



# Interações medicamentosas graves relacionadas às intoxicações por paracetamol

Julia Hiromi Hori Okuyama, Universidade de Sorocaba  
ORCID: 0000-0002-5862-7928

Letícia Mariano Lagemann, Universidade de Sorocaba  
ORCID: 0000-0001-5225-2865

Marcus Tolentino Silva, Universidade de Sorocaba  
ORCID: 0000-0002-7186-9075

## Introdução

A utilização do medicamento certo para as necessidades clínicas individuais, em doses e períodos corretos, ao menor custo individual e coletivo, segue os preceitos do uso racional de medicamentos<sup>1</sup>. Novos fármacos podem propiciar uma melhor sobrevida da população, desde que sejam eficazes, seguros e eficientes.

É comum observarmos uso simultâneo de dois ou mais medicamentos na população em geral<sup>1</sup>. Diferentes prescritores de distintas categorias e especialidades ignoram, por vezes, a existência do uso corrente de medicamentos, circunstanciado pela falta de um sistema de informação. Outro fator importante é a auto-

medicação, já perpetuada de forma cultural na sociedade e que nem sempre é consequência do baixo poder aquisitivo ou da precariedade dos serviços de saúde. O uso irracional de medicamentos, principalmente daqueles de fácil aquisição e de venda livre ao público, é impulsionado pelo *marketing* farmacêutico. Tais elementos combinam-se e são independentes. Assim, tem-se observado o consumo exacerbado de medicamentos e a associação inoportuna entre eles e, conseqüentemente, o aumento de eventos indesejados como as intoxicações<sup>2</sup>.

Evidências quanto à intoxicação por medicamentos são frequentes e o paracetamol

figura como protagonista em muitos países<sup>3</sup>. Conhecer as características que favorecem esses desfechos, como a acessibilidade, o excesso de apresentações comerciais com paracetamol, a farmacologia, o perfil dos intoxicados (fatores de risco), o cenário atual e os tratamentos das intoxicações, são informações importantes para os profissionais da saúde e a população em geral. O presente artigo tem como objetivo discutir a interação medicamentosa grave nos casos de intoxicação por paracetamol.

### **Paracetamol: características, ação e metabolização**

Reconhecido como um medicamento comum para o tratamento de dor e febre, o paracetamol teve sua composição química sintetizada por Morse em 1878<sup>4</sup> e foi utilizado clinicamente por von Mering em 1887<sup>5</sup>, mas logo foi abandonado por uma suposta toxicidade. Sua utilização como analgésico ocorreu apenas na década de 1950, nos Estados Unidos, e foi amplamente disseminada na década de 1970 com melhores dados de segurança. Atualmente, o paracetamol é um dos medicamentos da classe dos analgésicos e antipiréticos mais consumidos no Brasil e no mundo<sup>6,7</sup>. Em 2018, o seu princípio ativo figurou entre as 20 apresentações mais comercializadas no Brasil, segundo dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária<sup>8</sup>.

Em comparação aos opiáceos, o paracetamol tem pouca ação analgésica no controle da dor intensa e tem limitado efeito respiratório. Apesar de estar associado a maior segurança gastrointestinal, seus efeitos em processos inflamatórios são incipientes quando comparados com os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)<sup>9</sup>. Por se tratar de um medicamento de venda livre, o paracetamol é muito utilizado nos casos de dores leves a moderadas e, também,

como antipirético – principalmente em crianças e em gestantes<sup>10</sup>. O uso contínuo e exagerado se torna algo comum, por ser um medicamento de fácil acesso e de baixa percepção sobre sua toxicidade – que pode ser acentuada quando associada a outras substâncias<sup>11,12</sup>. Embora o paracetamol seja usado com segurança por milhões de pessoas a cada ano, doses elevadas resultam em efeitos adversos importantes<sup>13</sup>.

Comercialmente, o paracetamol é disponível como agente único e, também, em combinações de doses fixas com outros fármacos. Apesar de ser amplamente estudado, o seu mecanismo de ação ainda é pouco conhecido. A absorção ocorre no trato gastrointestinal, majoritariamente no nível do intestino delgado. Do que foi absorvido, cerca de 90% são metabolizados através da conjugação com ácido glucurônico e sulfato em metabólitos não tóxicos excretados pelos rins. Os 10% restantes são oxidados pelo citocromo P-450, que forma o composto tóxico N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI), o qual é inativado por conjugação com glutatona. Em doses altas de paracetamol, as reservas de glutatona se esgotam e ocorre o acúmulo do NAPQI, que se liga a macromoléculas vitais do fígado, levando à hepatotoxicidade<sup>14</sup>.

As evidências sobre os efeitos da interação medicamentosa do paracetamol com outros fármacos são de baixa qualidade, já que ensaios clínicos randomizados com essa finalidade são escassos<sup>14</sup>. Atualmente, a polifarmácia é comum e o risco de interação deve ser considerado, já que o medicamento é frequentemente utilizado em todas as faixas etárias. Na maior parte das vezes, os mecanismos de interação alteram a farmacocinética do paracetamol, seja na absorção pela modificação do esvaziamento gástrico, ou na competição da metabolização hepática feita pelo citocromo P-450, que muda a concentração plasmática do metabólito NAPQI<sup>14</sup>.

## Intoxicações relacionadas ao paracetamol

O paracetamol foi aprovado para uso clínico na década de 1950, mas as preocupações referentes à sua segurança só se intensificaram na década de 1980 quando, mundialmente, o consumo do medicamento ultrapassou o do ácido acetilsalicílico<sup>15</sup>. Conforme o aumento no consumo, notificações relacionadas a hepatotoxicidade e à insuficiência hepática aumentaram nos Estados Unidos, no Reino Unido e em vários outros países<sup>16,17,18</sup>.

Os casos de intoxicação podem ser classificados como intencionais ou não intencionais. Os casos intencionais relacionam-se ao uso acima da posologia aprovada pelos órgãos regulatórios, usualmente em dose única, que é facilitada pelo seu acesso e baixo custo. Os casos de intoxicação não intencionais ocorrem em adultos e crianças, e correspondem aos usos de forma indevida, em doses inadequadas por período prolongado. Isto ocorre por falta de informação sobre o medicamento ou ainda por prescrição inapropriada.

Altas concentrações plasmáticas do paracetamol são observadas na associação com analgésicos opiáceos, devido ao efeito narcótico de retardar o esvaziamento gástrico<sup>19</sup>. Estudo que analisou o controle da dor com paracetamol e ibuprofeno no pré-operatório de amigdalectomia e adição de tramadol no pós-operatório observou a duração analgésica prolongada<sup>20</sup>.

Relatos sobre toxicidade a partir da indução enzimática do citocromo P-450 pelo uso concomitante de álcool, anticonvulsivantes, tuberculostáticos e zidovudina com o paracetamol são controversos<sup>14</sup>. Mas os casos de hepatotoxicidade são evidenciados em uso de doses não terapêuticas e em casos de intencionalidade<sup>21</sup>. Assim, recomenda-se prudência no uso concomitante por falta de evidências quanto à dose segura no contexto do uso crônico de álcool<sup>22</sup>.

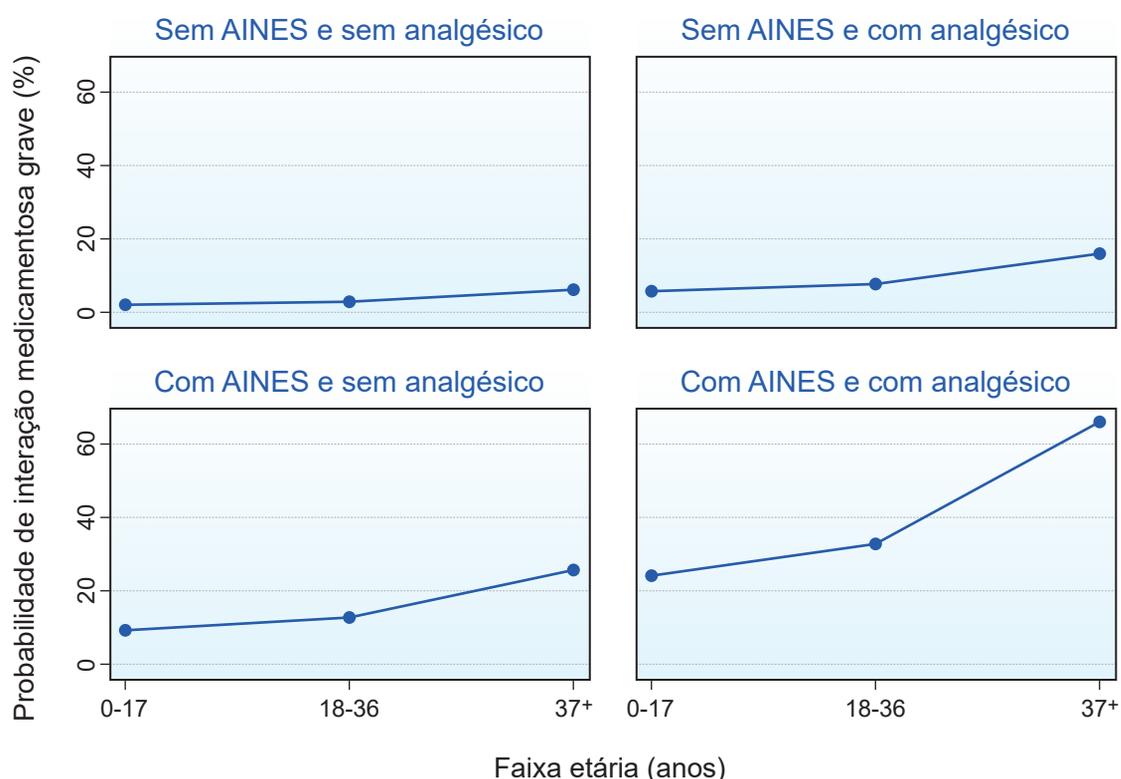
## Sistemas de informação e intoxicações associadas a interações medicamentosas graves no Brasil

Os sistemas de informação contendo casos de intoxicação pelo uso de medicamentos, no Brasil ainda são deficitários em qualidade, confiabilidade e disponibilidade para uma adequada vigilância sanitária e epidemiológica. O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) é provido por notificações de doenças, agravos e intoxicações de notificação obrigatória pelos profissionais da saúde. Os registros de notificação em campos abertos e sem padronização no SINAN permitem erros e dificultam uma correta interpretação dos dados<sup>23</sup>. Para uma melhor análise de estimativas sobre intoxicações, os registros necessitam ser recodificados nos bancos, caso a caso, para uma correta identificação dos agentes químicos envolvidos e categorização por classes ou grupos farmacológicos, em casos de medicamentos. Uma classificação mais adequada, como o uso da Denominação Comum Brasileira<sup>24</sup> é imprescindível, por utilizar o nome genérico, de uso público e reconhecido cientificamente. A seguir, apresentamos uma investigação baseada nos casos de intoxicação por paracetamol disponíveis no SINAN, com o intuito de mapear as interações medicamentosas graves<sup>25</sup>.

No Brasil, de acordo com os registros do SINAN de 2017, ocorreram 3.831 intoxicações com paracetamol. Destas, foi possível identificar 763 associações com outros medicamentos. Após limpeza e recodificação do banco, conforme a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical*, a gravidade das possíveis interações foi analisada de acordo com o *Micromedex*<sup>®</sup>. Houve maior prevalência de interações medicamentosas graves na população entre 18-36 anos (54%), mulheres (77%) e nas regiões Sul e Centro-Oeste (10%)<sup>25</sup>. Estas intoxicações parecem ser mais

frequentes no último trimestre do ano (outubro, novembro e dezembro, em comparação aos demais meses, com 2,9 casos/dia) e nos dias de semana (segunda a sexta-feira, em comparação aos sábados e domingos, com 2,3 casos/dia). A cada dez intoxicações por paracetamol registradas no SINAN, uma envolveu interação

medicamentosa grave. Tais interações aumentaram conforme o aumento da idade e tentativas de suicídio. Observou-se também que as interações medicamentosas graves ocorreram 2,56 vezes mais quando a associação envolveu analgésicos e 4,04 vezes mais na presença de AINEs (Figura 1).



**Figura 1.** Probabilidade de interação medicamentosa grave entre usuários de analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais, de acordo com a faixa etária. Fonte: elaborado pelos autores conforme análise dos registros do SINAN de 2017<sup>25</sup>. AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais.

### Papel dos profissionais da saúde na prevenção e tratamento da intoxicação por paracetamol

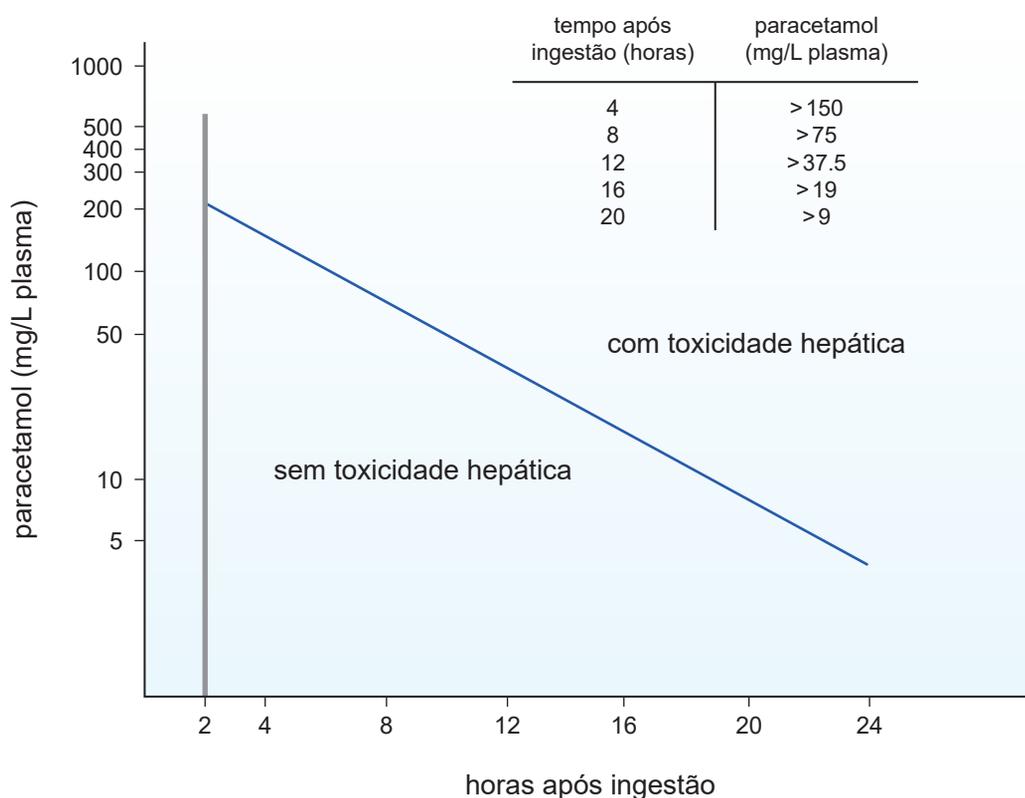
A disponibilidade de medicamentos de venda livre, os isentos de prescrição ou também conhecidos como “*over-the-counter*”, facilita a automedicação e o aumento de intoxicações. O monitoramento, a orientação por profissionais da saúde e o rápido reconhecimento da intoxi-

cação são importantes nas intervenções para o tratamento da overdose de paracetamol.

O nomograma de Rumack-Matthew de tratamento para intoxicação por paracetamol<sup>26</sup> foi estabelecido conforme a concentração sérica sobre o tempo de ingestão e é utilizado em al-

guns países (Figura 2). Os países que não seguem esta classificação definem os casos como ingestão aguda e o tratamento com n-acetilcisteína é iniciado<sup>27</sup>. O tratamento atual preconizado na intoxicação por paracetamol é o uso de carvão ativado dentro de uma a duas horas após a ingestão para reduzir a absorção de pa-

racetamol e a administração de n-acetilcisteína intravenosa ou oral<sup>3</sup>. O monitoramento da intoxicação por paracetamol é aconselhado a partir de exames laboratoriais. O tratamento com n-acetilcisteína é eficaz na proteção hepática, quando realizado dentro de oito a dez horas após a ingestão<sup>26</sup>.



**Figura 2.** Nomograma de Rumack-Matthew para intoxicação por paracetamol (adaptado pelos autores para a língua portuguesa)<sup>28</sup>.

A disponibilidade dos antídotos para administração rápida é fundamental para a recuperação em casos de intoxicação por paracetamol. A *Food and Drug Administration* recomenda a n-acetilcisteína intravenosa (IV), em doses iniciais de 150 mg/kg durante 60 minutos, seguidas de duas doses de manutenção. Uma segunda dose de 50 mg/kg, infundida em quatro horas, seguida por uma terceira dose de 100

mg/kg, em 16 horas<sup>29</sup>. No Brasil, a n-acetilcisteína injetável é disponível apenas na dosagem de 100 mg/mL, em ampola de 3 mL, apresentação com dosagem muito baixa para o tratamento de intoxicação<sup>30</sup>, se observadas as doses acima citadas. A disponibilidade de uma única apresentação e a necessidade de grande quantidade em estoque desfavorecem um tratamento adequado em unidades de urgência.

## Considerações finais

Aliado à facilidade de aquisição, o paracetamol é utilizado em todas as faixas de idade, conforme preconizado em bula. Este fato dificulta o monitoramento e as perspectivas de uma regulação mais rígida quanto ao consumo indevido. Apesar de ser um fármaco descoberto na década de 1950, seus mecanismos de interação ainda não foram totalmente elucidados. Interações graves, resultantes de uma possível interferência do esvaziamento gástrico ou modificações nos parâmetros farmacocinéticos na presença de outros medicamentos, são pouco evidenciadas ou demonstradas em estudos robustos. Além das reações adversas clássicas a respeito dos riscos hepáticos do paracetamol, há necessidade de mais informações quanto ao malefício em uso associado com outros medicamentos e de forma prolongada.

Notificações quanto à intoxicação pelo paracetamol são investigadas em todo o mundo, e esses registros costumam ser mais graves nos casos intencionais do que naqueles não inten-

cionais. Para a implantação de regulamentações pertinentes e vigilância quanto a reações adversas ao paracetamol, torna-se necessário estabelecer sistemas com padronização para o preenchimento das informações. Isto permitiria uma análise com maior qualidade e evitaria o retrabalho de recodificação, assim como resultados mais fidedignos, robustos e, consequentemente, conclusões mais bem fundamentadas.

Na análise dos casos de intoxicação por paracetamol registrados no SINAN, em 2017, observou-se que uma em dez intoxicações com paracetamol era de interações graves. O risco foi maior com o passar da idade e nos usuários concomitantes de analgésicos e AINEs. Além da rápida identificação por parte dos profissionais quanto a reações adversas provocadas por essas interações, a notificação da intoxicação, assim como a disponibilidade de formulações em concentrações adequadas para o uso imediato da n-acetilcisteína, são estratégias essenciais para a recuperação do paciente intoxicado.

## Referências

1. Aquino DSd. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? *Ciência & Saúde Coletiva*. 2008;13:733-6.
2. Aquino DSd, Barros JACd, Silva MDPd. A automedicação e os acadêmicos da área de saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2010;15:2533-8.
3. Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:Cd003328.
4. Morse H. Ueber eine neue Darstellungsmethode der Acetylamidophenole. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 1878;11(1):232-3.
5. Von Mering J. Beitrage zur Kenntniss der antipyretica. *Ther Monatsch*. 1893;7:577-87.
6. WHO. World Health Organization Model of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019 [Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>, accessed 02/01/2020].
7. Varrassi G, Müller-Schwefe G, Pergolizzi J, Orónska A, Morlion B, Mavrocordatos P, et al. Pharmacological treatment of chronic pain – the need for CHANGE. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(5):1231-45.
8. BRASIL. ANVISA – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, CMED. Brasília 2019.
9. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS drug reviews*. 2006;12(3-4):250-75.

10. Tatiana Paschoalette Rodrigues B, Jhonattas Alexandre Barbosa F, Marta Maria de França F, Matheus Eugênio de Sousa L, Teresa Maria de Jesus Ponte C. Medicamentos isentos de prescrição: perfil de consumo e os riscos tóxicos do paracetamol. *Revinter*. 2017;10(3):134-54.
11. Paracetamol: Patients are not sufficiently aware of the harms. *Prescrire Int*. 2019;28(208):249-50.
12. Pinto N, Araujo da Silva G, Santos E, Brito N. Atuação do profissional Farmacêutico frente ao uso de paracetamol como medicamento de venda livre. *FACIDER Revista Científica*. 2015;7:1-20.
13. Hopkins AG, Spiller HA, Kistamgari S, Zhu M, Michaels NL, Funk AR, et al. Suicide-related over-the-counter analgesic exposures reported to United States poison control centers, 2000-2018. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(9):1011-21.
14. Toes MJ, Jones AL, Prescott L. Drug interactions with paracetamol. *Am J Ther*. 2005;12(1):56-66.
15. Dinakaran D, Sergi CM. Co-ingestion of aspirin and acetaminophen promoting fulminant liver failure: A critical review of Reye syndrome in the current perspective at the dawn of the 21st century. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018;45(2):117-21.
16. Casey D, Geulayov G, Bale E, Brand F, Clements C, Kapur N, et al. Paracetamol self-poisoning: Epidemiological study of trends and patient characteristics from the multicentre study of self-harm in England. *J Affect Disord*. 2020;276:699-706.
17. Gilley M, Sivilotti MLA, Juurlink DN, Macdonald E, Yao Z, Finkelstein Y. Trends of intentional drug overdose among youth: a population-based cohort study. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58(7):711-5.
18. Spyles MB, Farrugia LA, Kang AM, Aldy K, Calello DP, Campleman SL, et al. The Toxicology Investigators Consortium Case Registry-the 2019 Annual Report. *J Med Toxicol*. 2020;16(4):361-87.
19. Nimmo WS, Heading RC, Wilson J, Tothill P, Prescott LF. Inhibition of gastric emptying and drug absorption by narcotic analgesics. *Br J Clin Pharmacol*. 1975;2(6):509-13.
20. Hannam JA, Anderson BJ, Potts A. Acetaminophen, ibuprofen, and tramadol analgesic interactions after adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth*. 2018;28(10):841-51.
21. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002;137(12):947-54.
22. Tanaka E, Yamazaki K, Misawa S. Update: the clinical importance of acetaminophen hepatotoxicity in non-alcoholic and alcoholic subjects. *J Clin Pharm Ther*. 2000;25(5):325-32.
23. Gandolfi E, Andrade Mda G. [Drug-related toxic events in the state of São Paulo, Brazil]. *Rev Saude Publica*. 2006;40(6):1056-64.
24. Ministério da Saúde – Lei nº 9787 de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei 6360 de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos, e dá outras providências.
25. Lagemann LMO, J. H. H.; Silva, M. T. Análise das interações medicamentosas graves nas intoxicações por paracetamol no Brasil. IV MEETING NACIONAL FARMÁCIA CLÍNICA; Mato Grosso do Sul. 2020. p. 20.
26. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975;55(6):871-6.
27. Schmidt LE, Dalhoff K. Risk factors in the development of adverse reactions to N-acetylcysteine in patients with paracetamol poisoning. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 51(1):87-91.
28. Koppen A, van Riel A, de Vries I, Meulenbelt J. Recommendations for the paracetamol treatment nomogram and side effects of N-acetylcysteine. *Neth J Med*. 2014; 72(5):251-7.
29. Rumack BH, Bateman DN. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present and future. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012;50(2):91-8.
30. Galvão TF, Bucarechi F, De Capitani EM, Pereira MG, Silva MT. Antidotes and medicines used to treat poisoning in Brazil: needs, availability and opportunities.. *Cad Saude Publica*. 2013;29 (Suppl 1):S167-77.