UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Thamyres de Carvalho Rufato

ANÁLISE DE RELAÇÃO ENTRE A DOSE INGERIDA E O NÍVEL SÉRICO DE PARACETAMOL EM INTOXICAÇÕES AGUDAS

Belo Horizonte

2024

ANÁLISE DE RELAÇÃO ENTRE A DOSE INGERIDA E O NÍVEL SÉRICO DE PARACETAMOL EM INTOXICAÇÕES AGUDAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas Á Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do título de Mestre.

Linha de pesquisa: Urgência e Emergência

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinicius Melo de Andrade

Belo Horizonte

2024

Rufato, Thamyres de Carvalho.
R922a Análise de relação entre a dose ingerida e o nível Sérico de Paracetamol em intoxicações agudas [recurso eletrônico]. / Thamyres de Carvalho Rufato. - - Belo Horizonte: 2024.
75f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Marcus Vinicius Melo de Andrade.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Acetaminofen. 2. Intoxicação. 3. Uso Indevido de Medicamentos sob Prescrição. 4. Soro. 5. Dissertação Acadêmica. I. Andrade, Marcus Vinicius Melo de. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WM 270

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às 14h00min do dia dezesseis de agosto de dois mil e vinte e quatro, pela plataforma Teams , hospedada no link https://teams.microsoft.com/l/meetup-join/19%3ameeting_NmFlZjE1NGEtZjIxNi00YTdlLTbjOTUtMTg0NzMwY2YyMjZj%40thread.v2/0?context=%7b%22Tid%22%3a%2264126139-4352-4cd7-b1fb-2a971c6f69a6%22%2c%22Oid%22%3a%221930d800-479f-43dd-896b-9c70a17ac969%22%7d, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de **THAMYRES DE CARVALHO RUFATO**, número de registro **2022686114**, graduada no curso de **MEDICINA**, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em **CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**. A presidência da sessão coube ao professor **Prof. Marcus Vinicius Melo de Andrade**, Orientador. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Prof. Marcus Vinicius Melo de Andrade (UFMG)-ORIENTADOR, Prof. Gabriel Assis Lopes do Carmo (UFMG) e Prof. Julio Flávio Meirelles Marchini (HC-FMUSP)**. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: **"A ANÁLISE DE RELAÇÃO ENTRE A DOSE INGERIDA E O NÍVEL SÉRICO DE PARACETAMOL EM INTOXICAÇÕES AGUDAS".** Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar aprovada a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 16 de agosto de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Documento assinado eletronicamente por **Gabriel Assis Lopes do Carmo**, **Professor do Magistério Superior**, em 19/08/2024, às 10:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Julio Flávio Meirelles Marchini**, **Usuário Externo**, em 20/08/2024, às 11:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Marcus Vinicius Melo de Andrade**, **Professor do Magistério Superior**, em 20/08/2024, às 14:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3431687** e o código CRC **1F562E4B**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Profª. Dra. Sandra Regina Goulart Almeida
Vice-Reitor: Prof. Dr. Alessandro Fernandes Moreira
Pró-Reitor de Pós-Graduação: Bruno Otávio Soares Teixeira
Pró-Reitor de Pesquisa: Fernando Marcos dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretora: Profª. Alamanda Kfoury Pereira
Vice-diretora: Profª. Cristina Gonçalves Alvim

CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Coordenadora: Profª. Ana Cristina Simões e Silva
Subcoordenadora: Profª. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Chefe do Departamento: Prof. Márcio Weissheimer Lauria
Subchefe de Departamento: Melissa Orlandim Premaor

COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Profª. Luciana Costa Faria

SUBCOORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Profª. Gilda Aparecida Ferreira

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Profª. Adriana Maria Kakehasi
Profª. Claudia Alves Couto
Profª. Luciana Costa Faria
Profª Maria de Lourdes de Abreu Ferrari
Profª. Melissa Orlandin Premaor
Profª. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Aos meus pais e minha avó, por serem fonte

de resiliência e perseverança.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Marcus Vinicius, por ser fonte de inspiração e mentor de assuntos acadêmicos e de vida.

A equipe da toxicologia do Hospital João XXIII, em especial Dr. Adebal e Dra. Juliana, que me acolheram e tornaram possível esse trabalho.

Aos residentes de Medicina de Emergência de Belo Horizonte, que foram escudeiros fiéis na busca por pacientes elegíveis a este estudo.

Ao meu marido e queridos amigos que foram luz para o meu caminho e contribuíram de alguma forma para esse trabalho.

“[…] Your time is limited, so don’t waste it living someone else’s life. Don’t be trapped by dogma – which is living with the results of other people’s thinking. Don’t let the noise of other’s opinions drown out your own inner voice. And most important, have the courage to follow your heart and intuition. They somehow already know what you truly want to become. Everything else is secondary [...]”.

(STEVE JOBS, 2005)

RESUMO

Introdução: O paracetamol é um analgésico e antipirético amplamente utilizado em todo o mundo que pode causar graves danos hepáticos quando ingerido em doses excessivas. A intoxicação por paracetamol é uma das principais causas de insuficiência hepática aguda nos Estados Unidos e Europa, podendo levar à morte ou necessidade de transplante. No Brasil, há grande subnotificação de casos com distribuição heterogênea entre os Estados, porém na grande maioria dos casos seu uso em doses supra terapêuticas é associado a tentativas de autoextermínio. Este estudo visa contribuir para o conhecimento do perfil epidemiológico e clínico desses pacientes, bem como investigar a relação entre a dose ingerida e os níveis séricos de paracetamol, parâmetros usados para determinar a toxicidade e a necessidade de tratamento. **Objetivo**: avaliar a existência de relação entre a dose ingerida referida pelo paciente à admissão e os níveis séricos de paracetamol coletados entre 4 e 24 horas após a ingestão e realizar análise descritiva epidemiológica. **Métodos:** trata-se de um estudo transversal com coleta de dados prospectivos de pacientes atendidos de forma presencial no Centro de Toxicologia do Hospital João XXIII (CIAtox/MG), no período de maio de 2022 a dezembro de 2023, sendo os critérios de inclusão: intoxicação aguda por paracetamol com relado de ingestão de pelo menos 10g ou 200mg/kg, ter o nível sérico de paracetamol coletado entre 4 e 24h da ingestão e ter peso e horário de ingestão conhecidos. Ao utilizar o Nomograma de Rumack-Matthew foi adotada linha de corte de 150mg/L para determinar a toxicidade e necessidade de tratamento. **Resultados:** Ao final do período, foram incluídos 41 pacientes no estudo, sendo 70,7% do sexo feminino, com mediana de idade e dose ingerida de 24 anos (21-31) e 15g (11,4 - 16,4) respectivamente. A totalidade da intenção do abuso se deu como tentativa de autoextermínio. O nível sérico foi considerado tóxico em 51,2% dos casos e não houve relação deste com a dose ingerida referida pelo paciente (p=0,636). Os pacientes que necessitaram tratamento se apresentaram de forma mais tardia em relação aos pacientes cujo nível sérico não foi considerado tóxico (p=0,023). **Discussão:** Os resultados evidenciam a necessidade urgente de medidas preventivas e suporte e acompanhamento psicológicos adequados, além de estratégias para restringir o acesso ao paracetamol. O estudo possui limitações devido ao pequeno número

amostral e vieses de memória e seleção. **Conclusão:** O perfil dos pacientes analisados neste estudo revela uma prevalência de intoxicação por paracetamol em mulheres jovens, que utilizaram a substância como forma de autoextermínio. Diante desse cenário, é necessária uma discussão sobre as ferramentas diagnósticas disponíveis e sua implicação no atendimento ao paciente. Apesar da análise realizada pelo estudo não demonstrar associação positiva entre a dose ingerida e os níveis séricos de paracetamol, torna-se evidente a demanda por mais estudos relacionados ao tema, que possam contribuir para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento adequados dessa condição.

Palavras-chave: acetaminofeno; paracetamol; intoxicação; overdose, nível sérico.

ABSTRACT

Introduction: Paracetamol is an analgesic and antipyretic widely used around the world that can cause serious liver damage when taken in excessive doses. Paracetamol intoxication is one of the main causes of acute liver failure in the United States and Europe and can lead to death or the need for a transplant. In Brazil, there is a large underreporting number of cases with heterogeneous distribution between states, but in the vast majority of cases its use in supra-therapeutic doses is associated with attempts at self-extermination. This study aims to contribute to knowledge of the epidemiological and clinical profile of these patients, as well as investigating the relationship between the dose ingested and serum paracetamol levels, parameters used to determine toxicity and the need for treatment. **Objective**: to evaluate the existence of a relationship between the dose of ingestion reported by the patient on admission and the serum levels of paracetamol collected between 4 and 24 hours after ingestion and to carry out a descriptive epidemiological analysis. **Methods:** This is a cross-sectional study with prospective data collection from patients seen in person at the João XXIII Hospital Toxicology Center (CIAtox/MG) between May 2022 and December 2023. Inclusion criteria were acute paracetamol intoxication with a reported intake of at least 10g or 200mg/kg, serum paracetamol levels collected between 4 and 24 hours after intake and known weight and time of intake. When using the Rumack-Matthew nomogram, a cut-off point of 150mg/L was used to determine toxicity and the need for treatment. **Results:** At the end of the period, 41 patients were included in the study, 70.7% of whom were female, with a median age and ingested dose of 24 years (21-31) and 15g (11.4 - 16.4) respectively. All the abuse was intended as an attempt at self-extermination. The serum level was considered toxic in 51.2% of the cases and there was no relationship between this and the dose reported by the patient (p=0.636). Patients who required treatment presented later than patients whose serum level was not considered toxic (p=0.023). **Discussion:** The results highlight the urgent need for preventive measures and adequate psychological support and monitoring, as well as strategies to restrict access to paracetamol. The study has limitations due to the small sample size and memory and selection biases. **Conclusion:** The profile of the patients analyzed in this study reveals a prevalence of paracetamol

intoxication in young women, who used the substance as a form of self-extermination. Given this scenario, there is a need to discuss the diagnostic tools available and their implications for patient care. Although the analysis carried out by the study did not show a positive association between the dose ingested and serum paracetamol levels, there is a clear need for more studies on the subject, which can contribute to the prevention, diagnosis and appropriate treatment of this condition.

Keywords: acetaminophen, poisoning, overdose, serum level.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fórmula do paracetamol (fórmula molecular $C_8H_9NO_2$). 17
Figura 2 *– Fisiopatogenia da lesão hepática induzida pelo paracetamol* 21
Figura 3– Nomograma de Rumack-Matthew e a definição entre pacientes classificados como “tóxicos” ou “não-tóxicos” de acordo com a linha de corte ou “linha de tratamento” de 150µg/mL. 22
Figura 4 - Fluxograma de tratamento de intoxicações agudas por paracetamol de liberação rápida. 25
Figura 5 - Protocolo de administração de N-acetilcisteína (NAC) utilizado no Hospital João XXIII em Belo Horizonte, Minas Gerais. 26
Figura 7 – Fluxograma de seleção de pacientes elegíveis para o estudo 33
Figura 8 – Resultado da intersecção do nível sérico de paracetamol pelo intervalo de tempo entre a ingestão aguda e a coleta do nível sérico de paracetamol plotados no nomograma de Rumack-Matthew dos 41 pacientes atendidos no Hospital João XXIII – Belo Horizonte/MG no período de maio de 2022 a dezembro de 2023. 36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – *Descrição de variáveis clínicos e laboratoriais quantitativas relacionadas a avaliação inicial de 41 pacientes com intoxicação aguda por paracetamol admitidos no Hospital João XXIII – Belo Horizonte/MG no período de maio de 2022 a dezembro de 2023.* 33

Tabela 2 – Descrição de variáveis clínicas e demográficas qualitativos relacionadas a avaliação inicial e tratamento de 41 pacientes com intoxicação aguda por paracetamol admitidos no Hospital João XXIII – Belo Horizonte/MG no período de maio de 2022 a dezembro de 2023. 34

Tabela 3 – Comparação entre os grupos com e sem nível sérico tóxicos de paracetamol com base em três variáveis principais: dose ingerida em gramas, dose ingerida em mg/kg e o delta T (tempo entre ingestão aguda e a coleta do nível sérico de paracetamol). 37

Tabela 4 – Tabela de associação entre os grupos com e sem nível sérico considerado tóxico e variáveis qualitativas clínicas e demográficas de 41 pacientes atendidos no Hospital João XXIII – Belo Horizonte/MG entre maio de 2022 e dezembro de 2023. 38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Anti-inflamatórios Não Esteroides
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
ATP	Adenosina trifosfato
CIATox/MG	Centro de Informações Toxicológicas do João XXIII
CIT	Centro de Informações Toxicológicas
COEP FHEMIG	Comitê de Ética e Pesquisa da FHEMIG
COEP UFMG	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EV	Endovenoso
FHEMIG	Fundação Hospitalar do estado de Minas Gerais
IML	Instituto Médico Legal
KDIGO	Kidney Desease: Improving Global Outcomes
NAC	N-acetilcisteína
NAPQI	N-acetil-p-benzoquinonaimina
RNI	Razão Normalizada Internacional
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SINAN-DF	Sistema de Notificação de Agravos de Notificação do Distrito Federal
TALE	Termos de Assentimento
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VO	Via oral

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 17

1.1. Histórico **17**

1.2. Epidemiologia **17**

1.3. Fisiopatogenia e manifestações clínicas **19**

1.4. Diagnóstico e predição de risco de toxicidade hepática **21**

1.5. Tratamento **23**

1.5.1. Descontaminação gástrica 23

1.5.2. N-acetilcisteína 24

1.6. O uso da dose de ingesta referida pelo paciente como preditor de risco para hepatotoxicidade **26**

2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS 27

3. OBJETIVOS 28

3.1. Objetivo geral **28**

3.2. Objetivos específicos **28**

4. MÉTODOS 29

4.1. Desenho do estudo **29**

4.2. Seleção de pacientes **29**

4.3. Aspectos éticos **30**

4.4. Amostra **30**

4.5. Coleta de dados **31**

4.6. Análise estatística **31**

5. RESULTADOS **32**

6. DISCUSSÃO **39**

7. CONCLUSÃO **44**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS **46**

APÊNDICE **50**

Termo de consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) **50**

TCLE do Responsável..... 53

Termo de Assentimento (TALE) 7 a 12 anos 56

TALE 13 a 17 anos..... 60

Formulário de coleta de dados 63

ANEXOS 68

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG 68

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da FHEMIG 73

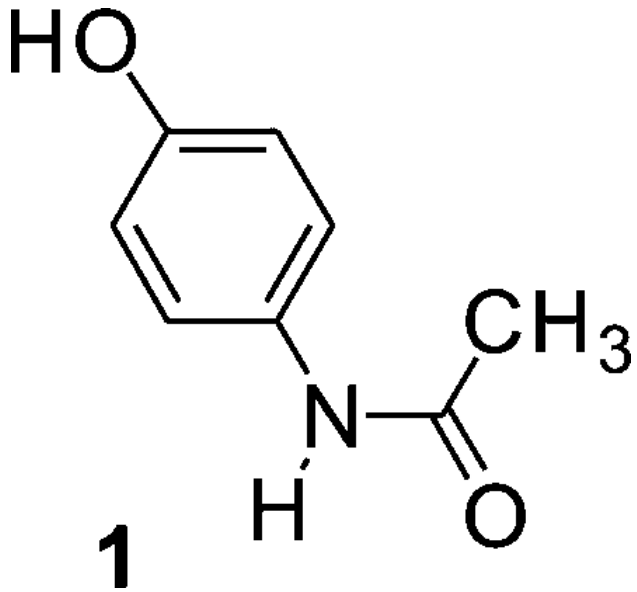
1. INTRODUÇÃO

1.1. Histórico

A síntese do acetaminofeno, também conhecido como N-acetil-para-aminofenol, ou paracetamol, foi realizada por Morse em 1878 (1), tendo sua primeira aplicação clínica em 1887, por Mering Porém, foi apenas na década de 1940 que o paracetamol foi reconhecido como o metabólito mais seguro da fenacetina, com menores taxas de complicações, sendo disponibilizado comercialmente na década de 1950 (2).

Conhecido por seus efeitos analgésicos e antipiréticos, o paracetamol (figura 1) é amplamente utilizado como medicamento de primeira linha no tratamento da dor, inclusive em populações com restrições, como gestantes e lactentes. Por esse motivo, tornou-se um dos medicamentos mais utilizados em todo o mundo. Ele está disponível em várias apresentações, como comprimidos, cápsulas, xaropes ou supositórios, e pode ser adquirido sem receita médica. Frequentemente, é comercializado em combinação com outros medicamentos, incluindo anti-histamínicos, relaxantes musculares ou analgésicos mais potentes, como os opioides. (1,2)

Figura 1 – Fórmula do paracetamol (fórmula molecular $C_8H_9NO_2$).



1

Fonte: Borges, et al., 2018. (3)

1.2. Epidemiologia

A intoxicação por paracetamol é considerada a intoxicação mais comum em países desenvolvidos, e vem se tornando um problema de saúde pública em ascensão em países em desenvolvimento ou nações com poucos recursos (3).

A real magnitude do número de intoxicações ao redor do mundo seja desconhecida, devido à grande subnotificação de casos (2). Mesmo no Brasil, a real incidência desta condição é desconhecida, e a maioria dos dados epidemiológicos são provenientes de grandes centros, e relacionadas a sistemas informatizados de Centros de Atendimento especializados em toxicologia, com pouca literatura com dados epidemiológicos de bancos de dados nacionais(4–7).

Um estudo ecológico que investigou o número de mortes por intoxicação por medicamentos em São Paulo de 1996 a 2012, encontrou 1760 casos no período. Entre os casos registrados para o sexo masculino, 35,7% não tiveram o medicamento especificado como causa. Entre os casos registrados para o sexo feminino, 45,6% foram de intoxicação por medicamento não identificado (5).

Um estudo retrospectivo realizado entre 2009 a 2013, contendo informações do Sistema de Notificação de Agravos de Notificação do Distrito Federal (SINAN-DF) e do Centro de informações em toxicologia evidenciaram que das 12.303 ligações recebidas no período, 5676 se referiam a intoxicações confirmadas, sendo 44,3% secundárias a intoxicações por medicamentos. As intoxicações por paracetamol representaram aproximadamente 5% desse valor, perdendo apenas para os benzodiazepínicos (7).

Um estudo descritivo, que utilizou dados do Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Fortaleza - Ceará, no ano de 2013, registrou 410 casos de tentativa de autoextermínio (TAE), dos quais 39,5% foram decorrentes do uso de medicamentos. A classe de analgésicos e antipiréticos correspondeu a 8,4% desses casos, sem especificar o uso isolado do paracetamol (4).

Outro estudo analisou o número de óbitos relacionados à intoxicação medicamentosa no período de 2009 a 2013 no Distrito Federal segundo dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), Sistema de Informação de

Agravos de Notificação (SINAN), Centro de Informações Toxicológicas (CIT) e do Instituto Médico Legal (IML), sendo registrados 436 óbitos no período. Destes 49,4% foram secundários ao uso de medicamentos, e 2 casos relativos ao uso de paracetamol (6).

Centros Toxicológicos norte-americanos estimam que entre janeiro de 2006 a dezembro de 2007, foram 78.414 casos registrados envolvendo intoxicações com produtos contendo paracetamol. No Canadá são registradas anualmente 4500 hospitalizações devido à superdosagem de paracetamol (8).

A intoxicação por Paracetamol é a principal causa de falência hepática aguda nos Estados Unidos, Grã-Bretanha e demais países Europeus (9). Corresponde a mais de 100.000 ligações a centros de especializados em toxicologia, 56.000 atendimentos presenciais, 2600 hospitalizações e aproximadamente 500 óbitos anualmente nos Estados Unidos (1).

Já no Brasil, em uma análise retrospectiva de 12 centros brasileiros especializados em transplante, que englobou 325 pacientes transplantados, nos anos de 2006 a 2015, evidenciou que a intoxicação por paracetamol foi a causa da falência hepática em 1% dos casos (10).

Segundo dados do boletim epidemiológico do Hospital João XXIII, hospital estadual de referência a atendimento de vítimas de intoxicações em Minas Gerais, em 2015, foram realizados 3477 atendimentos secundários à intoxicações medicamentosas, dos quais 12% (418) foram associados ao abuso de analgésicos, sendo o paracetamol responsável por 50% (210) dos casos (11).

Em análise retrospectiva realizada no mesmo hospital de referência de Minas Gerais, no ano de 2015, foram identificados 201 casos de intoxicações por Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINES) e analgésicos não opioides, sendo o paracetamol responsável por 62,9% deste total (12). Outra análise, da mesma instituição, identificou 55 casos de intoxicação por paracetamol em 2019.

1.3. Fisiopatogenia e manifestações clínicas

Quando utilizado em doses terapêuticas, o paracetamol é rapidamente absorvido, atingindo níveis terapêuticos em 30 minutos e pico plasmático em 2horas (2). Nestas condições ele é principalmente conjugado em ácido

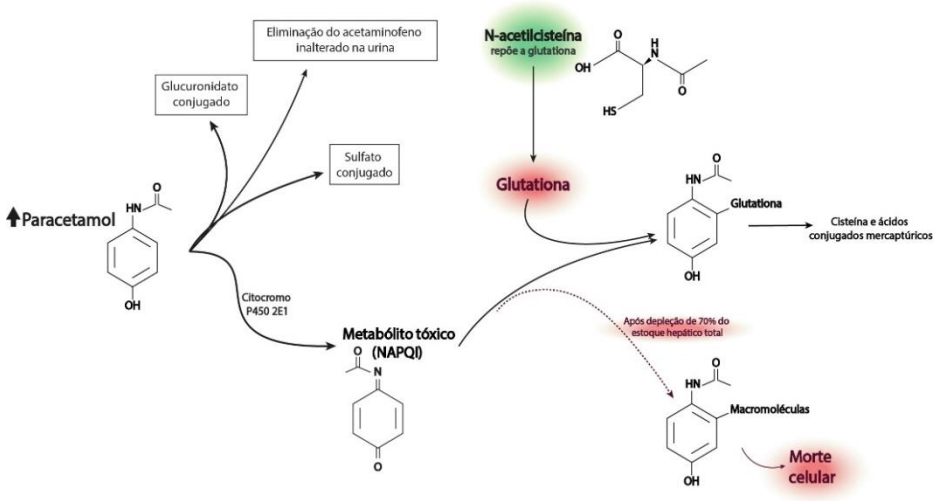
glucurônico (40-67%) e sulfato (20-46%) sendo excretados na urina (13). O paracetamol restante (cerca de 5-15%) sofre metabolismo oxidativo pelo citocromo P450 (CYP2E1, CYP1A2, CYP2A4 e CYP2A6), que cria um metabólito intermediário conhecido como N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI). Este metabólito, quando produzido em pequenas quantidades, é neutralizado pela glutationa, sendo posteriormente convertido em cisteína e compostos mercaptúricos (metabólitos não-tóxicos) que são prontamente eliminados através da urina e bile (1).

Em doses excessivas, a via comum que conjuga o paracetamol se torna saturada, resultando em aumento da produção de NAPQI. Na sequência, quando há redução de 70% nos estoques de glutationa, o NAPQI fica livre para interagir com alvos alternativos como por exemplo macromoléculas nucleofílicas, proteínas, DNA (ácido desoxirribonucleico) e lipídios não saturados. Essa ligação alternativa leva a estresse oxidativo mitocondrial, cursando com disfunção mitocondrial, interrupção da formação de ATP (adenosina trifosfato) e ruptura da membrana mitocondrial, levando a necrose celular (13). A fisiopatologia da lesão hepática induzida pelo paracetamol é representada na figura 2.

As manifestações clínicas da intoxicação por paracetamol iniciam horas após a ingestão e são classificadas em 4 fases. Na fase 1 (0-24 horas), os sintomas são inespecíficos e incluem náuseas, vômitos, sudorese e mal-estar geral. Na fase 2 (24-72 horas), ocorre uma aparente melhora dos sintomas iniciais, mas surgem sinais de lesão hepática, como dor no hipocôndrio direito e elevação das enzimas hepáticas. A fase 3 (72-96 horas) é caracterizada por necrose hepatocelular máxima, podendo evoluir para insuficiência hepática fulminante, com icterícia, coagulopatia, hipoglicemia, encefalopatia hepática e, em casos graves, falência múltipla de órgãos. Finalmente, na fase 4 (4-14 dias), os pacientes que sobrevivem à fase anterior entram em recuperação, com resolução gradual dos sintomas e normalização das funções hepáticas (9).

Esta intoxicação geralmente tem evolução benigna devido a existência da N-acetilcisteína (NAC), um antídoto utilizado desde a década de 1970. Na mesma década foi criado o nomograma de Rumack-Matthew (figura 3), que prediz a chance de hepatotoxicidade baseado na dosagem da concentração sérica de paracetamol, coletado entre 4 e 24 horas após a ingestão do medicamento (14).

Figura 2 *– Fisiopatogenia da lesão hepática induzida pelo paracetamol*



Fonte: Traduzido e adaptado de Heard KJ,2008, NEJM. (13)

1.4. Diagnóstico e predição de risco de toxicidade hepática

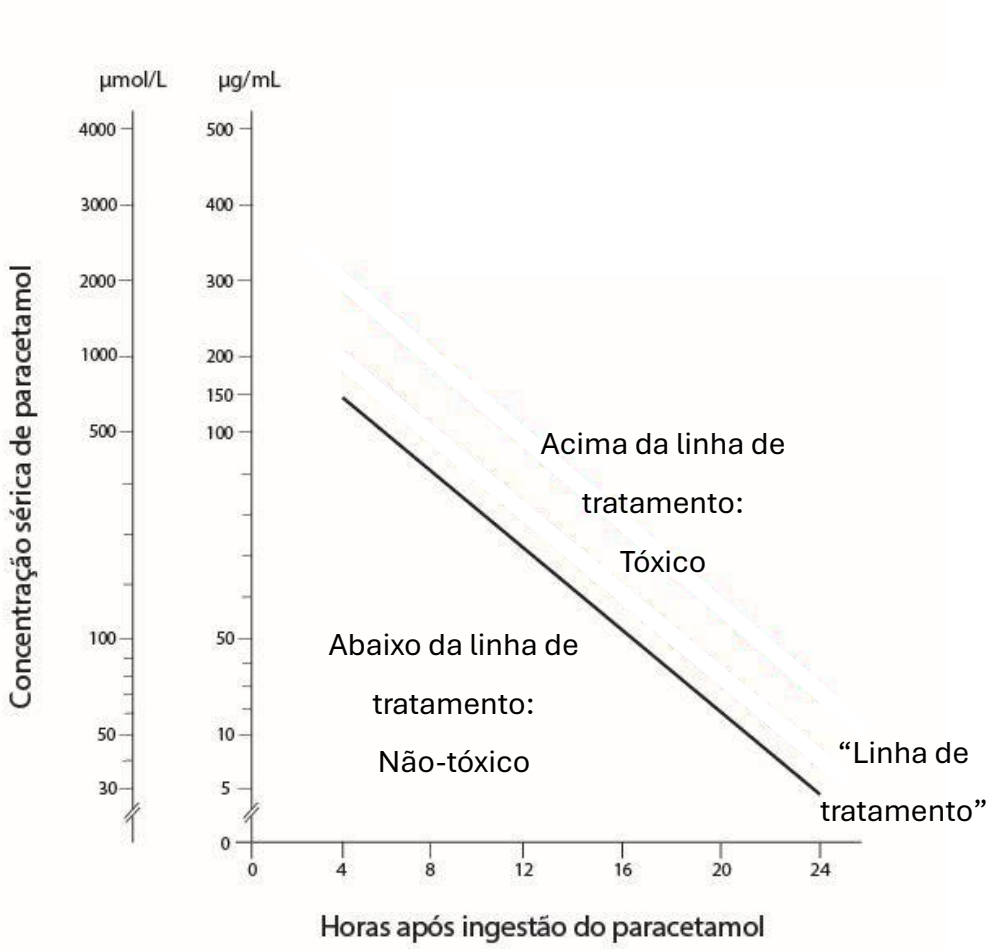
A necessidade de NAC é normalmente determinada pela quantidade de paracetamol ingerida pelo paciente, intervalo entre a ingestão e a admissão no hospital e presença de fatores de risco como abuso crônico de álcool, uso contínuo de medicamentos que utilizem a via de metabolização do citocromo P450 e presença de lesão hepática prévia (15).

A dose considerada tóxica ainda é tema de grande discussão na literatura. Porém, de acordo com últimos guidelines, a dose referida ≥200mg/Kg ou ≥10g (a que for menor) tem grande potencial de toxicidade hepática (9,16).

O padrão ouro para indicar a terapia em intoxicações agudas é a realização de dosagem sérica de paracetamol coletada entre 4 e 24 horas após a ingestão, e o seu resultado deve ser plotado no nomograma de Rumack-Matthew (16,17). O nomograma representa uma intersecção do nível sérico de paracetamol pelo intervalo de tempo entre a ingestão do medicamento até a coleta do nível sérico.

Um valor de 150mg/L ou mais com 4 horas da ingestão, traduz um elevado risco de lesão hepática (18).

Figura 3– Nomograma de Rumack-Matthew e a definição entre pacientes classificados como “tóxicos” ou “não-tóxicos” de acordo com a linha de corte ou “linha de tratamento” de 150µg/mL.



Fonte: Traduzido e adaptado de Chiew et al, 2021, Crit Care Clin (17).

Existem algumas variações relacionadas ao ponto de corte do Nomograma de Rumack-Matthew, podendo ser o de 100mg/L, 150mg/L ou 200mg/L (17), sendo, o ponto de corte de 150mg/L (figura 3) o mais amplamente aceito por possuir um limiar seguro e custo-efetivo em relação ao tratamento (19). Este nomograma somente pode ser utilizado em ingestões agudas de paracetamol de liberação

rápida, porém a literatura é discordante quanto ao tempo de ingestão da dose total para ser considerada aguda, podendo variar de 1 a 8 horas (8).

A lesão hepática induzida pelo paracetamol cursa com níveis elevados de transaminases, sendo definida como níveis de AST (aspartato aminotransferase) ou ALT (alanina aminotransferase) >1.000UI/L. Uma vez estabelecida a lesão hepática, o prognóstico é melhor definido por outros marcadores, como o RNI (Razão Normalizada Internacional), pH ou lactato (2). RNI > 1,3 traduz certo nível de injúria hepática, e quando ≥3 pode indicar necessidade de encaminhamento a centro especializado em transplante hepático (20,21).

Já a lesão renal aguda pode acontecer mesmo na ausência de lesão hepática, geralmente um achado mais tardio. Está presente em menos de 2% do total de casos, e em até 53% na presença de insuficiência hepática aguda (23). A nefrotoxicidade por paracetamol ocorre por necrose tubular, lesão endotelial vascular ou pode indicar uma síndrome hepatorrenal (24). Há melhora da função renal de forma espontânea dentro de uma a quatro semanas, apesar de que alguns pacientes podem necessitar de terapia de substituição renal (25).

1.5. Tratamento

1.5.1. Descontaminação gástrica

A lavagem gástrica refere-se à passagem de uma sonda orogástrica de grande calibre seguida de instilação e aspiração repetitivas de pequenas alíquotas de líquidos, numa tentativa de aspirar fragmentos de comprimidos ou outras toxinas do interior do estômago. Este procedimento não é rotineiramente indicado na atualidade devido à grande taxa de complicações associadas ao seu uso e pelo risco de impulsionar toxinas que deveriam ser removidas para além do piloro, potencializando a absorção sistêmica e diminuindo a eficácia do carvão ativado. No entanto, em situações excepcionais (por exemplo, ingestão recente com medicamento potencialmente letal) a lavagem gástrica pode ser considerada após uma ponderação cuidadosa dos riscos em relação aos benefícios pouco claros (26).

O carvão ativado deve administrado na dose de 1 g/kg, sendo a dose máxima de 50 gramas, naqueles pacientes que estejam cooperativos, e que se

apresentem com 1 a 2 horas da ingestão. Ele pode reduzir a absorção do paracetamol e a necessidade de tratamento com o antídoto. Após um período de 2 horas, a indicação deve ser individualizada e não deve atrasar o início do NAC, caso este seja de administração oral (17).

1.5.2. N-acetilcisteína

O tratamento com o antídoto é mais eficaz se iniciado nas primeiras 8 horas após a ingestão, portanto deve ser iniciado o mais precocemente possível (8). Caso o paciente se apresente dentro de 8 horas após a ingestão do paracetamol, ele deve ter o seu nível sérico coletado e o resultado plotado no nomograma para confirmar a indicação do tratamento (desde que o tratamento com o antídoto possa ser iniciado ainda dentro das primeiras 8 horas) (22). O Fluxograma a seguir (figura 4), resume a indicação de NAC em caso de intoxicação aguda com tempo de ingestão conhecido.

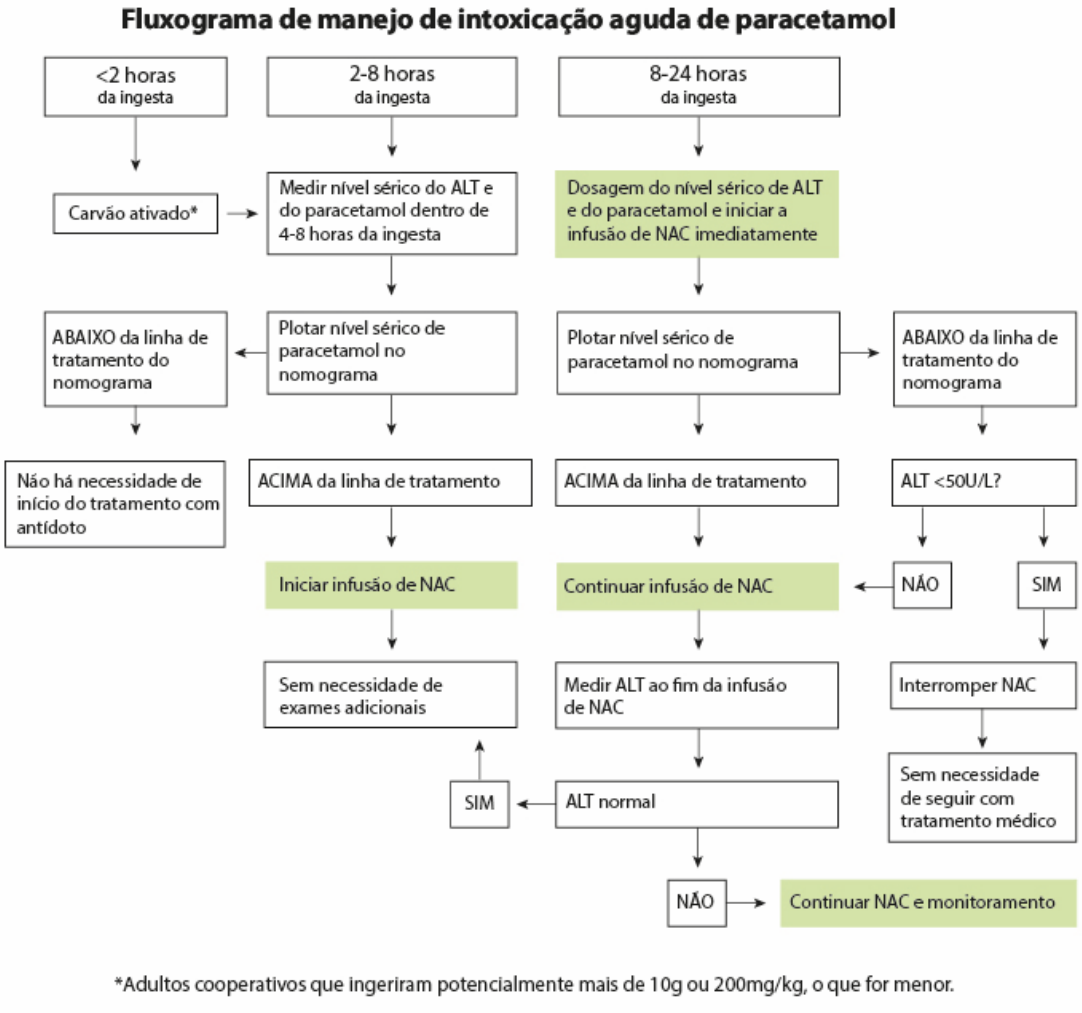
Em pacientes que se apresentam com 8 horas ou mais, devemos iniciar o NAC imediatamente se a dose referida pelo paciente à admissão for potencialmente tóxica, ou se o paciente apresentar sinais sugestivos de intoxicação (p.ex. náuseas, vômitos, dor à palpação em hipocôndrio direito ou hepatomegalia) (17). Devemos solicitar coleta para dosagem do nível sérico de paracetamol, ALT, AST e RNI, e o NAC deve ser iniciado imediatamente após a coleta. Caso o resultado fique abaixo da linha de tratamento com ALT normal, o tratamento com o NAC deve ser descontinuado. Se acima da linha de tratamento, o tratamento deve ser continuado. O ALT e o RNI à admissão predizem o risco de toxicidade (22).

Existe grande variação entre os países sobre os protocolos de tratamento com NAC, porém não existem estudos randomizados que demonstrem benefícios de um protocolo em relação ao outro (17). O protocolo que é ainda é mundialmente aceito, é o proposto por Prescott em 1979, que propõe uma dose acumulada de 300mg/kg com administração em 21h da apresentação venosa e em 72h da apresentação oral, conforme evidenciado na figura 5 (27). Porém, alguns questionamentos vem sendo levantados em literatura mais recente, pois a indicação de uma mesma dosagem para pacientes com intoxicações leves e graves, poderia expor o paciente a maior chance de eventos adversos, com uma

maior tendência de individualização da dose conforme gravidade da apresentação (8,17).

O NAC é um medicamento relativamente seguro, sendo o efeito adverso mais comum, a presença de vômitos (28,1% NAC VO e 17,9% NAC EV), sendo descritos também outros sintomas como taquicardia (3%), prurido (4%) e dispneia (<1%) (28). O efeito adverso mais grave descrito na literatura é a reação anafilactoide mediada por IgE, e é mais frequente em pacientes asmáticos que recebem tratamento com o NAC venoso, podendo corresponder a até 5,9% dos casos (29).

Figura 4 - Fluxograma de tratamento de intoxicações agudas por paracetamol de liberação rápida.



Fonte: traduzido e adaptado de Chiew at al. 2020, p.177 (22).

Figura 5 - Protocolo de administração de N-acetilcisteína (NAC) utilizado no Hospital João XXIII em Belo Horizonte, Minas Gerais.

N-acetilcisteína de administração venosa	
Ataque (1ª etapa)	**Dose:** 150mg/kg (até 15g) **Tempo de administração:** 1 hora
Manutenção	
2ª etapa:	**Dose:** 50mg/kg (até 5g) **Tempo de administração:** 4h
3ª etapa:	**Dose:** 100mg/kg (até 10g) Tempo de administração: 16h
Tempo total de administração: 21 horas	
N-acetilcisteína de administração oral	
Ataque:	**Dose:** 140mg/Kg (até 15g)
Manutenção:	**Dose:** 70mg/Kg (até 7,5g) A cada 4h por um total de 17 doses.
Tempo total de administração: 72 horas	

Fonte: Adaptado de Prescott et al. 1979

1.6. O uso da dose de referida pelo paciente como preditor de risco para hepatotoxicidade

Em muitos países, principalmente aqueles com recursos financeiros limitados, a dosagem do nível sérico de paracetamol não é amplamente disponível, ou não é acessível em tempo hábil para tomada de decisão clínica (15). Nestes cenários, a indicação do tratamento se baseia na dose ingerida referida pelo paciente em associação a demais fatores de risco conhecidos, o que pode superestimar sua indicação, impactar no tempo de internação, uso de recursos hospitalares e aumentar os riscos associados ao tratamento (30).

2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Há poucos estudos da literatura que correlacionam a dose ingerida pelo paciente com a dosagem sérica de paracetamol ou com a presença de hepatotoxicidade. E dentre os poucos estudos, há certa discrepância na literatura.

Em análise retrospectiva de 1246 pacientes, Leang et al, encontrou uma correlação moderada entre a dose referida e a necessidade de tratamento com o antídoto (r=0,58), porém não conseguiu definir um ponto de corte seguro para definição de toxicidade. (31). Gazzard et al verificou que a dose ingerida se correlaciona com a gravidade da lesão hepática, porém é insuficiente como preditor de risco individual (32).

Schiodt et al, em análise mista (retrospectiva e prospectiva), analisou 209 pacientes e verificou que há grande risco de lesão hepática após ingestão de dose elevada de paracetamol (média de 25 gramas), independente da coingesta aguda de álcool, sendo o etilismo crônico um fator independente de aumento da morbidade relacionada a intoxicação aguda por paracetamol (33).

Zyoud et al, em análise retrospectiva de 291 pacientes identificou correlação positiva (rho=0,57, p<0,001) para dose referida ≥10g (34). Edwards et al, em análise retrospectiva com 44 pacientes, demonstrou que a dose referida pelo paciente é capaz de predizer a concentração sérica de paracetamol entre 4 e 16h após a ingestão (35).

Thomas et al avaliou 400 pacientes de forma prospectiva e verificou a existência de correlação entre a dose ingerida e a dosagem sérica de paracetamol após 4h da ingestão (<12g e ≥12g mostrou concentrações acima da linha de 200mg/L em 3% e 20% respectivamente) (36). Hawton et al verificou que lesão hepatica aguda foi 4,5 vezes mais comum em pacientes que ingeriram >12,5g (OR=4.46,95%, IC: 1.31-17.41, p=0.014) (37).

Brotodihardjo et al, a partir da observação prospectiva de 306 pacientes, verificou elevado risco de hepatotoxicidade quando a dose referida pelo paciente era maior de 10g (38)

Waring et al em 2008, avaliou 987 pacientes de forma prospectiva e mostrou uma correlação moderada entre a dose referida e risco de hepatotoxicidade (rho=0,65 em homens e rho=0,67 em mulheres, sem diferença significativa entre

os grupos, p=0,758). Pacientes com dose referida >12g apresentaram resultado do nível sérico de paracetamol acima da linha de tratamento de 200mg/L em 31,8% (27.1–36.9%), comparado com apenas 3,2% (1.9–5.2%) naqueles com ingestão entre 0-12g (P < 0.0001). Nos pacientes com dose >12g também houve maior necessidade de tratamento com o antídoto , 62.5% (57.3–67.4%) vs. 13.5% (10.7–16.9%) (P < 0.0001)(20).

Dafful et al, em um estudo com 1571 paciente nas Austrália, identificou que com dose referida de 6-9g havia 5% de probabilidade do resultado estar acima da linha de tratamento de 150mg/L (tóxico), 10% para dose referida de 13-16g; 50% para dose de 30-34g e até 90% para doses de 48-50g (39).

O estudo mais recente (2022) realizado na Tailândia, analisou de forma retrospectiva 784 pacientes, cujo resultado evidenciou que uma dose relatada ≥150mg/kg teve sensibilidade de 92,6% (95% CI 89,6, 94,8) e especificidade de 55,3% (95% CI 50,3, 60,2), sendo considerado como um preditor isolado para indicação de tratamento com o antídoto em cenários com poucos recursos (30). Não identificamos literatura brasileira relacionada ao assunto.

Espera-se que as informações geradas neste estudo, somadas a literatura previamente existente, possam estimular a discussão relacionada aos atuais métodos diagnósticos, à necessidade de estender determinadas estratégias propedêuticas e aumentar pesquisas relacionadas na área.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar a existência de relação entre o relato da dose ingerida pelo paciente à admissão e os níveis séricos de paracetamol coletados entre 4 e 24 horas após a ingestão.

3.2. Objetivos específicos

Descrever a relação das variáveis coletadas em pacientes com intoxicação aguda por paracetamol atendidos de forma presencial no serviço de toxicologia do Hospital João XXIII no período de maio de 2022 a dezembro de 2023;

Realizar uma análise descritiva dos dados coletados, incluindo variáveis como

idade, sexo, tempo entre a ingestão e a chegada ao hospital, e histórico de uso de paracetamol.

4. MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo

O presente estudo é de caráter transversal cuja coleta de dados ocorreu de forma prospectiva, incluindo pacientes atendidos de forma presencial no Centro de Toxicologia do Hospital João XXIII (CIAtox/MG), no período de maio de 2022 a dezembro de 2023. O CIAtox-MG, pertence a rede FHEMIG (Fundação Hospitalar do estado de Minas Gerais) e é referência no atendimento de intoxicações e envenenamento provenientes da capital e de todo o Estado de Minas Gerais.

4.2. Seleção de pacientes

Critérios de inclusão:

- Pacientes com intoxicação aguda (ingestão da dose total em um período <8 horas) e;
- Dose relatada pelo paciente de pelo menos 10g ou 200mg/kg, o que fosse menor e;
- Nível sérico de paracetamol coletado entre 4 e 24h da ingestão e;
- Ter peso conhecido e;
- Horário de ingestão conhecido.

Os pacientes foram excluídos do estudo caso não houvesse mensuração da concentração sérica de paracetamol, se a mesma fosse aferida com menos de 4 horas ou após 24 horas da ingestão, ou caso o paciente se negasse a participar do estudo.

Também foram coletados dados demográficos, data e horários de ingestão e admissão, peso corporal, dose ingerida, intenção de uso, uso concomitante de outros medicamentos, dados laboratoriais, tratamento recebido, tempo de permanência e desfechos clínicos. O tratamento do paciente foi indicado de acordo com o protocolo institucional, sem qualquer tipo de interferência dos

pesquisadores. Todos os exames laboratoriais de interesse ao estudo foram anotados em prontuário.

Os pacientes que referiram uso de 10g ou mais, foram classificados quanto à necessidade ou não de tratamento, tendo como valor de corte a linha de 150µg/mL do Nomograma de Rumack-Matthew. O resultado da intersecção entre o nível sérico de paracetamol e o tempo entre a ingestão e a coleta do exame é plotado no nomograma; quando esse ponto de intersecção fica acima da linha de tratamento, ele é classificado como “tóxico” devido a elevada probabilidade do paciente desenvolver lesão hepática aguda, assim como aqueles cujo resultado fica abaixo da linha de tratamento, são classificados como “não-tóxicos” devido à baixa probabilidade de desenvolver lesão hepática aguda, conforme evidenciado na figura 3. Foi utilizado o teste ACET VITROS Chemistry Products que é utilizado na medição quantitativa da concentração de acetaminofeno em soro e plasma com os Sistemas Químicos VITROS 250/350/5,1 FS/4600/XT 3400 e os Sistemas Integrados VITROS 5600/XT 7600.

4.3. Aspectos éticos

Conforme a portaria do Ministério da Saúde nº 466 de 12 de dezembro de 2012, o presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – COEP UFMG, com o parecer de Nº 5.380.532, tendo sido também submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da FHEMIG - COEP FHEMIG e aprovado com parecer de Nº 277/2021, e está inscrito na Plataforma Brasil, CAAE: 56213121.2.0000.5149.

Todos os pacientes participantes deste estudo foram orientados e convidados a participar do estudo mediante assinatura, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Como parte do estudo incluiu adolescentes, foram aplicados os Termos de Assentimento (TALE) adequados a cada faixa etária e TCLE do responsável, que estão disponíveis na seção do apêndice.

4.4. Amostra

Optamos pela utilização de amostra por conveniência, inicialmente no período de maio de 2022 a maio de 2023. Porém, neste período, houve uma escassez

de kits para dosagem de nível sérico de paracetamol em todo o território nacional, por isso, o período foi estendido até dezembro de 2023.

De acordo com dados do número de atendimentos prévios no CIATox-MG de 2019 a 2021, estimava-se cerca de 50 a 70 pacientes para inclusão no estudo.

4.5. Coleta de dados

Uma vez que o paciente possuía critérios para inclusão no estudo, o mesmo era submetido a entrevista para coleta de dados demográficos, intenção e contexto do uso do paracetamol. A indicação de tratamento e solicitação de exames laboratoriais seguiam protocolos institucionais, não sofrendo qualquer tipo de influência pelos pesquisadores. Os resultados de exames laboratoriais de interesse eram registrados em prontuário próprio do estudo, seguindo as normas de segurança da informação.

A dose comunicada baseou-se na história do paciente, que foi confirmada em várias ocasiões e confrontada com qualquer história referida pela família, amigos ou serviços pré-hospitalares.

Além da dose, o peso informado para o estudo para cálculo de relações de mg/kg foi também obtido a partir do relato do paciente de acordo com a última aferição de que tinha conhecimento. Há grande dificuldade de pesagem desses pacientes em um setor de emergência, tanto pelo fato de o equipamento não estar amplamente disponível, o paciente sob estresse agudo da intoxicação estar pouco cooperativo ou não se encontrar em condições clínicas para ser encaminhado à pesagem.

4.6. Análise estatística

As variáveis numéricas foram avaliadas quanto a normalidade (teste de Shapiro Wilk) e essa não foi confirmada. Dessa forma os dados são apresentados em forma de mediana e quartis. Já as variáveis categóricas foram apresentadas sob a forma de valores absolutos e percentuais. A associação entre toxicidade e demais variáveis qualitativas foi feita pelo teste Qui-quadrado. A comparação das variáveis quantitativas e a presença ou não de toxicidade foi feita pelo teste de Mann Whitney. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o

programa IBM SPSS para Windows versão 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) com nível de significância de 5%.

5. RESULTADOS

Durante o período de maio de 2022 a dezembro de 2023, o CIATox-MG realizou 1223 atendimentos relacionados ao uso de paracetamol. De acordo com os critérios de inclusão no estudo, foram admitidos 55 pacientes que referiram ter ingerido 10 ou mais gramas de paracetamol, ou ≥ 200mg/kg. Porém, no período de novembro de 2022 a fevereiro de 2023, houve escassez de kits de dosagem de nível sérico de paracetamol, não sendo possível a admissão de pacientes no estudo. Além disso, foram excluídos do estudo aqueles cujo tempo de ingestão foi indeterminado, cujo nível sérico de paracetamol foi coletado com menos de 4h ou após 24h da ingestão, restando 41 pacientes para a análise final, conforme evidenciado na figura 7.

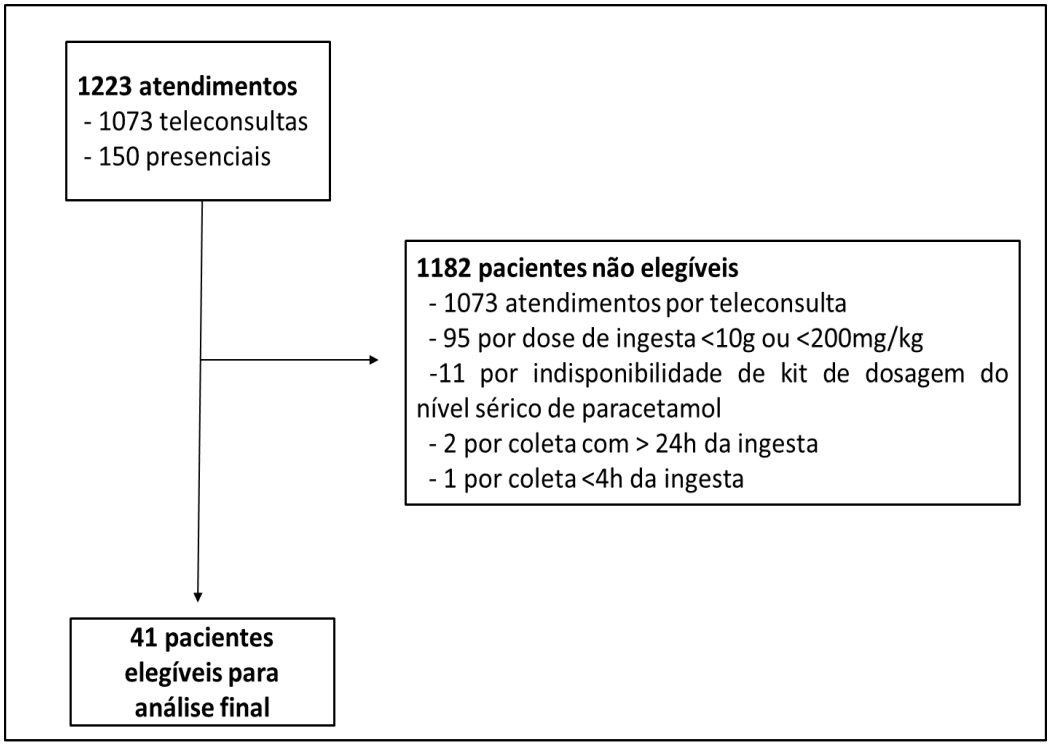
Ademais, os resultados do estudo demonstram a complexidade e os desafios enfrentados na triagem de pacientes para pesquisas clínicas envolvendo intoxicação por paracetamol. Dos 1223 atendimentos realizados pelo CIATox-MG, a maioria (87,7%) foi por teleconsulta, o que destaca a importância dos serviços de atendimento remoto. Dos 150 atendimentos presenciais, apenas 27% dos atendimentos resultaram em pacientes elegíveis para o estudo.

A indisponibilidade de kits de dosagem de nível sérico de paracetamol, que levou à exclusão de 11 pacientes. Além disso, houve exclusão de pacientes devido à coleta de amostras fora da janela temporal adequada (menos de 4 horas ou mais de 24 horas após a ingestão).

No final, dos 1223 atendimentos, apenas 41 pacientes (3,35%) atenderam a todos os critérios de inclusão e exclusão, sendo elegíveis para a análise final, conforme ilustrado na figura 6.

Os resultados apresentados na tabela 1 revelam diversas características quantitativas dos pacientes incluídos no estudo. A mediana de idade dos pacientes é de 24 anos, com um intervalo interquartil (IQR) de 21 a 31 anos, indicando que a maioria dos pacientes está na faixa etária de jovens adultos.

Figura 6 *– Fluxograma de seleção de pacientes elegíveis para o estudo*



Fonte: A autora.

Tabela 1 *– Descrição de variáveis clínicos e laboratoriais quantitativas relacionadas a avaliação inicial de 41 pacientes com intoxicação aguda por paracetamol admitidos no Hospital João XXIII – Belo Horizonte/MG no período de maio de 2022 a dezembro de 2023.*

	n	Q1	**Mediana**	Q3
Idade (anos)	41	21,0	**24,0**	31,0
Peso (kg)	41	56,0	**70,0**	78,0
mg/kg	41	179,6	**219,0**	335,9
Dose ingerida de paracetamol (g)	41	11,4	**15,0**	26,4
Nível sérico de Paracetamol	41	29,0	**71,0**	122,0

Fonte: A autora.

O peso dos pacientes apresenta mediana de 70 kg (IQR 56 kg a 78 kg), conforme a tabela 1. A dose de paracetamol ingerida pelos pacientes apresenta uma mediana de 15 g, (IQR de 11,4 a 26,4 g) e o nível sérico de paracetamol, com uma mediana de 71 (IQR de 29 a 122).

A Tabela 2 apresenta uma análise descritiva das variáveis qualitativas dos 41 pacientes incluídos no estudo. Em termos de distribuição por sexo, 70,7% dos

pacientes eram mulheres (29 pacientes), enquanto 29,3% eram homens (12 pacientes).

A classificação etária mostra que 17,1% dos pacientes eram adolescentes (10 a 19 anos), 41,5% eram jovens adultos (20 a 24 anos), e outros 41,5% eram adultos (25 a 59 anos).

Tabela 2 – Descrição de variáveis clínicas e demográficas qualitativos relacionadas a avaliação inicial e tratamento de 41 pacientes com intoxicação aguda por paracetamol admitidos no Hospital João XXIII – Belo Horizonte/MG no período de maio de 2022 a dezembro de 2023.

	n	%
Sexo		
Mulher	29	70,7
Homem	12	29,3
Classificação etária		
Adolescente (10 a 19 anos)	7	17,1
Jovem (20 a 24 anos)	17	41,5
Pessoa adulta (25 a 59 anos)	17	41,5
Cidade de origem do paciente		
Belo Horizonte	32	78,0
Outros	9	22,0
Primeiro atendimento no Hospital João XXIII		
Sim	22	53,7
Não	19	46,3
Intenção do evento		
Tentativa de autoextermínio	41	100,0
É etilista crônico?		
Sim	1	2,4
Não	40	97,6
Uso do paracetamol		
Isolado	32	78,0
Associada a outro medicamento na mesma apresentação	9	22,0
Houve coingestão de medicamentos		
Sim	24	58,5
Não	17	41,5
Considerado tóxico?		
Não	20	48,8
Sim	21	51,2
Lavagem gástrica		
Realizada	10	24,4
Não realizada	31	75,6
Carvão ativado		
Realizada	13	31,7
Não realizada	28	68,3

N-acetilcisteína		
Realizada	28	68,3
Não realizada	13	31,7
N-acetilcisteína		
Não se aplica	13	31,7
Endovenosa	9	22,0
Via oral	19	46,3
Reação adversa ao antídoto?		
Não se aplica	10	24,4
Sim	6	14,6
Não	25	61,0

Fonte: A autora

Geograficamente, 78% dos pacientes eram oriundos de Belo Horizonte, enquanto 22% vieram de outras localidades. Em termos de atendimento inicial, 53,7% dos pacientes foram atendidos pela primeira vez no Hospital João XXIII, enquanto 46,3% dos pacientes tiveram o primeiro atendimento em Unidades de Pronto Atendimento da capital ou da região metropolitana e foram referenciados ao CIATox-MG devido à falta de antídoto em muitas dessas localidades.

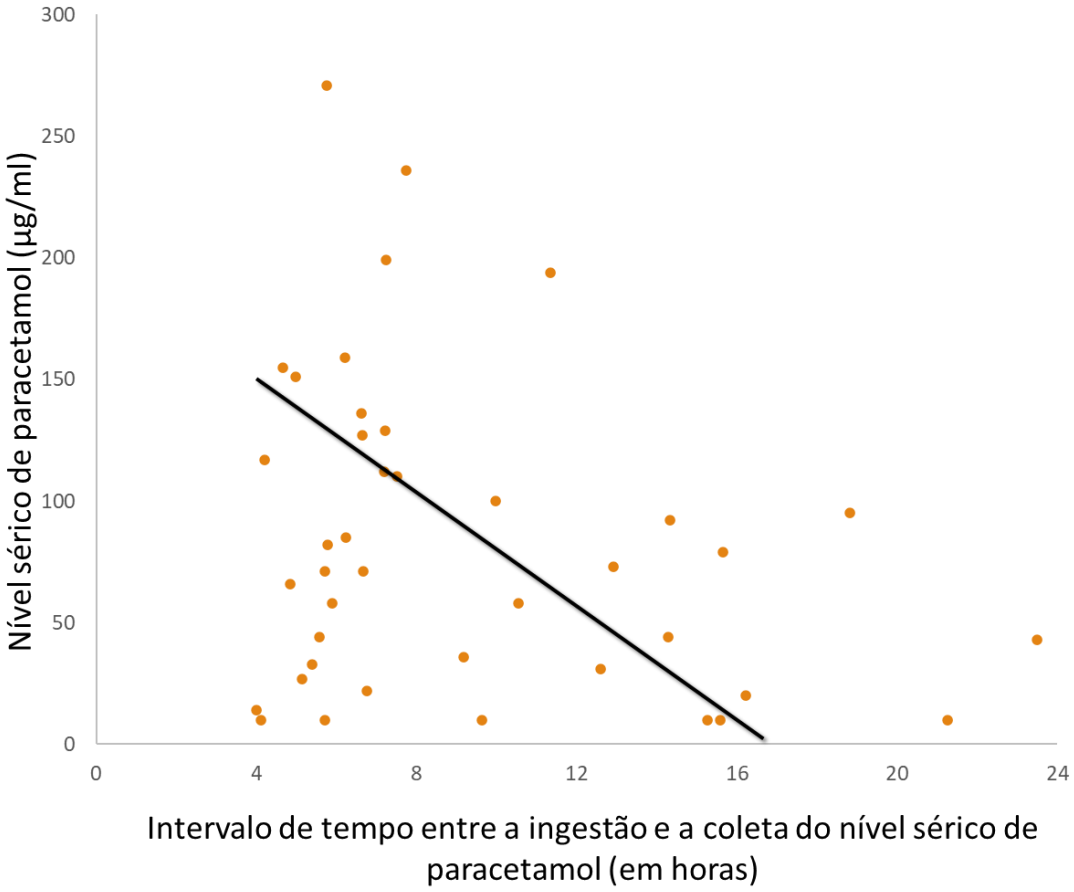
Os resultados das intersecções do nível sérico pelo intervalo de tempo entre a ingestão aguda e a coleta do nível sérico de paracetamol foram plotados no nomograma e são apresentados na figura 8. O nível sérico foi considerado tóxico em 51,2% dos casos.

Sobre o uso do medicamento, a totalidade da intenção do uso se deu como tentativa de autoextermínio, 78% dos pacientes referiram o uso do paracetamol em apresentação isolada e 58,5% relataram o uso concomitante de outros medicamentos, sendo a principal classe relacionada, os benzodiazepínicos.

A N-acetilcisteína foi administrada em 68,3% dos casos, sendo a maioria de administração por via oral (46,3%) com apresentação de reação adversa em 14,6% dos pacientes, sendo vômito o único sintoma relatado. Dos 20 pacientes com nível sérico considerado não-tóxico, 35% receberam NAC, e destes, 57,1% apresentaram efeito adverso.

Procedimentos de lavagem gástrica foram realizados em 24,4% dos casos, enquanto carvão ativado foi administrado em 31,7% dos casos. A administração da N-acetilcisteína foi realizada em 68,3% dos pacientes.

Figura 7 – Resultado da intersecção do nível sérico de paracetamol pelo intervalo de tempo entre a ingestão aguda e a coleta do nível sérico de paracetamol plotados no nomograma de Rumack-Matthew dos 41 pacientes atendidos no Hospital João XXIII – Belo Horizonte/MG no período de maio de 2022 a dezembro de 2023.



Fonte: A autora

A Tabela 3 apresenta uma comparação entre os grupos de pacientes classificados como “tóxico” e “não-tóxico” com base em três variáveis principais: dose ingerida em gramas, dose ingerida em mg/kg e o delta T (tempo entre ingestão aguda e a coleta do nível sérico de paracetamol).

A dose ingerida em gramas mostra uma mediana de 15 g para ambos os grupos, com intervalos interquartis (Q1 - Q3) de 10,7 a 27,1 g para o grupo não tóxico e de 13,2 a 25,10 g para o grupo tóxico. A análise estatística não revelou uma diferença significativa entre os grupos (p = 0,636).

Quando comparada a dose ingerida em mg/kg, a mediana foi de 212 mg/kg para o grupo não tóxico (Q1 - Q3: 162 a 319 mg/kg) e de 220 mg/kg para o grupo tóxico (Q1 - Q3: 181 a 425 mg/kg). Novamente, não houve significância estatística entre os grupos (p = 0,375).

Tabela 3 – Comparação entre os grupos com e sem nível sérico tóxicos de paracetamol com base em três variáveis principais: dose ingerida em gramas, dose ingerida em mg/kg e o delta T (tempo entre ingestão aguda e a coleta do nível sérico de paracetamol).

	Tóxico		
	Não	Sim	valor p*
Dose ingerida em g (Mediana (Q1 - Q3))	15 (10,7 - 27,1)	15 (13,2 -25,10)	0,636
Dose ingerida em mg/kg (Mediana (Q1 - Q3))	212 (162-319)	220 (181-425)	0,375
Delta T ingestão-nível sérico (h) (Mediana (Q1 - Q3))	6 (5-10)	8 (7-15)	0,023

*Teste Mann Whitney

Fonte: A autora.

A variável delta T, que representa o tempo entre a ingestão do paracetamol e a coleta do nível sérico, mostrou uma diferença significativa entre os grupos. O grupo “não-tóxico” teve uma mediana de 6 horas (Q1 - Q3: 5 a 10 horas), enquanto o grupo “tóxico” apresentou uma mediana de 8 horas (Q1 - Q3: 7 a 15 horas). Esta diferença foi estatisticamente significativa (p = 0,023), sugerindo que um maior tempo entre a ingestão e a coleta do nível sérico está associado a um maior risco de toxicidade e necessidade de tratamento com o antídoto.

A Tabela 4 apresenta a associação entre toxicidade e diversas variáveis qualitativas entre os pacientes do estudo, utilizando o teste Qui-Quadrado para determinar a significância estatística.

Deste modo, a tabela 4 demonstra que ao analisar a associação entre toxicidade e sexo, observa-se que no grupo considerado “tóxico” 61,9% eram mulheres e 38,1% eram homens, assim como no grupo considerado como “não-tóxico”, 80%

eram do sexo feminino e 20% do sexo masculino. A diferença entre os sexos não foi estatisticamente significativa (p = 0,203).

Tabela 4 – Tabela de associação entre os grupos com e sem nível sérico considerado tóxico e variáveis qualitativas clínicas e demográficas de 41 pacientes atendidos no Hospital João XXIII – Belo Horizonte/MG entre maio de 2022 e dezembro de 2023.

	Tóxico		valor p*
Sexo	Não	Sim	
Mulher	16 (80%)	13 (61,9%)	0,203
Homem	4 (20%)	8 (38,1%)	
Classificação etária			
Adolescente (10 a 19 anos)	4 (20%)	3 (14,3%)	
Jovem (20 a 24 anos)	6 (30%)	11 (52,4%)	0,347
Pessoa adulta (25 a 59 anos)	10 (50%)	7 (33,3%)	
Cidade de origem do paciente			
Belo horizonte	15 (75%)	17 (81%)	0,645
Outros	5 (25%)	4 (19%)	
Primeiro atendimento no Hospital João XXIII			
Sim	13 (65%)	9 (42,9%)	0,215
Não	7 (35%)	12 (57,1%)	
Uso do paracetamol			
Isolado	14 (70%)	18 (85,7%)	0,277
Associada a outro medicamento na mesma apresentação	6 (30%)	3 (14,3%)	
Houve coingestão de medicamentos			
Sim	9 (45%)	15 (71,4%)	0,086
Não	11 (55%)	6 (28,6%)	
Lavagem gástrica			
Realizada	4 (20%)	6 (28,6%)	0,719
Não realizada	16 (80%)	15 (71,4%)	
Carvão ativado			
Realizada	6 (30%)	7 (33,3%)	0,819
Não realizada	14 (70%)	14 (66,7%)	

*Teste Qui Quadrado

Fonte: A autora.

Em relação à classificação etária, 52,4% dos pacientes considerados como “tóxicos” eram jovens (20 a 24 anos), em comparação com 30% dos pacientes “não-tóxicos”. Adolescentes (10 a 19 anos) representaram 14,3% dos pacientes “tóxicos” e 20% dos “não-tóxicos”. Adultos (25 a 59 anos) representaram 33,3%

dos pacientes “tóxicos” e 50% dos “não-tóxicos”. Essas diferenças não foram estatisticamente significativas (p = 0,347).

A cidade de origem dos pacientes mostrou que 81% dos pacientes considerados como “tóxicos” eram de Belo Horizonte, em comparação com 75% dos pacientes considerados como “não-tóxicos”. A diferença não foi estatisticamente significativa (p = 0,645).

Dos pacientes que tiveram o seu primeiro atendimento realizado no Hospital João XXIII, 42,9% tiveram o nível sérico considerado “tóxico” e 65% considerados “não-tóxicos”. Essa diferença não foi estatisticamente significativa (p = 0,215).

O uso de paracetamol isolado foi mais comum nos casos “tóxicos” (85,7%) em comparação com os “não-tóxicos” (70%). A coingestão de outros medicamentos foi mais frequente entre os casos “tóxicos” (71,4%) do que entre os “não-tóxicos” (45%), porém essa diferença não foi estatisticamente significativa (p = 0,086).

Procedimentos como lavagem gástrica e administração de carvão ativado foram realizados em 24,4% e 31,7% dos pacientes, respectivamente. Porém, em ambas as medidas, não houve diferença estatística entre os grupos na associação com a indicação ou não de tratamento conforme evidenciado na tabela 4. Dos 20 pacientes com nível sérico considerado não-tóxico, 35% receberam NAC, e destes, 57,1% apresentaram efeito adverso; sendo vômito, o único sintoma relatado.

6. DISCUSSÃO

Durante o período de estudo, foi observado que o perfil demográfico dos pacientes atendidos no CIATox-MG refletiu uma predominância de mulheres jovens adultas, com uma mediana de idade de 24 anos, o que está de acordo com outros estudos sobre intoxicações por paracetamol que apontam um maior número de casos em jovens do sexo feminino. A alta frequência de tentativas de autoextermínio (100%) entre os pacientes estudados evidencia a gravidade do

problema e a necessidade de medidas de prevenção e suporte psicológico para essa faixa etária (1, 2, 4, 5).

Esta tendência demográfica pode ser explicada por uma série de fatores sociais e psicológicos, incluindo a maior prevalência de transtornos depressivos entre mulheres jovens, que frequentemente resultam em tentativas de autoextermínio através da ingestão de substâncias facilmente acessíveis como o paracetamol (3, 6, 7). Estudos realizados por Hawton et al. e Brotodihardjo et al. indicam que as mulheres jovens estão mais propensas a recorrer a medicamentos em tentativas de suicídio devido à sua disponibilidade e ao conhecimento de seus efeitos tóxicos (37, 38).

Intervenções direcionadas, como programas de educação sobre os riscos da automedicação e campanhas de conscientização sobre saúde mental, podem ser eficazes para reduzir a incidência de intoxicações por paracetamol. Além disso, uma integração de serviços de saúde mental com centros de controle de intoxicações pode fornecer uma abordagem mais holística e preventiva, identificando indivíduos em risco e oferecendo o suporte necessário antes que ocorra uma tentativa de autoextermínio. Uma pesquisa de Hawton et al. e Duffull SB et al. sugere que medidas regulatórias, como a limitação da quantidade de paracetamol disponibilizada para venda sem prescrição, também podem contribuir para a redução dos casos de intoxicação intencional (37, 39).

A memória e o estresse agudo em que se encontram os pacientes intoxicados em serviços de emergência são fatores que afetam a veracidade das informações fornecidas. Vítimas de tentativa de autoextermínio estão sob estresse emocional intenso, o que pode afetar a precisão de suas lembranças sobre a quantidade ingerida (17, 18, 19). Além disso, fatores psicológicos, como sentimento de culpa, vergonha ou medo de julgamento, podem levar os pacientes a subestimarem ou superestimar a dose ingerida, dificultando a intervenção médica adequada (17, 18, 19, 31).

Outro fator relevante é a compreensão envolvida sobre dosagem total do medicamento. Os pacientes geralmente desconhecem que medicamentos em associações, como p.ex. antigripais, também possuem paracetamol em sua

composição, ou então quando fazem uso de apresentações variadas como comprimidos e líquidos (12, 13, 14, 15, 16). Essas inconsistências podem resultar em subestimações que levam à falta de tratamento adequado ou superestimações que causam intervenções desnecessárias.

Além disso, o modelo de atendimento público à saúde vigente no Brasil, sendo este de amplo acesso a todos os cidadãos, sem custos adicionais, pode levar a uma superutilização do serviço e reforçar e influenciar na veracidade dos dados fornecidos (31,32).

O presente estudo não demonstrou uma relação positiva entre a dose ingerida referida pelo paciente e a necessidade de tratamento, que é definida como um valor de nível sérico acima da linha de tratamento de 150mcg/dL do nomograma de Rumack-Matthew na amostra estudada. Este resultado difere daqueles apresentados em literatura internacional (20,30,34–39), porém apesar de apresentarem uma correlação positiva entre as variáveis mencionadas, houve grande variação no ponto de corte da dose referida (8g-10g-12g) em predizer a concentração plasmática de paracetamol acima da linha de tratamento. Todos os estudos foram realizados com amostras de um único país, com grandes diferenças culturais em relação ao Brasil, tornando difícil sua comparação.

Além disso, há uma variação individual na absorção gastrointestinal, que pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo a genética, a composição da microbiota intestinal, e o estado de saúde geral do paciente. Estas variáveis podem afetar significativamente a biodisponibilidade do agente tóxico, tornando difícil a previsão precisa do risco de lesão hepática com base em dados de dose referida (30, 31, 32). Estudos têm demonstrado que mesmo pequenas diferenças na eficiência de absorção intestinal podem resultar em grandes variações nos níveis de toxinas no sangue, o que consequentemente impacta a gravidade da lesão hepática. Esta complexidade biológica destaca a necessidade de abordagens direcionadas na avaliação do risco individual (30, 31, 32).

Atualmente, no Hospital João XXIII, somente pacientes que referem doses acima de 10g ou incerteza na dose ingerida são testados quanto ao nível sérico do paracetamol, o que restringiu muito a amostra obtida. Para que fosse possível

propor um ponto de corte para a população estudada, um novo estudo deveria ser realizado englobando todos os pacientes que referissem ingestão aguda de paracetamol (ingestão da dose total em um período de até 8 horas) com dosagem supra terapêutica (> 1 grama por dose).

Sabe-se que o NAC é um antídoto acessível e com poucos efeitos adversos, mas a sua prescrição baseada em uma dose incorreta pode levar o paciente a tratamentos prolongados (mínimo de 72 horas para o tratamento com o NAC oral). Isso eleva os custos relacionados ao tratamento e expõe o paciente a outros riscos de saúde ligados à internação hospitalar, como por exemplo infecções nosocomiais e múltiplas coletas de exames laboratoriais para monitorar disfunções orgânicas. Logo, é essencial a indicação adequada do antídoto.

Cerca de 58,5% dos pacientes reportaram coingestão de outros medicamentos junto ao paracetamol, sendo o mais comumente utilizado, os benzodiazepínicos. Essa associação pode somar sintomas ao quadro clínico do paciente que justificariam a necessidade de intervenções adicionais que não seriam necessárias na intoxicação por paracetamol de forma isolada, isso sublinha a complexidade do manejo das intoxicações combinadas e a necessidade de abordagens integradas e multidisciplinares (23).

Os resultados deste estudo mostram uma série de aspectos importantes relacionados à intoxicação por paracetamol e seu manejo clínico. Houve um elevado número de atendimentos de paracetamol no período estudado, principalmente por teleconsulta, o que demonstra a crescente relevância desta condição no país. Ter disponibilidade de kits de dosagem sérica de paracetamol poderia reduzir a indicação de tratamento e tempo médio de permanência nos hospitais, o que reduziria os riscos associados ao tratamento e os custos relacionados à internação.

A totalidade dos pacientes incluídos no estudo fez uso do paracetamol como tentativa de autoextermínio, não sendo registrados no estudo casos de erro de administração intra-hospitalar. Isso demonstra a predominância do uso de outros

analgésicos e antitérmicos em relação ao paracetamol no Brasil, além do fato do país não possuir o medicamento em apresentação venosa.

A partir disso, é importante ressaltar a relevância do cuidado com a saúde mental neste contexto. No país há grande facilidade de acesso ao medicamento, o qual é vendido sem restrições de prescrição médica, em diversas apresentações e associações. Essa disponibilidade pode favorecer o uso indiscriminado e excessivo do fármaco, aumentando os riscos de intoxicação e lesão hepática. Portanto, seria de grande relevância discutir estratégias para controlar o comércio e o consumo do paracetamol.

A análise dos níveis séricos de paracetamol revelou que 51,2% dos pacientes apresentaram níveis considerados tóxicos, conforme o nomograma de Rumack-Matthew. No entanto, não houve uma correlação estatisticamente significativa entre a dose de ingestão referida e a necessidade de tratamento (p=0,636). Este achado sugere que a quantidade de paracetamol ingerida, conforme relatada pelos pacientes, pode não ser um indicador suficientemente preciso da toxicidade sem a confirmação dos níveis séricos. Interessantemente, os pacientes que necessitaram tratamento apresentaram-se de forma mais tardia em relação aos que não necessitaram (p=0,023), reforçando a importância da intervenção precoce para minimizar o risco de toxicidade (23, 25, 31, 32).

A variável delta T, que representa o tempo entre a ingestão do paracetamol e a coleta do nível sérico, mostrou uma diferença significativa entre os grupos (p=0,023). O grupo “tóxico” apresentou uma mediana de admissão de 8 horas, sendo uma hipótese para o maior intervalo entre a ingestão e a coleta do nível sérico no grupo tóxico é que esses pacientes tiveram uma demora na busca pelo atendimento médico. Isso pode estar associado a fatores como tentativa de autoextermínio (TAE), gravidade do quadro clínico ou dificuldade de acesso aos serviços de saúde. Esses aspectos podem configurar comportamentos de risco para a toxicidade por paracetamol e devem ser levados em conta na avaliação dos pacientes intoxicados.

Esses resultados indicam que, embora as doses de paracetamol ingeridas em termos absolutos e relativas (mg/kg) não diferiram significativamente entre os

grupos tóxicos e não tóxicos, o tempo entre a ingestão e a medição do nível sérico (delta T) parece ser um fator crítico na determinação da toxicidade.

A análise de variáveis qualitativas como sexo, classificação etária e procedimentos como lavagem gástrica e administração de carvão ativado não mostrou associações estatisticamente significativas com a toxicidade do paracetamol. Esse achado sublinha a complexidade do manejo das intoxicações por paracetamol, onde múltiplos fatores interagem para determinar o resultado clínico. Em conclusão, os achados deste estudo reforçam a importância de um tratamento rápido e baseado em protocolos para casos de intoxicação por paracetamol, incluindo a avaliação imediata dos níveis séricos e a administração de N-acetilcisteína (17, 20, 31).

Este estudo possui diversas limitações. Por se tratar de uma amostra de conveniência com pequeno número de integrantes, os resultados podem não refletir a realidade da população exposta, não sendo possível a generalização dos achados, pois pode envolver vieses de seleção e, por se tratar de população sob estresse agudo, em situações de emergência, pode haver um viés de memória, na qual o paciente superestima a dose ingerida ou apresenta relato não fidedigno do tempo, que eram fatores chave para este estudo.

O uso do nomograma como padrão-ouro para determinar a necessidade do tratamento é composto pelo nível sérico de paracetamol e o tempo reportado de ingestão. O tempo relatado pode ter não ter sido muito preciso apesar dos esforços da equipe em determinar o tempo com exatidão, principalmente quando paciente sedado devido ao uso de outros medicamentos ou associado a ingestão de grande quantidade de bebida alcóolica. Caso não fosse possível determinar o tempo, o paciente era excluído do estudo. Além disso, o peso informado para o estudo para relações de mg/kg foi também obtido a partir de relato do paciente de acordo com a última aferição, podendo ter sofrido viés de relato. Também não foram consideradas doenças hepáticas prévias ou medicamentos hepatotóxicos de uso contínuo, que poderiam influenciar na metabolização do paracetamol e no risco de hepatotoxicidade.

7. CONCLUSÃO

O presente estudo analisou o perfil demográfico e clínico dos pacientes atendidos pelo CiaTox-MG, com foco nas intoxicações por paracetamol, especialmente em casos de tentativa de autoextermínio. A predominância de jovens adultas do sexo feminino evidencia uma tendência já observada em outras pesquisas, onde fatores sociais e psicológicos, como a maior prevalência de transtornos depressivos entre mulheres jovens, influenciam o método utilizado em tentativas de suicídio.

A totalidade das intenções de uso da população estudada se deu como tentativa de autoextermínio, indicando a necessidade urgente de medidas preventivas e de suporte psicológico. Programas educativos sobre os riscos da automedicação e campanhas de conscientização sobre saúde mental são essenciais para reduzir a incidência dessas intoxicações. Além disso, a integração de serviços de saúde mental com centros de controle de intoxicações poderia proporcionar uma abordagem mais holística e preventiva.

As evidências destacam a importância de um tratamento rápido e baseado em protocolos, incluindo a administração precoce de NAC. A implementação de diretrizes padronizadas que considerem tanto dados clínicos quanto laboratoriais pode melhorar os resultados terapêuticos e reduzir complicações graves associadas ao uso de paracetamol. No entanto, a veracidade das informações fornecidas pelos pacientes, influenciada por fatores como estresse e memória, permanece uma limitação significativa.

Este estudo não demonstrou correlação estatisticamente significativa entre a dose ingerida relatada pelo paciente e a toxidade hepática com necessidade de tratamento com o antídoto. Porém, devido a restrições da amostra, o presente estudo não é suficiente para sugerir mudanças de conduta em relação à indicação de tratamento de intoxicações por paracetamol, em cenários de baixos recursos. A literatura internacional, apesar de apresentar certo nível de correlação entre a dose referida pelo paciente e o risco de toxicidade, é discordante em definir um ponto de corte em que isso possa ser feito com segurança. Além disso, a população destes estudos apresenta grande variação cultural em relação ao presente trabalho.

Portanto, apesar das limitações do estudo apresentadas, considerar o uso isolado da dose ingerida referida pelo paciente como preditor de risco isolado para determinar a necessidade de tratamento, mesmo em cenários de recursos limitados, como é o caso da saúde pública no Brasil, pode levar a um uso exacerbado do antídoto, ocorrendo em aumento do tempo de internação e gastos desnecessários. Porém, os resultados apresentados não são suficientes para mudar a prática clínica nesse contexto, devendo a dosagem do nível sérico de paracetamol ser o método de escolha para o diagnóstico de intoxicações agudas por paracetamol.

Por fim, as limitações do estudo, indicam a necessidade de pesquisas adicionais com amostras mais amplas e rigorosas. Melhorias nos protocolos de atendimento, incluindo a disponibilidade de kits de dosagem sérica de paracetamol, podem otimizar o uso de recursos de saúde e minimizar riscos ao paciente.

A análise criteriosa dos dados, combinada com intervenções preventivas e educativas, é fundamental para reduzir a incidência de intoxicações por paracetamol e melhorar a saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, Mottino AD. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. Pharmacol Res. julho de 2016;109:119–31.

2. Chidiac AS, Buckley NA, Noghrehchi F, Cairns R. Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 4 de maio de 2023;19(5):297–317.

3. De Silva V, Ratnayake A. Increased Use of Medicinal Drugs in Self-Harm in Urban Areas in Sri Lanka. Arch Suicide Res. 16 de setembro de 2008;12(4):366–9.

4. Gondim[1] APS, Nogueira[1] RR, Lima JGB, Lima RAC, Albuquerque PLMM, Veras MDSB, et al. Tentativas de suicídio por exposição a agentes tóxicos registradas em um Centro de Informação e Assistência Toxicológica em Fortaleza, Ceará, 2013. Epidemiol E Serviços Saúde. janeiro de 2017;26(01):109–19.

5. Oliveira JDFMD, Wagner GA, Romano-Lieber NS, Antunes JLF. Tendência da mortalidade por intoxicação medicamentosa entre gêneros e faixas etárias no Estado de São Paulo, Brasil, 1996-2012. Ciênc Saúde Coletiva. outubro de 2017;22(10):3381–91.

6. Magalhães AFA, Caldas ED. Underreporting of fatal poisonings in Brazil – A descriptive study using data from four information systems. Forensic Sci Int. junho de 2018;287:136–41.

7. Magalhães AFA, Caldas ED. Two health information systems to characterize poisoning in Brazil—a descriptive study. J Public Health. 1º de março de 2019;41(1):203–11.

8. Dart RC, Mullins ME, Matoushek T, Ruha AM, Burns MM, Simone K, et al. Management of Acetaminophen Poisoning in the US and Canada: A Consensus Statement. JAMA Netw Open. 8 de agosto de 2023;6(8):e2327739.

9. Hodgman MJ, Garrard AR. A Review of Acetaminophen Poisoning. Crit Care Clin. outubro de 2012;28(4):499–516.

10. Santos G, Figueira ERR, D'Albuquerque LAC, Lisboa PB, De Almeida MD, Filgueira NA, et al. Evaluation of drug-induced liver injury as etiology for acute liver failure in Brazil. Ann Hepatol. julho de 2021;23:100310.

11. Cardoso MFEC, Campolina D. Epidemiologia dos atendimentos realizados na Unidade de Toxicologia do HJXXIII/CIAT-BH da FHEMIG no ano de 2015. CIAT-BH. 2015.

12. Farias P de O. Epidemiological aspects of intoxications by non-opioid analgesics and non steroidal anti-inflammatory drugs in an emer- gency public hospital of Brazil.

13. Heard KJ. Acetylcysteine for Acetaminophen Poisoning. N Engl J Med. 2008;359:285–92.

14. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen Poisoning and Toxicity. Pediatrics. 1º de junho de 1975;55(6):871–6.

15. Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. Cochrane Hepato-Biliary Group, organizador. Cochrane Database Syst Rev. 23 de fevereiro de 2018;2018(2).

16. Daly FFS, Fountain JS, Murray L, Graudins A, Buckley NA. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand — explanation and elaboration. Med J Aust. março de 2008;188(5):296–302.

17. Chiew AL, Buckley NA. Acetaminophen Poisoning. Crit Care Clin. julho de 2021;37(3):543–61.

18. Bateman DN, Dart RC, Dear JW, Prescott LF, Rumack BH. Fifty years of paracetamol (acetaminophen) poisoning: the development of risk

assessment and treatment 1973–2023 with particular focus on contributions published from Edinburgh and Denver. Clin Toxicol. 2 de dezembro de 2023;61(12):1020–31.

19. Rumack BH. Acetaminophen Hepatotoxicity: The First 35 Years. J Toxicol Clin Toxicol. janeiro de 2002;40(1):3–20.

20. Waring WS, Robinson ODG, Stephen AFL, Dow MA, Pettie JM. Does the patient history predict hepatotoxicity after acute paracetamol overdose? QJM. 9 de janeiro de 2008;101(2):121–5.

21. Fontana RJ. Acute Liver Failure Including Acetaminophen Overdose. Med Clin North Am. julho de 2008;92(4):761–94.

22. Chiew AL, Reith D, Pomerleau A, Wong A, Isoardi KZ, Soderstrom J, et al. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. Med J Aust. março de 2020;212(4):175–83.

23. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: Pathophysiology, clinical manifestations, and management. J Med Toxicol. março de 2008;4(1):2–6.

24. Loh C, Ponampalam R. Nephrotoxicity Associated with Acute Paracetamol Overdose: A Case Report and Review of the Literature. Hong Kong J Emerg Med. abril de 2006;13(2):105–10.

25. Arshad MA, Bangash MN. Acute liver failure following paracetamol overdose. J Intensive Care Soc. maio de 2022;23(2):244–51.

26. Benson BE, Hoppu K, Troutman WG, Bedry R, Erdman A, Höjer J, et al. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. Clin Toxicol. março de 2013;51(3):140–6.

27. Prescott LF, Illingworth RN, Stewart MJ, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. Br Med J. 1979;

28. The Toxicology Investigator Network. A multicenter comparison of the safety of oral versus intravenous acetylcysteine for treatment of acetaminophen overdose. Clin Toxicol. junho de 2010;48(5):424–30.

29. Yarema M, Chopra P, Sivilotti MLA, Johnson D, Nettel-Aguirre A, Bailey B, et al. Anaphylactoid Reactions to Intravenous N-Acetylcysteine during Treatment for Acetaminophen Poisoning. J Med Toxicol. junho de 2018;14(2):120–7.

30. Chomchai S, Mekavuthikul P, Phuditshinnapatra J, Chomchai C. Sensitivity of dose-estimations for acute acetaminophen overdose in predicting hepatotoxicity risk using the Rumack-Matthew Nomogram. Pharmacol Res Perspect. fevereiro de 2022;10(1):e00920.

31. Leang Y, Taylor DM, Dargan PI, Wood DM, Greene SL. Reported ingested dose of paracetamol as a predictor of risk following paracetamol overdose. Eur J Clin Pharmacol. dezembro de 2014;70(12):1513–8.

32. Gazzard BG, Widdop B, Davis M, Hughes RD, Goulding R, Williams R. Early prediction of the outcome of a paracetamol overdose based on an analysis of 163 patients. Postgrad Med J. 1º de maio de 1977;53(619):243–7.

33. Schiødt FV, Lee WM, Bondesen S, Ott P, Christensen E. Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose. Aliment Pharmacol Ther. abril de 2002;16(4):707–15.

34. Zyoud SH, Awang R, Sulaiman SAS. Reliability of the reported ingested dose of acetaminophen for predicting the risk of toxicity in acetaminophen overdose patients. Pharmacoepidemiol Drug Saf. fevereiro de 2012;21(2):207–13.

35. Edwards DA, Fish SF, Lamson MJ, Lovejoy FH Jr. Prediction of acetaminophen level from clinical history of overdose using a pharmacokinetic model. Ann Emerg Med. 1986 Nov;15(11):1314-9.

36. Thomas SH, Horner JE, Chew K, Connolly J, Dorani B, Bevan L, Bhattacharyya S, Bramble MG, Han KH, Rodgers A, Sen B, Tesfayohannes B, Wynne H, Bateman DN. Paracetamol poisoning in the north east of England: presentation, early management and outcome. Hum Exp Toxicol. 1997 Sep;16(9):495-500.

37. Hawton K, Ware C, Mistry H, Hewitt J, Kingsbury S, Roberts D, et al. Paracetamol Self-Poisoning Characteristics, Prevention and Harm Reduction. Br J Psychiatry. janeiro de 1996;168(1):43–8.

38. Brotodihardjo AE, Batey RG, Farrell GC, Byth K. Hepatotoxicity from paracetamol self-poisoning in western Sydney: a continuing challenge. Med J Aust. setembro de 1992;157(6):382–5.

39. Duffull SB, Isbister GK. Predicting the requirement for N-acetylcysteine in paracetamol poisoning from reported dose. Clin Toxicol. setembro de 2013;51(8):772–6.

APÊNDICE

Termo de consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Título da Pesquisa: ANÁLISE DE RELAÇÃO ENTRE A DOSE INGERIDA E O NÍVEL SÉRICO DE PARACETAMOL EM INTOXICAÇÕES AGUDAS

Pesquisadora principal: Thamyres de Carvalho Rufato

Orientador: Dr. Marcus Vinicius Melo de Andrade.

.....

1. **Natureza da pesquisa**: o sra (sr.) está sendo convidada (o) a participar desta pesquisa que tem como finalidade fazer uma associação entre a dose de paracetamol referida pelo paciente à admissão com a dosagem de níveis séricos de paracetamol.
2. **Participantes da pesquisa**: a população alvo engloba todos os pacientes atendidos de forma presencial no Hospital João XXIII, independentemente da idade, vítimas de intoxicação por paracetamol (ingesta de dose >200mg/kg em crianças ou >10g no adulto) no período de maio de 2022 a maio de 2023.
3. **Envolvimento na pesquisa**: ao participar deste estudo o (a) Sr. (a) permitirá que os pesquisadores realizem entrevista para coleta de dados relevantes para o estudo. O (a) Sr. (a) tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para ao (a) Sr. (a). Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do (a) pesquisador (a) do projeto e, se necessário através do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa.
4. **Sobre as entrevistas**: a entrevista será realizada para coleta de algumas informações relevantes para o estudo como p.ex. idade, sexo, dose de ingesta do paracetamol referida pelo paciente ou seu acompanhante/representante legal, idade e nível de escolaridade do informante, qual foi a intensão do uso (tentativa de autoextermínio ou não), horário da ingesta do medicamento, presença de sintomas clínicos e resultado de exame laboratoriais solicitados na admissão conforme protocolo clínico institucional.
5. **Riscos e desconforto**: o paciente será submetido a punção para coleta de revisão laboratorial, que poderá acarretar dor, infecção em sítio de punção e instabilidade emocional. A equipe de coleta de materiais é treinada e segue todos os protocolos de assepsia e antissepsia da instituição, minimizando os riscos de infecção. O paciente e sua família serão acolhidos pela equipe multidisciplinar do serviço de

toxicologia que suprirá suas necessidades físicas e psíquicas decorrentes do procedimento. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade.

6. **Confidencialidade**: todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente o (a) pesquisador (a) e o (a) orientador (a) terão conhecimento dos dados.
7. **Benefícios**: ao participar desta pesquisa o (a) Sr. (a) não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo traga informações importantes sobre a intoxicação por paracetamol, de forma que o conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa auxiliar no tratamento precoce de pacientes vítimas de intoxicação por paracetamol em localidades onde o exame diagnóstico padrão ouro não é disponível. O pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos, mantendo a confidencialidade dos participantes do estudo.
8. **Pagamento**: o (a) Sr. (a) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto preencha, por favor, os itens que se seguem.

Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Consentimento Livre e Esclarecido

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa. Declaro que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a realização da pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

_____

Nome e assinatura do paciente

Nome completo do Pesquisador Responsável: Marcus Vinicius Melo de Andrade

Endereço: Universidade Federal de Minas Gerais, Hospital das Clínicas da UFMG.
Av Alfredo Balena 110 - Santa Efigênia - 30130100 - Belo Horizonte, MG - Brasil
Telefone: (031) 34099411 - E-mail: andrademufmg@gmail.com

Assinatura do pesquisador responsável

Data

Nome completo do Pesquisador: Thamyres de Carvalho Rufato

Endereço: CIAToxMG – Hospital João XXIII - Avenida Alfredo Balena, 400 - CEP: 31130-100. Belo Horizonte – MG - Telefones: (31) 32399224 // (11)97547-6002 - E-mail: thamy_rufato@hotmail.com

---

Assinatura do pesquisador

Data

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

Comitê de Ética em Pesquisa da FHEMIG

Av. Alfredo Balena nº400, 10º andar. Centro. Belo Horizonte – MG. CEP:30130-100

Telefone do Comitê: (031) 3239-9222

TCLE do Responsável

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE)

ANÁLISE DE RELAÇÃO ENTRE A DOSE INGERIDA E O NÍVEL SÉRICO DE PARACETAMOL EM INTOXICAÇÕES AGUDAS

O menor _____, sob sua responsabilidade, está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “avaliação da presença de correlação entre a dose de ingesta referida pelo paciente e o nível sérico de paracetamol em intoxicações agudas”. O motivo que nos leva a realizar esta pesquisa é que queremos saber se existe uma correlação entre a dose de ingesta de paracetamol referida pelo paciente com o nível sérico de paracetamol nos pacientes atendidos no CIATOX-MG, no período de maio de 2022 a maio de 2023.

Caso o (a) Sr.(a). concorde em consentir a participação do menor vamos fazer as seguintes atividades com ele: coleta de história do evento com aplicação de questionário e coleta de exames laboratoriais que normalmente seriam coletados no atendimento de rotina da instituição. A pesquisa pode ajudar com a indicação do antídoto em paciente atendidos em serviços que não possuem o exame para diagnóstico de intoxicação por paracetamol.

A participação do menor é voluntária e se dará por meio de preenchimento pelos pesquisadores de um formulário específico do estudo, com os dados coletados através do questionário e resultados de exames realizados. Os riscos associados aos procedimentos são infecção no local da punção para retirada do sangue e instabilidade emocional causada pela dor causada pela coleta. Para amenizar tais riscos a equipe se propõe a utilizar todos os recursos e protocolos de antissepsia do hospital e a acolher o menor e sua família em todas as suas dúvidas, medos e desconfortos, com paciência e tranquilidade.

Se o (a) Sr.(a). permitir a participação do menor, estará contribuindo para que possamos entender e indicar o antídoto do paracetamol com mais rapidez.

Se depois de decidir autorizar, o (a) Sr.(a). desistir, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois

da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa ou ao menor. O (a) Sr.(a). não terá nenhuma despesa e, também não receberá nenhuma remuneração.

Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas a identidade do menor não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Pedimos também sua autorização, pois é possível que os dados referentes a este estudo sejam utilizados em publicações em congressos e artigos científicos, mas se isso ocorrer a identidade do menor também será preservada. Os dados de prontuário também podem ser consultados nessa pesquisa em casos graves e com complicações associadas ao tratamento, caso o (a) Sr.(a). autorize por meio da assinatura deste documento, sempre preservando a identidade do menor.

Uma via deste documento ficará com o pesquisador e outra com o (a) Sr. (a). Para qualquer outra informação ou dúvidas, você poderá entrar em contato com o pesquisador no endereço eletrônico thamy_rufato@hotmail.com, pelo telefone (11)97547-6002, ou se houver dúvidas ou necessidade de mais informações quanto aos procedimentos éticos poderá entrar em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FHEMIG** Avenida Alfredo Balena n. 400, BH-MG, 10º andar, telefone: (031) 3239-9222 ou através do **Comitê de ética da UFMG – COEP/UFMG:** AV. Presidente Antonio Carlos, 6627, Pampulha - Belo Horizonte - MG - CEP 31270-901 Unidade Administrativa II - 2º Andar - Sala: 2005. Telefone: (031) 3409-4592 - E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Horário de atendimento: 09:00 às 11:00 / 14:00 às 16:00.

Eu, _____, declaro que autorizo a participação do menor _____ nesta pesquisa, autorizo a utilização dos dados do prontuário e dos exames realizados para a pesquisa e publicações científicas e que me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20___

_____

Assinatura do responsável

Nome completo do Pesquisador Responsável: Marcus Vinicius Melo de Andrade

Endereço: Universidade Federal de Minas Gerais, Hospital das Clínicas da UFMG.
Av Alfredo Balena 110 - Santa Efigênia - 30130100 - Belo Horizonte, MG - Brasil
Telefone: (031) 34099411 - E-mail: andrademufmg@gmail.com

Assinatura do pesquisador responsável
Data

Nome completo do Pesquisador: Thamyres de Carvalho Rufato

Endereço: CIAToxMG – Hospital João XXIII - Avenida Alfredo Balena, 400 - CEP: 31130-100. Belo Horizonte – MG - Telefones: (31) 32399224 // (11) 97547-6002 - E-mail: thamy_rufato@hotmail.com

---

Assinatura do pesquisador
Data

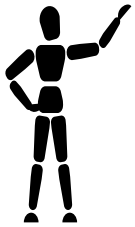
Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

Comitê de Ética em Pesquisa da FHEMIG
Av. Alfredo Balena nº400, 10º andar. Centro. Belo Horizonte – MG. CEP:30130-100
Telefone do Comitê: (031) 3239-9222

COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.
E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 34094592.

Termo de Assentimento (TALE) 7 a 12 anos

Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
(7 a 12 anos)



Olá, meu nome **Thamyres de Carvalho Rufato** e estou convidando você para participar do estudo "*Avaliação da presença de correlação entre a dose de ingesta referida pelo paciente e o nível sérico de paracetamol em intoxicações agudas*"

Por que estamos propondo este estudo?

- Tentar descobrir se há uma correlação entre a dose do remédio que o paciente disse que ingeriu com os níveis sanguíneos de paracetamol no caso de intoxicações agudas, para avaliar se podemos indicar o tratamento com o antídoto em locais onde o exame para dosagem do paracetamol no sangue não é disponível.

Este estudo será realizado em pessoas de todas as idades atendidas do Hospital João XXIII de forma presencial no período de maio de 2022 a maio de 2023.

O que é assentimento

Assentimento é um termo que nós, pesquisadores, utilizamos quando convidamos uma pessoa da sua idade (menor de idade) para participar de um estudo. Depois de entender tudo sobre o estudo, e se concordar em participar dele, você pode assinar este documento.

ós te asseguramos que você terá todos os seus direitos respeitados e receberá todas as informações sobre este estudo, por mais simples que possam parecer. Se você não quiser participar desta pesquisa não tem nenhum problema.

Caso você tenha alguma dúvida ou não entenda alguma coisa que está escrita no Termo de Assentimento, você pode fazer todas as perguntas que quiser ao responsável pela pesquisa e até mesmo para os seus pais ou responsáveis por você.

Você não precisa responder agora se deseja ou não participar desta pesquisa. Você pode pensar com calma e conversar com quem quiser para ter certeza se quer ou não participar.

Você pode sair da pesquisa no momento que desejar, sem que aconteça prejuízo ao seu tratamento de saúde.

Se você concordar em participar, iremos apenas conversar sobre o que aconteceu com você e iremos anotar isso na nossa pesquisa. O resultado da nossa conversa e da conversa com outros pacientes, pode ser que ajude outras pessoas que estão passando pela mesma coisa que você agora. Você será submetido a punção para coleta de exames de sangue, que poderá acarretar dor, infecção no local de punção e instabilidade emocional. A equipe de coleta de materiais é treinada e segue todos os protocolos de assepsia e antissepsia da instituição, minimizando os riscos de infecção. Você e sua família serão acolhidos pela equipe multidisciplinar do serviço de toxicologia que suprirá suas necessidades físicas e psíquicas decorrentes do procedimento. Caso algo te incomode, é só falar com a gente.

Não falaremos para ninguém que você está participando e seu nome não irá aparecer quando divulgarmos a outras pessoas o resultado desta pesquisa.

Se você ou os responsáveis por você tiverem dúvidas com relação ao estudo ou aos riscos relacionados a ele, você deve falar comigo através do telefone (11) 97547-6002 ou no endereço de e-mail thamy_rufato@hotmail.com .

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos, você pode também conversar com o Comitê de Ética em Pesquisa da FHEMIG que avaliou esse projeto e concordou com a realização da pesquisa. Este Comitê pode te atender através deste endereço ou telefone: **Comitê de Ética em Pesquisa da FHEMIG -** Av. Alfredo Balena nº400, 10º andar. Centro. Belo Horizonte – MG. CEP:30130-100. **Telefone do Comitê:** (031) 3239-9222 ou através do **Comitê de ética da UFMG – COEP/UFMG:** AV. Presidente Antonio Carlos, 6627, Pampulha - Belo Horizonte - MG - CEP 31270-901 Unidade Administrativa II - 2º Andar - Sala: 2005. Telefone: (031) 3409-4592 - E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Horário de atendimento: 09:00 às 11:00 / 14:00 às 16:00.

Se você não se sentir confortável em participar, fique à vontade para dizer que não quer participar e estará tudo bem.

Se em algum momento não tiver mais interesse em participar da pesquisa, pode pedir para seus pais ou responsáveis comunicarem os pesquisadores. Seu atendimento não será prejudicado se você não quiser fazer parte desta pesquisa, e nada de ruim irá te acontecer.

Você entendeu? Quer perguntar mais alguma coisa

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO PARTICIPANTE

Eu li e conversei com o pesquisador responsável sobre todos os detalhes deste estudo. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar e que posso interromper a minha participação a qualquer momento sem dar explicação. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas.

Eu receberei uma via assinada e datada deste documento.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

_____

Nome e assinatura do paciente

Nome completo do Pesquisador Responsável: Marcus Vinicius Melo de Andrade

Endereço: Universidade Federal de Minas Gerais, Hospital das Clínicas da UFMG.
Av Alfredo Balena 110 - Santa Efigênia - 30130100 - Belo Horizonte, MG - Brasil
Telefone: (031) 34099411 - E-mail: andrademufmg@gmail.com

Assinatura do pesquisador responsável
Data

Nome completo do Pesquisador: Thamyres de Carvalho Rufato

Endereço: CIAToxMG – Hospital João XXIII - Avenida Alfredo Balena, 400 - CEP: 31130-100. Belo Horizonte – MG - Telefones: (31) 32399224 // (11)97547-6002 - E-mail: thamy_rufato@hotmail.com

---

Assinatura do pesquisador

Data

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

Comitê de Ética em Pesquisa da FHEMIG
Av. Alfredo Balena nº400, 10º andar. Centro. Belo Horizonte – MG. CEP:30130-100
Telefone do Comitê: (031) 3239-9222

COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005.

Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.

E-mail: coep@prpq.ufmg.br. **Tel:** 34094592.

TALE 13 a 17 anos

Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
(13 a 17 anos)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa "**ANÁLISE DE RELAÇÃO ENTRE A DOSE INGERIDA E O NÍVEL SÉRICO DE PARACETAMOL EM INTOXICAÇÕES AGUDAS".** Discutimos esta pesquisa com seus responsáveis e eles permitiram a sua participação, mas você pode escolher se quer ou não participar da pesquisa.

Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu. Não terá nenhum problema se desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, e isso não irá prejudicar o seu tratamento. Até mesmo se disser "sim" agora, poderá mudar de ideia depois, sem nenhum problema.

A pesquisa será feita no Hospital João XXIII no período de maio de 2022 a maio de 2023, e a sua participação será através de aplicação de questionário**.** A realização da pesquisa é considerada segura, você será submetido a punção para coleta de revisão laboratorial, que poderá acarretar dor, infecção em sítio de punção e instabilidade emocional. A equipe de coleta de materiais é treinada e segue todos os protocolos de assepsia e antissepsia da instituição, minimizando os riscos de infecção. O paciente e sua família serão acolhidos pela equipe multidisciplinar do serviço de toxicologia que suprirá suas necessidades físicas e psíquicas decorrentes do procedimento. Caso aconteça algo errado, você receberá tudo que precisar para ficar bem e você pode nos procurar pelo(s) telefone(s): *(11) 97547-6002* da pesquisadora Thamyres de Carvalho Rufato**.**

Esperamos que esta pesquisa contribua para auxiliar pacientes vítimas de intoxicação por paracetamol a ter uma indicação precoce e segura do tratamento com o antídoto em locais onde o exame diagnóstico da intoxicação não é disponível.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa serão publicados, mas sem identificar ninguém que venha a participar dela.

Você não precisa decidir agora se irá participar da pesquisa. Você pode discutir essas informações com seus responsáveis, e se houver alguma dúvida, fique à vontade para me perguntar agora ou depois ligando no meu telefone, mesmo a cobrar, por mensagem no

Whatsapp (11) 97547-6002, ou através do e-mail: thamy_rufato@hotmail.com. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FHEMIG e da UFMG. As dúvidas com relação a assinatura deste Termo de Assentimento ou sobre os direitos dos participantes da pesquisa podem ser esclarecidas através do telefone, ou presencialmente neste endereço: **Comitê de Ética em Pesquisa da FHEMIG -** Av. Alfredo Balena nº400, 10º andar. Centro. Belo Horizonte – MG. CEP:30130-100. **Telefone do Comitê:** (031) 3239-9222 ou através do **Comitê de ética da UFMG – COEP/UFMG:** AV. Presidente Antonio Carlos, 6627, Pampulha - Belo Horizonte - MG - CEP 31270-901 Unidade Administrativa II - 2º Andar - Sala: 2005. Telefone: (031) 3409-4592 - E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Horário de atendimento: 09:00 às 11:00 / 14:00 às 16:00.

Eu, _____aceito participar da pesquisa **ANÁLISE DE RELAÇÃO ENTRE A DOSE INGERIDA E O NÍVEL SÉRICO DE PARACETAMOL EM INTOXICAÇÕES AGUDAS".** Entendi os benefícios e os riscos que envolvem essa pesquisa. Entendi que posso dizer "sim" e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer "não" e desistir. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO e que receberei uma via assinada e datada deste Documento.

Belo Horizonte, ____de_____de_____

_____

Nome e assinatura do paciente

Nome completo do Pesquisador Responsável: Marcus Vinicius Melo de Andrade

Endereço: Universidade Federal de Minas Gerais, Hospital das Clínicas da UFMG.
Av Alfredo Balena 110 - Santa Efigênia - 30130100 - Belo Horizonte, MG - Brasil
Telefone: (031) 34099411 - E-mail: andrademufmg@gmail.com

Assinatura do pesquisador responsável

Data

Nome completo do Pesquisador: Thamyres de Carvalho Rufato

Endereço: CIAToxMG – Hospital João XXIII - Avenida Alfredo Balena, 400 - CEP: 31130-100. Belo Horizonte – MG - Telefones: (31) 32399224 // (11)97547-6002 - E-mail: thamy_rufato@hotmail.com

---

Assinatura do pesquisador

Data

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

Comitê de Ética em Pesquisa da FHEMIG
Av. Alfredo Balena nº400, 10º andar. Centro. Belo Horizonte – MG. CEP:30130-100
Telefone do Comitê: (031) 3239-9222

COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005.

Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.

E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 34094592.

Formulário de coleta de dados

Dados demográficos

AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE CORRELAÇÃO ENTRE A DOSE DE INGESTA REFERIDA PELO PACIENTE E O NÍVEL SÉRICO DE PARACETAMOL EM INTOXICAÇÕES AGUDAS. Número	_____
Nome completo do paciente	_____
Data da coleta de dados: __/__/___	_____
Sexo do paciente	◯ 1.Feminino ◯ 2.Masculino ◯ 3.Não informado
Idade do paciente em anos	_____
Classificação faixa etária do paciente	◯ 1.Criança (0 a 9 anos) ◯ 2.Adolescente (10 a 19 anos) ◯ 3.Jovem (20 a 24 anos) ◯ 4.Pessoa adulta (25 a 59 anos) ◯ 5.Pessoa idosa (60 anos ou mais)
Idade do informante em anos	_____
Classificação faixa etária do informante	◯ 1.Criança (0 a 9 anos) ◯ 2.Adolescente (10 a 19 anos) ◯ 3.Jovem (20 a 24 anos) ◯ 4.Pessoa adulta (25 a 59 anos) ◯ 5.Pessoa idosa (60 anos ou mais)
Parentescco do informante em relação ao paciente	◯ 1. Próprio paciente ◯ 2.Parente primeiro grau ◯ 3.Cônjuge ◯ 4.Familiar em grau de parentesco diferente do primeiro grau ◯ 5.Relacionamento afetivo ◯ 6.Amigo ◯ 7.Desconhecido

Nível de escolaridade do informante	◯ 1. Analfabeto ◯ 2.1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primeiro grau) ◯ 3.4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) ◯ 4.5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) ◯ 5.Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) ◯ 6.Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) ◯ 7.Ensino médio completo ◯ 8.Educação superior incompleta ◯ 9. Educação superior completa ◯ 10. Ignorado
Cidade de origem do paciente	_____
O Paciente teve o seu primeiro atendimento realizado no H. João XXIII?	◯ 1.Sim ◯ 2.Não
Caso a resposta anterior seja negativa, informe o nome da instituição e a cidade em que o paciente foi inicialmente atendido	_____
Intenção do evento	◯ 1. Tentativa de autoextermínio ◯ 2. Uso incorreto da medicação (erro na dosagem) ◯ 3. Outros
O paciente é etilista crônico?	◯ 1.Sim ◯ 2.Não

Dados do acidente

AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE CORRELAÇÃO ENTRE A DOSE DE INGESTA REFERIDA PELO PACIENTE E O NÍVEL SÉRICO DE PARACETAMOL EM INTOXICAÇÕES AGUDAS. Número	_____
Horário da ingesta (Formato: __h__min)	_____
Horário da admissão (Formato: __h__min)	_____
Data da admissão (__/__/___)	_____
Tempo decorrido entre a ingesta e a admissão inicial (em minutos)	_____
Tempo decorrido entre a ingesta e a admissão no H. João XXIII (em minutos)	_____
Dosagem ingerida relatada pelo paciente ou seu familiar (em g)	_____
Houve ingesta de paracetamol associado a outro medicamento?	◯ 1.Uso do paracetamol em apresentação isolada ◯ 2.Uso do paracetamol em associação a outro medicamento na mesma apresentação
Houve coingesta de medicamentos?	◯ 1.Sim ◯ 2.Não
Se resposta anerior positiva, informar quais os medicamentos	_____
Vômitos	◯ 1.Presentes ◯ 2.Ausentes

Propedêutica

AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE CORRELAÇÃO ENTRE A DOSE DE INGESTA REFERIDA PELO PACIENTE E O NÍVEL SÉRICO DE PARACETAMOL EM INTOXICAÇÕES AGUDAS. Número	_____
Hora da coleta do nível sérico de paracetamol (__h__min)	_____
Tempo decorrido entre a ingesta e a coleta do nível sérico do paracetamol (em minutos)	_____
Nível sérico de paracetamol (µg/ml)	_____
Hora da coleta do exames laboratoriais (__h__min)	_____
ALS/AST >1000UI/l ou RNI≥1,3	○ 1.Nível sérico está acima dos valores que configuram lesão hepática ○ 2. Nível sérico NÃO está acima dos valores que configuram lesão hepática
Nível sérico ALT (UI/l)	
Nível sérico RNI	
Nível sérico AST (UI/l)	
Nível sérico de creatinina (µg/ml)	
Tempo decorrido entre a ingesta e a coleta dos exames laboratoriais (em minutos)	_____
Tempo decorrido entre a admissão e a coleta dos exames laboratoriais (em minutos)	_____

Tratamento

AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE CORRELAÇÃO ENTRE A DOSE DE INGESTA REFERIDA PELO PACIENTE E O NÍVEL SÉRICO DE PARACETAMOL EM INTOXICAÇÕES AGUDAS. Número	_____
Lavagem gástrica com < 1h de ingesta	◯ 1.Foi realizado ◯ 2.Não foi realizado
Horário do início da lavagem gástrica (__h__min)	_____
Uso de carvão ativado com < 4h da ingesta	◯ 1.Foi realizado ◯ 2.Não foi realizado
Uso do NAC	◯ 1.Foi realizado ◯ 2.Não foi realizado
Horário do início da administração do NAC (__h__min)	_____
Tempo decorrido entre a ingesta e o início do tratamento com NAC (em minutos)	_____
Houve reação adversa ao antídoto?	◯ 1.Sim ◯ 2.Não
Tempo decorrido entre a admissão e o início do tratamento com NAC (em minutos)	_____

Desfecho

AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE CORRELAÇÃO ENTRE A DOSE DE INGESTA REFERIDA PELO PACIENTE E O NÍVEL SÉRICO DE PARACETAMOL EM INTOXICAÇÕES AGUDAS. Número	_____
Desfecho	◯ 1. Cura sem lesão hepática associada ◯ 2. Cura, porém com lesão hepática associada ◯ 3. Insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante ◯ 4.Óbito

ANEXOS

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE CORRELAÇÃO ENTRE A DOSE DE INGESTA REFERIDA PELO PACIENTE E O NÍVEL SÉRICO DE PARACETAMOL EM INTOXICAÇÕES AGUDAS.

Pesquisador: MARCUS VINICIUS MELO DE ANDRADE

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56213121.2.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.380.532

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo de coorte a partir da observação prospectiva de pacientes atendidos de forma presencial no serviço de toxicologia do Hospital João XXIII, que busca avaliar a presença de correlação entre a dose ingesta referida pelo paciente e o nível sérico de paracetamol em intoxicações agudas.

O paracetamol constitui uma das drogas com efeito analgésico e antipirético mais utilizadas na atualidade e a ocorrência de overdose dessa droga está entre as mais importantes causas de intoxicação em diversas partes do mundo. Não só pela sua frequência, mas também pela potencial gravidade do quadro em decorrência da lesão hepática, que pode que pode ser fatal, a intoxicação pelo paracetamol é considerada um grave problema de saúde pública. O uso do antídoto N-acetilcisteína é fundamental no tratamento da intoxicação e o padrão ouro para indicar o seu uso é a dosagem sérica de paracetamol coletada entre 4 e 24 horas após a ingesta. Entretanto, em alguns locais ainda não há esse exame amplamente disponível e, embora a literatura aponte que a correlação entre a dose de ingesta referida pelo paciente e os níveis séricos de paracetamol poderia guiar o tratamento baseando-se apenas no relato da dose ingerida pelo paciente, os estudos sobre o tema ainda são poucos e os resultados discrepantes, requerendo novas pesquisas na busca de evidências científicas mais robustas.

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 ¿ 2º. Andar ¿ Sala 2005 ¿ Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Correlacionar a dose de ingesta referida pelo paciente à admissão no hospital com os níveis séricos de paracetamol coletados entre 4 e 24 horas da ingesta;

Objetivo Secundário:

• Descrever a casuística prospectiva dos pacientes com intoxicação aguda por paracetamol, atendidos de forma presencial no serviço de toxicologia do Hospital João XXIII no período de novembro de 2021 a dezembro de 2022;

• Correlacionar a dose de ingesta referida pelo paciente à admissão no hospital com os níveis séricos de paracetamol coletados entre 4 e 24 horas da ingesta;

• Avaliar hepatotoxicidade hepática através da dosagem dos níveis séricos de AST e ALT, e tempo e atividade de protrombina;

• Avaliar a presença de lesão renal, através da dosagem de creatinina;• Avaliar se a presença de vômitos interfere na correlação entre a dose de ingesta referida e os níveis séricos de paracetamol.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Quanto aos riscos potenciais, o paciente será submetido a punção venosa com coleta de sangue para análise laboratorial, que poderá acarretar dor, infecção em sítio de punção e instabilidade emocional. A equipe de coleta de materiais é treinada e segue todos os protocolos de assepsia e antissepsia da instituição, minimizando os riscos de infecção. O paciente e sua família serão acolhidos pela equipe multidisciplinar do serviço de toxicologia que suprirá suas necessidades físicas e psíquicas decorrentes do procedimento. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade. O risco de vazamento de dados e de quebra de sigilo, serão minimizados pela guarda cuidadosa de dados pelos pesquisadores e não registro da identidade do paciente no banco de dados.

Benefícios: Espera-se que as informações geradas neste estudo, somadas a literatura previamente existente, possam auxiliar na indicação do antídoto (Nacetilcisteína) em locais em que o exame padrão-ouro para o diagnóstico de intoxicação aguda por paracetamol não é amplamente disponível. Tal informação pode diminuir o tempo de internação, reduzir o número de pacientes que necessitam do antídoto, reduzir os eventos adversos associados a administração do antídoto e reduzir os custos associados a esse evento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de pesquisa relevante. Apresenta introdução fundamentada, objetivos alcançáveis, metodologia apropriada, cronograma, orçamento, referências atualizadas e será auto financiado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta:

- Folha de Rosto assinada pelo diretor da Fac. de Medicina/UFMG.
-Informações básicas sobre o Projeto
- termo de compromisso do pesquisador
- Parecer favorável da Câmara do Departamento de Clínica Médica – FM/UFMG.
- O TALE tem linguagem de fácil compreensão de acordo com as faixas etárias dos participantes.
- TCLE adequado.

Recomendações:

Embora esteja citado no Parecer Aprovado pela Câmara de Departamento de Clínica Médica que tenha sido apresentado pelo pesquisador na ocasião da solicitação do parecer o "Parecer do Coordenador de Inovação e Pesquisa da FHEMIG/DIGEPE/GDDPI (Hospital João XXIII) - Aprovado", este parecer não está incluído na Plataforma Brasil e não pode ser verificado pelo Relator. Recomenda-se que seja incluído. Ajustar cronograma para período posterior a aprovação do CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foi encontrado óbice ético na apreciação do protocolo e a pesquisa está aprovada, contudo, há a necessidade das adequações do campo da recomendação, que devem ser incorporadas imediatamente no protocolo da pesquisa, antes de iniciar a pesquisa, sem a necessidade de submeter novamente na Plataforma Brasil. Apenas, atentar-se para quando houver próxima emenda, colocar os documentos atualizados corrigidos na Plataforma Brasil.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da

pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1846135.pdf	25/02/2022 00:02:44		Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	25/02/2022 00:02:17	THAMYRES DE CARVALHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	AVALIACAO_DA_PRESENCA_DE_CORRELACAO_ENTRE_A_DOSE_DE_INJESTA_REFERIDA_PELO_PACIENTE_E_O_NIVEL_SERICO_DE_PARACETAMOL_EM_INTOXICACOES_AGUDAS.d	25/02/2022 00:01:14	THAMYRES DE CARVALHO RUFATO	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	25/02/2022 00:00:26	THAMYRES DE CARVALHO	Aceito
Outros	Aprovacao_camara_departamental_UFMG.pdf	24/02/2022 23:59:06	THAMYRES DE CARVALHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_13_A_17_ANOS.docx	24/02/2022 23:55:26	THAMYRES DE CARVALHO RUFATO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_7_A_12_ANOS.docx	24/02/2022 23:55:18	THAMYRES DE CARVALHO RUFATO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Responsavel.docx	24/02/2022 23:55:06	THAMYRES DE CARVALHO RUFATO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	24/02/2022 23:51:13	THAMYRES DE CARVALHO RUFATO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_compromisso_pesquisador.pdf	18/11/2021 10:01:28	THAMYRES DE CARVALHO	Aceito
Outros	TCUD_Thamyres.pdf	18/11/2021 10:01:13	THAMYRES DE CARVALHO	Aceito
Outros	Questionario.docx	18/11/2021 10:00:25	THAMYRES DE CARVALHO	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	10/11/2021 15:27:59	THAMYRES DE CARVALHO	Aceito

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

BELO HORIZONTE, 01 de Maio de 2022

Assinado por:
Críssia Carem Paiva Fontainha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 ¿ 2º. Andar ¿ Sala 2005 ¿ Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da FHEMIG

Projeto corretamente redigido, de forma clara, adequada com introdução bem feita com citação das referências bibliográficas. Justificativa também adequada.

O objetivo geral é "Avaliar a existência se correlação entre a dose de ingesta referida pelo paciente à admissão e os níveis séricos de paracetamol coletados entre 4 e 24 horas após a ingesta" e foram apresentados cinco objetivos específicos.

Projeto adequadamente classificado como prospectivo, amostra de conveniência. Variáveis que serão analisadas estão adequadamente apresentadas assim como metodologia de análise de dados.

Cronograma e orçamento adequados com informação de que não existe ônus para instituição e que despesas serão custeadas pelo próprio pesquisador.

Diante do exposto, no exercício das atribuições estabelecidas pela Portaria Presidencial FHEMIG Nº 1.529 de 14 de dezembro de 2018, APROVO o projeto e parabenizo os pesquisadores pela iniciativa.

Não há potencial de inovação tecnológica e por isso não precisa tramitar pelo NIT.

Encaminho projeto para Gerência de Ensino e Pesquisa para assinatura da Folha De Rosto. Em seguida este projeto deve ser tramitado para NEP da Unidade.

Os pesquisadores devem fazer um "up-load" deste parecer e da folha de rosto na Plataforma Brasil para que o projeto seja avaliado pelo CEP FHEMIG. O início das atividades de pesquisa só pode ocorrer após aprovação deste CEP.

Marcelo Militão Abrantes

Mestre e Doutor em Medicina UFMG / Mestre em Estatística UFMG

FHEMIG/DIGEPE/GDDPI/Coordenação de Inovação e Pesquisa

Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Militao Abrantes**, **Servidor(a) Público (a)**, em 05/11/2021, às 18:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **37614653** e o código CRC **860EC5F8**.