

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

André Luiz do Nascimento

**AVALIAÇÃO DA APLICABILIDADE DA MULTIPLICAÇÃO APAPXAT,
COMPARATIVAMENTE AO NOMOGRAMA DE RUMACK-MATTHEW, NOS
CASOS DE SUSPEITA DE INTOXICAÇÃO ATENDIDOS PELO CIAT_{ox}-SC**

Florianópolis

2019

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

André Luiz do Nascimento

**AVALIAÇÃO DA APLICABILIDADE DA MULTIPLICAÇÃO APAPXAT,
COMPARATIVAMENTE AO NOMOGRAMA DE RUMACK-MATTHEW, NOS
CASOS DE SUSPEITA DE INTOXICAÇÃO ATENDIDOS PELO CIAT_{ox}-SC.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca examinadora como requisito parcial para conclusão do Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, sob a orientação da Prof.^a Dr.^a Claudia Regina dos Santos.

Florianópolis

2019

ANDRÉ LUIZ DO NASCIMENTO

**AVALIAÇÃO DA APLICABILIDADE DA MULTIPLICAÇÃO APAPXAT,
COMPARATIVAMENTE AO NOMOGRAMA DE RUMACK-MATTHEW, NOS
CASOS DE SUSPEITA DE INTOXICAÇÃO ATENDIDOS PELO CIAT_{ox}-SC.**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “Farmacêutico”, e aprovado em sua forma final pelo Programa de Graduação em Farmácia.

Florianópolis, 29 de novembro de 2019.

Prof.^a Marení Rocha Farias, Dr.^a
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof.^a Dr.^a Claudia Regina dos Santos
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Dr.^a Adriana de Mello Barotto
Membro da banca

Prof.^a Dr.^a Alcíbia Helena de Azevedo Maia
Membro da Banca

Agradecimentos

À minha família por todo o apoio e compreensão durante a minha graduação. À minha namorada pelo apoio, principalmente nas horas difíceis. À Instituição UFSC por me proporcionar um ambiente sobretudo de aprendizado, onde pude conhecer e vivenciar situações que contribuíram para me tornar quem sou. Aos meus professores por todos os ensinamentos passados durante os anos, especialmente a professora Dr^a. Claudia Regina dos Santos pela oportunidade de estagiar no setor de Toxicologia além de sua orientação durante o TCC.

Muito obrigado.

RESUMO

O paracetamol é um dos fármacos mais utilizados do mundo. Seu uso de forma indevida pode acarretar problemas de intoxicação, sendo ele a principal causa de falência hepática fulminante medicamentosa em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Ocorrências de suspeita de intoxicação por essa substância são parte da rotina do Centro de Informações e Assistência Toxicológica de Santa Catarina. Em todos os casos em que há necessidade de determinação sérica de paracetamol são enviadas amostras para o Setor de Toxicologia do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, o único local em Santa Catarina que realiza essa determinação. O risco de hepatotoxicidade pelo paracetamol pode ser estimado pelo nomograma de Rumack-Matthew, uma ferramenta de predição usada com eficiência há mais de 40 anos. Entretanto, existem situações práticas que impedem a sua aplicação. Para complementar seu uso foram desenvolvidas outras ferramentas de predição. Tendo isso em vista, foi proposto no presente trabalho avaliar a multiplicação entre a determinação de paracetamol e a determinação de transaminases hepáticas de uma mesma amostra. Essas ferramentas são utilizadas para orientar o uso do antídoto N-acetilcisteína, sendo muito efetivas para casos em que o início da administração ocorre até oito horas após a ingestão. Em um levantamento de dados do Sistema de Informações Computacionais do Hospital Universitário e do banco de dados do Sistema Brasileiro de Dados de Intoxicação foram encontrados 304 casos. Após uma seleção de grupo, chegou-se a 45 casos de interesse para avaliar as ferramentas de predição. Nesse estudo observou-se uma eficiência comparável da multiplicação e do nomograma, entretanto essa apresentou uma sensibilidade menor nos níveis de maior risco. Este resultado não inviabiliza sua utilização, tendo em vista que é parte necessária e essencial combinar, com as ferramentas de predição, a interpretação clínica dos sintomas dos pacientes. O trabalho conclui que para propor a substituição do fator de predição é necessário um estudo prospectivo, visando ao aumento da amostra e do registro das informações essenciais para a interpretação da sua aplicação.

Palavras-chave: ferramenta de predição; paracetamol; acetaminofeno; sobredosagem de paracetamol; hepatotoxicidade; APAPxAT; nomograma de Rumack-Matthew.

ABSTRACT

Paracetamol is one of the most consumed of all drugs around the world. Its improper use can cause toxicity problems and is the main account for drug-induced fulminant liver failure in developed and in developing countries. Occurrences of suspected toxicities due to paracetamol intake are part of the Santa Catarina Center of Toxicological Information and Assistance routine. Whenever the determination of serum paracetamol is necessary, its samples are sent to the Toxicological Sector of Professor Polydoro Ernani de São Thiago University Hospital, the only one to make the procedure. The risk of paracetamol-induced hepatotoxicity can be evaluated by Rumack-Matthew nomogram, a prediction tool that has been proven effective for more than 40 years. There are nevertheless situations in which the nomogram can't be applied, a problem that spurred the development of complementary prediction tools. With that in view, the current dissertation assess the multiplication between paracetamol and liver transaminases determinations of a same sample. These tools are used to direct the use of the N-acetylcysteine antidote and is very effective when applied up to eight hours after the paracetamol intake. A data survey of the University Hospital Computational Information System and of the Brazilian System of Intoxication Data database revealed 304 cases of paracetamol intake. After a group selection, 45 cases of interest were selected for the assessment of the prediction tools. The efficacy of the multiplication and the nomogram proved to be comparable, but the latter presented a smaller sensibility in higher risk levels. This outcome does not turn it unfeasible, given that it is must be combined with the clinical interpretation of the patients symptoms. The dissertation concludes that a prospective study is necessary to expand the sample and the record of essential information assessed, thus making the replacement of the prediction factor possible.

Keywords: prediction tool; paracetamol; acetaminophen; paracetamol overdose; hepatotoxicity; APAPxAT; Rumack-Matthew nomogram.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS – Ácido acetilsalicílico
ABRACIT - Associação Brasileira de Centros de Informação Toxicológica
AINE – Anti-inflamatórios não esteroidal
ALT – Alanina Aminotransferase
APAP – Paracetamol
APAPxAT – Multiplicação da Determinação Sérica de Paracetamol e Aminotransferase
AST – Aspartato Aminotransferase
CIATox/SC – Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Santa Catarina
COX – Ciclooxigenase
DATATOX – Sistema Brasileiro de Dados de Intoxicação
EV - Endovenosa
FDA - Food and Drug Administration
GEBER - Gerência de Bens Reguláveis
GSH – Glutathiona
HU – Hospital Universitário
HU-UFSC - Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago
IG - Ignorado
LQ – Limite de quantificação
MCL – Manifestação Clínica Leve
MCM – Manifestação Clínica Moderada
MCG – Manifestação Clínica Grave
MIP – Medicamento Isento de Prescrição
NAC – N-acetilcisteína
NAPQI – N-acetil-p-benzoquinonoimina
NMDA – N-dimetil-D-aspartato
NRM – Nomograma de Rumack-Matthew
PG – Prostaglandinas
RNI – Razão Normalizada Internacional
SC – Santa Catarina
SMC – Sem Manifestação Clínica
SNC – Sistema Nervoso Central
SUS – Sistema Único de Saúde

TFG – Taxa de filtração glomerular

TGO – Transaminase Glutâmico-oxalacética

TGP – Transaminase Glutâmico-pirúvica

UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina

UGT – Glucuronosiltransferases

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
1. PARACETAMOL	13
1.1. HISTÓRICO	13
1.2. FARMACOCINÉTICA / TOXICOCINÉTICA	14
1.3. FARMACODINÂMICA/TOXICODINÂMICA	15
1.3.1. Mecanismo de Ação Tóxica	17
1.4. TRATAMENTO	18
1.4.1. Medidas de descontaminação	18
1.4.2. Antídoto	19
1.4.2.1. Reações anafilactóides	21
1.5. Fatores de Risco	22
1.5.1. Idade	22
1.5.2. Etanol	22
1.5.3. Reserva de GSH	23
1.5.4. Interações medicamentosas	23
1.7. FERRAMENTAS DE PREDIÇÃO	25
1.7.1. Nomograma de Rumack-Matthew	25
1.7.2. Multiplicação entre a dosagem de paracetamol e dosagem de aminotransferases	26
2. OBJETIVOS	29
2.1. GERAL	29
2.2. ESPECÍFICOS	29
3. METODOLOGIA	30
3.1. DESENHO DO ESTUDO	30
3.2. COLETA DE INFORMAÇÕES	31
3.2.1. Revisão Bibliográfica	31
3.2.2. Levantamento e Tabulação de Dados	31
3.2.2.1. Critérios de Inclusão para Avaliação	33
3.2.2.2. Critérios de Exclusão para Avaliação	34
3.3. ASPECTOS ÉTICOS	34
4. RESULTADO E DISCUSSÃO	35
4.1. PRIMEIRA ETAPA	35
4.1.1. Cidades que Encaminharam Amostras	36
4.1.2. Realização das Determinações	37
4.1.3. Classificação de Gravidade	39
4.1.4. Desfecho	41

4.1.5.	Dose Supostamente Ingerida	42
4.1.6.	Período de Internação e Tempo de Acompanhamento	43
4.1.7.	Tempo até Início do Antídoto	44
4.1.8.	Substâncias Consumidas Concomitantemente	44
4.1.9.	Ferramentas de Predição de Risco	45
4.2	SEGUNDA ETAPA	46
4.2.1.	Tempo de Acompanhamento, Início da NAC e Internação	48
4.2.2.	Ferramentas de Predição de Risco	49
5.	CONCLUSÃO	54

INTRODUÇÃO

O paracetamol (APAP), também chamado de acetaminofeno, atualmente é classificado como um medicamento da classe dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE), com atividade analgésica para dores leves e moderadas e para dores moderadas a intensas quando utilizado em conjunto com opiáceos, além de ter propriedades antipiréticas, reduzindo ou prevenindo febre em adultos e crianças (GOODMAN e GILMAN, 2012; CASTRO, 2014). É considerado um Medicamento Isento de Prescrição (MIP) e está presente na lista de medicamentos essenciais da rede de atenção básica à saúde, sendo extensamente utilizado pela população, tanto na sua forma isolada quanto em combinação com outros ativos (BRASIL, 2003; BRASIL, 2018).

É um dos fármacos mais utilizados do mundo e considerado seguro quando utilizado em dose terapêutica. Diante de sua facilidade de acesso, grande aceitação e muitas vezes falta de conhecimento dos seus riscos, tanto por leigos quanto por profissionais, é um medicamento que atinge todas as faixas da população, podendo ter consequências graves nos seus usuários (MUTSAERS et al., 2019).

O Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Santa Catarina (CIATox/SC) é um estabelecimento de saúde integrante da Linha de Cuidado ao Trauma, da Rede de Atenção às Urgências e Emergências no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo referência na área de Toxicologia Clínica no estado de Santa Catarina. Especializado em promover informações e suporte para o diagnóstico e tratamento de intoxicações e envenenamentos, mantém um serviço de plantão 24 horas para informações específicas em caráter de urgência aos profissionais de saúde, principalmente médicos da rede hospitalar e ambulatorial e de caráter educativo/preventivo à população em geral, diretamente ou através de ligação gratuita (CIATox/SC, 2019).

Os casos de suspeita de intoxicação pelo APAP em qualquer uma das unidades de saúde no território estadual são atendidos e acompanhados pelo CIATox/SC. Os profissionais de saúde responsáveis das unidades normalmente entram em contato com o CIATox/SC para esclarecimentos necessários. Em situações que se detecte a necessidade de análise, são então orientados a enviar amostra de soro para que seja feito a determinação de APAP. O setor de Toxicologia da Unidade de Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU-UFSC) atualmente é o único laboratório que realiza a dosagem sérica de APAP para o CIATox/SC no estado.

Normalmente são atendidos casos de intoxicação por APAP na rotina do CIATox/SC. O medicamento é muito utilizado em tentativas de suicídio. Ele foi o responsável por 518 (12,6%) atendimentos realizados pelo CIATox/SC em 2017, ano em que foram atendidos 4.107 casos de intoxicações humanas por medicamentos (CIATox/SC, 2017).

Muitos pacientes recebem sem necessidade o esquema do seu antídoto conhecido como N-acetilcisteína (NAC), pois quando não é possível estimar a dose ingerida ou o paciente relata ter ingerido uma dose maior que 150 mg/kg de forma aguda e com impossibilidade de realizar dosagem sérica de APAP até 6 horas da ingestão (CIATox/SC, 2015), recomenda-se que o tratamento com antídoto seja iniciado o mais brevemente possível, a fim de evitar/reduzir as chances de danos (CHIEW et al., 2015). Enquanto o tratamento com NAC está sendo realizado, o resultado da dosagem de APAP pode ser um critério para que o antídoto seja suspenso (MUTSAERS et al., 2019).

Para que possa ser avaliada a situação do paciente são utilizadas ferramentas de predição de risco de hepatotoxicidade ao uso do APAP. Esse procedimento facilita o tratamento do paciente e permite avaliar a necessidade de aplicação do antídoto. Há mais de 40 anos, e ainda hoje, o nomograma de Rumack-Matthew (NRM) é utilizado como a principal ferramenta de predição de risco de hepatotoxicidade.

O presente trabalho tem como base observações realizadas no setor de toxicologia do HU-UFSC. Foram considerados os casos atendidos pelo CIATox/SC e observadas suas dificuldades para auxiliar a equipe clínica a interpretá-los. Dentre essas dificuldades pode-se destacar o recebimento da amostra em tempo hábil para algum tipo de intervenção, ou seja, antes do término do regime de NAC; o desconhecimento do tempo decorrido entre a ingestão e a coleta da amostra; ou o fato de a amostra não ser colhida entre 4h e 24h, comprometendo a utilização do NRM para interpretação dos resultados das determinações séricas de APAP realizadas no setor.

Argumenta-se neste trabalho que a implementação da Multiplicação da Determinação Sérica de Paracetamol e Amino Transferase (APAPxAT) poderia ajudar a evitar essas dificuldades. A ferramenta poderia facilitar o manejo dos pacientes nos casos de suspeita de hepatotoxicidade, agilizando e reduzindo os custos relacionados à internação desses pacientes nas unidades de saúde. Essa forma de predição seria vantajosa em relação ao NRM, pois é aplicável em uma maior gama de pacientes, independente do horário da ingestão, da coleta da amostra, da forma de uso ou da velocidade de liberação do fármaco.

Em contrapartida, em casos em que se constata o baixo risco de hepatotoxicidade o uso do antídoto poderia ser descontinuado (MUTSAERS et al, 2019), evitando assim uma maior

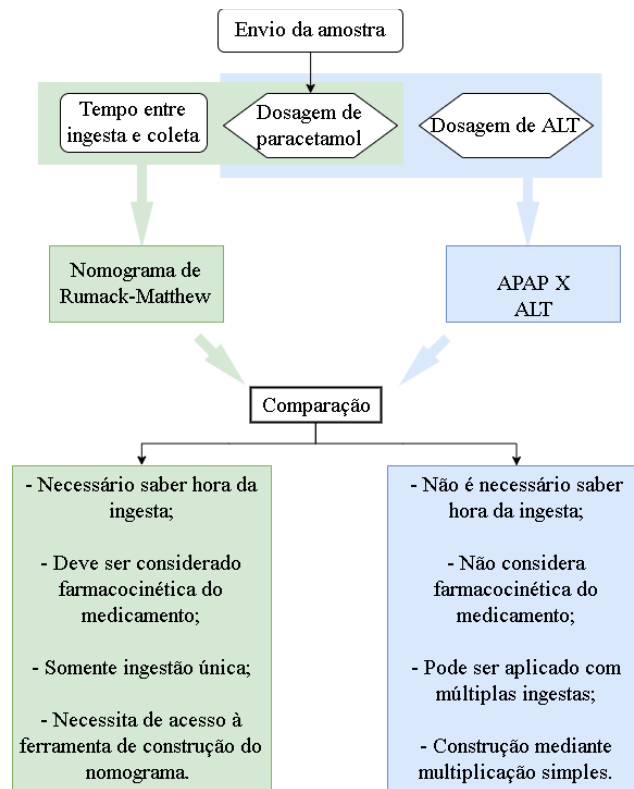
permanência do paciente na unidade de saúde, reduzindo a utilização da NAC e consequentemente reduzindo os custos e riscos relacionados à internação do paciente. Por mais que a NAC seja uma substância de baixo custo quando comparada com as possíveis complicações da intoxicação, ainda assim é um gasto público, visto que a maioria dos contatos feitos com o CIATox/SC partem de instituições públicas (NESI, 2012), que poderia ser evitado. Observou-se que na maioria dos casos atendidos pelo CIATox/SC o uso do antídoto não seria indicado se a dosagem sérica e a utilização da ferramenta de predição ocorressem em tempo hábil para alguma alteração na conduta clínica (NESI, 2012; CABRAL, 2018).

Apesar de aparentemente vantajosa, a APAPxAT não possui o longo histórico de uso e aceitação do NRM. Não obstante, os estudos realizados em relação a essa metodologia obtiveram resultados favoráveis. A NAC, por ser, como afirmado, um antídoto de baixo custo, acaba sendo indicada mesmo nos casos em que não se confirmou o uso efetivo de APAP. Porém as despesas relacionadas ao tratamento do paciente não se limitam apenas à obtenção da NAC. Há um custo maior relacionado ao tempo de internação necessário para que a NAC seja administrada e que o paciente tenha alta (NESI, 2012, CABRAL, 2018). Além da possibilidade de reações anafilactóides que podem acarretar riscos ao tratamento e evolução do paciente.

Desta forma, com uma análise retrospectiva busca-se avaliar se há concordância entre a predição do risco pelas ferramentas, tornando o resultado da APAPxAT passível de ser adotado com segurança nos casos em que o NRM não é aplicável, ampliando o atendimento e tornando mais efetivo o manejo do paciente.

Na Figura 1 é possível observar a comparação de algumas características das ferramentas de predição indicadas que são o foco deste trabalho.

Figura 1 – Comparação entre as duas ferramentas de predição utilizadas.



Fonte: Autor (2019).

1. PARACETAMOL

1.1. HISTÓRICO

O APAP ou acetaminofeno, foi sintetizado em 1878 por Harmon Northrop Morse, porém foi utilizado clinicamente somente em 1887 por Joseph von Mering. Na época era sabido que tinha uma poderosa capacidade analgésica e antipirética, mas se acreditava, erroneamente, que possuía características tóxicas mais relevantes que a fenacetina, sendo substituído por ela (BERTOLINI et al., 2006).

Somente em 1948 os cientistas Bernard Brodie e Julius Axelrod, estudando o desenvolvimento de meta-hemoglobinemia com uso de analgésicos “não-aspirina”, demonstraram que os efeitos analgésicos da acetanilida e da fenacetina estavam relacionados ao produto de biotransformação APAP. Eles comprovaram, ainda, que a meta-hemoglobinemia estava relacionada a outro produto de biotransformação, a fenil-hidroxilamina. (BERTOLINI et al., 2006; CASTRO, 2014).

Diante das descobertas realizadas, o APAP recebeu maior atenção do ponto de vista comercial. Em 1953 foi comercializado como Panadol, produzido pela empresa Frederick Stearns & Co, sendo vendido para alívio de dores e febres sem as complicações gástricas relacionadas ao AAS. Em 1955 os laboratórios McNeil o comercializaram nos Estados Unidos com o nome de Tylenol, indicando-o como elixir para crianças. A sua popularidade nos anos seguintes cresceu cada vez mais, sendo considerado um dos medicamentos mais utilizados nos dias de hoje (Bertolini et al., 2006; Castro, 2014).

1.2. FARMACOCINÉTICA / TOXICOCINÉTICA

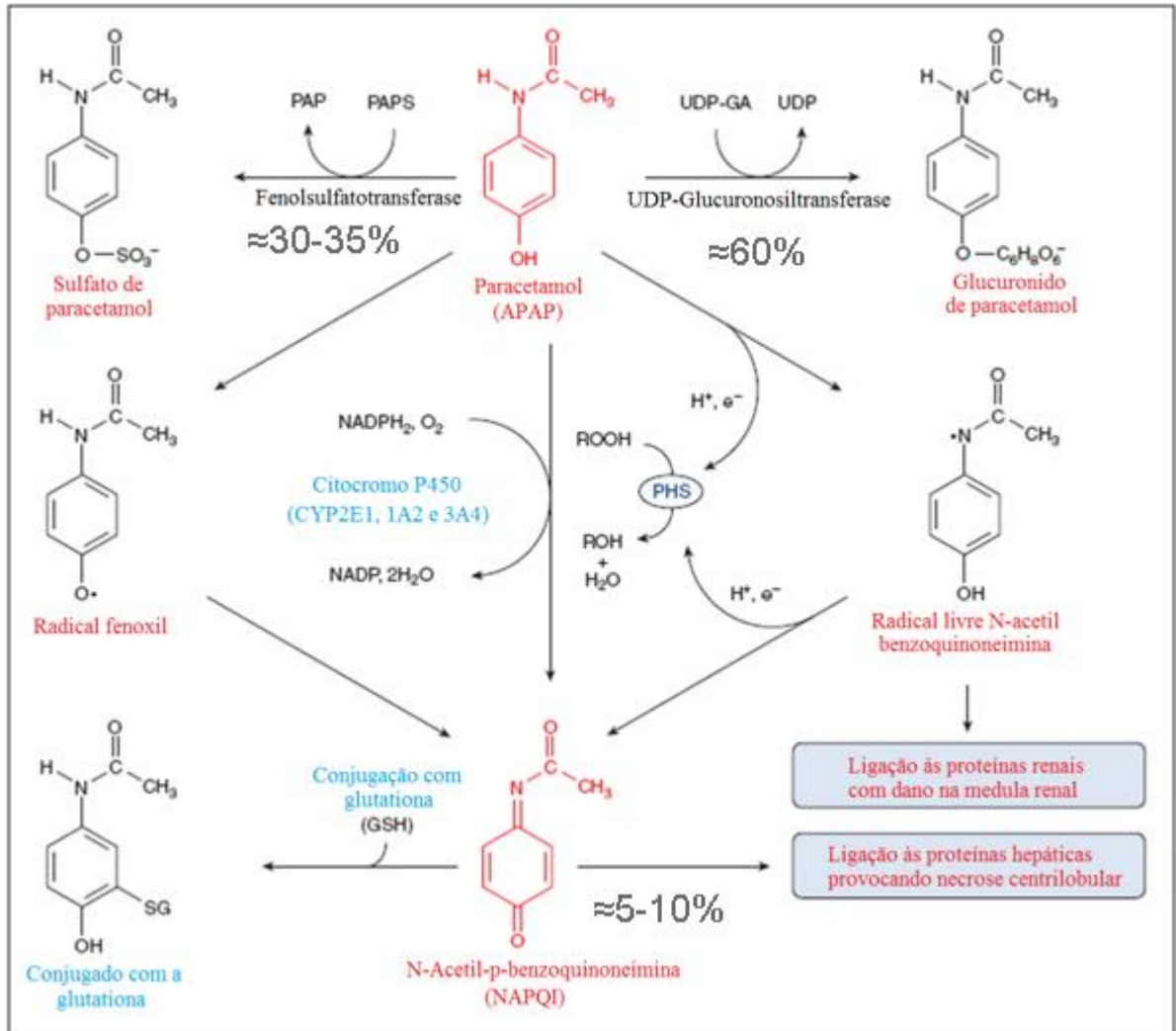
O APAP tem ótima biodisponibilidade oral. Quando é administrado na forma de comprimido, os picos de concentração plasmática máxima acontecem de 30-60 minutos, já na forma de xarope ficam próximos de 30 minutos em indivíduos adultos. A dose total ingerida sofre um efeito de primeira passagem pelo fígado de aproximadamente 20% (MARZUILLO et al., 2013).

O APAP possui uma boa distribuição na maioria dos tecidos corporais, exceto o adiposo. Possui um volume de distribuição de 1-2 L/kg em adultos e cerca de 0,7-1 L/kg em crianças. Quando comparado a outros AINEs convencionais, tem uma baixa porcentagem de ligação às proteínas plasmáticas, cerca de 10-25%. Já em casos de intoxicação aguda (ingestão ao longo de no máximo uma hora), o fármaco pode ser encontrado 20-50% ligado às proteínas plasmáticas (GOODMAN e GILMAN, 2012). Ele possui uma meia vida plasmática em adultos, de aproximadamente 2-3 horas após uma dose intravenosa de 15 mg/kg, entretanto essa meia vida é alterada em casos de intoxicação, podendo variar de 4h a 8h dependendo do acometimento hepático relacionado à intoxicação (GOODMAN e GILMAN, 2012; DRUGBANK, 2019).

Sua biotransformação ocorre essencialmente por três vias, sendo as reações de fase I responsáveis por 5-15% desse processo e as reações de fase II por aproximadamente 90%. A maior parte da biotransformação, cerca de 60%, ocorre através da conjugação com o ácido glucurônico, por ação das UDP-glucuronosiltransferases (UGTs); cerca de 30-35% pode ser conjugada com ácido sulfúrico (íon sulfato) através das fenolsulfotransferases; e 5-10% sofre oxidação por microsomas hepáticos (GOODMAN e GILMAN, 2012). Essas faixas de biotransformação ocorrem de forma diferente em crianças e adultos. Isso se deve à maturação das enzimas relacionadas ao processo metabólico da substância. Em crianças a principal via é a sulfatação, enquanto em adultos a via principal é a glucuronidação, sendo esta diferença

explicada pelo fato de a atividade das UGTs variar com a idade. Para tais efeitos, aos 12 anos o organismo é considerado adulto (JIANG et al., 2013). A Figura 2 ilustra as reações de biotransformação do APAP no organismo humano.

Figura 2 - Reações de biotransformação do paracetamol.



Fonte: Adaptado de CASARETT E DOULL'S, 2018.

1.3. FARMACODINÂMICA/TOXICODINÂMICA

De maneira geral, os medicamentos classificados como AINEs atuam inibindo as enzimas ciclooxigenases (COX), impedindo a transformação do ácido araquidônico em prostaglandinas (PG), prostaciclina e tromboxanos (MCCRAE et al, 2018).

Acredita-se que o APAP interfira na atividade das isoenzimas COX, predominantemente a COX-2. A substância é associada à baixa concentração local de ácido

araquidônico e peróxidos. Isso explicaria seu efeito no Sistema Nervoso Central (SNC), onde a COX-2 aparece em grande quantidade e há baixa concentração de ácido araquidônico e peróxidos. Também explicaria sua menor eficiência anti-inflamatória quando há grande quantidade de ácido araquidônico e peróxidos nos tecidos inflamados. Existe a possibilidade, ainda, de ele estar envolvido na recaptação de anandamida, relacionada à estimulação do receptor canabinoide CB1 através do produto de biotransformação paracetamol-N-araquidonoilfenolamin (AM404), produzido pela conjugação entre o ácido araquidônico e o APAP desacetilado e posterior ativação direta do receptor de capsaicina TRPV1 pelo AM404 (MCCRAE et al, 2018; DRUGBANK, 2019).

Cogitou-se a possibilidade de interação do APAP com uma isoenzima COX-3 (variante da COX-1 com *splice* de exon observada em insetos), porém essa variante não foi encontrada em humanos. Além disso, existem estudos que apontam uma atividade não significativa do APAP nessa isoenzima (MCCRAE et al, 2018).

Apesar de ser classificado como um AINE, o APAP possui características diferentes no seu perfil de ação e efeitos colaterais típicos (WARD e ALEXANDER-WILLIAMS, 1999). Seu mecanismo de ação ainda não é completamente compreendido, porém se sabe que ele atua bloqueando a formação e liberação de prostaglandinas no SNC através da inibição da COX-2, além de inibir a ação de pirógenos endógenos dos receptores N-dimetil-D-aspartato (NDMA) do hipotálamo, resultando em vasodilatação periférica, sudorese e dissipação de calor, explicando sua capacidade antipirética (Anderson, 2008).

O APAP é atualmente indicado para uso como analgésico e antipirético, sendo particularmente indicado a pacientes para os quais o uso do AAS é contraindicado (relacionado ao trato gástrico e função plaquetária). A dose convencional terapêutica é de 325-650 mg a cada 4-6h, e as doses diárias totais não devem ultrapassar 4000 mg. Em crianças (2-11 anos) essa quantidade é alterada para um máximo de 160-480 mg em até cinco doses diárias, variando conforme a idade e peso do indivíduo. Também ocorre variação na posologia para pessoas com insuficiência renal moderada, taxa de filtração glomerular (TFG) entre 10-50 mL/min, aumentando o intervalo entre as dosagens para 6 horas, e para 8 horas para pessoas com insuficiência renal grave (TFG < 10 mL/min). Em casos de etilismo crônico a quantidade diária máxima é reduzida para 2000 mg/dia (GOODMAN e GILMAN, 2012).

1.3.1. Mecanismo de Ação Tóxica

Uma pequena porção do APAP sofre biotransformação por oxidação, através das enzimas da família do citocromo P450 (CYP450). Dessa reação ocorre a formação, em baixa quantidade, de um produto tóxico chamado N-acetil-p-benzoquinonoimina (NAPQI), que é uma imina extremamente reativa. Quando o APAP é administrado em doses terapêuticas a quantidade de NAPQI formada é pequena, sendo completamente eliminada através dos rins após reagir com os grupos sulfidrílicos da glutathiona (GSH) presente nas reservas hepáticas, formando 3-[S-cisteinil]-APAP, mercapturato de APAP e 3-[S-metil]-APAP, entre outros produtos inativos (CASTRO apud, 2014).

Porém, em situações de ingestão elevada de APAP a produção de NAPQI formado aumenta, sendo necessário uma maior quantidade de GSH para que seja eliminado. Caso as reservas não sejam suficientes o NAPQI se acumula e se liga à proteínas celulares, principalmente as proteínas mitocondriais, causando hepatotoxicidade (H. JAESCHKE et al., 2018). O colapso da membrana mitocondrial inibe a cadeia de transporte de elétrons. Isso faz com que ocorra a fosforilação e translocação da junção-c N-terminal quinase (JNK), comprometendo o fluxo de elétrons e aumentando seu vazamento. Desta forma, fica intensificado o estresse oxidativo e a formação de peroxinitrito, acarretando peroxidação lipídica e necrose centro lobular (H. JAESCHKE et al., 2018).

Também é possível a necrose das células renais, através da ligação do NAPQ, porém é normalmente observada após a necrose dos hepatócitos (CASTRO, 2014). A disfunção renal é uma grande preocupação na intoxicação por APAP, compreendendo cerca de 25 % dos casos de hepatotoxicidade e chegando a ultrapassar 50 % dos casos em que ocorre insuficiência hepática (BERTOLINI et al., 2006).

No entanto, a maior preocupação quanto à ingestão de APAP está relacionada à sua grande capacidade hepatotóxica, causada pelo excesso de NAPQI no organismo, sendo considerada a principal causa de falência fulminante de fígado medicamentosa do mundo (WONG et al. apud, 2015).

Em adultos, uma dose superior a 7,5 g é considerada uma dose tóxica; uma dose entre 10-15 g (150-250 mg/kg) é considerada possivelmente hepatotóxica, o que se caracteriza quando pelo menos umas das transaminases hepáticas (aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT)) atingem níveis superiores a 1000 UI/L (V. NGUYEN, 2018); e uma dose única de 20-25 g ou mais é considerada potencialmente fatal (GOODMAN e GILMAN, 2012).

A intoxicação por APAP pode ser dividida em um conjunto de quatro fases (CIATox/SC, 2015):

Fase 1 (de 30 min a 24 h) – Nesta etapa a sintomatologia não é específica. Em geral é associada à agressão gástrica, podendo o paciente apresentar anorexia, náuseas, vômito, dor abdominal, palidez, diaforese, letargia e mal-estar geral. Os resultados laboratoriais são geralmente normais, podendo acusar elevação das transaminases, na maioria dos casos oito horas após a ingestão. Alguns pacientes podem não apresentar manifestação clínica nesta fase;

Fase 2 (de 24 a 72 h) – Geralmente a sintomatologia inicial é reduzida, acompanhada de lesão hepática, levando ao aumento de transaminases hepáticas como a AST, também chamada transaminase glutâmico-oxalacética (TGO); e ALT, também chamada de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP). Consequentemente podem ocorrer dor no quadrante superior direito do abdome, hepatomegalia, aumento de bilirrubinas, hipoglicemia, acidose metabólica e insuficiência renal aguda;

Fase 3 (de 48 a 96 h) – É associada ao maior grau de toxicidade hepática, podendo ocorrer insuficiência hepática fulminante e sinais de falência do fígado, com possível aumento de bilirrubinas, hipoglicemia, coagulopatias (Razão Normalizada Internacional (RNI) / hemorragias) e encefalopatia hepática. Podem ocorrer problemas renais como necrose tubular aguda, cardiomiopatias e falências de múltiplos órgãos, coma e óbito;

Fase 4 (de 96 h a 2 semanas) – Após a terceira fase, os pacientes que conseguem sobreviver entram na fase de recuperação e na maioria dos casos se recuperam completamente, sem o aparecimento de sequelas.

1.4. TRATAMENTO

1.4.1. Medidas de descontaminação

Em casos de suspeita de intoxicação, certas medidas de descontaminação gástrica podem ser adotadas. Quando ocorre o encaminhamento imediato do paciente (até uma hora entre a ingesta e o atendimento), é possível realizar lavagem gástrica, reduzindo assim a absorção do medicamento pelo organismo (CHIEW et al., 2015).

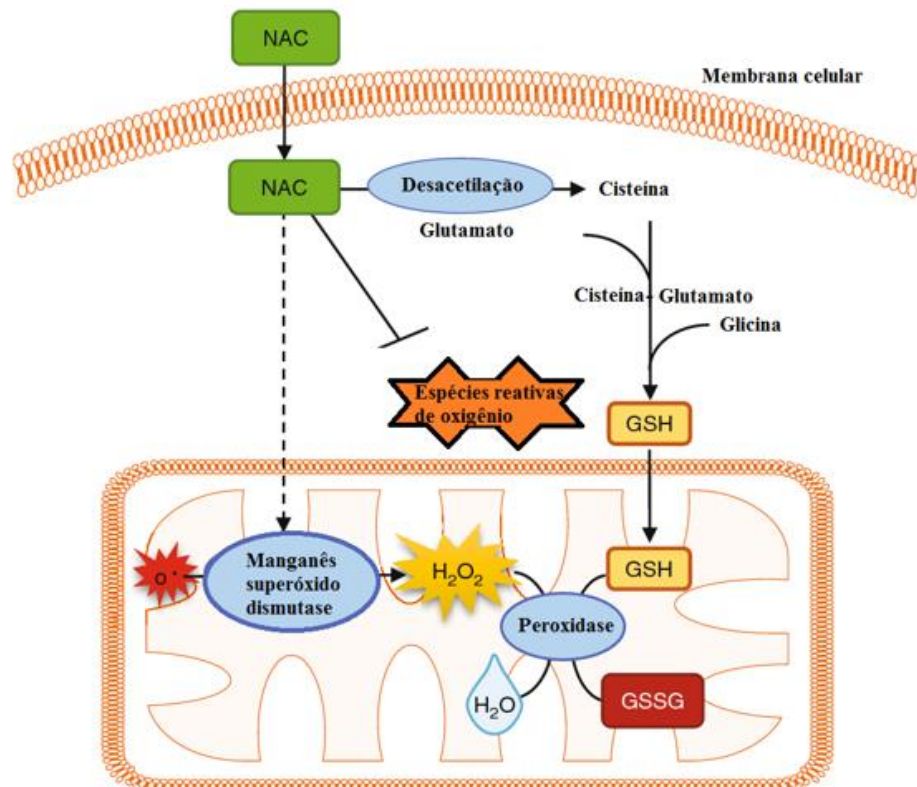
Em até duas horas após a ingestão do APAP, quando a substância é de liberação imediata, é possível administrar 50 g de carvão ativado, em dose única, em um paciente adulto. O tempo é aumentando para casos de liberação modificada, devendo ser administrado até quatro horas após a ingesta. Se essa for indicativa de mais de 30 g de APAP de liberação

imediate, o carvão ativado deve ser administrado em até quatro horas. Em casos de medicamentos de liberação prolongada a absorção pode continuar por até 24 h, fazendo com que o paciente consiga se beneficiar do uso do carvão ativado por mais de quatro horas após a ingestão (CHIEW et al., 2015).

1.4.2. Antídoto

Nos casos em que há uma produção elevada de NAPQI as reservas hepáticas de glutathiona (GSH) tendem a se reduzir rapidamente na tentativa de eliminar do organismo esse produto de biotransformação, evitando danos hepáticos. Uma forma eficaz de se reduzir o efeito hepatotóxico do APAP é a administração do antídoto NAC. Ele é rapidamente hidrolisado e convertido no aminoácido cisteína que é acumulado no fígado e distribuído para o resto do organismo. A NAC também é precursor para a formação de GSH e pode se ligar covalentemente ao NAPQI, reduzindo imediatamente sua concentração no organismo e prevenindo o dano hepático (FRYE e BERK, 2019). A atuação da NAC pode ser observada de forma resumida na Figura 3.

Figura 3 – Atividade do antídoto NAC.



Fonte: Adaptado de FRYE E BERK, 2019.

A administração da NAC pode ser realizada via oral, por sachê de 600 mg de formato granulado. É feita uma dose de ataque de 140 mg/kg diluída a 5% em líquido, preferencialmente em suco ou refrigerante, por ser oxidada naturalmente a produtos com gosto e cheiro repulsivos. Seguidamente são necessárias 17 doses de manutenção de 70 mg/kg, com um intervalo de quatro horas entre elas. O tratamento total pela via oral consiste de 1330 mg/kg do paciente ao longo de 72h (CIATox/SC, 2015).

A NAC também pode ser administrada por via endovenosa (EV), apresentada em ampolas de 3 mL a 10% (300 mg). A administração EV pode ocorrer de diversas maneiras, sendo utilizada no CIATox/SC o esquema de 3 fases em 21 h, em que consiste em três doses: a primeira de 150 mg/kg em 200 mL de soro glicosado 5%, durante uma hora; a segunda, de 50 mg/kg em 500 mL de soro glicosado 5%, infundidos em quatro horas; a terceira e última, de 100 mg/kg em 1 litro de soro glicosado 5%, administrado em 16 horas. O tratamento total EV consiste em 300 mg/kg ao longo de 21 horas. Essa posologia é indicada para pacientes com mais de 40 kg sem restrição hídrica. Caso o paciente possua menos de 40 kg ou exista a necessidade de restrição hídrica, é necessário que o sistema de administração seja alterado (CIATox/SC, 2015).

Estudos mostram que a velocidade com que o APAP é absorvido e biotransformado no organismo faz com que exista uma janela de atuação efetiva do antídoto após a ingestão. Há uma grande redução de risco quando a NAC é administrada até oito horas após a ingestão do medicamento (RUMACK, 2002; WONG e GRAUDINS, 2017; GLOOR et al., 2019). Em alguns casos específicos, para reduzir a possibilidade de dano hepático, recomenda-se a administração da NAC antes mesmo da comprovação da ingesta. Isso leva a uma diminuição das possíveis complicações causadas pela intoxicação (CHIEW et al., 2015).

É fundamental repetir exames laboratoriais aproximadamente duas horas antes do término do regime de 21 horas da NAC. Isso é necessário para avaliar a necessidade de continuação do antídoto ou sua retirada. Essa indicação é feita a partir de critérios bem estabelecidos:

- 1) Caso os exames possuam alterações no RNI superior a 1,3 e/ou TGP/ALT duas vezes maior que os exames de admissão do paciente ou duas vezes o limite superior da normalidade, se faz necessário repetir a terceira fase do NAC em 16 h, sempre repetindo os exames laboratoriais próximo de duas horas do término do esquema de NAC. Se após a primeira repetição do esquema de 16 horas o RNI se mantiver menor que 1,3, porém as transaminases

continuarem elevadas, essa situação não justifica um novo esquema de NAC. No caso de o RNI se manter alterado, é necessário repetir o esquema de NAC até a sua normalização (RNI<1,3);

2) Caso os exames estejam normais após o esquema de 21 horas a NAC pode ser suspensa, porém se faz necessário realizar dosagem de ALT, AST e RNI após 12 horas da retirada do antídoto. Se após esse tempo os exames laboratoriais permanecerem normais o paciente pode ter alta hospitalar do ponto de vista toxicológico, sendo preciso, quando aplicável, o acompanhamento psicológico em casos de tentativa de suicídio.

1.4.2.1. Reações anafilactóides

As reações anafilactóides representam reações adversas ao uso da NAC pela via EV, podendo ser observados reações mais comuns como urticária, prurido, rubor / eritema e erupções cutâneas; e reações mais raras e graves como sibilância, dispneia, angiodema, broncoespasmo e hipotensão. Estudos indicam que a forma de administração do NAC está diretamente relacionada ao aparecimento e intensidade das reações anafilactóides (KERR et al., 2015; WONG e GRAUDINS apud, 2015; FRYE e BERK, 2019). Não se trata efetivamente de uma reação alérgica à NAC, não sendo seu mecanismo de ação completamente estabelecido. Acredita-se que sua atividade está relacionada à liberação de histamina não mediada por IgE ou ativação direta do sistema complemento (WONG e GRAUDINS, 2015; FRYE e BERK, 2019), conseqüentemente causando reações semelhantes à uma reação anafilática, por essa causa recebe o nome de reação “anafilactóide”. Porém, ao contrário das reações alérgicas, as reações anafilactóides não precisam de uma indução prévia ao uso da NAC nem impedem o tratamento posterior com esta (SANDILANDS e BATEMAN, 2009; YAREMA et al., 2018).

Um estudo canadense bastante abrangente, recolheu dados de tratamento com esquema de 21 h - EV de NAC, tabulando dados de fevereiro de 1980 a novembro de 2005. Foi relatado que um a cada doze pacientes (8,2 %) que receberam o tratamento acabaram por desenvolver a reação, onde a maioria das respostas foi cutânea e apenas 2 % exibiu complicações respiratórias e/ou hipotensão. Esses pacientes que apresentaram reações anafilactóides foram identificados como mais prováveis de terem ingerido uma dose maior de APAP e obtido uma baixa determinação de APAP, relacionada sobretudo, ao grande intervalo entre a ingestão do medicamento e a coleta de sua amostra (YAREMA et al., 2018).

1.5. Fatores de Risco

Existem características que podem influenciar a maneira como o APAP interage com o organismo das pessoas, sendo importante identificar as situações em que essas interações são significativas a ponto de afetarem a evolução do estado do paciente.

1.5.1. Idade

A idade muitas vezes é um fator importante, pois pode alterar a susceptibilidade à intoxicação relacionada aos medicamentos. Isso ocorre em decorrência das mudanças nos processos metabólicos, mais facilmente observadas em bebês e idosos. Os recém-nascidos, por exemplo, possuem esvaziamento gástrico, motilidade gastrointestinal e expressão das enzimas metabólicas reduzidos. Essa incapacidade de biotransformar substâncias, dentre elas o APAP, leva a uma menor formação de seu produto tóxico (NAPQI), provocando uma relativa proteção hepática. Em contrapartida, em pacientes geriátricos, além de modificações fisiológicas como redução de atividade hepática, renal e gastrointestinal, podem existir comorbidades adquiridas e maior risco de efeitos adversos, o que afeta o tratamento desse grupo de pacientes (CASSARET e DOULL'S, 2018).

1.5.2. Etanol

O ato de consumir bebidas alcoólicas em excesso é sabidamente danoso ao organismo humano. Quando consumido em grandes quantidades, o álcool provoca lesões em diversos órgãos do corpo. Por se tratar do principal órgão de biotransformação dessa substância, o fígado acaba sofrendo os maiores e mais rápidos danos. Estudos em animais mostraram que o consumo crônico de etanol reduz a atividade e a quantidade de várias enzimas antioxidantes, piorando o efeito de estresse oxidativo nos hepatócitos. O etanol é biotransformado principalmente no fígado, mais especificamente nos hepatócitos. As principais enzimas responsáveis pela sua biotransformação são a enzima álcool desidrogenase e a CYP450 2E1 (CYP2E1). A CYP2E1 é conhecida como uma enzima induzível, ou seja, o consumo excessivo e contínuo de etanol aumenta a sua concentração nos hepatócitos para que o álcool seja biotransformado (OSNA, DONOHUE e KHARBANDA, 2017).

Entretanto, a CYP2E1 também é a enzima responsável pela formação do NAPQI, produto tóxico relacionado ao APAP. Em situações em que há aumento dessas enzimas, outras

substâncias além do etanol sofrem uma biotransformação excessiva, sendo esse o caso do APAP, formando uma quantidade maior de NAPQI e facilitando seu acúmulo, aumentando os riscos de hepatotoxicidade e insuficiência hepática aguda fulminante (OSNA, DONOHUE e KHARBANDA, 2017).

Além disso, o alcoolismo crônico reduz as reservas intrínsecas de GSH do organismo, podendo fazer com que até mesmo situações de uso terapêutico ocasionem uma injúria hepática (FRYE e BERK, 2019).

1.5.3. Reserva de GSH

A reserva de GSH corporal é proveniente da alimentação do indivíduo, através da absorção dos aminoácidos cisteína e metionina, provenientes de uma dieta com proteínas. Para que o GSH esteja disponível em quantidades suficientes para atuar como substância antioxidante e então seja capaz de prevenir uma intoxicação por APAP, é essencial que o paciente consiga os aminoácidos básicos para a sua síntese. Uma pessoa com uma boa alimentação consegue suprir naturalmente cisteína e metionina suficientes para manter suas reservas normais de GSH, que são de aproximadamente 1 g no fígado (FRYE e BERK, 2019).

Existem situações, porém, em que uma subnutrição pode causar deficiência nesses componentes: a falta de apetite, que leva a uma redução significativa da ingestão de alimentos, ou ainda o consumo excessivo de alimentos processados ou pobres em disponibilidade de aminoácidos. Essas situações podem levar a uma redução do GSH de reserva, facilitando uma situação de intoxicação, já que o GSH não estaria disponível para se ligar ao NAPQI e ser excretado (FRYE e BERK, 2019). Além disso, doenças que levam à depleção de GSH têm um potencial risco significativo para intoxicações com APAP. É o caso de pacientes infectados com vírus do HIV, hepatite C, cirrose ou outras doenças com comprometimento hepático (TOES, JONES e PRESCOT, 2005).

1.5.4. Interações medicamentosas

Algumas substâncias podem atuar de forma a alterar etapas de absorção ou biotransformação do APAP, afetando sua capacidade de intoxicação. As resinas de troca iônica, como o carvão ativado e a colestiramina, podem alterar sua absorção de forma limitada e são eficazes enquanto o APAP estiver no trato gástrico. Dessa forma, o carvão ativado pode ser indicado como uma forma de descontaminação em casos de suspeita de intoxicação, porém age

efetivamente apenas até duas horas depois da ingestão, sendo pouco efetivo após esse tempo (TOES, JONES e PRESCOT, 2005; CIATox/SC, 2015).

Os medicamentos procinéticos atuam acelerando o esvaziamento gástrico. Isso faz com que o APAP seja absorvido mais rapidamente e antecipe o início dos seus efeitos, porém não existe uma mudança significativa na depuração total do medicamento (TOES, JONES e PRESCOT, 2005; BERTOLINI et al, 2006; CASTRO, 2014).

Alguns medicamentos podem ainda, como o etanol, estimular o aumento das enzimas da CYP 450, como os anticonvulsivantes (por exemplo, barbitúricos, benzodiazepínicos, carboxamidas, tiazinas) e como a sulfimpirazona e a isoniazida, aumentando sua biotransformação e toxicidade. O APAP também potencializa os efeitos anticoagulantes do acetocoumarol e da varfarina, aumentando o risco de sangramentos quando utilizado concomitantemente, sendo preciso avaliar o risco-benefício comparado a outros medicamentos (TOES, JONES e PRESCOT, 2005; BERTOLINI et al, 2006; CASTRO, 2014).

1.6. DETERMINAÇÃO DE PARACETAMOL

A determinação sérica de APAP em Santa Catarina é feita exclusivamente no Setor de Toxicologia da Unidade de Laboratório de Análises Clínicas do HU-UFSC. É realizada através de uma metodologia quantitativa de espectrofotometria no espectro ultravioleta-visível (UV-VIS). Para a análise é utilizado um tubo contendo 3 mL de soro sem coagulante, centrifugado e que deve ser enviado sob refrigeração com uso de gelox ou similar, em recipiente térmico vedado (CIATox/SC, 2015). A amostra coletada deve ser analisada o quanto antes, e quando isso não ocorre ela é armazenada congelada ou refrigerada (2 °C a 8 °C) por no máximo sete dias. Amostras hemolisadas ou lipêmicas podem ter seu resultado influenciado por essas características, sendo necessário constar esta observação no laudo liberado.

Como existe uma grande parte de APAP ligado às proteínas plasmáticas (10-25 %), sobretudo em situações de sobredosagem, que podem chegar de 20 a 50 % (GOODMAN e GILMAN, 2012), é necessário fazer com que esse APAP fique livre na amostra. Para isso é realizada uma etapa de desproteinização com ácido tricloroacético. Com a liberação de todo o acetaminofeno (n-acetil-p-aminofenol) para a solução, é então realizada sua reação com o nitrito de sódio, formando 2,4-nitro-4-acetaminofenol, substância que assume coloração amarela em meio alcalino. Por isso, posteriormente adiciona-se hidróxido de sódio à reação. A intensidade dessa coloração é proporcional à concentração do acetaminofeno presente, que pode ser quantificado em espectrofotômetro UV-VIS no comprimento de onda ótimo de 430 nm.

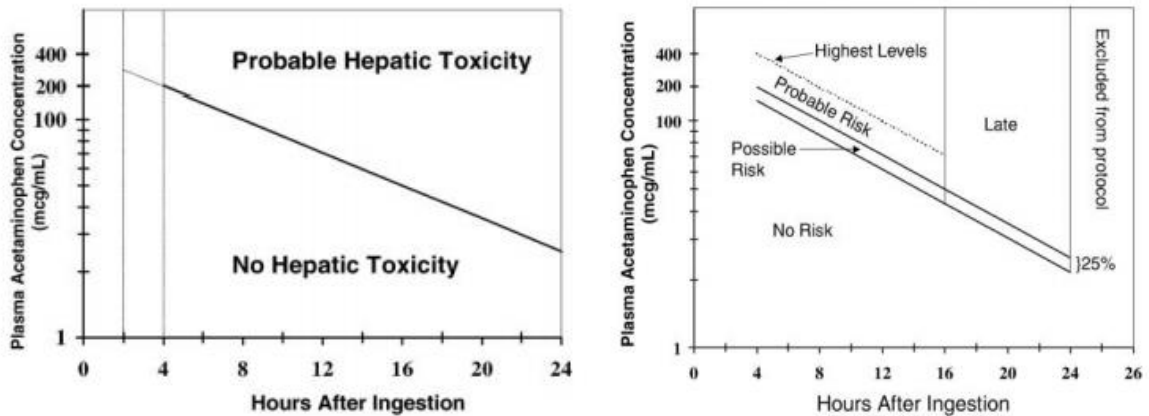
O método possui uma linearidade de 6,25 – 200,00 µg/mL, garantida através da construção de uma curva de calibração com 6 pontos, sendo eles 6,25, 12,5, 25,0, 50,0, 100,0 e 200 µg/mL. Além disso, são utilizados três pontos de soros controles (10,0, 70,0 e 150 µg/mL) (PIROLI e SILVA, 2016).

1.7. FERRAMENTAS DE PREDIÇÃO

1.7.1. Nomograma de Rumack-Matthew

Buscando métodos de avaliar o risco hepatotóxico à exposição ao APAP foram estudadas e desenvolvidas ferramentas de predição de risco, utilizadas para facilitar a avaliação da indicação do uso do antídoto NAC. O NRM foi proposto a partir de dados coletados de um estudo de coorte, realizado com 64 pacientes que fizeram uso de doses elevadas de APAP, relatado por Prescott et al., 1971 (RUMACK e MATTHEW, 1974; RUMACK, 2002). Os estudos de Rumack e Matthew mostraram que existe uma relação direta entre a dosagem sérica inicial do APAP ao longo do tempo e o risco de hepatotoxicidade. Concentrações séricas acima da linha de 300 ug/mL e 200 ug/mL até quatro horas estão associadas, respectivamente, a 93% e 24% de chance de desenvolver toxicidade hepática (WONG e GRAUDINS apud., 2017; RUMACK e MATTHEW, 1974). Primeiramente o nomograma possuía apenas uma linha indicativa de risco, classificando entre “provável hepatotoxicidade” e “sem hepatotoxicidade” os pacientes que se encontravam acima ou abaixo dessa linha. Em 1988, por solicitação da agência americana *Food and Drug Administration* (FDA), foi proposta uma mudança no nomograma inicial para o protocolo de administração de NAC, que adicionaria uma linha de segurança reduzindo 25 % da linha original e criando uma nova classificação: “alto risco de hepatotoxicidade” acima de 300 ug/mL até quatro horas após a ingestão; “possível risco de hepatotoxicidade” entre 150-200 ug/mL até quatro horas após a ingestão; “baixo risco de hepatotoxicidade” para valores abaixo da linha inferior de 150 ug/mL, observando um baixo risco (1 %) de hepatotoxicidade (RUMACK, 2012). Os dois nomogramas e suas modificações podem ser observados na Figura 4.

Figura 4 - Nomograma de Rumack-Matthew e sua modificação, respectivamente.



Fonte: Adaptado de RUMACK, 2012.

Como já mencionado, para a construção do NRM são necessários a dosagem sérica de APAP e o tempo decorrido entre a ingesta do medicamento e a coleta da amostra do paciente. Apesar de amplamente reconhecido e utilizado, o nomograma possui algumas particularidades que dificultam sua aplicação prática. Essas dificuldades se constituem em garantir a viabilidade das amostras, sendo essencial que alguns critérios sejam atendidos: as amostras devem ser coletadas entre quatro e 24 horas após a ingesta do medicamento; os pacientes devem ter realizado o consumo em uma única dose (com intervalo máximo de uma hora entre as ingestas); e não são válidas amostras provenientes de pacientes que utilizaram medicação com forma de liberação prolongada/retardada (RUMACK et al., 1981).

1.7.2. Multiplicação entre a dosagem de paracetamol e dosagem de aminotransferases

Assim como o NRM, existem outras ferramentas de predição do risco hepático ao uso do APAP, dentre elas o produto da multiplicação das transaminases hepáticas (AT) e o doseamento sérico de APAP.

Foi observado que a meia vida de eliminação do APAP é um fator que pode ser relacionado com a concentração de AT para indicar um possível risco hepático em casos de intoxicação (SIVILOTTI et al., 2010). Essa ferramenta pode ser resumida na multiplicação direta entre um resultado da dosagem de APAP e uma das ATs de uma mesma amostra, sendo

preferencialmente utilizada a ALT, em decorrência da sua maior especificidade em relação à AST (CURTIS e SIVILOTTI, 2015).

Como o APAP é biotransformado no fígado, sua taxa de eliminação reflete a função hepática. Uma eliminação rápida de APAP e um aumento lento de ATs indicam um baixo risco de hepatotoxicidade. Além disso foi observado que o produto das ATs e da determinação de APAP tem uma redução mais lenta em pacientes com desenvolvimento precoce de hepatotoxicidade, ou seja, é relativamente estável ao longo do tempo (SIVILOTTI et al., 2010). O valor obtido é encaixado dentro de uma faixa de risco que pode ser observada na Tabela 1 com as seguintes associações:

Tabela 1 - Faixa de risco indicada pela multiplicação APAPxAT.

Produto APAPxAT (mg/L x UI/L)	Probabilidade de risco hepático
<1.500	Muito baixa
1.500 - 10.000	Moderada
≥10.000	Muito alta

Fonte: Adaptado de SIVILOTTI et al., 2010.

Um estudo com análise retrospectiva compreendendo um período de oito anos, realizado de fevereiro de 2005 até março de 2013, analisou um total de 3.823 casos atendidos em dois grandes hospitais no Reino Unido, sendo feita dosagem de ALT e APAP e APAP x ALT. O estudo foi planejado para observar casos com desenvolvimento de hepatotoxicidade, definidos como ALT > 1000 UI/L e coagulopatia definida por um pico de RNI > 2, atribuídos à ingestão de APAP (WONG et al., 2017).

Foi constatado que para pacientes com ingestão aguda (uma ou mais ingestões durante um período de tempo de até uma hora) verificada até 24h de sua ocorrência, a APAPxAT possui uma sensibilidade de 100 % (IC 95%) e especificidade de 92 % (IC 95%) (WONG et al., 2017), podendo ser uma ótima preditora de riscos em casos de tempo de ingestão desconhecido ou forma de liberação modificada de fármaco (WONG et al., 2017).

Essa ferramenta apresenta uma alta sensibilidade no período inferior a 8 horas entre a ingestão aguda e a coleta da amostra do paciente, sendo facilmente calculada e frequentemente realizada, já que a ALT é um dos exames laboratoriais mais comumente realizado na admissão de pacientes (WONG et al., 2017; WONG e GRAUDINS, 2017).

Existem limitações quanto ao uso da multiplicação APAPxAT: exibe uma especificidade mais baixa em casos onde o tratamento com o antídoto NAC já foi iniciado antes de 8 horas, com a coleta da amostra posterior ao início do tratamento (WONG e GRAUDINS, 2017; CHOMCHAI e CHOMCHAI, 2014). Isso leva a produtos APAPxAT mais elevados em decorrência da alta concentração de APAP ainda presente no organismo, porém como o tratamento já foi iniciado esse resultado não seria representativo do risco real; os valores altos de produtos da multiplicação APAPxAT em apresentações de liberação prolongada podem ser secundários à lesão hepática precoce, que pode ser influenciada por uma concentração persistentemente alta de APAP ou por um aumento crescente da aminotransferase hepática, podendo ser observada através de um prolongamento na meia-vida de eliminação do APAP; o produto APAPxAT não é aplicável para pessoas que são encaminhados à unidade de saúde após um tempo prolongado e hepatotoxicidade já estabelecida (CHOMCHAI e CHOMCHAI, 2014).

2. OBJETIVOS

2.1. GERAL

Comparar as ferramentas de predição de risco de hepatotoxicidade proposta pelo Nomograma de Rumack-Matthew com a multiplicação da determinação sérica de APAP e enzimas hepáticas nos casos notificados no CIATox/SC.

2.2. ESPECÍFICOS

- Realizar revisão bibliográfica acerca do tema;
- Realizar um levantamento e avaliar os resultados da determinação sérica de APAP realizados pelo setor de Toxicologia da Unidade de Laboratório de Análises Clínicas do HU-UFSC no período entre maio de 2017 e maio de 2019, além dos dados clínico-epidemiológicos dos casos atendidos pelo CIATox/SC, ressaltando os pontos de dificuldades observados;
- Comparar os resultados de risco de hepatotoxicidade obtidos utilizando o Nomograma de Rumack-Matthew (NRM) e a APAPxAT;
- Descrever as vantagens e desvantagens das duas formas de interpretação do risco de hepatotoxicidade;
- Comparar a real necessidade da utilização do uso do antídoto NAC entre as duas metodologias avaliadas.

3. METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO

O presente trabalho é um estudo descritivo, retrospectivo e transversal, realizado através de dados clínico-epidemiológicos coletados conjuntamente do sistema de informações computacional do HU-UFSC e da plataforma Sistema Brasileiro de Dados de Intoxicação (DATATOX), mantida pela Associação Brasileira de Centros de Informação Toxicológica (ABRACIT) e utilizado pelo CIATox/SC.

O HU-UFSC possui um corpo clínico multidisciplinar que atende exclusivamente usuários do SUS. As amostras para realização de dosagem sérica de APAP são encaminhadas ao laboratório a partir do serviço de atendimento do CIATox/SC, que se localiza dentro do hospital e recebe amostras de atendimentos provenientes de todo o estado.

O HU-UFSC possui um sistema de informações computacional próprio no qual registra os atendimentos e exames realizados. Através desse sistema é possível gerar relatórios de atividades, selecionando o exame realizado e o intervalo de tempo desejado.

A etapa de tabulação de dados foi dividida em duas fases. Na primeira houve a tabulação dos dados retirados de um relatório das dosagens séricas de APAP no Setor de Toxicologia, restringindo as datas de realização ao período de 23 de maio de 2017 a 21 de maio de 2019. Conjuntamente a esse levantamento foi realizada uma busca dos resultados de ALT executados no Setor de Bioquímica para a mesma requisição de amostra, o início do estudo coincide com o início da realização da determinação de ALT no Setor da Bioquímica do HU-UFSC. Todos os resultados das determinações realizadas nos setores foram então tabulados com o auxílio das ferramentas Microsoft® Excel 2019, Minitab 19 Statistical Software e Open Source Epidemiologic Statistics. Foram realizadas análises estatísticas através da construção de uma curva de Características de Operação do Receptor (ROC), avaliando a sensibilidade e especificidade dos dois métodos, assim como correlacionando-os com o RNI apresentado pelos pacientes.

Na segunda etapa foram realizadas buscas individuais desses atendimentos na plataforma DATATOX e então complementados os dados iniciais de acordo com o histórico realizado pelo CIATox/SC.

Vale ressaltar que as informações recolhidas no sistema de informações computacional do HU-UFSC foram posteriormente confirmadas no DATATOX, quando possível. Em caso de dúvida ou conflito de informações foi realizada uma análise do histórico de atendimento, sendo

adotada a informação mais condizente com o caso.

3.2 COLETA DE INFORMAÇÕES

3.2.1 Revisão Bibliográfica

O foco do trabalho foi verificar se o produto APAPxAT é aplicável, quando comparado com os resultados já liberados pelo NRM, e se poderia ser utilizado para auxiliar os pacientes com suspeita de ingestão de APAP. Como fonte de pesquisa foram utilizados livros e artigos relacionados ao tema “dosagem sérica de APAP e enzimas hepáticas”, “APAPxAT”, “hepatotoxicidade por paracetamol”, procurando sempre recorrer às fontes mais atualizadas disponíveis. Foi conduzida uma revisão da literatura usando os termos: “paracetamol” OU “acetaminophen” E “sobredosagem” OU “toxicidade” OU “hepatotoxicidade” OU “predição de riscos” OU “produto de multiplicação” OU “aminotransferases” OU “nomograma”. A busca foi limitada a artigos com estudos em humanos, utilizando a base de dados PubMed, SCOPUS e SciELO, entretanto desses artigos foram observados estudos mais antigos de interesse ao trabalho, sendo esses também utilizados.

3.2.2 Levantamento e Tabulação de Dados

Os dados coletados na primeira etapa de tabulação foram: sexo do paciente, determinação sérica de APAP, ALT, AST, intervalo entre a ingestão do medicamento e a coleta da amostra.

Os dados coletados na segunda etapa de tabulação foram: local de ocorrência (cidade e instituição solicitante), idade, peso, circunstância, dose supostamente ingerida, substâncias supostamente ingeridas, horário entre a ingestão do medicamento e o início da NAC, repetições da 3ª fase da NAC, ocorrência de internação, duração do acompanhamento da equipe do CIATox/SC, tempo entre a ingestão e o primeiro contato com o CIATox/SC, gravidade inicial do caso, seu desfecho, verificação da ocorrência de hepatotoxicidade, maior valor de RNI observado.

Foi necessária a padronização das informações coletadas, adotando unidades de medidas ou classificando-as em intervalos fechados. Essa padronização pode ser observada resumidamente na Tabela 2.

É necessário fazer algumas observações quanto aos dados levantados:

- Foram classificados como “Desconhecido” todos os dados que não foram registrados no DATATOX ou não tinham a informação bem estabelecida;
- Para a dose supostamente ingerida foi utilizada a quantidade referida pelo paciente ou acompanhante, sempre sendo adotada a maior dose suspeita, assim visando a não redução da classificação de gravidade do caso;
- A metodologia de determinação de APAP utilizada possui faixa de quantificação entre 6,25 – 200 µg/mL, sendo os resultados inferiores ao limite inferior de quantificação (LIQ) liberados como “<6,25 µg/mL”. Para utilizar a APAPxAT nesses casos foi necessário utilizar a metade do LIQ, ou seja 3,125 µg/mL para os cálculos (GLEIT, 1985; WENDELBERGER e CAMPBELL, 1994).
- Para determinar o tempo de acompanhamento da equipe do CIATox/SC foi calculado o intervalo entre o primeiro e o último contato registrado pela equipe, e esse tempo não foi reajustado nos casos em que houve a alta prévia do paciente;
- Para a construção do NRM foram utilizados mecanismos distintos. Até 2018 foi utilizado o MICROMEDEX Toxicity Nomogram®. Houve, porém, perda de acesso ao site por parte da Universidade Federal de Santa Catarina, e para suprir essa perda foi utilizada em 2019 a *homepage* da Ars Informática;

Tabela 2 – Classificação e/ou unidade dos dados utilizados.

Dado coletado	Classificação / Unidade
Local	Cidade de Santa Catarina
Instituição	Unidade de saúde solicitante
Sexo	Masculino / Feminino
Idade	<1 / 1-4 / 10-14 / 15-19 / 20-29 / 30-39 / 40-49 / 50-59 / >60 anos
Peso	Quilogramas (Kg)
Circunstância	TS / Acidental / Automedicação / Desconhecido
Dose supostamente ingerida	Gramas (g)
Dosagem de paracetamol	Micrograma por mililitro ($\mu\text{g/mL}$)
Dosagem de ALT	Unidades por litro (U/L)
Intervalo entre ingesta e coleta da amostra	Horas
Horário entre ingesta e início da NAC	Horas
Repetiu esquema de NAC	Não / Sim (número de vezes)
Tempo até primeiro contato com CIATox/SC	Hora
Tempo de acompanhamento	Horas
Houve internação	Sim / Não / Desconhecido
Gravidade inicial do caso	SMC / MCL / MCM / MCG / IG / Fatais / Desconhecido
Desfecho do caso	Cura / Nula / Óbito / Sequela / IG / Diagnóstico diferencial / Desconhecido
Ocorrência de hepatotoxicidade	Sim / Não
Maior valor de RNI observado	Valor RNI / Desconhecido
Tipo de ingestão	Única – Aguda / Sobredose – Repetida / Crônica / Desconhecido / Aguda Sobre Crônica
Medicamentos consumidos	Paracetamol / Paracetamol + Álcool / Múltiplas substâncias / Desconhecido
NRM	Inviável / Sem risco / Possível risco / Provável risco
APAPxAT	Muito baixo risco / Moderado risco / Muito alto risco

Fonte: Autor (2019). ALT: Alanina aminotransferase; APAPxAT: Multiplicação da determinação de paracetamol e transaminases; CIATox/SC: Centro de Informações e Assistência toxicológica de Santa Catarina; IG: ignorado; NAC: N-acetilcisteína; NRM: Nomograma de Rumack-Matthew; SMC: sem manifestação clínica; MCM: manifestação clínica moderada; MCG: manifestação clínica grave; RNI: Razão normalizada internacional.

3.2.2.1 Critérios de Inclusão para Avaliação

Foram incluídos no estudo:

- Os resultados das amostras com intervalo conhecido entre a ingesta da medicação e a coleta da amostra, permitindo assim a construção do NRM;
- Os resultados das amostras que continham a dosagem de ALT, liberada pelo setor de

bioquímica, na mesma amostra em que foi determinado o APAP;

- As amostras em que houve a ingestão exclusiva de APAP, sem indicação de outras substâncias potencialmente danosas ao fígado.

3.2.2.2 Critérios de Exclusão para Avaliação

Foram considerados critérios de exclusão:

- Resultados em que a dosagem APAP que não tenha sido realizada;
- Cadastros repetidos de um mesmo paciente;
- Os resultados das amostras com suspeita de ingestão de múltiplas substâncias ou álcool;
- As amostras em que a comparação entre NRM e multiplicação APAPxAT não foram aplicadas concomitantemente;
- Os resultados das amostras com informações conflituosas e/ou imprecisas, retiradas do registro no DATATOX.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

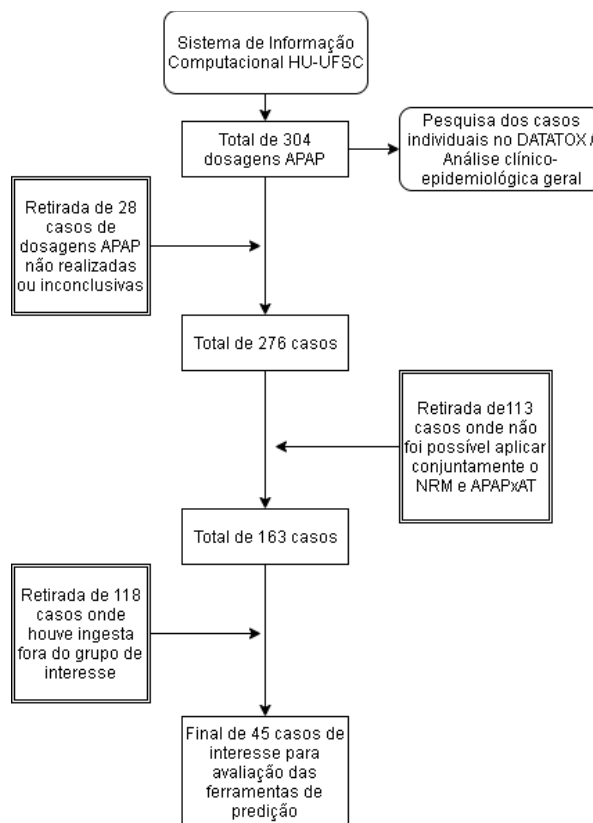
Em função do sigilo profissional foi criado um banco de dados anonimizado a partir dos dados coletados do DATATOX por uma profissional do CIATox-SC, a qual possui rotineiramente acesso ao referido sistema no seu ambiente de trabalho. Ressalta-se que a representante legal da Instituição que tem a guarda do material, permitiu a sua utilização, uma vez que desta forma será preservado os interesses dos pesquisados. Nesse banco de dados anonimizado, os sujeitos foram listados apenas por numerais, aleatoriamente, para posteriormente estes serem disponibilizados e analisados pelo acadêmico André Luiz Nascimento.

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

4.1. PRIMEIRA ETAPA

Partindo da coleta inicial de dados obtidos do levantamento no sistema de informações computacional do HU-UFSC, foram encontrados pedidos para 304 dosagens de APAP entre as datas de 23 de maio de 2017 a 21 de maio de 2019. Foi posteriormente aplicado os critérios de inclusão e exclusão para a construção do grupo de interesse, podendo ser observado através do fluxograma apresentado na Figura 5.

Figura 5 – Fluxograma indicando as etapas de seleção dos dados utilizados no presente trabalho, assim como o quantitativo de casos de interesse.

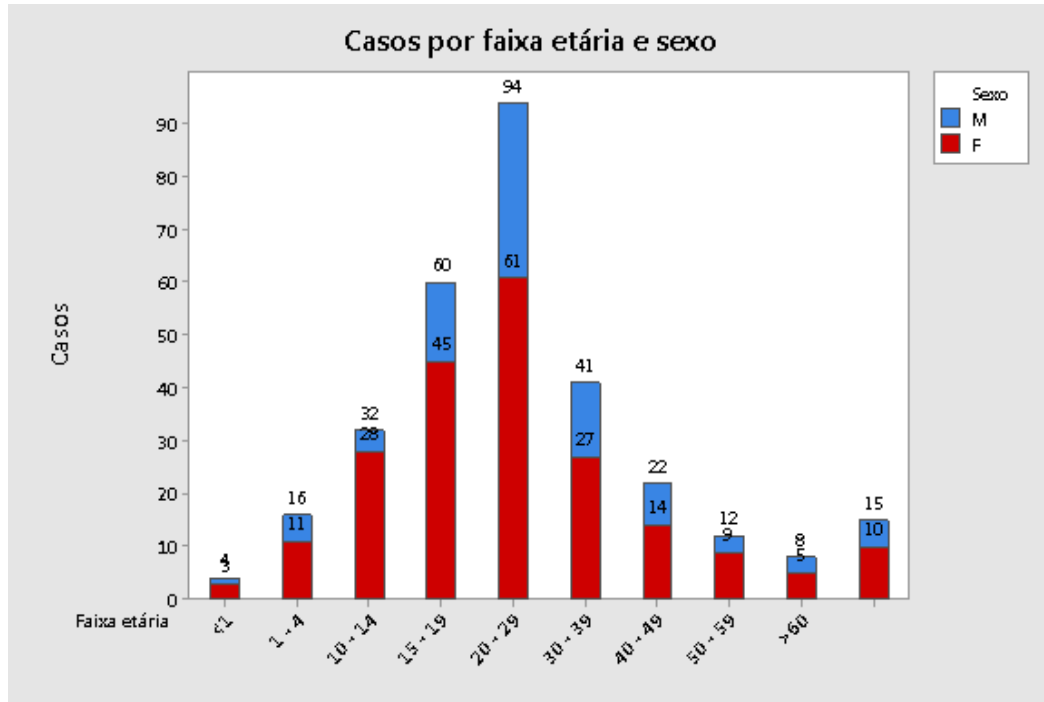


Fonte: Autor (2019).

As observações feitas no levantamento foram divididas em duas etapas. Na primeira foram observados, do ponto de vista clínico-epidemiológico, todos os casos. É visível a predominância do sexo feminino (213, ou 70,07%) em relação ao masculino (91, ou 29,93%). A maior quantidade de casos se encontra na faixa etária de 20-29 anos, totalizando 94 (30,92%)

deles. Na Figura 6 é possível observar a distribuição segundo a faixa etária e o sexo.

Figura 6 – Gráfico de número de casos por faixa etária separado por sexo de pacientes.



Fonte: Autor (2019).

Quanto a circunstância observou-se que a tentativa de suicídio é a responsável pela maioria dos casos atendidos pelo CIATox/SC envolvendo APAP. Esses totalizaram 250 (82,24%), seguido por casos de ingestão acidental (28, ou 9,21%) e de causas desconhecidas (26, ou 8,55%).

4.1.1. Cidades que Encaminharam Amostras

No total foram observadas 52 cidades que realizaram o envio das amostras para determinação de APAP, a maioria delas de regiões próximas a Florianópolis, onde é efetivamente realizado o exame. Na Tabela 3 é possível observar as seis cidades que mais enviaram amostras, além do número de amostras classificadas como “Desconhecidas”, referentes aos casos em que não foi possível, através dos registros, identificar o local do envio da amostra.

Esse dado não é representativo de todos os atendimentos envolvendo APAP realizados pelo CIATox/SC, porém representa as cidades que mais enviaram amostras. Um fator

importante a ser ressaltado é que o CIATox/SC enfatiza não custear qualquer envio de amostras. Assim, quando existe a necessidade de transporte das amostras por longas distâncias, elas são enviadas como cortesia por empresas de ônibus que fazem normalmente as linhas rodoviárias até Florianópolis. Foi esse o caso da grande maioria das amostras recebidas de fora da cidade (CABRAL, 2018).

Tabela 3 – Principais cidades que enviaram amostras para determinação APAP (n=304).

CIDADE DE ENVIO DA AMOSTRA	NÚMERO DE AMOSTRAS
FLORIANÓPOLIS	73 (24,01%)
SÃO JOSÉ	37 (12,17%)
JOINVILLE	30 (9,87%)
BLUMENAU	20 (6,58%)
CRICIÚMA	13 (4,28%)
BALNEÁRIO CAMBORIÚ	13 (4,28%)
DESCONHECIDAS	16 (5,26%)

Fonte: Autor (2019).

Pode-se observar que as principais cidades ficam a um máximo de aproximadamente 200 quilômetros (Criciúma) de Florianópolis, podendo ser possível questionar se o envio da amostra poderia ser afetado pela distância até a capital e pela falta de um transporte próprio, dificultando assim o transporte de amostras de cidades mais distantes. Em muitos casos o envio da amostra para a determinação APAP não é utilizada da forma que deveria, ou seja, para avaliar o risco de hepatotoxicidade e conseqüentemente a utilização da NAC (CABRAL, 2018; NESI, 2012). A maioria dos casos que ocorreram fora de Florianópolis e registraram a construção do NRM, o mesmo foi utilizado para cessar a utilização do antídoto, sempre em concordância com exames realizados próximos ao término do esquema de NAC (CABRAL, 2018).

4.1.2. Realização das Determinações

Um dado importante para o estudo é saber se existe diferença na aplicação prática entre as duas ferramentas de predição. Para isso foi realizado um levantamento das vezes em que foi possível utilizar o NRM, ou seja, onde existiam, de acordo com o histórico, informações da determinação de APAP e o intervalo decorrido entre a ingestão do medicamento até a coleta da

amostra. Da mesma forma selecionadas as vezes em que foi possível verificar o uso da multiplicação APAPxAT nos mesmos casos – ou seja, onde existiam, de acordo com o histórico, informações da dosagem de APAP e da determinação da ALT nessa mesma amostra realizada no Setor da Bioquímica do HU-UFSC.

Os resultados podem ser observados na Tabela 4:

Tabela 4 – Viabilidade das dosagens APAP liberadas pelo HU de acordo com os dados obtidos no DATATOX (n=304).

Dosagem APAP Não realizada	APAP realizado, porém impossível aplicar NRM e APAPxAT	Possível aplicação somente APAPxAT	Possível aplicação somente de NRM	Possível aplicar APAPxAT e NRM
28 (9,21%)	12 (3,95%)	68 (22,37%)	34 (11,18%)	162 (53,29%)

Fonte: Autor (2019).

Um fato importante a se comentar é que em muitos casos os resultados da dosagem APAP liberados pelo Setor de Toxicologia do HU-UFSC não possuíam o intervalo entre a ingesta e a coleta da amostra, porém esse intervalo podia ser encontrado no sistema de registros do DATATOX. A ausência dessa informação pode ocorrer quando a ficha de envio de amostra, disponibilizada pelo CIATox, não é corretamente preenchida pelo solicitante. Isso faz com que o centro tenha que entrar em contato com o solicitante para conseguir essa informação, porém nesses casos, ela não é repassada ao laboratório.

As dosagens não realizadas de APAP geralmente estão relacionadas ao envio de amostras incoerentes com a realização do exame (ex: amostra de sangue total em vez de soro), ou ainda em situações que inviabilizariam ou comprometeriam o resultado final, como amostras hemolisadas ou ictéricas.

Na grande maioria dos casos foi possível a aplicação das duas ferramentas de predição. Entretanto, houve situações nas quais, em virtude da falta de informações, não foi possível utilizar uma das duas ferramentas, o que totalizou 102 casos (33,55%). Observou-se que a utilização de somente o produto APAPxAT foi 11,18% (34 casos) maior que somente o NRM. Nesses casos, a aplicação do APAPxAT se mostraria mais eficaz que uma tomada de decisão completamente empírica de abandono ou manutenção do antídoto. Um fato a ser observado é

que o primeiro semestre de 2018 condensou 19 casos (54,28%) em que não foi possível aplicar o produto APAPxAT. Nesse período, mesmo com o envio da amostra ao HU-UFSC não foi realizada a dosagem de ALT no Setor de Bioquímica, mesmo sendo realizado a determinação de APAP, embora o padrão de pedido desse tipo de amostra já era nesta ocasião a dosagem conjunta de APAP + ALT.

Existiram ainda 12 casos (3,95%) em que foi realizada a dosagem APAP, porém em decorrência da falta do registro da hora entre ingesta e coleta, juntamente com falta do resultado da ALT no Setor de Bioquímica do HU-UFSC, não foi possível utilizar nenhuma das duas ferramentas de predição de risco.

Foram encontradas situações em que houve o pedido de realização de dosagem APAP, porém não foi encontrado um registro prévio do caso no DATATOX. Acredita-se que essas situações foram provenientes de pacientes com suspeita de intoxicação internados no HU e que em decorrência do conhecimento de manejo desses pacientes, por parte da equipe médica local, o pedido foi realizado, mas não comunicado ao CIATox/SC. Trata-se de um erro grave, tendo em vista que o CIATox/SC é o centro de referência em intoxicações e faz levantamento epidemiológico e levantamento do uso de NAC em Santa Catarina. Uma redução dos casos notificados levaria a uma redução do levantamento anual e conseqüentemente a uma menor quantificação para a Gerência de Bens Reguláveis (GEBER) que é responsável pela aquisição do antídoto segundo a RDC nº447 de julho de 2014 (BRASIL, 2014).

4.1.3. Classificação de Gravidade

Ao entrar em contato com o CIATox/SC o estabelecimento solicitante passa informações referentes ao caso do paciente a ser acompanhado. A partir dessas informações o paciente é classificado em uma faixa de “gravidade” que não necessariamente representa seu quadro geral ao longo do atendimento. Muitas vezes pode ocorrer mudança do quadro clínico e, conseqüentemente, da classificação de gravidade. A classificação de gravidade e desfecho são feitas de acordo com o *score* de Poisoning Severity Score (PSS), sendo ele uma classificação relacionada a exposição tóxicas agudas em crianças e adultos, independentemente do número de agentes envolvidos. Segundo o manual do DATATOX (2019), o PSS se baseia em um escore de pontuação 0 - 4 e considera toda a evolução clínica do paciente, que deve ser classificada de acordo com o cenário mais grave (incluindo os sintomas subjetivos e os sinais objetivos). A descrição da gravidade pode ser observada na Tabela 5 retirada do manual do DATATOX. A tabela com a classificação geral PSS pode ser encontrada no mesmo documento.

Tabela 5 – Descrição e desfechos disponíveis para gravidades observadas.

Gravidade Final	PSS	Descrição	Desfecho
Nula	0	Assintomático ou sem sinais e sintomas relacionados à exposição	Assintomático Diagnóstico diferencial Ignorado
Leve	1	Manifestações clínicas discretas e transitórias que se resolvem rapidamente	Cura Diagnóstico diferencial Ignorado
Moderada	2	Manifestações clínicas mais pronunciadas, mais prolongadas ou mais sistêmicas, e que usualmente requerem tratamento	Cura Diagnóstico diferencial Ignorado
Grave	3	Manifestações clínicas intensas, com risco de morte ou que resultam em sequelas importantes	Cura Sequela Diagnóstico diferencial Ignorado
Fatal	4	Óbito como causa direta ou complicação da exposição	Óbito relacionado ao evento Óbito por outra causa

Fonte: Manual DATATOX, 2019.

A classificação PSS foi adotada em 2019 e assim os casos registrados antes deste período tiveram suas classificações automaticamente adaptadas, por esta razão foi observado que a classificação utilizada não é padronizada, sendo muitas vezes subjetiva por parte do profissional que realiza o atendimento. Também é observado que a classificação do caso nem sempre é modificada no sistema DATATOX (exceto em casos de óbito ao longo do acompanhamento), não sendo assim de grande representatividade em um levantamento retrospectivo. Os resultados quanto às classificações de gravidade podem ser observados na Tabela 6.

Tabela 6 – Classificação de gravidade dos casos recolhidos (n=304).

Classificação de gravidade	Quantidade de casos
SMC ou assintomático	40 (13,16%)
MCL	178 (58,55%)
MCM	28 (9,21%)
MCG	29 (9,54%)
IG	7 (2,30%)
Fatal	5 (1,64%)
Desconhecido	17 (5,59%)

Fonte: Autor (2019). SMC: sem manifestação clínica; MCL: manifestação clínica leve; MCM: manifestação clínica moderada; MCG: manifestação clínica grave; IG: ignorado.

4.1.4. Desfecho

Complementando a classificação de gravidade existe uma classificação de desfecho do caso, atribuída no encerramento da ficha por parte do CIATox/SC. Os resultados desta avaliação podem ser observados na Tabela 7.

Tabela 7 – Classificação de desfecho dos casos recolhidos (n=304).

Classificação de desfecho	Quantidade de casos
Cura	234 (76,97%)
Nula	38 (12,5%)
Óbito	5 (1,64%)
Sequela	3 (0,99%)
Ignorada	4 (1,31%)
Diagnóstico diferencial	3 (0,99%)
Desconhecido	17 (5,59%)

Fonte: Autor (2019).

A classificação de “Diagnóstico diferencial” é atribuída aos casos em que há suspeita, por parte dos profissionais da saúde, da não exposição do paciente ao medicamento. Existem, porém, comorbidades que dificultam sua identificação, como doenças hepáticas agudas, incluindo hepatite viral e Síndrome de Reye; septicemia e doenças hepáticas metabólicas (CIATox/SC, 2015).

Fato importante a ressaltar é a inexistência, no sistema DATATOX, de uma separação individual por agentes em casos anteriores à 2019. Nesses casos antigos é possível que o desfecho do paciente não tenha necessariamente relação com o agente de risco inicial do acompanhamento, neste caso, o APAP. São observados, no histórico de atendimento do DATATOX, desfechos não compatíveis ao seu uso. Um exemplo disso é quando há suspeita inicial de ingestão de vários medicamentos, dentre eles o APAP, e com a evolução do caso observa-se que o paciente desenvolveu uma infecção hospitalar, o que acarreta uma modificação do seu desfecho.

4.1.5. Dose Supostamente Ingerida

No início do atendimento ou acompanhamento, uma das informações recolhidas é a dose ingerida relatada. Geralmente essa informação é relevante para ajudar no manejo do paciente, mas é pouco precisa, dependendo da sua colaboração ou mesmo de indícios de uso, como a presença de frascos, caixas de medicamentos ou outros materiais que indiquem que houve uso da substância. Sempre que existe a suspeita de exposição é necessário considerar o pior quadro de risco ao paciente, fazendo com que a situação não seja previamente subestimada. Em 61 dos casos (20,06%) não foi possível adotar uma dose referida. No restante a média e a mediana das doses observadas foram de 13,92 g e 10,62 g, respectivamente.

Por se tratar de uma informação pouco precisa, a dose referida não pode ser utilizada isoladamente para indicar com segurança o tratamento com NAC, porém em casos de ingestão aguda é uma informação que pode auxiliar o manejo do paciente (WONG e GRAUDINS, 2017). Essa informação já foi relatada com certa correlação ($r = 0,58$) em casos de ingestão aguda com mais de quatro horas da concentração de APAP (LEANG et al., 2014; WONG e GRAUDINS, 2017).

Tal dose é utilizada nos atendimentos realizados pelo CIATox/SC para indicar o tratamento com NAC em casos onde existe a suspeita de ingestão aguda de no mínimo 7,5 g ou 150 mg/kg de APAP, especialmente quando não é possível a determinação de APAP em até 6 horas (CIATox/SC, 2015) após a ingestão do medicamento, tendo em vista a excelente

efetividade do antídoto se iniciado em até 8 horas após a ingestão do medicamento (RUMACK, 2002; CHIEW et al., 2015; WONG e GRAUDINS, 2017; GLOOR et al., 2019). Essa medida é adotada visando reduzir o risco adicional ao paciente, causado pela espera relacionada ao envio da amostra para a realização da determinação de APAP e posterior utilização de ferramenta de predição de risco hepatotóxico. Nesses casos se indica o início imediato do antídoto e posterior envio da amostra (entre 4 e 24 h entre coleta e ingestão). Se comprovado o baixo risco de acordo com o NRM e se encontrados resultados satisfatórios nos exames realizados antes de 2 horas do término do primeiro esquema do antídoto, é então indicado descontinuar a utilização do NAC (MUTSAERS et al, 2019). Essa medida é preventiva, tendo em vista a impossibilidade da utilização em tempo hábil das amostras coletadas (CABRAL, 2018; NESI, 2012).

4.1.6. Período de Internação e Tempo de Acompanhamento

Sendo o APAP a principal causa de falência hepática fulminante de origem medicamentosa do mundo (WONG et al. apud, 2015), quando existe a suspeita de toxicidade causada por ele é de suma importância que o paciente fique em observação por pelo menos 72 h, uma vez que as alterações bioquímicas relacionadas à sua intoxicação geralmente acontecem no intervalo de 24 a 72 h (CIATox/SC, 2015; CHIEW et al., 2015). Caso seja confirmada a necessidade de administração do antídoto, o paciente deve ficar internado na unidade de saúde. Uma das informações tabuladas no estudo foram os dias que os pacientes ficaram internados em decorrência da intoxicação. Essa informação é útil para que futuramente, caso desejado, sejam contabilizados os possíveis gastos associados a esses pacientes, principalmente levando em consideração que a grande maioria dos pacientes possuem uma classificação de baixo risco associado à hepatotoxicidade (NESI, 2012; CABRAL, 2018).

De acordo com os registros houve 198 (65,13%) casos de internações dentre os avaliados. Em contrapartida foram verificados 88 (28,95%) registros de não internação, sendo o paciente apenas tratado e orientado na unidade de saúde. Em 3 (0,99%) situações de internação elas foram classificadas como “Ignorado” pelo atendente do CIATox/SC e em outras 15 (4,93%) o campo não foi preenchido, sendo classificado no presente trabalho como “Desconhecido”.

Esses dados precisaram ser corrigidos de acordo com a causa da internação, pois alguns registros de acompanhamentos revelam que ao dar entrada na unidade de saúde alguns pacientes acabavam prolongando sua internação em decorrência de complicações não relacionadas ao APAP. Essa situação levou à necessidade de exclusão de 15 casos (4,93%) do registro de dias

internados.

Foi escolhido tabular o tempo de atendimento empenhado pelo CIATox/SC. Para isso se fez a tabulação de duas informações: o tempo entre a ingestão dos medicamentos pelo paciente e o primeiro contato com o CIATox/SC; e posteriormente o tempo total do acompanhamento realizado, sendo este o tempo entre o primeiro atendimento e o último atendimento realizado pela equipe do CIATox/SC, não sendo descontado caso o paciente tenha tido alta prévia.

O tempo médio entre a ingestão de substâncias e o primeiro contato com a equipe do CIATox/SC foi de 6 h e 40 min, porém esse dado não foi avaliado mais a fundo, sendo apenas descontados os casos onde houve contato após internação prolongada prévia. Nesse quesito em 50 casos (16,45%) não foi possível quantificar esse intervalo de tempo.

O tempo total de atendimento pelo CIATox/SC teve uma média de 28 h e 23 min, além de 16 casos (5,26%) em que não foi possível realizar uma quantificação desse tempo, ou seja, foi realizada a determinação de APAP, porém o paciente não foi encontrado no sistema DATATOX. Como mencionado anteriormente, isso configura um erro grave no processo de suporte à intoxicação por APAP.

4.1.7. Tempo até Início do Antídoto

Uma vez que a administração do antídoto em casos de suspeita de intoxicação tem uma função vital para o não aparecimento de hepatotoxicidade, principalmente quando administrada até 8 h da ingestão, é importante levantar o tempo decorrido entre a ingestão e a administração do antídoto ao paciente, verificando a efetividade do tratamento. No presente estudo a média desse tempo foi de 15 h e 22 min, sendo superior ao tempo ótimo de até 8 h. A imensa maioria dos pacientes, cerca de 239 (78,62%) iniciou o uso do antídoto sem a realização da determinação da APAP, apenas 50 (16,44%) pacientes não iniciaram o tratamento antes do resultado da determinação de APAP, entretanto desses pacientes não foi feito o levantamento de quantos não houve a necessidade de iniciação do antídoto efetivamente.

4.1.8. Substâncias Consumidas Concomitantemente

Uma característica de grande importância para o estudo é ter ideia das substâncias que o paciente fez uso previamente, correlacionando-as com o risco hepático associado ao APAP, para isso foi feita uma distinção entre consumo somente de APAP e do consumo concomitante de outras substâncias (por exemplo, medicamentos). Os resultados podem ser observados na

Tabela 8.

Tabela 8 – Substâncias consumidas concomitantemente (n=304)

Substância consumida	Somente APAP	APAP + Álcool	Múltiplos medicamentos	Desconhecido
Número (%)	87 (28,62%)	5 (1,64%)	191 (62,83%)	21 (6,91%)

Fonte: Autor (2019). APAP: paracetamol.

É importante ressaltar que assim como a dose referida, esse dado é em grande parte subjetivo, pois é inerente ao relato do próprio paciente ou de pessoa próxima. Podendo ser também, relacionado à presença de objetos que demonstrem o uso, por exemplo a presença de caixas ou blisters de medicamentos vazios na residência do paciente na data do contato. Nem sempre a ingesta condiz com os resultados obtidos e muitas vezes essa informação é atualizada com o decorrer do atendimento, dependendo muitas vezes do grau de colaboração do paciente.

4.1.9. Ferramentas de Predição de Risco

Como objetivo principal do trabalho, foi necessário observar a atuação das ferramentas preditoras de risco envolvidas. É importante observar que mesmo que as classificações possuam nomenclaturas semelhantes elas não são relativas à mesma situação, sendo essencialmente diferentes. O NRM é uma relação entre a determinação APAP e o tempo entre ingestão e coleta de amostra, já o produto APAPxAT é a relação entre as determinações de APAP e das transaminases hepáticas, sendo relacionada a depuração de APAP do organismo. É importante lembrar que a ideia dessas ferramentas é prever o risco hepatotóxico dos pacientes expostos ao APAP, não garantindo o desfecho da predição. Assim torna-se possível o desenvolvimento de hepatotoxicidade mesmo em casos de baixo risco, ou ainda o não desenvolvimento em casos de provável risco. É parte necessária e essencial a interpretação médica juntamente com os sinais e sintomas observados que atuem em acordo com o resultado das ferramentas de predição. As faixas de risco obtidas nos casos registrados podem ser observadas na Tabela 9.

Tabela 9 – Faixas de risco obtidas através da utilização das ferramentas de predição (n=304).

NRM		APAPxAT	
Sem risco	148 (48,68%)	Muito baixo risco	163 (53,62%)
Possível risco	17 (5,59%)	Moderado risco	61 (20,06%)
Provável risco	33 (10,85%)	Muito alto risco	6 (1,97%)
Inviável	78 (25,66%)	Inviável	46 (15,13%)
Não realizável	28 (9,21%)	Não realizável	28 (9,21%)

Fonte: Autor (2019). NRM: nomograma de Rumack-Matthew; APAPxAT: produto das determinações séricas de APAP e transaminases.

Foi observado que em ambas as ferramentas de predição a classificação de menor risco foi predominante, sendo que possuíram uma semelhança bem próxima da quantidade de casos, entretanto é visível a discrepância entre as faixas de risco subsequentes.

Houve situações onde existiu a determinação de APAP, porém não foi possível realizar alguma das ferramentas, nessas situações foi atribuída a classificação “Inviável”. No caso do NRM essa classificação foi atribuída seja pela falta do tempo entre a ingestão e coleta (tempo inferior a 4h ou superior a 24h, ou a falta completa da informação da ingestão. Para a multiplicação APAPxAT a classificação de “Inviável” foi atribuída para casos onde não foi realizada a determinação de ALT no Setor da Bioquímica do HU-UFSC. Uma vez que a determinação de APAP ocorre antes no Setor de Toxicologia e só então a amostra é encaminhada para o Setor da Bioquímica para a realização da determinação de ALT, pode ocorrer uma falha no encaminhamento da amostra gerando esses casos de não realização da determinação de ALT.

A classificação “Não realizável” foi atribuída à casos onde não foi possível realizar a determinação de APAP ou ainda casos onde ambas as ferramentas não puderam ser realizadas pela falta de informações já mencionadas.

4.2 SEGUNDA ETAPA

O atendimento e conseqüentemente o levantamento de dados realizado pelo CIATox/SC é de suma importância, visando o melhor suporte possível aos profissionais da saúde, principalmente médicos da rede hospitalar e ambulatorial. Situação essa, muitas vezes, de extrema dificuldade, podendo ser relacionada a alguns fatores: o estado emocional fragilizado

dos pacientes que como observado no estudo, acabam fazendo uso do APAP em tentativa de suicídio. Como não são os profissionais do CIATOX/SC que estão em contato direto com o paciente, é necessário o repasse de informações através dos profissionais da equipe de saúde do local solicitante. Muitas vezes esses profissionais acabam por desconhecer a situação dos pacientes em questão, por exemplo na passagem de plantão, ou ainda serem pouco solícitos na troca de informações, dificultando o registro das mesmas.

Existe uma dificuldade intrínseca na realização de um estudo retrospectivo utilizando o sistema de registros DATATOX. Conforme já discutido anteriormente, como não há uma divisão por grupo de agentes dentro de cada atendimento realizado, podem acontecer situações de confusão. Um exemplo é na classificação de gravidade e desfecho dos casos, muitas vezes o paciente é acompanhado no sistema com uma situação a princípio desconhecida, podendo existir a suspeita de intoxicação por APAP. Com a evolução do caso pode ser observado outro cenário, levando a uma classificação diferente, e conseqüentemente um desfecho incoerente com o caso de intoxicação.

Após a aplicação da metodologia para exclusão de casos fora do interesse do estudo, chegou-se em um total de 45 casos de interesse. Foram selecionados somente casos onde houve dados suficiente para a construção do NRM e do produto APAPxAT concomitantemente, além da ingestão única de APAP.

A quantidade de pacientes do sexo feminino continuou sendo mais expressiva que do sexo masculino, onde 32 (71,11 %) e 13 (28,89 %), respectivamente. Quanto às circunstâncias relacionadas aos casos, as tentativas de suicídio representaram 34 (75,55 %) dos casos, continuando maiores em comparação com os 10 registros (22,22 %) acidentais e somente 1 (2,22 %) caso de incerteza.

As cidades que mais enviaram amostras continuaram sendo Florianópolis e São José, sendo que ambas enviaram 8 amostras (ou, 17,78 % cada); seguido por Joinville com o envio de 7 amostras (ou, 15,56 %); por fim Balneário Camboriú, Criciúma e Jaraguá do Sul com 3 amostras (ou, 6,67 % cada).

A maioria dos casos, 26 (ou, 57,77 %) foi classificado como manifestações clínicas leves, o restante ficou dividido em SMC (13, ou 28,88 %), MCM (1, ou 2,22 %), MCG (2, ou 4,44 %), IG (2, ou 4,44 %) e 1 caso (ou, 2,22 %) fatal.

O desfecho dos casos foi representado majoritariamente por casos de cura, 29 (64,44 %) dos casos, foram registrados 13 casos (28,88 %) de desfecho “nulo”, 2 casos (4,44 %) foram classificados como “ignorado” e apenas 1 (2,22 %) óbito.

A média da dose referida no grupo de interesse foi levemente menor quando comparada

com todos os casos registrados, sendo de 12,03 g. Houve apenas 2 casos (3,85 %) onde não foi informado uma dose referida. Um fato observado é que houve dez ingestas por menores de dois anos. Nesses casos as situações mais comuns são: os pais esquecerem um frasco de medicamento, geralmente solução oral, próximo ao bebê, que em um intervalo de tempo depois o encontram vazio; ou ainda, a pessoa responsável por cuidar dos bebês na hora de administrar o medicamento acaba errando na dosagem, muitas vezes por falta de dosador de administração, sendo utilizadas colheres ou ainda administrado diretamente na boca do bebê (CABRAL, 2018). Nem sempre isso indica que o bebê ou criança fez uso de toda a medicação, porém diante da impossibilidade de garantir o não uso do medicamento ou até mesmo quantificar o que restava no recipiente, é então considerado o volume total do frasco.

4.2.1. Tempo de Acompanhamento, Início da NAC e Internação

A média de tempo decorrido entre a ingestão do medicamento e o primeiro contato realizado com o CIATox/SC foi de 4 e 28 min. Dos pacientes do grupo de interesse 40 (88,89 %) iniciaram o tratamento com NAC sem o resultado de APAP, apenas 5 (11,11 %) esperaram este resultado, onde 1 paciente acabou mostrando necessidade do uso do antídoto.

A média do tempo decorrido da ingesta até o início da administração da NAC foi de 6 h e 56 min, ou seja, anterior ao tempo ideal de administração (até 8 h da ingestão), fator essencial para um uso eficaz do antídoto no tratamento. Em apenas 4 pacientes (8,89 %) foi comprovado a não necessidade do uso da NAC e em 3 casos (6,67 %) não se conseguiu estabelecer um horário entre a ingesta e início da NAC.

De acordo com os registros no DATATOX houve entre o grupo de interesse 22 (48,89 %) pacientes com internação efetiva e 23 (51,11 %) onde não ocorreu a internação, porém nesses casos onde não houve internação a média de atendimento do CIATox/SC foi de 31 h e 55 minutos e 11 (24,44 % do total) deles passaram pelo menos 24 h na unidade de saúde, levando a crer que apesar de não haver a internação efetiva no leito esses pacientes passaram uma grande quantidade de tempo na unidade de saúde. Quando descartada a hipótese de ingestão aguda com risco hepático, através da determinação de APAP e exames laboratoriais, esses pacientes foram liberados do acompanhamento relacionado a intoxicação.

4.2.2. Ferramentas de Predição de Risco

Assim como o levantamento inicial, a quantidade de pacientes com a menor classificação de risco nas duas ferramentas de predições, ficaram próximas, observados 28 casos (62,22 %) sem risco hepatotóxico no NRM e 24 casos (53,33 %) de muito baixo risco no produto APAPxAT. Assim como na primeira etapa, a disparidade relativa às ferramentas de predição pode ser observada nas classificações seguintes. No NRM foram observados 9 (20 %) casos classificados como possível risco e no APAPxAT foram observados 20 (44,44 %) casos classificados como moderado risco. Na classificação de maior risco foram encontrados 8 casos (17,78 %) de provável risco para o NRM e apenas um caso (2,22 %) para a multiplicação APAPxAT.

Uma forma de avaliar se essas ferramentas acabaram por ser representativas de sua função é verificar se algum dos pacientes acabou por desenvolver hepatotoxicidade (ALT ou AST > 1000 U/L) ao longo do tempo de internação. Foram observados três casos (5,77 %) que conforme este critério apresentaram hepatotoxicidade.

Pelo NRM houve uma classificação de dois desses casos como provável risco e um como baixo risco, porém o caso classificado como baixo risco apresentava características de alterações nas transaminases hepáticas não condizentes com a ingesta do APAP, não ficando claro se já existia algum tipo de comorbidade não elucidada. Com a multiplicação APAPxAT um dos casos foi classificado como muito alto risco e os outros dois casos foram classificados como moderado risco.

Outra forma de avaliação considera o maior valor de RNI apresentado por esses pacientes durante seu tempo de acompanhamento. Valores normais de RNI variam de 0,8 – 1,2 em adultos saudáveis, dependendo da metodologia utilizada, porém valores maiores que 2 podem indicar uma coagulopatia relativa à toxicidade hepática (LEVINE et al., 2015). Entretanto são necessárias algumas observações, principalmente quando existe um uso concomitante de anticoagulantes, doença hepática preexistente e a atividade reduzida do fator VII da coagulação pela ação do APAP (WONG e GRAUDINS apud, 2017). Para esse critério foram observados apenas dois casos (4,44%) acima do valor que indicaria coagulopatia. O resumo dos resultados pode ser observado na Tabela 10.

Tabela 10 – Resultados do grupo de interesse, quanto as variáveis relacionadas a ingestão e a classificação de risco de hepatotoxicidade (n=45).

	Com hepatotoxicidade (n=3)	Sem hepatotoxicidade (n=42)
Sexo feminino (%)	2 (66%)	30 (71,43%)
Idade em anos (Variação)	20,67 (18 - 24)	17,78 (0 - 49)
Dose referida em g (Variação)(DIQ)	13,5 (10,5 - 15) (4,5)	11,89 (2,25 - 30) (7,5)
Dosagem de paracetamol em mg/L x U/L (Variação)(DIQ)	60,29 (7,87 - 111) (103,1)	61,46 (3,125 - 221) (91,7)
Média do tempo entre ingesta e coleta (Variação)	11:10 (09:30 - 20:00)	13:48 (04:00 - 21:00)
Dosagem de ALT em U/L (Variação)(DIQ)	169,67 (51 - 263) (212)	26,59 (13 - 89) (10,25)
Tempo até início da NAC em horas (Variação)	16:48 (12:15 - 20:20)	6:04 (1 - 19:30)
Maior RNI observado (Variação)(DIQ)	12,14 (1,79 - 31,8) (27,35)	1,15 (0,8 - 1,8) (0,2850)
NRM		
Sem risco	1	27
Possível risco	0	9
Provável risco	2	6
APAPxAT		
Muito baixo risco	0	24
Moderado risco	2	18
Muito alto risco	1	0

Fonte: Autor (2019).

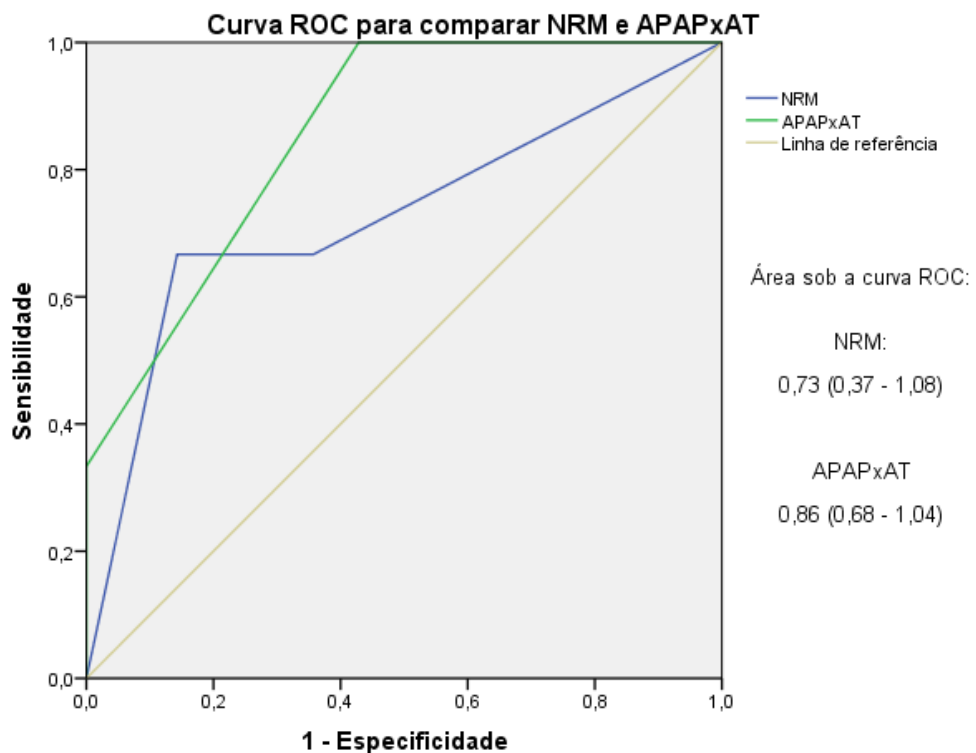
Legendas: DIQ: amplitude interquartílica; NAC: N-acetilcisteína; NRM: nomograma de Rumack-Matthew; APAPxAT: produto entre as determinações de paracetamol e transaminases; ALT: alanina aminotransferase; RNI: razão normalizada internacional.

Com os resultados obtidos foi possível realizar uma comparação entre as duas ferramentas e uma relação com a ocorrência de hepatotoxicidade. Utilizando ferramentas estatísticas foi possível construir uma curva de ROC (Características de Operação do Receptor), podendo ser observada na Figura 7. A curva ROC nos permite avaliar a variação da sensibilidade e especificidade para diferentes valores de corte de um método. Ela permite relacionar seus índices de valores falso positivos (FP), positivos verdadeiros (VP), falsos negativos (FN) e verdadeiros negativos (VN). Pontos de corte próximos ao topo do gráfico

estão associados a bons preditores, sendo que um classificador perfeito seria indicado por uma linha horizontal no topo do gráfico (LOPES, 2014).

Valores de sensibilidade estão relacionados ao método “conseguir identificar indivíduos que realmente desenvolvam hepatotoxicidade”. Já valores de especificidade estão relacionados ao teste “tratar como positivos pacientes que não iriam desenvolver hepatotoxicidade”, ou seja, um falso positivo.

Figura 7 – Comparação das curvas ROC para NRM e APAPxAT.



Fonte: Autor (2019).

Através dos dados obtidos foi possível também construir uma tabela de comparação entre as duas ferramentas de predição de risco (Tabela 11).

Tabela 11 – Comparação dos resultados da curva ROC.

	NRM níveis 1-2	NRM níveis 2-3
Sensibilidade % (IC95%Inf-Sup)	66,67 (20,77 - 93,85)	66,67 (20,77 - 93,85)
Especificidade % (IC95%Inf-Sup)	64,29 (49,17 - 77,01)	85,71 (72,16 - 93,28)
Valor preditivo positivo % (IC95%Inf-Sup)	11,76 (3,28 - 34,34)	25 (7,15 - 59,07)
Valor preditivo negativo % (IC95%Inf-Sup)	96,43 (82,29 - 99,37)	97,3 (86,18 - 99,52)
Precisão de diagnóstico % (IC95%Inf-Sup)	64,44 (49,84 - 76,78)	84,44 (71,22 - 92,25)

	APAPxAT níveis 1-2	APAPxAT níveis 2-3
Sensibilidade % (IC95%Inf-Sup)	100 (43,85 - 100)	33,33 (6,15 - 79,23)
Especificidade % (IC95%Inf-Sup)	57,14 (42,21 - 70,88)	100 (91,62 - 100)
Valor preditivo positivo % (IC95%Inf-Sup)	14,29 (4,98 - 34,64)	100 (20,65 - 100)
Valor preditivo negativo % (IC95%Inf-Sup)	100 (86,2 - 100)	95,45 (84,86 - 98,74)
Precisão de diagnóstico % (IC95%Inf-Sup)	60 (45,45 - 72,98)	95,56 (85,17 - 98,77)

Fonte: Autor (2019).

Os níveis 1-2 são referentes às classificações de risco mais baixas, ou seja, os valores entre a classificação “Sem risco” e “Possível risco” no NRM e valores entre a classificação “Muito baixo risco” e “Moderado risco” na multiplicação APAPxAT. Para esses níveis o NRM e a APAPxAT se mantiveram constantes quanto sua avaliação de risco, entretanto os dois testes possuem um “Valor preditivo positivo” baixo, isso quer dizer que os valores classificados como positivos possuem uma chance relativamente baixa de serem realmente positivos (LOPES, 2014).

A linha de referência indica uma possibilidade de 50 % de acertar ou errar o diagnóstico, ou seja, uma hipótese ao acaso. Valores obtidos acima dessa linha possuem uma área sob a curva maior que 0,5 (hipótese nula), assim sendo, possuem uma capacidade preditiva maior que o acaso de discriminar indivíduos que desenvolvem ou não hepatotoxicidade (LOPES, 2014). Acima de 0,70 é considerado um desempenho satisfatório. De acordo com esse fato tanto o NRM (área sob a curva ROC = 0,726) quanto a multiplicação APAPxAT (área sob a curva ROC = 0,857) possuem critérios de um desempenho satisfatório em discriminar indivíduos com hepatotoxicidade.

Entretanto é possível notar uma baixa sensibilidade da multiplicação APAPxAT nos níveis 2-3 (corte de maiores riscos). Em uma ferramenta de predição ou exame de avaliação é fundamental uma alta sensibilidade. É preferível para esse tipo de ferramenta que sejam

identificados falsos positivos em detrimento da não identificação de um positivo verdadeiro. Tendo em vista essa característica, no levantamento atual, a multiplicação APAPxAT deixaria um pouco a desejar no quesito sensibilidade para as classificações de mais alto risco.

É necessário fazer algumas observações sobre os 3 casos onde foi identificado hepatotoxicidade no grupo de interesse:

- Caso 1 - O único caso que acabou tendo um desfecho de óbito entre o grupo de interesse, ambas as ferramentas de predição foram empregadas e adquiriram classificação de maior risco e foi observado um RNI máximo de 31,8. Esse paciente em questão fez ingestão de uma suposta dose de 15 g de APAP, porém foi constatado que o paciente recebeu tratamento com NAC vencido.
- Caso 2 - Paciente com suposta ingestão de 15 g de APAP, com RNI máximo observado de 5,5. Obteve a classificação de “Provável risco” no NRM e de “Moderado risco” no produto APAPxAT. O fato a ser observado nesse caso é que a amostra enviada para determinação APAP estava armazenada por pelo menos três dias no laboratório do hospital onde houve a internação do paciente, não sendo garantida assim seu correto armazenamento para as dosagens APAP e ALT no HU-UFSC.
- Caso 3 - O paciente referiu ter ingerido 10,5 g de APAP com um resultado de baixo risco no NRM (7,87 g após 17 h da ingesta), apresentando um RNI máximo de 1,79. O paciente em questão apresentou alterações das transaminases não condizentes com um caso de ingesta de APAP, sendo suspeito dano hepático prévio ao uso do medicamento.

Diante do observado é difícil afirmar a real comparação prática entre as duas ferramentas de predição de risco.

5. CONCLUSÃO

Através da pesquisa bibliográfica foi possível compreender e avaliar os pontos positivos das ferramentas de predição em foco. Também se pôde compreender os serviços e dificuldades enfrentados pelo corpo técnico do CIATox/SC nos acompanhamentos de casos de suspeita de intoxicação por APAP. Dentre essas dificuldades foi observado que um problema maior que a efetividade das ferramentas de predição estudadas é a garantia da aplicação da determinação sérica de APAP em tempo hábil, o que varia de acordo com o distanciamento da região de Florianópolis, uma vez que é necessário o envio e recebimento da amostra no HU-UFSC. Sendo uma sugestão simples a adoção de laboratórios de apoio localizados estrategicamente no estado, possibilitando uma realização das determinações APAP mais rapidamente.

Entre maio de 2017 e maio de 2019 observou-se uma relação próxima do grupo total com o grupo de interesse: o sexo feminino predominou em ambos os casos (213, ou 70,07%, no grupo geral, e 32, ou 71,11%, no grupo de interesse). A circunstância mais observada foi a tentativa de suicídio nos dois grupos, sendo 250, ou 82,2%, no grupo geral, e 34, ou 75,55%, no grupo de interesse. As cidades que mais encaminharam amostras foram Florianópolis e São José nos dois grupos. No grupo geral foram encaminhadas 73 amostras (24,01%) por Florianópolis e 37 (12,17%) por São José, e 8 amostras (17,78%) de cada cidade no grupo de interesse; As situações de gravidade e desfechos também foram comparáveis nos dois grupos, havendo predominância de MCL com 178 (58,55%) e 26 (57,77%) e cura para 234 (76,97%) e 29 (64,44%) para os grupos geral e de interesse, respectivamente.

O trabalho permitiu pesquisar, levantar e discutir informações relacionadas aos casos de suspeita de intoxicação por APAP atendidos pelo CIATox/SC, realizando, quando possível, questionamentos e avaliações dos casos observados. Foi possível identificar um maior número de casos (34, ou 11,18 %) em que houve a aplicação do produto APAPxAT em relação ao NRM, tendo em vista que a determinação de ALT sérica é um dos exames de admissão de paciente mais amplamente realizados.

Diante dos casos observados, é difícil discernir uma correlação positiva ou negativa das ferramentas de predição de risco avaliadas. Apesar de uma eficiência comparável da multiplicação APAPxAT, essa encontrou dificuldades de atingir uma sensibilidade equivalente ao NRM nos níveis de maior risco. Destaca-se que números de casos que atendiam aos critérios de avaliação foi extremamente reduzido. Ainda assim, isso não descarta a sua aplicação, sendo necessário um melhor grupo de amostragem a ser trabalhado, por exemplo a retirada do critério de exclusão “Os resultados das amostras com suspeita de ingesta de múltiplas substâncias ou

álcool”, além da inclusão do critério de exclusão “Casos onde existe a suspeita de dano hepático prévio”.

Esse estudo mostra que, a despeito da excelente capacidade preditora de hepatotoxicidade do NRM, essa ferramenta ainda possui deficiências na sua aplicação prática. A multiplicação APAPxAT seria uma alternativa complementar aos casos em que o NRM não consegue ser devidamente aplicado. É indicado, porém, um estudo prospectivo visando a um levantamento de dados com mais amostras e registros de informações essenciais. A coleta da informação deve se dar de modo a reduzir fatores de confusão na interpretação e permitir refinar o manejo de pacientes com suspeita de intoxicação por APAP.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, Brian J.. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. **Pediatric Anesthesia**, Auckland, v. 18, n. 10, p.915-921, out. 2008. Wiley.

Ars Informatica. **Interactive Rumack-Matthew Nomogram for Acetaminophen Toxicity**. 2019. Disponível em: <http://www.ars-informatica.ca/toxicity_nomogram.php?calc=acetamin>. Acesso em: 7 jun. 2019.

BERTOLINI, Alfio; FERRARI, Anna; OTTANI, Alessandra; GUERZONI, Simona; TACCHI, Raffaella; LEONE, Sheila. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. **Cns Drug Reviews**, [s.l.], v. 12, n. 3-4, p.250-275, set. 2006.

BRASIL. PORTARIA nº 447 de 14 de julho de 2014. Política de Antídotos na Rede de Atenção à Saúde em SC. **Secretaria do Estado da Saúde SC**. Santa Catarina, SC, jul 2014. Disponível em: <<http://ciatox.sc.gov.br/wp-content/uploads/2017/05/PORTARIA-n%C2%BA-447-DE-14-07-2014-Pol%C3%ADtica-de-Ant%C3%ADdotos-na-Rede-de-Aten%C3%A7%C3%A3o-%C3%A0-Sa%C3%BAde-em-SC.pdf>>. Acesso em: 10 nov. 2019.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 138, de 29 de Maio de 2003**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/378666>> Acessado em: 04 jun. 2019.

BRASIL. CIATox/SC a- Centro de Informações e Assistência Toxicológicas de Santa Catarina. **Estatísticas anuais, 2016**. Disponível em: <<http://ciatox.sc.gov.br/estatisticas/>>. Acessado em: 10 de jun de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. - 1. ed. - Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 210 p. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/30/Rename-2014-v1.pdf>>. Acesso

em: 04 de junho de 2019.

CABRAL, Jaqueline. IMPORTÂNCIA DA DETERMINAÇÃO SÉRICA DE PARACETAMOL NO MANEJO DE PACIENTES COM SUSPEITA DE INTOXICAÇÃO VERSUS A DIFICULDADE PARA REALIZAÇÃO DO EXAME. 67f. **TCC (Graduação). Curso de Farmácia** - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2018.

CASTRO, Pedro Luís Pereira de. Farmacocinética do paracetamol. 2014. 97 f. **Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas**, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

CHIEW, Angela L; FOUNTAIN, John S; GRAUDINS, Andis; et al. Summary statement: new guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. **The Medical Journal Of Australia**, [s.l.], v. 203, n. 5, p.215-218, 7 set. 2015. Australasian Medical Publishing Co. Pty Ltd. (AMPCo). Disponível em: <www.mja.com.au/sites/default/files/issues/203_05/Guidelines_paracetamol_Aus_NZ_2015.pdf>. Acesso em: 10 de junho de 2019.

CURTIS, R. Mason; SIVILOTTI, Marco L. A.. A descriptive analysis of aspartate and alanine aminotransferase rise and fall following acetaminophen overdose. **Clinical Toxicology**, [s.l.], v. 53, n. 9, p.849-855, 20 ago. 2015. Informa UK Limited.

DEAN A.G.; SULLIVAN K.M.; SOE M.M.. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, **Versão. www.OpenEpi.com**. Atualizado em: 06/04/2013. Disponível em: <https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm>. Acesso em: 12/10/2019.

DRUGBANK. **Acetaminophen**. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00316>>. Acesso em: 19 set. 2019.

FRYE, R. E.; BERK M. The Therapeutic Use of N-Acetylcysteine (NAC) in Medicine. Singapura: editor Adis. 2019.

GLEIT, Alan. (1985). Estimation for small normal data sets with detection limits. **Environmental Science & Technology**, 19(12), 1201–1206.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica. Cap. Analgésicos – antipiréticos. In: BURKE, A.; SMYTH, E.; FITZGERALD, G. A.; São Paulo – **SP. AMGH editora**. P. 959-984. 2012.

KERR, Fergus; DAWSON, Andrew; WHYTE, Ian M.; BUCKLEY, Nicholas A.; MURRAY, Lindsay; GRAUDINS Andis; CHAN, Betty M.; TRUDINGER, Barbara. The Australasian Clinical Toxicology Investigators Collaboration Randomized Trial of Different Loading Infusion Rates of N-Acetylcysteine. **Annals Of Emergency Medicine**, [s.l.], v. 45, n. 4, p.402-408, abr. 2005. Elsevier BV.

KON, Kazuyoshi; IKEJIMA, Kenichi; OKUMURA, Kyoko; AOYAMA, Tonomori; ARAI, Kumiko; TAKEI, Yoshiyuki; LEMASTERS, John J.; SATO, Nobuhiro. Role of apoptosis in acetaminophen hepatotoxicity. **Journal Of Gastroenterology And Hepatology**, Tokyo, v. 22, n. 1, p.S49-S52, jun. 2007. Wiley.

LEVINE, Michael; O'CONNOR, Aym D.; PADILLA-JONES, Angela; GERKIN, Richard D. Comparison partate Aminotransferase in Predicting Hepatotoxicity After Acetaminophen Overdose. **Journal Of Medical Toxicology**, [s.l.], v. 12, n. 1, p.100-106, 4 set. 2015. Springer Science and Business Media LLC.

LOPES, Bernardo et al. Biostatistics: fundamental concepts and practical applications. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, [s.l.], v. 73, n. 1, p.16-22, 2014. GN1 Genesis Network.

MAZALEUSKAYA, Liudmila L.; SANGKUHL, Katrin; THORN, Caroline F.; FITZGERALD, Garret A.; ALTMAN, Russ B.; KLEIN, Teri E.. PharmGKB summary: Pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. **Pharmacogenetics And Genomics**, [s.l.], v. 25, n. 8, p.416-426, ago. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

MARZUILLO, Pierluigi; GUARINO, Stefano; BARBI, Egidio. Paracetamol: a focus for the general pediatrician. **European Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 173, n. 4, p.415-425, 28 dez. 2013. Springer Science and Business Media LLC.

MCCRAE, James. C.; MORRISON, Emma. E.; MACINTYRE, Iain. M.; DEAR, J.W.; WEBB, David J.. Long-term adverse effects of paracetamol - a review. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, Edimburgo, v. 84, n. 10, p.2218-2230, 20 jul. 2018. Wiley.

MUTSAERS, Adam; GREEN, Jason P.; SIVILOTTI, Marco L. A.; YAREMA, M. C.; TUCKER, D.; JOHNSON, D. W.; SPYKER, D. A.; Rumack, B. H.. Changing nomogram risk zone classification with serial testing after acute acetaminophen overdose: a retrospective database analysis. **Clinical Toxicology**, [s.l.], v. 57, n. 6, p.380-386, 28 jan. 2019. Informa UK Limited.

NESI, Rafael da Silva. ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DAS INTOXICAÇÕES POR PARACETAMOL REGISTRADAS NO CENTRO DE INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS DE SANTA CATARINA NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2003 A DEZEMBRO DE 2010. 29 f. **TCC (Graduação) - Curso de Medicina**, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012.

NGUYEN, Vincent. **Calculated decisions: King's College Criteria for Acetaminophen Toxicity**. 2018 Apr 1;20(4 Suppl):S1-S2. Disponível em: <https://www.ebmedicine.net/topics.php?paction=showTopicSeg&topic_id=574&seg_id=9459>. Acesso em: 7 jun. 2019.

OSNA, Natalia A.; DONOHU Jr., Terrence.M.; KHARBANDA, Kusum.K.. Alcoholic liver disease: Pathogenesis and current management. **Alcohol Research**. 2017;38:147-161.

PIROLI, Mayara. M.; SILVA, Clarice I.. Elaboração do Procedimento Operacional Padrão para Determinação da Concentração Plasmática de Paracetamol. **POP RT 5.5 TOX-002**. V01, dec2016. Setor de Toxicologia. Santa Catarina: Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago Campus Universitário.

PRESCOTT, L.F; ROSCOE, P; WRIGHT, N; BROWN, S.S.. PLASMA-PARACETAMOL HALF-LIFE AND HEPATIC NECROSIS IN PATIENTS WITH PARACETAMOL OVERDOSAGE. **The Lancet**, [s.l.], v. 297, n. 7698, p.519-522, mar. 1971. Elsevier BV.

RUMACK, Barry H.; MATTHEW, Henry. Acetaminophen Poisoning and Toxicity. **Pediatrics**, v. 55, n. 6, p.871-876, jun. 1975.

RUMACK, Barry H.; PETERSON, Robert C.; KOCH, Gary G.; AMARA, Ingrid A.. Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. **Archives Of Internal Medicine**, [s.l.], v. 141, n. 3, p.380-385, 23 fev. 1981. American Medical Association (AMA).

RUMACK, Barry H.. Acetaminophen Hepatotoxicity: The First 35 Years. **Journal Of Toxicology: Clinical Toxicology**, [s.l.], v. 40, n. 1, p.3-20, jan. 2002. Informa UK Limited.

SANDILANDS, Euan A.; BATEMAN, David N.. Adverse reactions associated with acetylcysteine. **Clinical Toxicology**, [s.l.], v. 47, n. 2, p.81-88, fev. 2009. Informa UK Limited.

SEBEN, Viviane Cristina; LUGOCH, Rosemeri de Wallau; SCHLINKER, Cristina Simões; ARBO, Marcelo Dutra; VIANNA, Renata Loureiro. Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica de paracetamol. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s.l.], v. 46, n. 2, p.143-148, abr. 2010. FapUNIFESP (SciELO).

SIVILOTTI, Marco L.A.; GREEN, Thomas J.; LANGMANN, Caillin,; YAREMA, Mark; JUURLINK, David; JOHNSON, David. Multiplying the serum aminotransferase by the acetaminophen concentration to predict toxicity following overdose. **Clinical Toxicology**, [s.l.], v. 48, n. 8, p.793-799, out. 2010. Informa UK Limited.

TOES, Maurice J.; JONES, Alison L.; PRESCOTT, Laurie. Drug Interactions with Paracetamol. **American Journal Of Therapeutics**, [s.l.], v. 12, n. 1, p.56-66, jan. 2005. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

WENDELBERGER, J. & CAMPBELL, K. Non-detect data in environmental investigations. In: **American Statistical Association Conference**. Toronto. 1994.

WONG, Anselm; SIVILOTTI, Marco L. A.; GRAUDINS, Andis. Accuracy of the paracetamol-aminotransferase multiplication product to predict hepatotoxicity in modified-release

paracetamol overdose. **Clinical Toxicology**, [s.l.], v. 55, n. 5, p.346-351, 15 fev. 2017. Informa UK Limited.

WONG, Anselm; SIVILOTTI, Marco L. A.; DARGAN, Paul I.; WOOD, David M.; GREENE, Shaun L.. External validation of the paracetamol-aminotransferase multiplication product to predict hepatotoxicity from paracetamol overdose. **Clinical Toxicology**, [s.l.], v. 53, n. 8, p.807-814, 15 jul. 2015. Informa UK Limited.

YAREMA, Mark; CHOPRA, Puja; SIVILOTTI, Marco L. A.; JOHNSON, David; NETTEL-AGUIRRE, Alberto; BAILEY, Benoit; VICTORINO, Charlemagne; GOSSELIN, Sophei; PURSSELL, Roy; THOMPSON, Margaret; SPYKER, Daniel; RUMACK, Barry. Anaphylactoid Reactions to Intravenous N-Acetylcysteine during Treatment for Acetaminophen Poisoning. **Journal Of Medical Toxicology**, [s.l.], v. 14, n. 2, p.120-127, 8 fev. 2018. Springer Science and Business Media LLC.