a admissão e seus desfechos clínicos

(conclusão)

Parâmetros	População Estudada (n = 43)		
	Mediana (Q1-Q3)	n	%
Desfecho clínico			
- Alta para outro hospital		1	2,3
- Óbito		0	0
- Perda de segmento		8	18,6
- Assintomático		8	18,6

AIQ: Amplitude interquartil. CTI: Centro de tratamento e terapia intensiva. UTI: Unidade de terapia intensiva.

Fonte: Elaborada pela autora.

4.4 Parâmetros analisados no estudo e suas relações com os diferentes níveis de ingestão de doses do paracetamol

Nas análises estatísticas, os pacientes foram divididos em três níveis de ingestão do paracetamol acima da dose recomendada e essa relação foi feita com 76,75% (33) dos pacientes estudados, visto que os outros 23,25% (10) dos indivíduos não tinham o dado da quantidade ingerida em seus prontuários por motivos do paciente e seus acompanhantes não saberem a concentração do medicamento ou não saberem a quantidade de comprimidos ou de gotas administradas (Tabela 10).

O primeiro grupo contém 11 pessoas e estão àqueles que ingeriram quantidade \leq 8.308 mg de acetaminofeno (Tabela 10). Já os que consumiram quantidades moderadas da substância são outros 11 indivíduos que ingeriram doses $>$ 8.308 mg e \leq 19.080 mg do paracetamol (Tabela 10). O último grupo consumiu níveis altos de acetaminofeno, ou seja, quantidades $>$ 19.080 mg, que também foi representado por 11 pessoas (Tabela 10). Apesar dessa divisão, é importante destacar que todos os pacientes ingeriram doses consideradas tóxicas ou letais do fármaco.

Dentre os resultados, observou-se que o número de mulheres intoxicadas foi maior nos três grupos e que a maioria dos pacientes que ingeriram altas doses de acetaminofeno foram os que receberam classificação da gravidade inicial da intoxicação igual a grave, seguindo o esperado (Tabela 10).

Tabela 9 - Características sociodemográficas e perfil da intoxicação relacionados com os diferentes níveis de ingestão de dose do paracetamol

(continua)

Parâmetros	Níveis de Ingestão de Paracetamol			Valor de p
	Baixos (n = 11)	Moderados (n = 11)	Altos (n = 11)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Idade (anos), média ± DP	26,7 ± 9,4	25,5 ± 6,1	25,7 ± 7,1	0,919
Gênero				0,484
- Masculino	1 (9,1)	3 (27,3)	3 (27,3)	
- Feminino	10 (90,9)	8 (72,7)	8 (72,7)	
Escolaridade				0,223
- Fundamental incompleto	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
- Fundamental completo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
- Médio incompleto	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
- Médio completo	1 (9,1)	1 (9,1)	0 (0)	
- Superior incompleto	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	
- Superior completo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
- Sem registro	10 (90,9)	10 (90,9)	10 (90,9)	
Ocupação				0,131
- Estudante	0 (0)	4 (36,4)	1 (9,1)	
- Empregado	4 (36,4)	4 (36,4)	4 (36,4)	
- Desempregado	2 (18,2)	0 (0)	0 (0)	
- Aposentado	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
- Do lar	3 (27,3)	2 (18,2)	0 (0)	
- Sem registro	2 (18,2)	1 (9,09)	6 (54,5)	
Zona de ocorrência				0,558
- Rural	0 (0)	1 (9,1)	1 (9,1)	
- Urbana	10 (90,9)	10 (90,9)	10 (90,9)	
- Periurbana	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	
Município				0,17
- Fortaleza	9 (81,8)	8 (72,7)	5 (45,5)	
- Outra cidade do estado do Ceará	2 (18,2)	3 (27,3)	6 (54,5)	
Classificação da gravidade inicial				0,116
- Leve	8 (72,7)	9 (81,8)	4 (36,4)	
- Moderada	2 (18,2)	1 (9,1)	3 (27,3)	
- Grave	0 (0)	1 (9,1)	4 (36,4)	

Tabela 9 - Características sociodemográficas e perfil da intoxicação relacionados com os diferentes níveis de ingestão de dose do paracetamol

(conclusão)

Parâmetros	Níveis de Ingestão de Paracetamol			Valor de p
	Baixos (n = 11)	Moderados (n = 11)	Altos (n = 11)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
- Ignorado	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
- Nulo	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	
Tempo decorrido da exposição (horas), mediana (Q1-Q3)	5 (2-14)	6 (3-10)	5 (5-8)	0,968
Tipo de intoxicação				0,373
- Aguda única	11 (100)	11 (100)	10 (90,9)	
- Aguda repetida	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	
- Ignorado	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
A intoxicação foi causada só por paracetamol?				0,693
- Não	7 (63,6)	6 (54,5)	5 (45,5)	
- Sim	4 (36,4)	5 (45,5)	6 (54,5)	

Baixos níveis de paracetamol: Ingestão \leq 8.308 mg. Moderados níveis de paracetamol: Ingestão $>$ 8,308 mg e \leq 19.080 mg. Altos níveis de paracetamol: Ingestão $>$ 19.080 mg. DP: Desvio padrão. Teste do qui-quadrado para avaliar dados categóricos e teste de Shapiro-Wilker para avaliar dados contínuos.

Fonte: Elaborada pela autora.

Em relação aos parâmetros descritos na Tabela 11, observa-se que os sintomas digestivos foram os que mais ocorreram nos três diferentes níveis de ingestão de paracetamol.

Tabela 10 - Perfil dos sintomas apresentados na admissão relacionados com os diferentes níveis de ingestão de dose do paracetamol

Parâmetros	Níveis de Ingestão de Paracetamol			Valor de p
	Baixos (n = 11)	Moderados (n = 11)	Altos (n = 11)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Neuro/psíquico/muscular				0,137
- Não	5 (45,5)	9 (81,8)	5 (45,5)	
- Sim	6 (54,5)	2 (18,2)	6 (54,5)	
Cardiológicos				-
- Não	11 (100)	11 (100)	11 (100)	
- Sim	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Digestivos				0,632
- Não	4 (36,4)	2 (18,2)	3 (27,3)	
- Sim	7 (63,6)	9 (81,8)	8 (72,7)	
Dermatológicos				0,333
- Não	10 (90,9)	9 (81,8)	11 (100)	
- Sim	1 (9,1)	2 (18,2)	0 (0)	
Diagnósticos anatômicos, funcionais, sindrômicos				0,357
- Não	11 (100)	11 (100)	10 (90,9)	
- Sim	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	
Respiratórios				-
- Não	11 (100)	11 (100)	11 (100)	
- Sim	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Oculares				0,357
- Não	10 (90,9)	11 (100)	11 (100)	
- Sim	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	

Baixos níveis de paracetamol: Ingestão \leq 8.308 mg. Moderados níveis de paracetamol: Ingestão $>$ 8,308 mg e \leq 19.080 mg. Altos níveis de paracetamol: Ingestão $>$ 19.080 mg. Teste do qui-quadrado para avaliar dados categóricos.

Fonte: Elaborada pela autora.

Os dados vinculados às medidas de tratamento e suporte realizados pela equipe de saúde demonstraram que a observação de sinais e sintomas ocorreu mais em pacientes que ingeriram doses moderadas e altas do acetaminofeno, bem como a N-acetilcisteína foi administrada em todos os indivíduos que ingeriram altas quantidades de paracetamol (Tabela 12).

Tabela 11 - Tratamentos e suportes recebidos pelo paciente durante o atendimento relacionados com os diferentes níveis de ingestão de dose do paracetamol

Tratamentos e suportes	Níveis de Ingestão de Paracetamol			Valor de p
	Baixos (n = 11)	Moderados (n = 11)	Altos (n = 11)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Sintomático e suportivo				0,609
- Não	6 (54,5)	4 (36,4)	4 (36,4)	
- Sim	5 (45,5)	7 (63,6)	7 (63,6)	
Observação de sinais e sintomas				0,023*
- Não	2 (18,2)	8 (72,7)	7 (63,6)	
- Sim	9 (81,8)	3 (27,3)	4 (36,4)	
Carvão ativado				0,651
- Não	6 (54,5)	3 (27,3)	5 (45,5)	
- Sim, único	3 (27,3)	4 (36,4)	2 (18,2)	
- Sim, múltiplo	2 (18,2)	4 (36,4)	4 (36,4)	
Lavagem gástrica				0,886
- Não	6 (54,5)	6 (54,5)	5 (45,5)	
- Sim	5 (45,5)	5 (45,5)	6 (54,5)	
Hidratação Intravenosa				0,693
- Não	7 (63,6)	5 (45,5)	6 (54,5)	
- Sim	4 (36,4)	6 (54,5)	5 (45,5)	
Uso de N-acetilcisteína				0,000*
- Não	9 (81,8)	7 (63,6)	0 (0)	
- Sim	2 (18,2)	4 (36,4)	11 (100)	
Diálise				-
- Não	11 (100)	11 (100)	11 (100)	

Baixos níveis de paracetamol: Ingestão \leq 8.308 mg. Moderados níveis de paracetamol: Ingestão $>$ 8,308 mg e \leq 19.080 mg. Altos níveis de paracetamol: Ingestão $>$ 19.080 mg. Teste do qui-quadrado para avaliar dados categóricos.

* A correlação é significativa no nível 0,05 (bilateral).

Fonte: Elaborada pela autora.

Quando se analisa o perfil de internação, observa-se que esta ocorreu mais em pacientes que ingeriram maior quantidade de acetaminofeno e a maioria desta população foi internada na enfermaria ou na emergência do hospital (Tabela 13). Além disso, notou-se que esse mesmo grupo de pessoas foi o único que apresentou pacientes que não teve a maioria da sua população

com classificação final tida como leve, como demonstrado nos resultados da classificação final (Tabela 13).

Tabela 12 - Características da internação e dos desfechos relacionados com os diferentes níveis de ingestão de dose do paracetamol

Parâmetros	Níveis de Ingestão de Paracetamol			Valor de p
	Baixos (n = 11)	Moderados (n = 11)	Altos (n = 11)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Desfecho				0,489
- Alta por cura	7 (63,6)	7 (63,6)	7 (63,6)	
- Alta para outro hospital	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	
- Óbito	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
- Perda de segmento	2 (18,2)	2 (18,2)	0 (0)	
- Assintomático	2 (18,2)	2 (18,2)	3 (27,3)	
Houve internação do paciente?				0,036*
- Não	6 (66,7)	3 (50,0)	1 (10,0)	
- Sim	3 (33,3)	3 (50,0)	9 (90,0)	
Qual foi o foi o local da internação?				
- Não foi internado	6 (66,7)	3 (50,0)	1 (10,0)	
- Enfermaria ou emergência	3 (33,3)	3 (50,0)	8 (80,0)	
- UTI/CTI	0 (0)	0 (0)	1 (10,0)	
- Outro	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
- Sem registro	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Classificação da gravidade final				0,018*
- Leve	7 (63,3)	6 (54,5)	4 (36,4)	
- Moderado	0 (0)	0 (0)	2 (18,2)	
- Grave	0 (0)	1 (9,1)	2 (18,2)	
- Ignorado	2 (18,2)	2 (18,2)	0 (0)	
- Nulo	2 (18,2)	2 (18,2)	3 (27,3)	

Baixos níveis de paracetamol: Ingestão \leq 8.308 mg. Moderados níveis de paracetamol: Ingestão $>$ 8,308 mg e \leq

19.080 mg. Altos níveis de paracetamol: Ingestão $>$ 19.080 mg. CTI: Centro de tratamento e terapia intensiva.

UTI: Unidade de terapia intensiva. Teste do qui-quadrado para avaliar dados categóricos.

* A correlação é significativa no nível 0,05 (bilateral).

Fonte: Elaborada pela autora.

Ao se analisar os resultados dos exames laboratoriais feitos na admissão em relação aos níveis de ingestão do paracetamol, não foram observados resultados significativos na interferência imediata dos parâmetros examinados (Tabela 14).

Tabela 13 - Dados laboratoriais da admissão relacionados com os diferentes níveis de ingestão de dose do paracetamol

Exames Laboratoriais	Níveis de Ingestão de Paracetamol			Valor de p
	Baixos (n = 11)	Moderados (n = 11)	Baixos (n = 11)	
	Média ± DP Mediana (Q1-Q3)	Média ± DP Mediana (Q1-Q3)	Média ± DP Mediana (Q1-Q3)	
Hematórito (%)	36,6 ± 3,8	38,6 ± 5,1	38,3 ± 3,2	0,618
Plaquetas (mm³)	287166,7 ± 82896,1	232000 ± 39522,1	283000 ± 63444,9	0,216
Potássio (mEq/L)	3,96 ± 0,1	3,61 ± 0,57	3,75 ± 0,34	0,27
Cálcio (mg/dL)	9,6 ± 0,8	9,3 ± 0,6	19,5 ± 27,7	0,548
Sódio (mEq/L)	141,8 ± 6,4	140,3 ± 3,2	142,8 ± 2,7	0,417
Ureia (mg/dL)	19 ± 5,2	21,7 ± 9,7	21,3 ± 7	0,788
Creatinina (mg/dL)	0,79 ± 0,12	0,88 ± 0,36	0,76 ± 0,2	0,585
Creatinoquinase (U/L)	136,5 (121 - 152)	153 (106 - 155)	10987 (10987 - 10987)	0,304
TGO (U/L)	17 (15 - 19)	22 (17 - 30)	19 (13 - 117)	0,247
TGP (U/L)	11 (10 - 17)	19 (14 - 44)	20 (14 - 93)	0,239
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,1 (0,08 - 0,16)	0,4 (0,4 - 0,4)	0,2 (0,12 - 0,35)	0,142
Bilirrubina indireta (mg/dL)	0,36 (0,1 - 0,42)	0,8 (0,8 - 0,8)	0,25 (0,1 - 0,46)	0,267
Bilirrubina total (mg/dL)	0,44 (0,2 - 0,58)	1,2 (1,2 - 1,2)	0,55 (0,35 - 0,74)	0,180
Taxa de filtração glomerular	106,47 ± 16,38	107,32 ± 24,00	113,61 ± 21,37	0,726

Baixos níveis de paracetamol: Ingestão \leq 8.308 mg. Moderados níveis de paracetamol: Ingestão $>$ 8,308 mg e \leq 19.080 mg. Altos níveis de paracetamol: Ingestão $>$ 19.080 mg. DP: Desvio padrão. TGO: Transaminase glutâmico oxalacética. TGP: Transaminase glutâmico pirúvica. Dados normais analisados por ANOVA com pós-teste de Tukey e dados não normais analisados por teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn.

Fonte: Elaborada pela autora.

Na avaliação baseada na relação dos níveis de ingestão do fármaco que é feita com os resultados mais alterados dos exames laboratoriais dos pacientes, observou-se que o grupo de pacientes que ingeriu altas quantidades de paracetamol foi o que apresentou maior alteração nos níveis de TGP (Tabela 15).

Tabela 14 - Dados laboratoriais do cenário mais crítico apresentado na internação relacionados com os diferentes níveis de ingestão de dose do paracetamol

Exames Laboratoriais	Níveis de Ingestão de Paracetamol			Valor de p
	Baixos (n = 11)	Moderados (n = 11)	Altos (n = 11)	
	Média ± DP Mediana (Q1-Q3)	Média ± DP Mediana (Q1-Q3)	Média ± DP Mediana (Q1-Q3)	
Hematócrito (%)	36,93 ± 3,58	38,64 ± 4,85	38,55 ± 3,03	0,663
Plaquetas (mm³)	287166,67 ± 82896,12	242111,11 ± 78943,72	282500 ± 62372,09	0,402
Potássio (mEq/L)	4 ± 0,14	3,92 ± 0,23	3,93 ± 0,35	0,865
Cálcio (mg/dL)	9,58 ± 0,8	9,22 ± 0,63	17,78 ± 24,68	0,556
Sódio (mEq/L)	143 ± 6,23	140,8 ± 3,19	143,18 ± 3,74	0,398
Ureia (mg/dL)	19 ± 5,22	22,6 ± 10,38	21,91 ± 7,13	0,687
Creatinina (mg/dL)	0,79 ± 0,12	0,86 ± 0,36	0,78 ± 0,18	0,742
Creatinoquinase (U/L)	136,5 (121 - 152)	132 (108,5 - 154)	10987 (10987 - 10987)	0,325
TGO (U/L)	17 (15 - 19)	22 (17 - 35)	62 (15 - 645)	0,088
TGP (U/L)	12 (10 - 17)	19 (14 - 44)	83 (20 - 797)	0,013*
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,16 (0,1 - 0,2)	0,4 (0,4 - 0,4)	0,2 (0,2 - 0,4)	0,281
Bilirrubina indireta (mg/dL)	0,26 (0,08 - 0,55)	0,8 (0,8 - 0,8)	0,5 (0,2 - 0,93)	0,439
Bilirrubina total (mg/dL)	0,39 (0,16 - 0,77)	1,2 (1,2 - 1,2)	0,86 (0,6 - 1,17)	0,162
Taxa de filtração glomerular	106,47 ± 16,38	108,73 ± 24,49	112,08 ± 19,51	0,848

Baixos níveis de paracetamol: Ingestão \leq 8.308 mg. Moderados níveis de paracetamol: Ingestão $>$ 8,308 mg e \leq 19.080 mg. Altos níveis de paracetamol: Ingestão $>$ 19.080 mg. DP: Desvio padrão. TGO: Transaminase

glutâmico oxalacética. TGP: Transaminase glutâmico pirúvica. Dados normais analisados por ANOVA com pós-teste de Tukey e dados não normais analisados por teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn.

* A correlação é significativa no nível 0,05 (bilateral).

Fonte: Elaborada pela autora.

4.7 Correlação entre a dose de paracetamol e os resultados dos exames laboratoriais dos pacientes intoxicados

Quando se analisa quais fatores foram os mais afetados pela ingestão do paracetamol, observa-se que os exames laboratoriais não foram alterados de forma estatisticamente significante (Tabela 16).

Tabela 15 - Correlação entre a dosagem de paracetamol com os dados laboratoriais da admissão

Parâmetro	Coeficiente de Correlação	Valor de p	n
Dose do paracetamol (mg)	1	-	33
Idade (anos)	-0,005	0,977	33
Hematórito (%)	0,021	0,922	25
Plaquetas (mm³)	0,106	0,638	22
Potássio (mEq/L)	-0,273	0,178	26
Cálcio (mg/dL)	0,017	0,946	18
Sódio (mEq/L)	0,212	0,308	25
Ureia (mg/dL)	0,067	0,739	27
Creatinina (mg/dL)	-0,074	0,712	27
Creatinoquinase (U/L)	0,754	0,084	6
TGO (U/L)	0,117	0,562	27
TGP (U/L)	0,25	0,208	27
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,476	0,118	12
Bilirrubina indireta (md/dL)	-0,068	0,833	12
Bilirrubina total (mg/dL)	0,3	0,344	12
Taxa de filtração glomerular	0,206	0,303	27

TGO: Transaminase glutâmico oxalacética. TGP: Transaminase glutâmico pirúvica. Dados normais analisados por ANOVA com pós-teste de Tukey e dados não normais analisados por teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn.

* A correlação é significativa no nível 0,05 (bilateral).

Fonte: Elaborada pela autora.

Já na correlação feita entre os resultados mais alterados dos exames dos pacientes e dose de acetaminofeno, notou-se que houveram aumentos significativos dos valores da TGP e da bilirrubina total, que são parâmetros que auxiliam na avaliação da função hepática (Tabela 17).

Tabela 16 - Correlação entre a dosagem de paracetamol com os exames laboratoriais mais desfavoráveis da internação

Parâmetro	Coeficiente de Correlação	Valor de p	n
Hematócrito (%)	0,015	0,940	28
Plaquetas (mm³)	0,102	0,629	25
Potássio (mEq/L)	-0,111	0,588	26
Cálcio (mg/dL)	0,264	0,247	21
Sódio (mEq/L)	0,116	0,563	27
Ureia (mg/dL)	0,079	0,696	27
Creatinina (mg/dL)	-0,016	0,936	28
Creatinoquinase (U/L)	0,556	0,195	7
TGO (U/L)	0,37	0,058	27
TGP (U/L)	0,535	0,004*	27
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,435	0,081	17
Bilirrubina indireta (md/dL)	0,389	0,151	15
Bilirrubina total (mg/dL)	0,512	0,045*	15
Taxa de filtração glomerular com a creatinina máxima	0,169	0,391	28

TGO: Transaminase glutâmico oxalacética. TGP: Transaminase glutâmico pirúvica. Dados normais analisados por ANOVA com pós-teste de Tukey e dados não normais analisados por teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn.

* A correlação é significativa no nível 0,05 (bilateral).

Fonte: Elaborada pela autora.

5. DISCUSSÃO

O perfil sociodemográfico dos 43 pacientes demonstrou que 65,1% das intoxicações por paracetamol ocorreram com pessoas do gênero feminino. Estudos, como o de PHOLMOO e BUNCHORNTAVAKIUL (2019) e de CASEY *et al.* (2020), demonstraram que o número de casos de overdose por acetaminofeno foi significativamente maior em mulheres, podendo ser porque elas são as que mais ligaram para os centros de saúde, mais fizeram visitas às unidades de emergência e mais necessitaram de internação hospitalar. Tal incidência também foi encontrada em estudos de BATISTA (2020) também feito no CIATox do Estado do Ceará (CIATox-CE), que explicou que a tendência de haver maiores taxas de tentativa de suicídio por medicamentos no público feminino é devido aos casos de violência doméstica, ao abuso sexual e psicológico, às doenças mentais e aos aspectos culturais. Além disso, em análises feitas por KUMMER *et al.* (2021), observou-se que o envenenamento é o método mais comum entre o gênero feminino, porém os índices de suicídio são maiores entre os homens que optam por métodos mais letais, como o enforcamento, o que também pode justificar a baixa incidência de homens na amostra estudada.

Quando se aborda a idade, este estudo mostrou que os pacientes atendidos por intoxicação hospitalar tiveram uma média de idade igual a 27 anos \pm 10,3%, ou seja, a amostra é caracterizada por apresentar indivíduos jovens. Resultados semelhantes foram demonstrados por KUMMER *et al.* (2021) ao notar que os jovens foram os que mais se intoxicaram por paracetamol, enquanto que a população mais velha foi a que mais teve overdose por psicotrópicos, o que pode ser explicado pelo fato de que as pessoas com idade mais avançadas tendem a ter mais acesso a medicamentos controlados por receberem mais diagnósticos e tratamentos de doenças psiquiátricas, além de que o paracetamol é um medicamento que pode ser adquirido sem necessidade de prescrição médica, facilitando o acesso da população jovem a este fármaco, por isso que os países do Reino Unido reduziram o tamanho das embalagens dos MIPs de paracetamol para tentar diminuir os casos de overdose.

De acordo com as análises de FARIAS (2021), pode-se observar que este estudo condiz com os resultados do SINITOX que registraram predominância de adultos jovens nos casos de tentativas de suicídio. Segundo BATISTA (2020), LAGEMANN, OKUYAMA e SILVA (2021) e NISTOR *et al.* (2017), os motivos que justificam essa tendência não estão claros, mas podem estar relacionados com o futuro da vida adulta, a impulsividade, a facilidade de acesso a medicamentos isentos de prescrição e os conflitos nos relacionamentos, com a família e nos ambientes educacionais.

Nos prontuários analisados para este estudo, não se tinha informações claras acerca da presença ou da ausência de comorbidade em nossa amostra. Isso pode ser devido à baixa incidência de comorbidade nessa população por ser composta por pacientes jovens, algo que ALRASHEED *et al.* (2022) também encontraram em seu estudo que demonstrou que 71,5% da sua amostra não tinha comorbidade.

A frequência alta da escolha do paracetamol como um método de intoxicação na população se justifica por ser um medicamento de venda livre, ser de fácil acesso, ser um analgésico e um antipirético comumente usado por adultos e crianças, ter uma variedade de apresentações comerciais e por ter escassa divulgação de informações sobre o seu potencial tóxico, justificando o resultado obtido que indicou que 88,4% da população teve overdose por acetaminofeno devido a tentativas de suicídio (KARACA; ERTASKIN, 2020; LAGEMANN; OKUYAMA; SILVA, 2021).

Segundo FREITAS *et al.* (2017), a ingestão do paracetamol com outros fármacos também pode contribuir com o agravamento da intoxicação, como a associação com substâncias indutoras das enzimas do citocromo P450 que metabolizam o acetaminofeno. Os resultados, achados neste estudo, demonstraram que 65,1% da população estudada ingeriu o paracetamol com uma ou mais substâncias, assim como estudo de TITTARELLI *et al.* (2017) que observou que frequentes casos de intoxicação por acetaminofeno são devido ao uso deste fármaco combinado com outras substâncias que podem potencializar os danos gerados pelo paracetamol.

Dentre os sintomas manifestados pela população deste estudo, notou-se que os digestivos, como náusea, dor abdominal e vômitos, foram os mais relatados pelos pacientes. Esse mesmo cenário também foi observado na pesquisa de PHOLMOO e BUNCHORNTAVAKIUL (2019) que descreve que isso pode ser devido a uma provável irritação ou inflamação gástrica decorrente da exposição a altas doses de paracetamol, bem como também pode ser devido à distensão e lesão nas células do fígado. Além disso, FREITAS *et al.* (2017) destacaram que, até 24 horas após a exposição, as manifestações de irritabilidade gastrointestinais são observadas, justificando os resultados que obtivemos.

Assim como o estudo de BATISTA (2020), feito com intoxicações por medicamentos no CIATox - CE, a maioria dos casos de intoxicação por acetaminofeno foram de gravidade leve e isso pode ser justificado, também de acordo com a análise de PHOLMOO e BUNCHORNTAVAKIUL (2019), pelo tempo pequeno de intervalo entre a ingestão do medicamento e o atendimento hospitalar, pela população ser composta por muitos jovens e pela realização de manejos clínicos adequados à situação dos pacientes atendidos. Tais contextos

também podem ter contribuído com o resultado encontrado de que 60,5% dos indivíduos receberam alta por cura no seu desfecho clínico.

De acordo com os valores de referência do IJF (2017), a dose tóxica do acetaminofeno em adultos é de 6,0 a 7,5 g e em crianças é de 140 mg/kg, enquanto que a dose letal é considerada quando a ingestão é maior ou igual a 15 g ou 140 mg/kg. Diante disso, dependendo da dose ingerida e de outros fatores, como o intervalo entre a ingestão do medicamento e o atendimento hospitalar, a equipe de CIATox – CE realiza manejos adequados de acordo com os protocolos internos. Dentre as medidas realizadas, tem-se a observação de sinais e sintomas dos pacientes que ingeriram doses < 75 mg/kg ou < 7,5 mg/dia, o que pode justificar a maior frequência de realização desse cuidado clínico em pacientes que ingeriram baixas doses de paracetamol para verificar a necessidade prévia da realização de exames laboratoriais.

IJF (2017) também descreve que administração da NAC é feita quando se avalia que a intoxicação do paciente é grave diante da dose ingerida, já que a dosagem sérica do paracetamol não é feita no hospital e os sintomas de hepatotoxicidade aparecem de forma tardia, sendo por isso que o uso da N-acetilcisteína foi mais observado nos pacientes que ingeriram doses altas do fármaco.

O uso deste antídoto também pode ter contribuído com a internação dos pacientes, visto que CARROLL *et al.* (2015), relataram em sua pesquisa que o uso da NAC em pacientes intoxicados por paracetamol aumentou o tempo de permanência desses indivíduos no hospital, já que ela requer um tempo de infusão prolongado, além de que o estudo demonstrou que os pacientes mais jovens tendem a ficar mais tempo em observação no departamento de emergência ou leito hospitalar quando intoxicados por paracetamol do que quando apresentam overdose por outras substâncias. Assim, tais resultados podem justificar os achados deste estudo em que se observou que os pacientes que ingeriram altas quantidades de paracetamol foram os que mais ficaram internados e isto ocorreu mais no departamento de emergência ou enfermaria. Além disso, segundo CARROLL *et al.* (2015), o aumento do tempo de permanência no hospital também pode ser devido a possíveis efeitos adversos que a NAC pode desencadear, mas não foi utilizado estes eventos como parâmetro neste estudo.

Quando foi avaliada a correlação entre a dose de paracetamol e os exames laboratoriais mais alterados dos pacientes durante o período de acompanhamento feito pelo CIATox, observou-se que a TGP e a bilirrubina total foram as que mais sofreram alterações. Além disso, a alteração dos níveis desta transaminase também foi observada no grupo de pacientes que consumiram altos níveis de paracetamol neste mesmo contexto de piores resultados dos exames laboratoriais. Tais cenários já eram esperados, visto que os indivíduos que ingerem grandes

concentrações do fármaco são os que possuem maiores chances de alterar os marcadores hepáticos devido aos danos que os metabólitos tóxicos do fármaco causam nos seus hepatócitos (BRAYNER; DA SILVA; DE ALMEIDA, 2018).

Como considerações finais, destaca-se que as overdoses por acetaminofeno podem desencadear lesões hepáticas, afetando a saúde do paciente, bem como demandando mais assistência e custo financeiro para as unidades hospitalares, principalmente quando há a necessidade de transplante de fígado, que eleva ainda mais os gastos financeiros e prejudica a qualidade de vida dos indivíduos (FARIAS, 2021; LAGEMANN; OKUYAMA; SILVA, 2021). Desta forma, estudos que analisam o perfil da população mais prevalente, os possíveis danos e os preditores de lesões são fundamentais para avaliar o contexto e definir estratégias que visem a minimização dos danos causados pelas overdoses por paracetamol.

6. CONCLUSÃO

Neste trabalho, observou-se que a população estudada era composta, em sua maioria, por pacientes do gênero feminino, por jovens com idade média de 27 anos e por residentes da cidade de Fortaleza (Ceará). Além disso, a maior parte dos pacientes se caracterizaram por ingerir paracetamol com outras substâncias, por apresentar intoxicação do tipo aguda, por consumir o fármaco com intenção suicida e por ter manifestado mais sintomas gastrointestinais.

A observação de sinais e sintomas foi realizada mais em pacientes que ingeriram baixas doses de paracetamol e o uso da N-acetilcisteína ocorreu mais em pacientes que ingeriram doses altas de acetaminofeno, o que pode ter contribuído com a maior frequência de internação desses indivíduos e pode ter sido devido aos protocolos internos da instituição. Já em relação aos exames laboratoriais, os exames de disfunção hepática foram os mais importantes para determinar o grau de toxicidade do fármaco.

REFERÊNCIAS

- ALCHIN, J. *et al.* Why paracetamol (acetaminophen) is a suitable first choice for treating mild to moderate acute pain in adults with liver, kidney or cardiovascular disease, gastrointestinal disorders, asthma, or who are older. **Current Medical Research and Opinion**, p. 1-15, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35253560/>. Acesso em: 26 abr. 2022.
- ALRASHEED, F. K. *et al.* Suicide attempts by poisoning: na experience from a high-volume emergency department. **Cureus**, v. 14, n. 3, p. 1-9, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35464598/>. Acesso em: 04 jun. 2022.
- AKAKPO, J. Y.; RAMACHANDRAN, A.; JAESCHKE, H. Novel strategies for the treatment of acetaminophen hepatotoxicity. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 16, n. 11, p. 1039-1050, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32862728/>. Acesso em: 30 abr. 2022.
- AMINOSHARIAE, A.; KHAN, A. Acetaminophen old drug, new issues. **Journal of Endodontics**, v. 41, n. 5, p. 588-593, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25732401/>. Acesso em: 16 abr. 2022.
- AYOUB, S. S. Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. **Temperature**, v. 8, n. 4, p. 351-371, 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8654482/pdf/KTMP_8_1886392.pdf. Acesso em: 17 abr. 2022.
- BATISTA, S. M. S. **Perfil das tentativas de suicídio com medicamentos atendidas pelo centro de informação e assistência toxicológica do Ceará, Brasil**. 2020. Artigo científico apresentado como requisito para obtenção do grau de bacharel em farmácia - Faculdade de Farmácia do Centro Universitário Fametro (UNIFAMETRO), Fortaleza, 2020. Disponível em: <http://repositorio.unifametro.edu.br/handle/123456789/684>. Acesso em: 04 jun. 2022.
- BERTOLINI, A. *et al.* Paracetamol: new vistas of an old drug. **CNS Drug Reviews**, v. 12, n. 3-4, p. 250-275, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17227290/>. Acesso em: 15 abr. 2022.
- BINDU, S.; MAZUMDER S.; BANDYOPADHYAY, U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. **Biochemical Pharmacology**, v. 180, p. 114147, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32653589/>. Acesso em: 15 abr. 2022.
- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Rede nacional de informação e assistência toxicológica (Renaciat)**. Brasília, DF, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/renaciat>. Acesso em: 25 fev. 2022.
- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC nº 19, de 03 de fevereiro de 2005**. Cria a Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica - RENACIAT. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 04 fev. 2005. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/rdc0019_03_02_2005.html. Acesso em: 25 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.678, de 02 de outubro de 2015.** Institui os Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) como estabelecimentos de saúde integrantes da Linha de Cuidado ao Trauma, da Rede de Atenção às Urgências e Emergências no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 06 out. 2015. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt1678_02_10_2015.html. Acesso em: 25 fev. 2022.

BRASIL. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação.** Brasília, DF, 2019. Disponível em: <http://portalsinan.saude.gov.br/o-sinan>. Acesso em: 25 fev. 2022.

BRASIL. **Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas.** Centros de informação. Rio de Janeiro, RJ, 2009a. Disponível em: <https://sinitox.icict.fiocruz.br/centros-de-informacao>. Acesso em: 25 fev. 2022.

BRASIL. **Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas.** História. Rio de Janeiro, RJ, 2009b. Disponível em: <https://sinitox.icict.fiocruz.br/historia>. Acesso em: 25 fev. 2022.

BRAYNER, N. F.; DA SILVA, A. A.; DE ALMEIDA, F. R. O risco do uso irracional do paracetamol na população brasileira e seus efeitos na hemostasia. **Revista Científica da FASETE**, v. 1, p. 138-153, 2018. Disponível em: https://www.unirios.edu.br/revistarios/media/revistas/2018/16/o_risco_do_uso_irracional_do_paracetamol_na_populacao_brasileira.pdf. Acesso em: 15 abr. 2022.

BRUNE, K.; RENNER, B.; TIEGS, G. Acetaminophen/paracetamol: a history of errors, failures and false decisions. **European Journal of Pain**, v. 19, n. 17, p. 953-965, 2014. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25429980/>. Acesso em: 15 abr. 2022.

CARROLL, R. *et al.* Epidemiology, management and outcome of paracetamol poisoning in an inner city emergency department. **Emergency Medicine Journal**. v. 32, n. 2, p. 155-160, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24099830/>. Acesso em: 04 jun. 2022.

CASEY, D. *et al.* Paracetammol self-poisoning: epidemiological study of trends and patient characteristics from the multicentre study of self-harm in England. **Journal of Affective Disorders**, v. 276, p. 699-706, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32871703/>. Acesso em: 04 mar. 2022.

CAZACU, I.; MOGOSAN, C.; LOGHIN, F. Safety issues of current analgesics: an update. **Clujul Medical Journal**, v. 88, n. 2, p. 128-136, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26528060/>. Acesso em: 26 abr. 2022.

DATASUS. DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. **Intoxicação exógena** - intoxicações registradas no SINAN NET - Brasil. 2017- 2021. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/Intoxbr.def>. Acesso em: 09 mar. 2022.

FARIAS, P. O. Avaliação das intoxicações por paracetamol no hospital de urgência e emergência da rede pública/Brasil. **Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde**, v. 18, n. 4, p. 39-46, 2021. Disponível em: <https://1library.org/document/q05wijn83-avalia%C3%A7%C3%A3o-intoxica%C3%A7%C3%B5es-paracetamol-hospital-urg%C3%A3ncia-emerg%C3%A3ncia-p%C3%BAblica-brasil.html>. Acesso em: 09 mai. 2022.

FREITAS, J. A. B. *et al.* Medicamentos isentos de prescrição: perfil de consumo e os riscos tóxicos do paracetamol. Revista InterTox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade, v. 10, n. 3, p. 134-154, 2017. Disponível em: <http://autores.revistarevinter.com.br/index.php?journal=toxicologia&page=article&op=view&path%5B%5D=337>. Acesso em: 16 abr. 2022.

DE FREITAS, L. M.; DE SOUZA, A. H. Uso indiscriminado do paracetamol no Rio Grande do Sul: perfil de uma década. **Revista Saúde e Desenvolvimento Humano**, v. 8, n. 2, p. 45-53, 2020. Disponível em: https://revistas.unilasalle.edu.br/index.php/saude_desenvolvimento. Acesso em: 05 mai. 2022.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica**: fundamentos da terapêutica racional. 4. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2014.

HAYWARD, K. L. *et al.* Can paracetamol (acetaminophen) be administered to patients with liver impairment?. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 81, n. 2, p. 210-222, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26460177/>. Acesso em: 15 abr. 2022.

HENRY, N.; PARTHIBAN, S.; FARROHA, A. The effect of COVID-19 lockdown on the incidence of deliberate self-harm injuries presenting to the emergency room. **The International Journal of Psychiatry in Medicine**, v. 56, n. 4, p. 266-277, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33322983/>. Acesso em: 09 mai. 2022.

HILÁRIO, M. O. E.; TERRERI, M. T.; LEN, C. A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. **Jornal de pediatria**, v. 82, n. 5, p. 206-2012, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17136297/>. Acesso em: 19 abr. 2022.

IJF. INSTITUTO DR. JOSÉ FROTA. **Intoxicações agudas**: guia prático para o tratamento. Fortaleza, CE: Soneto Editora, 2017. Acesso em: 03 mar. 2022.

JOYCE, L. R., *et al.* Mental health presentations to Christchurch Hospital Emergency Department during COVID-19 lockdown. **Emergency Medicine Australasia**, v. 33, n. 2, p. 324-330, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078509/>. Acesso em: 09 mai. 2022.

JÓZWIAK-BEBENISTA, M.; NOWAK, J. Z. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, v. 71, n. 1, p. 11-23, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24779190/>. Acesso em: 15 abr. 2022.

KARACA, O.; ERTASKIN, A. Epidemiology of self-poisoning with drug in the central anatolian region in Turkey. **Cureus**, v. 12, n. 2, p. 1-7, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32190510/>. Acesso em: 04 jun. 2022.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. Porto Alegre, RS: AMGH, 2017.

KUMMER, M. *et al.* Characteristics of presentations to the emergency department following attempted suicide with drugs. **Internacional Journal of Environmental Research and Public Health**. V. 18, n. 19, p. 1-15, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34639533/>. Acesso em: 04 jun. 2022.

LAGEMANN, L. M.; OKUYAMA, J. H.; SILVA, M. T. Interações medicamentosas graves em intoxicações por paracetamol no Brasil: estudo transversal baseado no sistema nacional de agravos de notificação. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 3, p. 1-6, 2021.

MCCRAE, J. C. *et al.* Long-term adverse effects of paracetamol - a review. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 84, n. 10, p. 2218-2230, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29863746/>. Acesso em: 15 abr. 2022.

MIAN, P. *et al.* Paracetamol in older people: towards evidence-based dosing? **Drugs & Aging**, v. 35, n. 7, p. 603-624, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29916138/>. Acesso em: 26 abr. 2022.

MOREIRA, J. R. M. **Intoxicações por paracetamol**: metabolismo, mecanismos de toxicidade e novas abordagens da terapêutica. 2016. Monografia da unidade Estágio Curricular (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/42909>. Acesso em: 15 abr. 2022.

NISTOR, N. *et al.* Epidemiologic profile and triggering factors of voluntary poisoning in teenagers. **Medicine (Baltimore)**, v. 96, n. 5, p. 1-5, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28151858/>. Acesso em: 04 jun. 2022.

NOGUEIRA, R. R. **Avaliação em um centro de informação e assistência toxicológica localizado na cidade de Fortaleza, Ceará**. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Enfermagem e Odontologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/22604/1/2016_dis_rrnogueira.pdf. Acesso em: 23 mai. 2022.

PEDROSA, A. L. *et al.* Emotional, behavioral, and psychological impact of the COVID-19 pandemic. **Frontiers in Psychology**, v. 11, p. 1-18, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33117234/>. Acesso em: 09 mai 2022.

PHOLMOO, N.; BUNCHORNTAVAKIUL, C. Characteristics and outcomes of acetaminophen overdose and hepatotoxicity in Thailand. **Journal of Clinical and Translational Hepatology**, v. 7, n. 2, p. 1332-139, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31293913/>. Acesso em: 04 jun. 2022.

RANG, H. P. *et al.* Rang & Dale. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2016.

SCMED. SECRETARIA EXECUTIVA DA CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTO. **Anuário estatístico do mercado farmacêutico**. 5. ed. Brasília, DF, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/cmed/anuario-estatistico-2019-versao-para-impressao.pdf>. Acesso em: 01 mar. 2022.

SERENO, V. M. B.; SILVA, A. S.; SILVA, G. C. Perfil epidemiológico das intoxicações por medicamentos no Brasil entre os anos de 2013 a 2017. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 6, p. 33892-33903, 2020. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/11082>. Acesso em: 01 mar. 2022.

SINITOX. SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÃO TÓXICO-FARMACOLÓGICA. **Dados de agente tóxico: Tabela 1**. Casos de intoxicação por medicamentos por unidade federada, segundo circunstância registrado, 2015-2017a. Disponível em: <https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-de-agentes-toxicos>. Acesso em: 09 mar. 2022.

SINITOX. SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÃO TÓXICO-FARMACOLÓGICA. **Dados nacionais de intoxicação: Tabela 3**. Casos, óbitos e letalidade de intoxicação humana por agente e por região, 2015-2017b. Disponível em: <https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-nacionais>. Acesso em: 09 mar. 2022.

TITTARELLI, R. *et al.* Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 21, n. 1, p. 95-101, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28379590/>. Acesso em: 26 abr. 2022.

TODA, K. Is acetaminophen safe in pregnancy? **Scandinavian Journal of Pain**, v. 17, p. 445-446, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28986045/>. Acesso em: 26 abr. 2022.

WHAT dose of paracetamol for older people? **Drug Ther Bull**, v. 56, n. 6, p. 69-72, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29903753/>. Acesso em: 16 abr. 2022.