

Quais as possíveis complicações do uso indiscriminado de paracetamol?

What are the possible complications of indiscriminate use of paracetamol?

Isadora Néri Viana

Julia Almeida Cassiano

Thaís da Cunha Procópio

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

Recebido em 13 de setembro, 2023 aceito em 02 de outubro, 2023

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol16ed3.555>



RESUMO

O paracetamol ou acetaminofeno é um medicamento amplamente utilizado para tratamento de dores. Ao ser consumido inadequadamente, este fármaco pode acarretar danos à saúde de seus usuários. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão na literatura científica com o intuito de elucidar as possíveis complicações do uso indiscriminado do paracetamol. Para a realização desta pesquisa foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS. Após o processo de seleção de artigos, foram incluídos nove estudos para compor a presente revisão. Os resultados dos trabalhos analisados indicam um maior risco de intoxicação por paracetamol em pacientes com histórico de abuso de substâncias, como álcool e benzodiazepínicos e problemas psiquiátricos; as principais complicações encontradas são falência renal aguda e hepatite fulminante induzida por medicamento.

Palavras-chave: Paracetamol. Toxicidade. Uso indiscriminado.

ABSTRACT

Paracetamol or acetaminophen is a medicine widely used to treat pain. When consumed inappropriately, this drug can cause harm to the health of its users. The present study aimed to carry out a review of the scientific literature with the aim of elucidating the possible complications of the indiscriminate use of paracetamol. To carry out this research, searches were carried out in the MEDLINE, EMBASE and LILACS databases. After the article selection process, nine studies were included to compose the present review. The results of the studies analyzed indicate a greater risk of paracetamol poisoning in patients with a history of substance abuse, such as alcohol and benzodiazepines, and psychiatric problems; The main complications encountered are acute renal failure and drug-induced fulminant hepatitis.

Keywords: Paracetamol. Toxicity. Drug misuse.



1 INTRODUÇÃO

Paracetamol, ou acetaminofeno, é uma substância de ação analgésica e antipirética, sendo um medicamento isento de prescrição, tendo acesso facilitado aos usuários, o que o torna um dos fármacos mais consumidos no mundo. É uma substância que pode ser encontrada isolada em medicações ou em combinação com anti-histamínicos, descongestionantes, opioides, entre outros (THUSIUS et al., 2019, PAROT VARELA et al., 2022).

Apesar de ser um fármaco amplamente utilizado, se consumido acima da dose limite de 4.000mg para adultos ou 50-75mg/kg para crianças, pode causar desfechos desfavoráveis, como falência renal aguda, mas principalmente, complicações hepáticas devido a hepatite fulminante induzida por medicamento. Tais complicações podem ocasionar a necessidade de transplante ou, até mesmo, causar a morte do usuário (THUSIUS et al., 2019, PAROT VARELA et al., 2022).

O envenenamento por acetaminofeno tem sido a causa mais comum de internações hospitalares nos Estados Unidos associadas à intoxicação por autoagressão medicamentosa. Ocorreram 9.935 altas hospitalares de cuidados intensivos por intoxicação por acetaminofeno em crianças americanas de 0 a 19 anos em 2016 (SHADMAN et al., 2021).

As intoxicações por paracetamol variam de causas propositais e acidentais, sendo a proposital a forma predominante (PAROT VARELA et al., 2022). Assim, o uso de maneira indevida, em doses superiores ao recomendado, é mais recorrente em pacientes com histórico de abuso de substâncias e em pacientes com ideias suicidas (PITMAN et al., 2019).

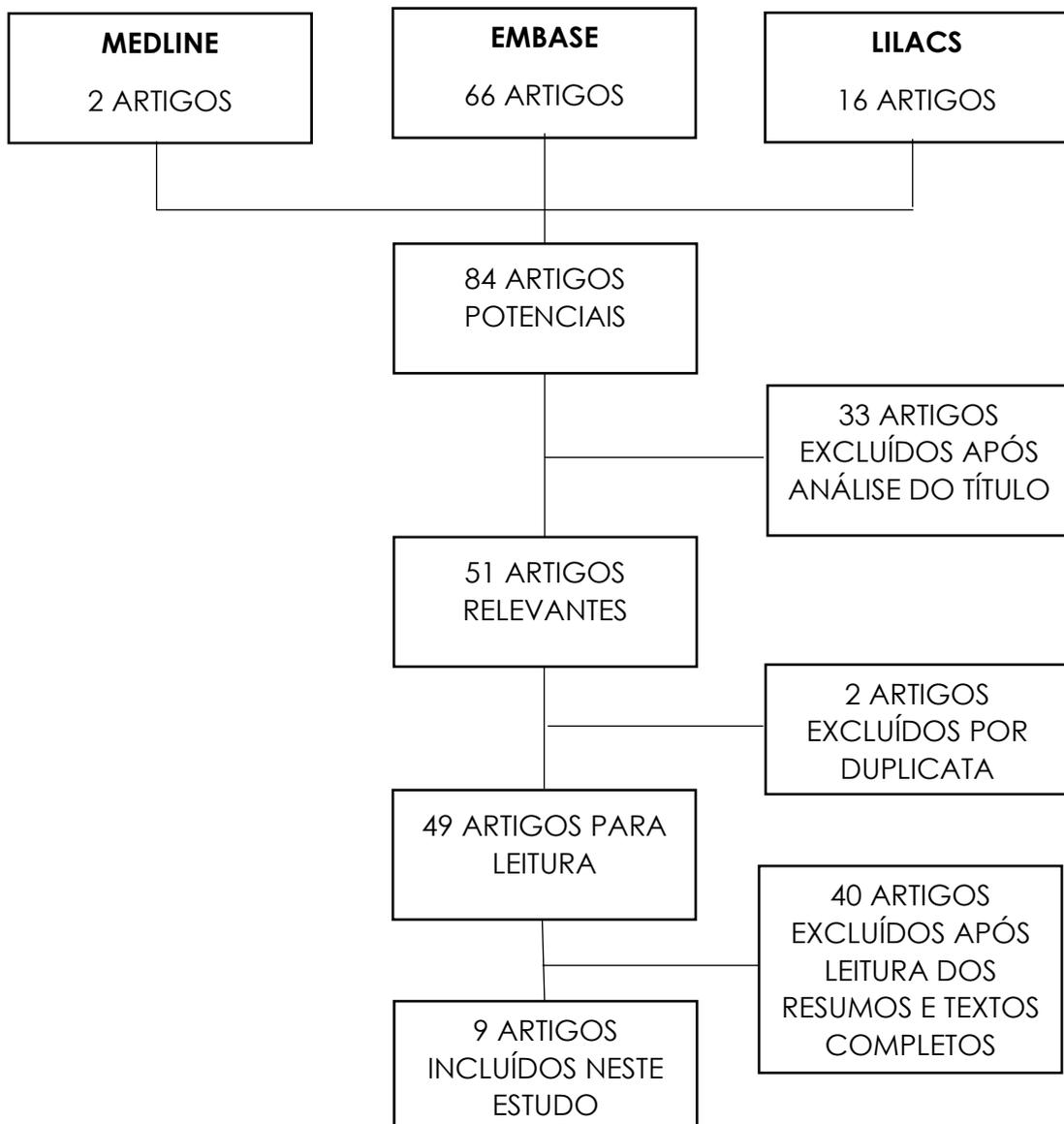
Nesse contexto, esse estudo teve como objetivo revisar a literatura científica acerca das complicações do uso indiscriminado do paracetamol, a fim de alertar a importância do uso seguro deste medicamento.



2 METODOLOGIA

O presente trabalho é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS, através da utilização dos descritores *toxicity*, *acetaminophen*, *drug misuse* e suas combinações. Foram incluídos artigos originais e relatos de caso publicados entre 2017 e 2023 nos idiomas português, inglês e espanhol, com temática pertinente ao objeto de estudo, tendo sido selecionados nove estudos para compor esta revisão. A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos.

Figura 1 - Diagrama de fluxo da seleção dos artigos da revisão bibliográfica sobre os possíveis riscos do uso indiscriminado do paracetamol, 2023.





3 RESULTADOS & DISCUSSÃO

Os principais achados presentes nos estudos incluídos nesta revisão estão sumarizados no Quadro 1.

QUADRO 1. Principais achados obtidos por meio dos artigos analisados

AUTORES/ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO E AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÕES
CAIRNS et al., 2019.	Análise retrospectiva	95.668 admissões com diagnósticos de envenenamento por paracetamol.	Avaliar o número de admissões hospitalares e mortes relacionadas à overdose de paracetamol na Austrália de 2007 a 2017 e o dimensão das overdoses intencionais de paracetamol desde 2004.	O número anual de casos aumentou durante o período do estudo. A doença hepática tóxica foi documentada para 1.816 desses pacientes, representando um aumento de 108% durante o período do estudo. Também houve o aumento dos relatos de overdose intencional com paracetamol, refletindo em aumento de 77,0% anualmente durante o período do estudo	A frequência de internações hospitalares relacionadas à overdose de paracetamol aumentou na Austrália desde 2004, e essa elevação está associada a um maior número de diagnósticos de lesão hepática. O tamanho da overdose e a proporção de overdoses envolvendo paracetamol de liberação modificada também aumentaram.
HOPKINS et al., 2018.	Estudo retrospectivo	441 mortes não intencionais atribuídas a produtos de paracetamol/codeína	Identificar mortes não intencionais na Austrália associadas ao uso de produtos analgésicos combinados contendo paracetamol, codeína e doxilamina; descrever as características dos casos; e identificar fatores comuns associados ao uso indevido e à mortalidade desses medicamentos.	Foram identificadas 441 mortes não intencionais atribuídas a produtos de paracetamol/codeína; a doxilamina foi detectada em 102 casos (23%). As taxas gerais de mortalidade não intencional aumentaram. O uso concomitante de medicamentos foi detectado em 79% dos casos, incluindo benzodiazepínicos, outros opioides, medicamentos psiquiátricos, álcool e drogas ilícitas.	Este estudo identificou 441 mortes associadas a produtos analgésicos combinados com codeína em 3 estados australianos; com uma média de 40 mortes por ano. A morte comumente envolvia uso de múltiplas substâncias e comportamentos de abuso indicativos de uso indevido e dependência.



PAROT VARELA et al., 2022.	Série de casos clínicos	5 casos de pacientes expostos a paracetamol.	Expor o risco do uso indiscriminado do paracetamol.	4 pacientes ingeriram doses tóxicas únicas e um paciente recebeu a dose diária máxima de paracetamol de 4000 mg/dia por 5 dias. O paciente que consultou dentro de 4 horas após a ingestão não apresentou elevação das transaminases.	A terapia com N-acetilcisteína deve ser iniciada imediatamente em pacientes com insuficiência hepática induzida por paracetamol, bem como em pacientes com alto risco de desenvolvimento da insuficiência
PITMAN et al., 2019.	Análise retrospectiva	14.648 pacientes psiquiátricos que morreram por suicídio.	Identificar se entre os pacientes que se suicidaram com intoxicação por medicamentos há maior prevalência entre os que tinham comorbidades físicas ou os que não tinham, e se eles eram mais prováveis de utilizar os medicamentos prescritos para a comorbidade para praticar o suicídio	Metade (586; 50%) dos pacientes psiquiátricos com uma comorbidade física que morreram por autoenvenenamento usaram medicamentos para um distúrbio de saúde física (como opióides, paracetamol, outros analgésicos, insulina, medicamentos cardíacos e outras drogas especificadas para condições físicas).	A overdose é o principal método de suicídio em 24% dos pacientes psiquiátricos que morrem por suicídio e têm problemas de saúde física; respondendo por mais de um terço dos casos. Nesses pacientes, particularmente para aqueles com dor crônica, os medicamentos usados em overdose são mais propensos a serem aqueles para um distúrbio de saúde física; principalmente opióides
SASIDHARAN, 2020.	Estudo retrospectivo	População = Uma coleta retrospectiva de dados baseada em prontuários médicos foi realizada durante um período de 2 anos e meio. (127 pacientes) Amostra = 113 pacientes.	Avaliar a natureza dos casos de intoxicação e o padrão de utilização de medicamentos nos casos de intoxicação	Do total de 127 prontuários analisados, 113 casos foram suicidas. As substâncias tóxicas (47,24%) foram os mais consumidos no estudo, sendo os benzodiazepínicos (16,54%) a subclasse mais comumente ingerida. Dos 862 medicamentos prescritos. O analgésico mais utilizado (47,83%) foi o paracetamol.	As intoxicações com fins suicidas foram altas, principalmente, na faixa etária jovem e no sexo feminino. É necessária a criação de programas educacionais e centros de envenenamento em hospitais terciários, como medida preventiva para exposição tóxicas com intuito de criar consciência e construir estratégias de prevenção.



SHADMAN et al., 2022.	Análise retrospectiva	População = pacientes com códigos de diagnóstico de alta da Classificação Internacional de Doenças, 10ª Revisão, (CID-10); Amostra = 9935 pacientes entre 0-19 anos.	Descrever a incidência, características e resultados de internações em crianças com intoxicação por paracetamol e avaliar a contribuição da intencionalidade.	Foram analisados 9.935 altas de hospitais de cuidados intensivos por envenenamento por acetaminofeno em crianças americanas de 0 a 19 anos durante 2016. A maioria das hospitalizações por envenenamento intencional e não intencional por acetaminofeno ocorreu em mulheres, com uma distribuição de sexo fortemente relacionada à idade.	A intoxicação por acetaminofeno foi a causa mais comum de internações hospitalares nos Estados Unidos associada à intoxicação por autoagressão medicamentosa. Estratégias de prevenção de intoxicação por paracetamol mais eficazes são necessárias, o que pode reduzir a carga dessa doença comum na adolescência.
TAN et al., 2022.	Relato de caso	01 paciente do sexo feminino, 43 anos.	Relatar o caso em que foi observada a farmacocinética alterada do acetaminofeno em paciente que ingeriu agentes retardadores do intestino (opioides agentes antimuscarínicos) e clonidina, que também pode ter contribuído.	Foram considerados o tempo de ingestão mais precoce possível e repetida a concentração de acetaminofeno para garantir que o nível não aumentasse. Ambos estavam abaixo da linha do nomograma. Outro fator, seria a hipotensão aguda pode ter contribuído com o quadro de lesão hepática aguda e edema intestinal.	Ocorreu o retardo do esvaziamento gástrico devido à ingestão simultânea dos medicamentos, com isso, resultou em um atraso na concentração máxima de acetaminofeno. Nesse caso, há o destaque para a farmacocinética alterada que pode ocorrer quando os pacientes ingerem esses agentes. Logo, é importante considerar a descontaminação mesmo que tardia.
THUSIUS et al., 2019.	Estudo coorte	207 pacientes tratados por exposição excessiva ao acetaminofeno, sendo 140 mulheres e 67 homens.	Substanciar os resultados que foram previamente descritos em outras grandes coortes de pacientes com overdoses de acetaminofeno.	De 140 mulheres e 67 homens atendidos, 184 (89%) foram internados, incluindo 116 (56%) na UTI. De todos, 158 (76,3%) overdoses foram intencionais. 135 (65%) pacientes receberam N-acetilcisteína, mas apenas 1/3 (33%) foi tratado dentro das 8 horas recomendadas de superdosagem. Apenas 36 (17,6%) necessitaram de internação em uma unidade de transplante hepático devido a	Com uma taxa de transplante de 1,5% e uma taxa de mortalidade de menos de 1%, concluímos que o risco de resultados médicos graves dessa modalidade de overdose frequente é raro, mesmo que a maioria dos pacientes com overdose intencional e não intencional tenha recebido internação médica e tratamento psiquiátrico.



				<p>complicações médicas graves. Apenas 12 receberam consideração para transplante e 5 (2,7%) foram listados para transplante. 3 (1,5%) receberam novos fígados. 2 (1,0%) faleceram aguardando transplante. 2 dos 3 pacientes transplantados tiveram uma overdose involuntária durante o tratamento da dor crônica.</p>	
<p>YANG et al., 2018.</p>	<p>Relato de caso</p>	<p>2 pacientes apresentando toxicidade por paracetamol em múltiplas ocasiões</p>	<p>Expor casos relacionados ao uso indiscriminado de paracetamol</p>	<p>Para ambos os pacientes, suas muitas internações hospitalares pareciam motivadas pelo abuso de opioides-paracetamol, levando a aparente hepatotoxicidade por paracetamol e/ou estupor relacionado a opioides, sempre exigindo hospitalização e, geralmente, infusão de N-acetilcisteína</p>	<p>Múltiplas admissões desses 2 indivíduos, cada vez com injúria/falência hepática, pareceram resultar de opioide-paracetamol obtido ilegalmente e, provavelmente, representam comportamento viciante principalmente, sem evidência de qualquer lesão hepática crônica como resultado. Esses pacientes, provavelmente, não têm suscetibilidade genética ao paracetamol, mas simplesmente um fenótipo viciante.</p>



O risco de ingestão de doses elevadas do paracetamol é alto. Isto deve-se principalmente a que a sua população geral tenha subestimado a sua toxicidade por não compreender a sua posologia e estar sujeito à presença desta substância em preparados com outros medicamentos. Assim, a dose habitual de paracetamol em adultos que é de 325-650 mg a cada 4-6 horas ou de 100 mg a cada 4-6 horas, em exceder os 4000 mg/ dia pode ser atingida de forma despercebida (PAROT VARELA et al., 2022). Com os limites excedidos, a complicação mais temida da overdose é a falência hepática por hepatite fulminante induzida pelo medicamento que pode necessitar de transplante hepático ou resultar em morte (THUSIUS et al., 2019). Porém, as alterações hepáticas têm gravidade diferente dependendo da dose ingerida, do histórico do paciente e do tempo de latência antes da consulta. (PAROT VARELA et al., 2022).

Apesar das consequências de seu uso, os efeitos colaterais podem ser revertidos. A N-acetilcisteína é o fármaco usado para reverter os efeitos do paracetamol, o qual, idealmente, deve ser administrado dentro de 8 horas após a ingestão (THUSIUS et al., 2019).

Cerca de 85% de altas por envenenamento por acetaminofeno tem um diagnóstico de saúde mental concomitante (como depressão, ansiedade) (SHADMAN et al., 2021). O aumento da mortalidade no grupo de overdose de paracetamol acidental está associado a fatores de risco hepatotóxicos aditivos, como o consumo crônico concomitante de álcool. Como o acetaminofeno é primariamente metabolizado por via hepática, qualquer interferência na glicuronidação ou sulfatação, atividade do citocromo P450 ou disponibilidade de glutathione, incluindo doença hepática pré-existente, ou outros medicamentos metabolizados pelo fígado, além da predisposição genética, podem elevar o potencial de dano hepático. O NAPQI (N-acetil-p-benzo-quinona imina) é o principal metabólito responsável pela hepatotoxicidade (THUSIUS et al., 2019).

O uso crônico de doses terapêuticas, assim como a exposição única ou repetida a doses tóxicas, pode provocar um quadro de intoxicação caracterizado por insuficiência hepática aguda, necrose hepática centro-lobular, necrose tubular renal e coma hipoglicêmico. A progressão é caracterizada por 4 estágios,



que incluem efeitos tóxicos pré-clínicos, lesão hepática, insuficiência hepática e recuperação (PAROT VARELA et al., 2022).

Em meio ao aumento do número de overdoses, de transplantes hepáticos e de morte, e a evidência de que a overdose de paracetamol é uma decisão impulsiva, o tamanho das cartelas de comprimidos fora restringido no Reino Unido desde 1998, passando de 50 g para 16 g em farmácias. A abordagem foi efetiva, pois refletiu na diminuição do número de overdoses relacionadas ao paracetamol, nas admissões nas unidades hepáticas dos hospitais e nos casos suicídio em países como a Inglaterra e o País de Gales (CAIRNS et al., 2019).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das pesquisas feitas nesta revisão literária, reitera-se a importância da realização de mais estudos sobre o tema abordado, em outros países, como no Brasil e outros países da América Latina. Além disso, há uma demanda em relação a divulgação sobre a importância do uso correto do paracetamol e na vigilância quanto às quantidades vendidas pelas farmácias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CAIRNS, R. et al. Paracetamol poisoning-related hospital admissions and deaths in Australia, 2004–2017. *Medical Journal of Australia*, v. 211, n. 5, p. 218–223, 2019. DOI: 10.5694/mja2.50296
2. HOPKINS, R. E.; DOBBIN, M.; SCHUMAN, J. L. Unintentional mortality associated with paracetamol and codeine preparations, with and without doxylamine, in Australia. *Forensic Science International*, v. 282, p. 122–126, 2018. DOI: 10.1016/j.forsciint.2017.11.026
3. PAROT VARELA, M. M. et al. Indicación de N-acetilcisteína en distintas formas de toxicidad por paracetamol. *Rev. Hosp. Ital. B. Aires*, v. 42, n. 3, p. 129–134, 2022.



4. PITMAN, A. et al. Access to means of lethal overdose among psychiatric patients with co-morbid physical health problems: Analysis of national suicide case series data from the United Kingdom. *Journal of Affective Disorders*, v. 257, p. 173–179, 2019. DOI: 10.1016/j.jad.2019.06.027
5. SASIDHARAN, P. A retrospective study on drug utilization pattern of poisoning cases admitted in a tertiary care teaching hospital. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, v. 13, n. 6, p. 67–72, 2020. DOI: 10.22159/ajpcr.2020.v13i6.37327
6. SHADMAN, K. A. et al. US Hospital stays in children and adolescents with acetaminophen poisoning. *hospital pediatrics*, v. 12, n. 2, p. e60–e67, 2022. DOI: 10.1542/hpeds.2021-005816
7. TAN, H. et al. Delayed acetaminophen absorption resulting in acute liver failure. *Case Reports in Critical Care*, v. 2022, p. 3672248, 2022. DOI: 10.1155/2022/3672248
8. THUSIUS, N. J.; ROMANOWICZ, M.; BOSTWICK, J. M. Intentional or inadvertent acetaminophen overdose—how lethal it really is? *Psychosomatics*, V. 60. N. 6, P. 574-581, 2019. DOI: 10.1016/j.psym.2019.05.001
9. YANG, E.; PENG, L.; LEE, W. M. Multiple admissions for acetaminophen overdose: Acetaminophen frequent fliers, a new entity? *Hepatology*, v. 68, n. 3, p. 1197–1199, 2018.