

BMJ Best Practice

Superdosagem de paracetamol

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Sep 20, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	13
Critérios de diagnóstico	14
Tratamento	16
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	22
Opções de tratamento	24
Novidades	38
Acompanhamento	39
Recomendações	39
Complicações	39
Prognóstico	40
Diretrizes	41
Diretrizes de diagnóstico	41
Diretrizes de tratamento	41
Recursos online	42
Referências	43
Aviso legal	49

Resumo

- ◇ Superdosagem pode ocorrer após uma ingestão única e aguda de uma grande quantidade de paracetamol ou medicamentos que contêm paracetamol, ou por ingestão repetida de uma quantidade que excede a posologia recomendada.
- ◇ É comum os pacientes se apresentarem assintomáticos ou apenas com leves sintomas gastrointestinais no quadro inicial. A intoxicação por paracetamol não tratada pode causar graus variáveis de lesão hepática entre 2 e 4 dias após a ingestão, incluindo insuficiência hepática fulminante.
- ◇ Embora raramente, a superdosagem maciça pode se apresentar inicialmente com coma e acidose metabólica grave. A apresentação com coma também pode ocorrer quando uma preparação combinada de paracetamol e opioides é tomada em superdosagem, ou após a superdosagem de vários medicamentos.
- ◇ A hepatotoxicidade é extremamente rara em pacientes tratados com acetilcisteína nas primeiras 8 horas decorridas desde a superdosagem aguda de paracetamol. A eficácia da acetilcisteína diminui depois de passadas as primeiras 8 horas após a superdosagem aguda de paracetamol, com um aumento gradual correspondente da hepatotoxicidade com atraso do tratamento entre 8 e 16 horas.

Definição

A posologia recomendada de paracetamol é 4 g (ou 75 mg/kg) em 24 horas para um paciente adulto. Qualquer ingestão excedente é considerada superdosagem. No entanto, a toxicidade será extremamente improvável se <75 mg/kg de paracetamol for ingerido em um período de 24 horas.

Superdosagem aguda isolada é definida como uma ingestão >4 g (ou >75 mg/kg) em um intervalo de <1 hora, geralmente no contexto de autolesão. [\[Toxbase\]](#)

Uma superdosagem escalonada equivale à ingestão de múltiplas doses de paracetamol durante um intervalo de >1 hora, geralmente com intenção de autolesão. [\[Toxbase\]](#) A Comissão on Human Medicines (CHM) não define mais uma superdosagem escalonada em termos de mg/kg/dia.

A ingestão repetitiva de paracetamol supratrapêutico denota a ingestão excessiva de paracetamol com a intenção de tratar a dor ou a febre (ou seja, sem intenção de lesão autoprovocada). Pode ser acidental ou intencional.

O National Poisons Information Service, no Reino Unido, recomenda que, a fim de calcular doses potencialmente tóxicas, os seguintes pontos sejam considerados: [\[Toxbase\]](#)

1. Para pacientes gestantes, a dose tóxica é calculada usando o peso da paciente antes da gravidez.
2. Para pacientes que pesam >110 kg, a dose tóxica deve ser calculada usando no máximo 110 kg, em vez do peso real do paciente.

A definição de hepatotoxicidade após a superdosagem de paracetamol é uma concentração sérica de aspartato transaminase (AST) de pelo menos 1000 unidades internacionais (UI)/L.

O paracetamol é conhecido como acetaminofeno em alguns países.

Epidemiologia

Paracetamol é um dos medicamentos mais frequentemente utilizados em superdosagens intencionais.[\[1\]](#) No Reino Unido, paracetamol é o medicamento mais comumente ingerido em superdosagem, representando 48% das internações hospitalares por intoxicação e associado a 100 a 200 mortes estimadas por ano.[\[2\]](#) No entanto, a incidência de intoxicação diminuiu proporcionalmente à diminuição de todos os tipos de lesões autoprovocadas.[\[3\]](#) [\[4\]](#)

Cerca de 50 milhões de pessoas por semana usam paracetamol ou produtos com combinação de paracetamol nos EUA.[\[5\]](#) A toxicidade pode ocorrer durante a automedicação para dor ou após uma superdosagem intencional; o paracetamol é um dos medicamentos mais utilizados em superdosagem intencional, particularmente, em jovens.[\[1\]](#) [\[6\]](#)

Em 2016, o Sistema Nacional de Dados de Intoxicação da American Association of Poison Control Centers relatou 49,417 casos de exposição (onde há contato real ou suspeito [por exemplo, ingestão, inalação, absorção] relatado com uma substância) envolvendo paracetamol isolado (680 com risco de vida ou incapacitante; 82 fatal) e 21,676 envolvendo paracetamol em combinação com outro medicamento (446 com risco de vida ou incapacitante; 42 fatal).[\[7\]](#)

Uma proporção clinicamente significativa de pacientes do pronto-socorro usa excessivamente analgésicos de venda livre, com dor de dente aparentando ser um fator de risco particular.[\[8\]](#) [\[9\]](#) [\[10\]](#) O uso de produtos

contendo paracetamol com diversos nomes comerciais em doses variáveis pode causar superdosagem não intencional.

Existem relatos de casos raros relacionados à intoxicação por paracetamol iatrogênico após a administração intravenosa de paracetamol na população adulta e pediátrica.[11] [12]

Etiologia

A superdosagem de paracetamol geralmente ocorre devido à tentativa de lesões autoprovocadas ou a erro terapêutico. As lesões autoprovocadas envolvem a ingestão de uma grande quantidade, tanto de uma só vez quanto durante um período maior. Erro terapêutico envolve a ingestão repetida de menores quantidades, e a posologia cumulativa é muito maior que a recomendada como posologia diária máxima. Erro terapêutico pode ocorrer devido à ingestão de várias formulações que contêm paracetamol para o tratamento de doenças, como dor ou tosse e sintomas relacionados à gripe. Intoxicação pediátrica geralmente resulta de incidente terapêutico e de dosagem incorreta pelos pais.

Fisiopatologia

O metabolismo de paracetamol depende da idade e da dose. Após a ingestão de uma dose terapêutica, o paracetamol sofre sulfatação hepática e glicuronidação, e os metabólitos não tóxicos resultantes são excretados na urina. Cerca de 4% de uma dose terapêutica é metabolizada pelas enzimas do citocromo P450, principalmente CYP2E1, em um metabólito intermediário potencialmente tóxico: N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI). A concentração máxima de CYP2E1 está localizada nos hepatócitos centrolobulares em volta da veia central (isto é, perivenular ou zona 3) e reflete a lesão hepática inicial causada pelo paracetamol. Sob condições normais e doses terapêuticas, a NAPQI se combina com a glutathione intracelular para se tornar uma substância não tóxica derivada do mercapturato com excreção urinária. No entanto, após ingestão de uma superdosagem, a via de CYP2E1 normalmente de pouca relevância se torna importante. Quando a produção de NAPQI excede a capacidade de desintoxicação da mesma, o excesso de NAPQI se liga a componentes celulares, causando lesão mitocondrial e podendo levar à morte do hepatócito. Se uma dose suficiente é ingerida, a morte de hepatócitos pode ser maciça e produzir insuficiência hepática aguda. A presença de CYP2E1 no rim pode ser um fator, em graus variáveis, de lesão renal, ocasionalmente observada após superdosagem de paracetamol.[13] [14] [15]

Prevenção primária

Intervenções de saúde pública, como legislação sobre disponibilidade e empacotamento de paracetamol, podem resultar em redução do número de mortes por lesões autoprovocadas. Há algumas evidências de que a legislação introduzida em 1998 no Reino Unido limitando o número de comprimidos de paracetamol comprados de uma só vez, possa ter causado um efeito baixo na redução do número de suicídios relacionados à ingestão de paracetamol.[3] [20] Recentemente, a combinação de comprimidos de paracetamol e dextropropoxifeno (coproxamol) está sendo retirada no Reino Unido devido à sua implicação em um grande número de mortes por intoxicação. Além de uma redução importante em mortes associadas com coproxamol, a pesquisa sugeriu que havia pouca evidência de substituição do método de suicídio relacionado a aumento de prescrição de analgésicos alternativos.[21]

Em 2011, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA solicitou aos fabricantes de medicamentos que limitassem a potência do paracetamol em medicamentos de prescrição, predominantemente combinações de paracetamol e opioides, a 325 mg/forma de dosagem (p. ex., comprimido ou cápsula). [FDA: acetaminophen drug safety communication]

Rastreamento

Devido à falta de sintomas, ou sintomas inespecíficos associados à toxicidade inicial por paracetamol, possível toxicidade por paracetamol não suspeitada é uma preocupação no caso de superdosagem aguda ou de ingestões supratrapêuticas repetidas. No entanto, o risco global de toxicidade por paracetamol não suspeitada em caso de ingestão suicida é pequeno, e alguns estudos questionam o exame de rotina do paracetamol sérico em todos os pacientes com história de lesões autoprovocadas intencionais, enquanto outros recomendam que o risco dessa superdosagem com risco de vida tratável justifica o rastreamento universal de paracetamol em todas as ingestões suicidas.[36] [37]

Todos os pacientes que apresentam coma ou níveis de consciência reduzidos e são suspeitos de consumo de superdosagem ou de tentativa de lesões autoprovocadas de alguma outra maneira devem ser submetidos à verificação dos níveis séricos de paracetamol. O nível de aspartato transaminase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT) sérica deve ser examinado em pacientes com história de uso frequente ou repetido de medicamentos para alívio de dor.

Prevenção secundária

Pacientes com história de lesões autoprovocadas intencionalmente devem ser encaminhados para disposição e avaliação psiquiátrica apenas quando estiverem clinicamente estabilizados.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 20 anos de idade se apresenta 3 horas após ingerir dois pacotes de comprimidos de paracetamol depois de discutir com seu namorado. Ela está assintomática.

Caso clínico #2

Uma mulher de 38 anos apresenta náuseas e dor por causa de um abscesso dentário. Ao ser questionada, ela afirma que ingeriu pequenos punhados de comprimidos contendo paracetamol em intervalos de poucas horas nos 2 a 3 dias anteriores.

Outras apresentações

Lesão hepática aguda ou insuficiência hepática fulminante de etiologia indeterminada poderá ocorrer mesmo se uma superdosagem de paracetamol tiver sido ingerida vários dias antes. Coma e acidose metabólica grave podem preceder o desenvolvimento de hepatotoxicidade em superdosagem maciça aguda de paracetamol (concentração sérica >5290 micromoles/L [800 microgramas/mL]). Coma e depressão respiratória poderão ocorrer se uma preparação combinada de paracetamol e opioides tiver sido ingerida.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Pacientes frequentemente apresentam uma história de lesões autoprovocadas por ingestão. A maioria dos pacientes afirma na anamnese que ingeriu paracetamol ou produtos combinados contendo paracetamol. Alguns pacientes não sabem ao certo quais comprimidos ou pílulas ingeriram, e a colaboração de testemunhas pode ser importante. Outros podem não estar cientes de que as preparações ingeridas em superdosagem continham paracetamol. Pacientes com condições dolorosas podem ter ingerido repetidamente analgésicos de venda livre para o alívio da dor, resultando em ingestão supratrapêutica de paracetamol.[1] [2] [5] [6] [8] [9] É essencial tentar estabelecer o momento da superdosagem, pois isso afetará o tratamento subsequente do paciente.

Deve-se suspeitar de superdosagem de paracetamol em qualquer indivíduo que já tomou uma superdosagem de qualquer substância ou que tentou se prejudicar de alguma maneira. É igualmente importante procurar evidência de ingestão de outra substância em pacientes que apresentaram superdosagem de paracetamol. Todos os pacientes (conscientes ou inconscientes) apresentando suspeita de superdosagem de paracetamol devem ser submetidos à verificação do nível de paracetamol sérico.

Quadro clínico geral

Muitos pacientes que se apresentam durante as primeiras 24 horas após a ingestão de uma dose possivelmente tóxica de paracetamol serão assintomáticos. Sinais iniciais inespecíficos que podem estar presentes nas primeiras 24 horas incluem anorexia, náuseas, vômitos ou dor abdominal vaga. Pacientes poderão apresentar nível de consciência reduzido ou coma se tiverem ingerido uma preparação

combinada de paracetamol e um opioide, ou se também tiverem ingerido álcool ou outros medicamentos que possam reduzir o nível de consciência.

Sinais clínicos de hepatotoxicidade normalmente se desenvolvem em cerca de 2 a 3 dias após a ingestão, com dor e sensibilidade no quadrante superior direito, náuseas e vômitos; os pacientes podem tornar-se clinicamente icterícos. A lesão hepática geralmente torna-se máxima em 48 a 96 horas e caracteriza-se pela elevação maciça da aspartato aminotransferase (AST) sérica e atividade da alanina aminotransferase (ALT), hiperbilirrubinemia leve e prolongamento do tempo de protrombina. Embora a maioria dos pacientes se recupere, alguns podem progredir para um quadro de insuficiência hepática fulminante com encefalopatia, coma e insuficiência renal (síndrome hepatorenal).[22] [23] [24] [25] [26] [27] Biópsias hepáticas e estudos post-mortem revelam necrose extensiva centrolobular hepática sem alterações inflamatórias.[28] [29] [30] [31]

Nos sobreviventes, a regeneração hepática normalmente é rápida e completa, com normalização dos testes da função hepática em 1 a 3 semanas.[30] [31] [32] Lesão renal é rara e, quando ocorre, a creatinina sérica tipicamente começa a aumentar logo após o pico de atividade da aminotransferase sérica. Ocasionalmente, a lesão renal ocorre sem lesão hepática.[26] [27] Apresentação inicial com coma e acidose metabólica grave sem hepatotoxicidade também é rara e geralmente é associada à superdosagem maciça (nível sérico de paracetamol >5290 micromoles/L [800 microgramas/mL]).[24] [25]

Considerações clínicas especiais

Pacientes gestantes

- Para pacientes gestantes, a dose tóxica deve ser calculada usando o peso da paciente antes da gravidez. [Toxbase]

Pacientes obesos

- Para pacientes com peso > 110 kg, a dose tóxica deve ser calculada utilizando um máximo de 110 kg.[33]

Crianças

- Crianças de 6 anos ou menos muito raramente ingerem uma dose tóxica de paracetamol. Se for possível afirmar com absoluta certeza que houve uma única ingestão aguda <75 mg/kg, não será necessário verificar o nível de paracetamol, a não ser que existam fatores que coloquem a criança em alto risco.

Exames laboratoriais

Dependendo do momento de apresentação relativo ao momento da superdosagem de paracetamol, a investigação laboratorial pode mostrar uma concentração sérica positiva de paracetamol, AST ou ALT séricas anormais, tempo de protrombina ou razão normalizada internacional (INR) anormal, disfunção renal ou acidose metabólica. Investigações laboratoriais iniciais devem incluir:[22] [23] [24] [25] [26] [27]

Níveis séricos de paracetamol

- Para superdosagem aguda de paracetamol, o tratamento específico depende do nível sérico de paracetamol e do momento do nível relativo ao momento de ingestão.

- Um nível de paracetamol plasmático cronometrado é obtido pelo menos 4 horas após a ingestão para estratificar a probabilidade de risco de lesão hepática e a necessidade de tratamento com acetilcisteína.[23] A coingestão de produtos anticolinérgicos pode retardar a absorção gástrica. Profissionais da saúde devem considerar a possibilidade de absorção retardada em pacientes que apresentam sintomas anticolinérgicos.
- O nível sérico é representado em um nomograma para determinar se o tratamento com o antídoto (acetilcisteína) é necessário. No Reino Unido, os níveis são representados em gráficos que mostram a concentração plasmática de paracetamol versus momento de ingestão e apresentam uma linha única que representa 100 mg/L no ponto de 4 horas e 15 mg/L em 15 horas. [Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency: paracetamol treatment graph]
- Nos EUA, o nomograma de Rumack-Matthew é amplamente usado. [Rumack-Matthew nomogram] A linha de tratamento nomograma conecta um ponto situado a 150 microgramas/mL (993 micromoles/L) em 4 horas após a ingestão e 4.7 microgramas/mL em 24 horas após a ingestão. É 25% mais conservador do que o nomograma de Rumack-Matthew original. O tratamento com acetilcisteína é iniciado se o nível de paracetamol cai sobre ou acima da linha de tratamento.
- Na Austrália e na Nova Zelândia, uma diretriz foi desenvolvida para determinar o início do tratamento com acetilcisteína semelhante àquela utilizada nos EUA.[34]
- No caso de ingestão supratrapêutica repetida, o nível de paracetamol pode estar baixo ou indetectável, e não é usado para determinar tratamento. No entanto, os níveis são usados para monitorar a terapia.
- É importante notar que os níveis séricos de paracetamol não podem ser usados para o tratamento de superdosagem intravenosa de paracetamol. É recomendado que se busque aconselhamento de um toxicologista clínico sobre o tratamento de superdosagem intravenosa de paracetamol.

Níveis de AST e ALT

- Os níveis são medidos inicialmente e repetidos no ciclo do tratamento do paciente. O grau de desequilíbrio nos resultados laboratoriais depende do momento de apresentação relativo ao momento da superdosagem de paracetamol.

Tempo de protrombina/razão normalizada internacional (INR), pH arterial, nível de lactato arterial e perfil metabólico com creatinina sérica

- Esses são utilizados para monitorar a gravidade da insuficiência hepática e ajudar na estratificação do paciente para obter o benefício ideal em transplante de fígado ortotópico.

Outros exames a serem considerados

- Níveis de salicilato sérico: devem ser verificados em pacientes inconscientes ou naqueles em que há suspeita de ingestão mútua de salicilatos.
- Exame de urina para detecção de drogas: pode ser usado em pacientes que se encontram inconscientes para determinar se foram ingeridas outras substâncias.

[VIDEO: Venopunção e flebotomia – Vídeo de demonstração]

[VIDEO: Punção de artéria radial - Vídeo de demonstração]

[VIDEO: Punção de artéria femoral - Vídeo de demonstração]

Fatores de risco

Fortes

história de autolesão

- Paracetamol é um dos medicamentos mais frequentemente utilizados em superdosagens intencionais no mundo.[1] Nos EUA e Reino Unido, paracetamol é o medicamento mais comum envolvido em superdosagens intencionais.[2] [6]

história de uso frequente ou repetido de medicamentos para alívio de dor

- Paracetamol está presente tanto isoladamente quanto em combinação com outros medicamentos em diversas preparações de venda livre. O uso de produtos contendo paracetamol com diversos nomes comerciais em doses variáveis pode causar superdosagem não intencional. Uma proporção clinicamente significativa de pacientes do pronto-socorro usa excessivamente analgésicos de venda livre, com dor de dente aparentando ser um fator de risco particular.[8] [9] [10]
- Estudos retrospectivos sugerem que pacientes que apresentam um padrão de uso indevido de ingestão frequente ou repetida supraterapêutica para o alívio de dor apresentam uma incidência desproporcional de hepatotoxicidade grave e alto índice de morte.[16] [17] [18]

deficiência de glutatona

- Pacientes que apresentam níveis relativamente baixos de glutatona são mais propensos a danos hepáticos após superdosagem de paracetamol.[19] No entanto, não existe um método confiável para avaliar as reservas de glutatona em pacientes.
- Certos grupos apresentam aumento do risco de deficiência de glutatona. Eles incluem pessoas com inanição aguda ou crônica: por exemplo, crianças com doença febril que podem não ter comido por alguns dias. Outros em risco incluem aqueles com desnutrição, deficiências nutricionais ou transtornos alimentares (por exemplo, anorexia ou bulimia).[19] Pacientes com doenças debilitantes crônicas (por exemplo, fibrose cística, síndrome de imunodeficiência adquirida [AIDS], alcoolismo ou hepatite C) também podem apresentar deficiência de glutatona.[19]

drogas que induzem enzimas hepáticas (indutores do citocromo P450)

- O tratamento em longo prazo com indutores do P450 2E1 (p. ex., fenobarbital, isoniazida) ou abuso duradouro de álcool pode aumentar o risco de danos ao fígado após superdosagem de paracetamol.[19]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

tentativa de lesão autoprovocada (comum)

- Pode haver uma história de tentativa prévia de lesão autoprovocada ou superdosagem.[1] [2] [5] [6] [8] [9]
- A maioria dos pacientes conscientes apresentará uma história de ingestão de paracetamol. É útil estabelecer a quantidade ingerida e o momento exato da primeira e da última dose, pois isso afetará o tratamento subsequente. Se a história apresenta elevada discrepância em relação à concentração medida, pode surgir uma suspeita clínica sobre o relato do paciente de quando e quanto paracetamol foi ingerido. A absorção retardada também deve ser considerada.

- Ingestão mútua de outros medicamentos é comum e deve ser investigada especificamente.

uso repetido de analgésicos de venda livre para alívio de dor (comum)

- A maioria dos pacientes conscientes apresentará uma história de ingestão de paracetamol. É útil estabelecer a quantidade ingerida e o momento exato da primeira e da última dose, pois isso afetará o tratamento subsequente.
- Uma razão comum para intoxicação por ingestão supratrapêutica repetida é a dor de dente.[10]
- Ingestão mútua de outros medicamentos é comum e deve ser investigada especificamente.

apresentação assintomática (comum)

- Muitos pacientes que se apresentam nas primeiras 24 horas são assintomáticos.

náuseas, vômitos ou dor abdominal (comum)

- A presença de sinais e sintomas depende do tempo de apresentação relativo ao momento da superdosagem de paracetamol.[22] [23] [24] [25] [26] [27] Sintomas iniciais vagos e inespecíficos podem estar presentes.
- Náuseas e vômitos também podem ocorrer no pico da hepatotoxicidade, 2 a 3 dias após a ingestão.

dor e sensibilidade no quadrante superior direito (incomum)

- Sinais de hepatotoxicidade normalmente se desenvolvem 2 a 3 dias após a ingestão.

icterícia (incomum)

- Sinais de hepatotoxicidade normalmente se desenvolvem 2 a 3 dias após a ingestão.

confusão, nível de consciência reduzido e/ou asterixis (flapping) (incomum)

- Indicam insuficiência hepática fulminante.
- Podem se desenvolver de 3 a 4 dias após a ingestão.[22] [23] [24] [25] [26] [27]
- Raramente, a superdosagem maciça de paracetamol pode se apresentar inicialmente com coma e acidose metabólica antes do desenvolvimento da hepatotoxicidade.[25]
- Coma também poderá estar presente se uma combinação de paracetamol e opioides for ingerida ou se houver ingestão mútua de drogas (incluindo álcool) que reduzem o nível de consciência.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
nível sérico de paracetamol <ul style="list-style-type: none"> Todos os pacientes (conscientes ou inconscientes) apresentando suspeita de superdosagem de paracetamol devem ser submetidos à verificação do nível de paracetamol sérico. Em casos de superdosagem oral aguda, a concentração sérica de paracetamol deverá ser verificada o mais cedo possível, mas no mínimo 4 horas após a ingestão. O nível de paracetamol sérico relativo ao momento da ingestão determinará a necessidade de tratamento subsequente. No caso de ingestão supratrapêutica e superdosagem repetida e escalonada, o nível de paracetamol pode estar baixo ou indetectável, e não é usado para determinar o tratamento inicial, e sim para monitoramento. Os níveis séricos de paracetamol não podem ser usados para o tratamento de superdosagem intravenosa de paracetamol. É recomendado que se busque aconselhamento de um toxicologista clínico sobre o tratamento de superdosagem intravenosa de paracetamol. Crianças de 6 anos ou menos muito raramente ingerem uma dose tóxica de paracetamol. Se for possível afirmar com absoluta certeza que houve uma única ingestão aguda <75 mg/kg, não será necessário verificar o nível de paracetamol, a não ser que existam fatores que coloquem a criança em alto risco. 	pode ou não ser positivo
aspartato transaminase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) séricas <ul style="list-style-type: none"> Investigações laboratoriais são feitas inicialmente e repetidas no ciclo do tratamento do paciente. O grau de desequilíbrio nos resultados laboratoriais depende do momento de apresentação relativo ao momento da superdosagem de paracetamol. 	pode estar elevada
pH arterial e nível de lactato <ul style="list-style-type: none"> O pH arterial, o nível de lactato arterial, a creatinina sérica e o tempo de protrombina (ou razão normalizada internacional [INR]) são utilizados para monitorar a gravidade da insuficiência hepática e ajudar na estratificação do paciente para obter o benefício ideal em transplante de fígado ortotópico. 	pode apresentar acidemia; o nível de lactato pode estar elevado
ureia e eletrólitos ou testes de função renal <ul style="list-style-type: none"> Monitorados durante a terapia. Utilizados para avaliar a função renal e a gravidade da insuficiência hepática, bem como para ajudar na estratificação do paciente para obter o benefício ideal em transplante de fígado ortotópico. Raramente, a superdosagem maciça de paracetamol pode se apresentar inicialmente com coma e acidose metabólica antes do desenvolvimento da hepatotoxicidade. 	podem mostrar comprometimento renal

Exame	Resultado
tempo de protrombina sérica e razão normalizada internacional (INR) <ul style="list-style-type: none"> Utilizados para monitorar a gravidade da hepatotoxicidade e também para ajudar na estratificação do paciente para obter o benefício ideal em transplante de fígado ortotópico. 	tempo de protrombina (TP) pode estar prolongado; INR pode estar elevada

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
nível de salicilato sérico <ul style="list-style-type: none"> Deve ser verificado em pacientes inconscientes ou naqueles em que há suspeita de ingestão mútua de salicilatos. 	pode ou não ser positivo
exame de urina para detecção de drogas <ul style="list-style-type: none"> Pode ser usado em pacientes que se encontram inconscientes para determinar se outras substâncias foram ingeridas. 	pode ou não ser positivo

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Choque hepático	<ul style="list-style-type: none"> Choque hepático ocorre no caso de hipotensão sustentada ou estado de baixo fluxo no fígado, o que é incomum em superdosagem de paracetamol. 	<ul style="list-style-type: none"> O nível sérico de paracetamol será negativo. No entanto, este não é um exame de diferenciação definitivo. No momento do desenvolvimento da insuficiência hepática, é improvável que o nível de paracetamol seja detectável.
Hepatite A aguda	<ul style="list-style-type: none"> Pode haver história de viagem para regiões endêmicas, surto de origem alimentar, contato próximo com pessoas infectadas ou homens que fazem sexo com homens. 	<ul style="list-style-type: none"> Hepatite A IgM (imunoglobulina M) positivo.
Hepatite B aguda	<ul style="list-style-type: none"> Pode haver história de viagem para regiões endêmicas, uso de drogas intravenosas, contato próximo com uma pessoa infectada ou homens que fazem sexo com homens. 	<ul style="list-style-type: none"> Antígeno core da hepatite B positivo. O teste para o antígeno de superfície da hepatite B será positivo 2 a 10 semanas após a exposição.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Outras hepatotoxinas	<ul style="list-style-type: none"> Um fator de diferenciação importante é uma história de exposição, como exposição a cogumelos (por exemplo, <i>Amanita phalloides</i>) ou a preparações fitoterápicas (por exemplo, cáscara, chaparral, confrei, kava e ma-huang). Medicamentos e outras exposições incluem agentes anestésicos (por exemplo, halotano), substâncias químicas industriais (por exemplo, tetracloreto de carbono, tricloroetileno, paraquat), inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), esteroides anabolizantes, aspirina, bloqueadores dos canais de cálcio, ibuprofeno, isoniazida, cetoconazol, metotrexato, naproxeno, fenitoína, estatinas ou ácido valproico. 	<ul style="list-style-type: none"> O nível sérico de paracetamol será negativo. No entanto, este não é um exame de diferenciação definitivo. No momento do desenvolvimento da insuficiência hepática, é improvável que o nível de paracetamol seja detectável.

Critérios de diagnóstico

Dose tóxica

Uma dose tóxica é considerada >75 mg/kg em um período de 24 horas.

Superdosagem tóxica aguda

A superdosagem tóxica aguda é definida como uma ingestão de >75 mg/kg de paracetamol em um intervalo de 1 hora.

Nível sérico de paracetamol

Para superdosagem oral aguda de paracetamol, o tratamento específico depende do nível sérico de paracetamol relativo ao momento de ingestão. Um nível de paracetamol plasmático cronometrado é obtido pelo menos 4 horas após a ingestão para estratificar a probabilidade de risco de lesão hepática e a necessidade de tratamento com acetilcisteína.^[23] Pacientes que se apresentam em até 4 horas após a ingestão devem ser submetidos à verificação dos níveis de paracetamol em 4 horas. O nível sérico é representado em um nomograma para determinar se o tratamento com o antídoto (acetilcisteína) é necessário.

No Reino Unido, os níveis são representados em gráficos que mostram a concentração plasmática de paracetamol vs. momento de ingestão e apresentam uma linha única que representa 100 mg/L no ponto de 4 horas e 15 mg/L em 15 horas. O tratamento com acetilcisteína é iniciado se o nível de paracetamol

cai sobre ou acima dessa linha. [\[Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency: paracetamol treatment graph\]](#)

Nos EUA, o nomograma de Rumack-Matthew é amplamente usado. [\[Rumack-Matthew nomogram\]](#) A linha de tratamento nomograma conecta um ponto situado a 150 microgramas/mL (993 micromoles/L) em 4 horas após a ingestão e 4.7 microgramas/mL em 24 horas após a ingestão. É 25% mais conservador do que o nomograma de Rumack-Matthew original. O tratamento com acetilcisteína é iniciado se o nível de paracetamol cai sobre ou acima da linha de tratamento.

Na Austrália e na Nova Zelândia, uma diretriz foi desenvolvida para determinar o início do tratamento com acetilcisteína semelhante àquela utilizada nos EUA.[\[34\]](#)

No caso de ingestão supratrapêutica e superdosagem repetida e escalonada, o nível de paracetamol pode estar baixo ou indetectável, e não é usado para determinar o tratamento inicial, e sim para monitoramento. Os níveis séricos de paracetamol não podem ser usados para o tratamento de superdosagem intravenosa de paracetamol. É recomendado que se busque aconselhamento de um toxicologista clínico sobre o tratamento de superdosagem intravenosa de paracetamol.

Hepatotoxicidade

A definição de hepatotoxicidade após superdosagem de paracetamol é uma concentração sérica de aspartato aminotransferase igual ou superior a 1000 UI/L.

Encefalopatia hepática: sistema de classificação de West Haven[\[35\]](#)

- Grau 1: diminuição da atenção normal; euforia ou ansiedade; tempo de atenção encurtado; juntamente com desempenho comprometido.
- Grau 2: letargia ou apatia; desorientação mínima no tempo e espaço; comportamento inadequado; alterações sutis da personalidade; desempenho comprometido em subtração.
- Grau 3: sonolência, mas com responsividade a estímulos verbais; confusão acentuada; desorientação grosseira no tempo e espaço.
- Grau 4: coma.

Abordagem passo a passo do tratamento

O objetivo principal do tratamento é prevenir ou minimizar as lesões hepáticas após a superdosagem de paracetamol. A decisão do início do tratamento com acetilcisteína dependerá do cenário clínico (por exemplo, tempo de apresentação após a superdosagem) e, em muitos casos, dos níveis séricos de paracetamol e/ou de enzimas hepáticas. Esses níveis séricos também podem ser usados para determinar o período de tratamento.[38] Se necessário, o tratamento de primeira escolha é acetilcisteína.[39] Se iniciado nas 8 primeiras horas após a ingestão, a hepatotoxicidade é extremamente improvável.

Embora as estratégias de tratamento sejam muito similares em todo o mundo, os países usam abordagens levemente diferentes, incluindo o uso de diferentes nomogramas de tratamento de paracetamol.

No Reino Unido, o Toxbase está disponível gratuitamente para hospitais, médicos generalistas e profissionais da saúde para oferecer orientações adicionais referentes ao tratamento de pacientes apresentando intoxicação (acesso restrito, inscrição necessária). [Toxbase] Na Australásia, o tratamento é guiado por um consenso declarado de toxicologistas clínicos que consultam os centros de informação de intoxicação australianos.[34]

A abordagem de tratamento descrita aqui tem como base as diretrizes mais recentes publicadas pelo National Poisons Information Service no Reino Unido.

Manejo inicial

- Todos os pacientes devem receber cuidados de suporte gerais. Tais cuidados podem incluir tratamento sintomático, como antieméticos para náusea, suporte fisiológico, como intubação e ventilação, ou infusões vasoativas para suporte da pressão arterial, atendimento psicológico para transtorno mental e educação para aqueles com superdosagens acidentais. Cuidados de suporte devem ser adaptados a cada paciente específico e são essenciais para bons desfechos.
- É necessário tentar estabelecer o momento exato e a quantidade de paracetamol ingerido. O nível sérico de paracetamol deve ser obtido o mais rápido possível, mas no mínimo 4 horas após a ingestão. Ao mesmo tempo, deve-se coletar sangue para aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase (AST/ALT), eletrólitos e ureia, creatinina sérica, pH e lactato arteriais e tempo de protrombina/razão normalizada internacional (INR).
- O tratamento específico é determinado pelo tipo de superdosagem (ingestão aguda, escalonada ou supratrapêutica repetida) e também pelo tempo decorrido desde a ingestão. Recomenda-se consulta atempada com um toxicologista clínico.
- Se uma única dose hepatotóxica aguda de paracetamol (>150 mg/kg) tiver sido ingerida na última hora, a descontaminação gástrica com carvão ativado deverá ser considerada. Evidências (de qualidade muito baixa) sugerem que o carvão ativado é a melhor escolha para reduzir a absorção de paracetamol.[39] Pacientes que receberam carvão ativado em uma mediana de 2 horas após a ingestão de uma dose alta de paracetamol (≥ 40 g) apresentaram concentrações de paracetamol significativamente mais baixas (medidas ≥ 1 hora após o carvão) que aqueles que não receberam.[40] Diretrizes da Austrália e Nova Zelândia sugerem que o carvão ativado deve ser administrado nas primeiras 2 horas após ingestão >10 g de paracetamol ou >200 mg/kg (consoante a dose mais baixa), ou nas primeiras 4 horas se o paracetamol tiver sido ingerido como formulação de liberação modificada ou >30 g como formulação de liberação imediata.[34]

Superdosagem aguda

A avaliação clínica hospitalar é recomendada para todos os pacientes que se apresentam após a ingestão aguda de paracetamol e atendam a qualquer um dos seguintes critérios: [\[Toxbase\]](#)

- Paracetamol ingerido no contexto de autolesão (independentemente da dose relatada)
- Sintomática
- 75 mg/kg ou mais de paracetamol ingerido durante um período de 1 hora ou menos
- Hora da ingestão incerta, mas a dose ingerida é igual ou superior a 75 mg/kg.

Para uma ingestão única e aguda de paracetamol, o nível sérico de paracetamol deve ser medido 4 horas após a ingestão.[\[41\]](#) [\[Toxbase\]](#) Concentrações séricas de paracetamol mensuradas menos de 4 horas após a ingestão não podem ser interpretadas. [\[Toxbase\]](#) Se um paciente se apresenta dentro de 4 horas da ingestão, o nível é coletado quando 4 horas se passaram desde a possível superdosagem.

Na prática clínica, a disponibilidade de um nível sérico de paracetamol dentro de 4 a 8 horas após a ingestão aguda de paracetamol, em vez do momento em que o paciente se apresenta, determina a necessidade de acetilcisteína; ou seja, a acetilcisteína deve ser iniciada imediatamente em um paciente com suspeita de toxicidade por paracetamol se o nível de paracetamol não estiver disponível dentro do período de 8 horas após a ingestão aguda.

Depois de obtido, o nível de paracetamol deve ser marcado em relação ao tempo desde a ingestão no nomograma relevante. [\[Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency: paracetamol treatment graph\]](#) [\[Rumack-Matthew nomogram\]](#) Se a marcação ficar na linha ou acima da linha de tratamento, o paciente deverá ser tratado com acetilcisteína. Se o nível marcado ficar abaixo da linha de tratamento, a maioria dos pacientes não precisará de acetilcisteína. A acetilcisteína pode, no entanto, ser considerada se testes bioquímicos (realizados nas 24 horas pós-ingestão) sugerirem lesão hepática aguda (p. ex., ALT acima do limite superior do normal), independentemente de a concentração de paracetamol ficar abaixo da linha de tratamento do nomograma. [\[Toxbase\]](#)

A acetilcisteína também deve ser iniciada imediata ou empiricamente se:

- O paciente estiver inconsciente (e houver suspeita razoável de toxicidade do paracetamol)
- O paciente se apresentar em um período ≥ 8 horas após a ingestão aguda de paracetamol
- Houver dúvidas sobre o exato momento da superdosagem
- O paciente tiver icterícia ou sensibilidade hepática.

A acetilcisteína invariavelmente evita a hepatotoxicidade induzida por paracetamol se administrada nas primeiras 8 horas após a superdosagem.

Superdosagem aguda única

Superdosagem aguda isolada é definida como uma ingestão >4 g (ou >75 mg/kg) em um intervalo de <1 hora, geralmente no contexto de autolesão. [\[Toxbase\]](#)

Acetilcisteína é o tratamento de primeira escolha, e é administrada via intravenosa. A via intravenosa geralmente é bem tolerada, embora haja uma incidência significativa de reações anafilactoides. Um estudo multicêntrico, randomizado e controlado demonstrou menor incidência de eventos adversos com um menor tempo de administração de acetilcisteína por via intravenosa (12 horas vs. 21 horas).[\[42\]](#) O estudo não teve poder estatístico para detectar a não inferioridade do cronograma mais curto de

administração de acetilcisteína em relação ao do protocolo de infusão padrão e não pode, portanto, ser recomendado neste momento.[\[42\]](#)

Nos EUA, e em alguns outros países, a acetilcisteína pode ocasionalmente ser administrada por via oral. A total ausência de acesso venoso em um usuário de drogas intravenosas pode requerer a administração oral de acetilcisteína. Embora a via oral seja mais simples, ela frequentemente causa náuseas e vômitos.[\[43\]](#) Além disso, o esquema oral padrão é de 72 horas de duração em comparação com a duração de 21 horas por via intravenosa, embora muitos centros nos EUA agora diminuam o tempo de duração do uso oral pelo monitoramento do nível sérico de paracetamol e dos níveis de enzimas hepáticas. Não há evidência de diferença na eficácia entre as duas vias.[\[23\]](#) [\[44\]](#) [\[45\]](#) [\[46\]](#)

Superdosagem escalonada

Uma superdosagem escalonada equivale à ingestão de múltiplas doses de paracetamol durante um intervalo de >1 hora, geralmente com intenção de autolesão. A Comissão on Human Medicines (CHM) não define mais uma superdosagem escalonada em termos de mg/kg/dia.

O tratamento com acetilcisteína deve começar imediatamente em todos os pacientes que se apresentam com uma superdosagem escalonada.[\[47\]](#) [\[Toxbase\]](#)

Todos os casos de superdosagem escalonada de paracetamol devem ser discutidos com um toxicologista clínico.

A toxicidade é improvável se <75 mg/kg de paracetamol foi ingerido dentro de 24 horas. No entanto, a Comissão on Human Medicines (CHM) afirma que a dose de paracetamol (em mg/kg/24 horas) não deve ser utilizada como guia para a terapia.[\[47\]](#)

Colete amostras de sangue pelo menos 4 horas após a última ingestão de paracetamol: nível de paracetamol, ureia e eletrólitos, creatinina, bicarbonato, testes da função hepática, hemograma completo e INR. A hepatotoxicidade é improvável após >4 horas desde a última ingestão de paracetamol e todas as seguintes condições se aplicam: [\[Toxbase\]](#)

1. O paciente está assintomático.
2. A concentração de paracetamol é <10 mg/L.
3. A INR está 1.3 ou menos.
4. A alanina aminotransferase (ALT) está dentro da faixa normal.

Se todos os critérios acima forem atendidos, a acetilcisteína poderá ser interrompida. Se a creatinina sérica também for normal, o paciente pode ter alta com recomendação de retorno se ele se tornar sintomático (apresentar vômitos, dor abdominal). [\[Toxbase\]](#)

Ingestão supratrapêutica repetida

A ingestão repetitiva de paracetamol supratrapêutico denota a ingestão excessiva de paracetamol com a intenção de tratar a dor ou a febre (ou seja, sem intenção de lesão autoprovocada). Pode ser acidental ou intencional.

A avaliação hospitalar de suspeita de ingestão supratrapêutica de paracetamol é justificada se o paciente: [\[Toxbase\]](#)

- For sintomático

- Ingeriu mais do que a dose licenciada (p. ex., 4 g em um adulto) e 75 mg/kg ou mais, em qualquer período de 24 horas
- Ingeriu mais do que a dose licenciada (p. ex., 4 g em um adulto) e menos que 75 mg/kg/24 horas, nos 2 últimos dias ou mais.

Todos os pacientes se apresentando com ingestão supratrapêutica repetida de paracetamol devem ser considerados para tratamento com acetilcisteína. Esses casos são desafiadores, e a discussão com um toxicologista clínico é muito recomendada. O tratamento dependerá do quadro clínico e da quantidade de paracetamol ingerida.

Pacientes com características clínicas de hepatotoxicidade:

- Tratar urgentemente com acetilcisteína.

Pacientes assintomáticos que ingeriram >75 mg/kg em qualquer período de 24 horas:

- Verificar nível de paracetamol, ureia e eletrólitos, creatinina, bicarbonato, testes da função hepática, hemograma completo e INR ao menos 4 horas após a última ingestão de paracetamol.
- Deve-se administrar acetilcisteína se os exames de sangue indicarem risco de hepatotoxicidade.

Pacientes assintomáticos que ingeriram mais do que a dose licenciada em 24 horas (p. ex., 4 g em um adulto) e <75 mg/kg/24 horas nos 2 últimos dias ou mais:

- O risco de hepatotoxicidade clínica é baixo, mas exames de sangue podem ser considerados se houver dúvida em relação à posologia, ou fatores de risco que podem aumentar o risco de hepatotoxicidade (p. ex., drogas que induzem enzimas hepáticas).
- Deve-se administrar acetilcisteína se os exames de sangue indicarem risco de hepatotoxicidade.

A hepatotoxicidade é improvável quando já se passaram >4 horas desde a última ingestão de paracetamol e todas as seguintes condições se aplicam:

1. O paciente está assintomático.
2. A concentração de paracetamol é <10 mg/L.
3. A INR está 1.3 ou menos.
4. ALT está dentro da faixa normal.

Se todos os critérios acima forem atendidos, o tratamento com acetilcisteína não será necessário (se iniciado, poderá ser descontinuado), e o paciente poderá ter alta com recomendação de retorno se ele se tornar sintomático (apresentar vômitos, dor abdominal).

Preparações de liberação modificada

Em um estudo prospectivo observacional, 116 pacientes (com idade >14 anos) que ingeriram ≥10 g ou 200 mg/kg (o que for menor) de paracetamol de liberação modificada apresentaram concentrações de paracetamol persistentemente elevadas.[48] Muitos pacientes exigiram tratamento prolongado; alguns desenvolveram lesão hepática apesar da criteriosa administração de acetilcisteína.[48]

Preparações de paracetamol de liberação modificada foram suspensas na Europa devido à dificuldade de tratamento da superdosagem.[49]

Monitoramento e parâmetros para o tratamento

Acetilcisteína intravenosa

AST ou ALT séricas, tempo de protrombina (ou INR), eletrólitos, ureia, creatinina, pH arterial e lactato devem ser repetidos no final da terapia intravenosa. O paciente pode receber alta com segurança, com a recomendação de retornar ao hospital caso ocorram vômitos ou dor abdominal, se todos os requisitos a seguir forem aplicáveis:

- A INR é igual ou inferior a 1.3
- A ALT é menor que 2 vezes o limite superior do normal
- A ALT não é superior ao dobro da medida de admissão.

O tratamento continuado com acetilcisteína (100 mg/kg de infusão durante 16 horas) pode ser necessário se:[50]

- A INR for superior a 1.3 (na ausência de qualquer outra causa: p. ex., varfarina), ou
- A ALT for 2 vezes (ou mais) o limite superior do normal, ou
- A ALT tiver mais que dobrado desde a medida de admissão.

Os exames de sangue devem ser repetidos nas próximas 8 a 16 horas. Lembre-se que não há benefício clínico em continuar o tratamento com acetilcisteína em decorrência de um aumento de ALT se a INR estiver normalizada.

Acetilcisteína oral

- Paracetamol sérico, AST ou ALT séricas, tempo de protrombina (ou INR), eletrólitos, ureia, creatinina, pH arterial e lactato devem ser avaliados 12 horas após o início do esquema oral. Se o nível de paracetamol for indetectável e AST/ALT séricas estiverem caindo, o tratamento com acetilcisteína poderá ser interrompido. Caso contrário, os níveis de paracetamol e AST ou ALT sérica devem continuar a ser subsequentemente avaliados a cada 24 horas e até que os critérios para a suspensão da acetilcisteína sejam satisfeitos (nível de paracetamol indetectável e ALT/AST caindo).[38]

Questões de tratamento sensíveis ao tempo

A lesão hepática pode ser prevenida em quase todos os pacientes tratados com acetilcisteína até 8 horas após a ingestão aguda, independentemente da magnitude da superdosagem de paracetamol.[44] [45] De forma ideal, a necessidade de tratamento com acetilcisteína deve ser baseada na concentração sérica de paracetamol determinada nessa janela de 8 horas.

Deve-se iniciar terapia empírica com acetilcisteína:

- Para pacientes que se apresentam com ingestão há mais 8 horas
- Quando as concentrações séricas de paracetamol não puderem ser determinadas em 8 horas
- Se o momento exato da ingestão for incerto.

O tratamento inicial é importante, pois mortes são muito improváveis em pacientes que recebem tratamento antes de decorridas 16 horas após a superdosagem aguda. Acetilcisteína também apresenta algum efeito terapêutico em pacientes que se apresentam de 10 a 24 horas após a ingestão, embora sua eficácia diminua conforme o tempo de tratamento aumenta.[45] A acetilcisteína intravenosa pode ser benéfica quando administrada tardiamente entre 36 e 80 horas em pacientes que apresentam insuficiência hepática fulminante, coagulopatia e encefalopatia.[43] [51]

Insuficiência hepática fulminante

Pacientes que apresentam ou estão evoluindo para insuficiência hepática fulminante devem ser tratados com acetilcisteína intravenosa contínua e receber encaminhamento a tempo para uma unidade hepática e avaliação de elegibilidade para transplante de fígado ortotópico.[\[52\]](#) [\[53\]](#) [\[54\]](#)

O encaminhamento para transplante de fígado é indicado quando:[\[52\]](#) [\[53\]](#)

- Concentração de lactato arterial >3.5 mmol/L após ressuscitação fluidica OU
- pH arterial <7.3 e lactato >3.0 mmol/L após ressuscitação fluidica OU
- Tempo de protrombina (TP)/INR >100 segundos/6.0 segundos E grau 3 ou mais de encefalopatia E creatinina >292 micromoles/L (3.3 mg/dL) dentro de 24 horas E pH arterial normal.

Médicos devem ter um baixo limiar para referência e não necessariamente esperar que esses parâmetros sejam atendidos antes de decidir sobre o encaminhamento.

Efeitos adversos relacionados ao tratamento

Os eventos adversos a medicamentos associados com acetilcisteína por via intravenosa incluem reação anafilactoide (por exemplo, náuseas, rubor, vômitos, erupção cutânea, urticária, prurido, angioedema, dispneia, sibilância, broncoespasmo, taquicardia e hipotensão), anafilaxia e morte.[\[55\]](#) [\[56\]](#) [\[57\]](#) [\[58\]](#)

A ocorrência de vômitos durante a administração de acetilcisteína intravenosa não afetará a eficácia do tratamento, mas pode ser tratada com um antiemético (p. ex., ondansetrona). Um ensaio randomizado controlado revelou que, embora o pré-tratamento com ondansetrona tenha sido eficaz em diminuir o vômito em pacientes que receberam acetilcisteína por via intravenosa, ele não teve efeito sobre reações anafilactoides e foi associado com um aumento nos níveis séricos de aminotransferase.[\[42\]](#)

Os eventos adversos a medicamentos associados com acetilcisteína por via oral incluem náuseas e vômitos.[\[43\]](#) Se ocorrem vômitos em 1 hora após a ingestão de acetilcisteína oral, um antiemético (por exemplo, ondansetrona) será administrado e a acetilcisteína oral administrada novamente.

Reação anafilactoide prévia à acetilcisteína não é uma contraindicação para o tratamento com acetilcisteína caso o paciente necessite de tratamento. Pacientes com reação anafilactoide prévia devem receber antagonistas H1 e H2. Pacientes com reação prévia de broncoespasmo à acetilcisteína podem receber salbutamol nebulizado. Pacientes considerados em risco de reações anafilactoides (por exemplo, aqueles com atopia, broncoespasmo, asma ou uma reação prévia) devem receber medicamentos profiláticos, como anti-histamínicos, para reduzir reações adversas.

Não há tratamento usual

Acetilcisteína é o tratamento de primeira escolha e deve estar prontamente disponível em países desenvolvidos. Quando esse tratamento não estiver disponível, metionina oral poderá ser uma opção alternativa. Na ausência de acetilcisteína e metionina, deve-se considerar a lavagem oral-gástrica e o carvão ativado deverá ser considerado.[\[59\]](#) Se nenhuma outra opção estiver disponível, a hemodiálise poderá ser instituída em pacientes que se apresentam logo após a superdosagem aguda de paracetamol, contanto que possa ser iniciada imediatamente e seus benefícios superem seus riscos.[\[60\]](#)

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)		
ingestão única e aguda		
■ <8 horas desde a ingestão	1a	acetilcisteína
	mais	cuidados de suporte
	adjunto	antieméticos
	adjunto	carvão ativado
■ 8-24 horas desde a ingestão	1a	acetilcisteína
	mais	cuidados de suporte
	adjunto	antieméticos
	adjunto	avaliação para transplante de fígado
■ >24 horas desde a ingestão	1a	acetilcisteína
	mais	cuidados de suporte
	adjunto	antieméticos
	adjunto	avaliação para transplante de fígado
ingestão escalonada de paracetamol		
	1a	acetilcisteína
	mais	cuidados de suporte
	adjunto	antieméticos
	adjunto	avaliação para transplante de fígado
ingestão supratrapêutica repetida de paracetamol: com sinais de hepatotoxicidade		
	1a	acetilcisteína
	mais	cuidados de suporte
	adjunto	antieméticos
	adjunto	avaliação para transplante de fígado
ingestão supratrapêutica repetida de paracetamol: sem sinais de hepatotoxicidade		
...		

Agudo		(resumo)	
■ ingestão de paracetamol >75 mg/kg, em qualquer período de 24 horas	1a	acetilcisteína	
	mais	cuidados de suporte	
	adjunto	antieméticos	
	adjunto	avaliação para transplante de fígado	
■ ingestão de paracetamol superior à dose licenciada em 24 horas, mas <75 mg/kg nos 2 últimos dias ou mais	1a	acetilcisteína	
	adjunto	antieméticos	

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

ingestão única e aguda

■ <8 horas desde a ingestão

1a

acetilcisteína

Opções primárias

» **acetilcisteína**: crianças e adultos: 150 mg/kg em infusão intravenosa ao longo de 1 hora, seguidos por 50 mg/kg em infusão ao longo de 4 horas, depois 100 mg/kg em infusão ao longo de 16 horas

» Acetilcisteína intravenosa é o tratamento de primeira escolha. Nos EUA, e em alguns outros países, a acetilcisteína pode ocasionalmente ser administrada por via oral.^[61] A total ausência de acesso venoso em um usuário de drogas intravenosas pode requerer a administração oral de acetilcisteína.

» A acetilcisteína deve ser iniciada imediatamente se o paciente estiver inconsciente (e houver suspeita razoável de toxicidade do paracetamol). ^[Toxbase]

» Para uma ingestão única e aguda de paracetamol, o nível sérico de paracetamol deve ser medido 4 horas após a ingestão.^[41] ^[Toxbase] Se um paciente se apresentar nas primeiras 4 horas após a ingestão, a amostra será coletada quando 4 horas se passarem desde a possível superdosagem.

» Na prática clínica, a disponibilidade de um nível sérico de paracetamol dentro de 4 a 8 horas após a ingestão aguda de paracetamol, em vez do momento em que o paciente se apresenta, determina a necessidade de acetilcisteína; ou seja, a acetilcisteína deve ser iniciada imediatamente em um paciente com suspeita de toxicidade por paracetamol se o nível de paracetamol não estiver disponível dentro do período de 8 horas após a ingestão aguda.

» Verificar no sangue valores de ureia e eletrólitos, creatinina, bicarbonato, testes da função hepática, hemograma completo e INR no mesmo momento de coleta de sangue para paracetamol sérico.

Agudo

» Depois da obtenção do nível de paracetamol em 4 horas, ele deve ser marcado em relação ao tempo desde a ingestão no nomograma relevante. [Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency: paracetamol treatment graph] [Rumack-Matthew nomogram] Se a marcação ficar na linha ou acima da linha de tratamento, o paciente deverá ser tratado com acetilcisteína. Se o nível marcado ficar abaixo da linha de tratamento, a maioria dos pacientes não precisará de acetilcisteína. A acetilcisteína pode, no entanto, ser considerada se testes bioquímicos sugerirem lesão hepática aguda (p. ex., ALT acima do limite superior do normal), independentemente da concentração de paracetamol ficar abaixo da linha de tratamento do nomograma. [Toxbase]

» Exames de sangue são repetidos após a conclusão de um ciclo típico de terapia intravenosa com acetilcisteína (21 horas). O paciente pode receber alta com segurança, com a recomendação de retornar ao hospital caso ocorram vômitos ou dor abdominal, se os endpoints do tratamento forem atendidos.

» Pacientes obesos: ao calcular a dose de acetilcisteína em mg/kg, se o peso for >110 kg, deve-se usar 110 kg.

» Gestantes: ao calcular a dose de acetilcisteína, deve-se usar o peso atual (isto é, mãe e feto, e não o peso antes do nascimento).

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Tais cuidados podem incluir suporte fisiológico, como intubação e ventilação, ou infusões vasoativas para suporte da pressão arterial, atendimento psicológico para transtorno mental e educação para aqueles com superdosagens acidentais.

» Cuidados de suporte devem ser adaptados a cada paciente específico são essenciais para bons desfechos.

adjunto

antieméticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ondansetrona**: crianças: 0.1 mg/kg por via intravenosa em dose única, máximo de 4 mg/

Agudo

dose; adultos: 4-8 mg por via intravenosa em dose única

» A ocorrência de vômitos durante a administração de acetilcisteína intravenosa não afetará a eficácia do tratamento. Ela é tratada com um antiemético (p. ex., ondansetrona).

» Um ensaio randomizado controlado revelou que, embora o pré-tratamento com ondansetrona tenha sido eficaz em diminuir o vômito em pacientes que receberam acetilcisteína por via intravenosa, ele não teve efeito sobre reações anafilactoides e foi associado com um aumento nos níveis séricos de aminotransferase.[42]

adjunto

carvão ativado

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **carvão ativado**: crianças: 1 g/kg por via oral/nasogástrica em dose única; adultos: 50 g por via oral/nasogástrica em dose única

» O carvão ativado pode ser considerado para um paciente cooperativo com ingestão aguda única de paracetamol dentro de um período de 2 horas >75 mg/kg; o carvão pode reduzir a necessidade de acetilcisteína quando administrado dentro de 2 horas após a ingestão.

» Evidências (de qualidade muito baixa) sugerem que o carvão ativado é a melhor escolha para reduzir a absorção de paracetamol.[39] Pacientes que receberam carvão ativado em uma mediana de 2 horas após a ingestão de uma dose alta de paracetamol (≥ 40 g) apresentaram concentrações de paracetamol significativamente mais baixas (medidas ≥ 1 hora após o carvão) que aqueles que não receberam.[40]

» Diretrizes da Austrália e Nova Zelândia sugerem que o carvão ativado deve ser administrado nas primeiras 2 horas após ingestão >10 g de paracetamol ou >200 mg/kg (consoante a dose mais baixa), ou nas primeiras 4 horas se o paracetamol tiver sido ingerido como formulação de liberação modificada ou >30 g como formulação de liberação imediata.[34]

■ 8-24 horas desde a ingestão

1a

acetilcisteína

Opções primárias

Agudo

» **acetilcisteína**: crianças e adultos: 150 mg/kg em infusão intravenosa ao longo de 1 hora, seguidos por 50 mg/kg em infusão ao longo de 4 horas, depois 100 mg/kg em infusão ao longo de 16 horas

» Acetilcisteína intravenosa é o tratamento de primeira escolha. Nos EUA, e em alguns outros países, a acetilcisteína pode ocasionalmente ser administrada por via oral.^[61] A total ausência de acesso venoso em um usuário de drogas intravenosas pode requerer a administração oral de acetilcisteína.

» A acetilcisteína deve ser iniciada imediatamente se o paciente estiver inconsciente (e houver suspeita razoável de toxicidade do paracetamol), ou a ingestão de paracetamol (superdosagem aguda tomada em 1 hora) presumida for >150 mg/kg. [\[Toxbase\]](#) Aguarde os resultados dos exames de sangue antes de iniciar acetilcisteína em pacientes que ingeriram <150 mg/kg de paracetamol.

» Os níveis de paracetamol devem ser mensurados o mais rápido possível. A coleta de sangue para verificação de ureia e eletrólitos, creatinina, bicarbonato, testes da função hepática, hemograma completo e INR deve ser realizada no mesmo momento.

» Depois da obtenção do nível de paracetamol, ele deve ser marcado em relação ao tempo desde a ingestão no nomograma relevante. [\[Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency: paracetamol treatment graph\]](#) [\[Rumack-Matthew nomogram\]](#) Se a marcação ficar na linha ou acima da linha de tratamento, a acetilcisteína deverá ser continuada (ou iniciada em pacientes que ingeriram <150 mg/kg de paracetamol). Se o nível marcado ficar abaixo da linha de tratamento, a maioria dos pacientes não precisará de acetilcisteína. A acetilcisteína pode, no entanto, ser considerada se testes bioquímicos sugerirem lesão hepática aguda (p. ex., ALT acima do limite superior do normal), independentemente da concentração de paracetamol ficar abaixo da linha de tratamento do nomograma. [\[Toxbase\]](#)

» Exames de sangue são repetidos após a conclusão de um ciclo típico de terapia intravenosa com acetilcisteína (21 horas). O paciente pode receber alta com segurança, com a recomendação de retornar ao hospital caso ocorram vômitos ou dor abdominal, se os endpoints do tratamento forem atendidos.

Agudo

mais

» Pacientes obesos: ao calcular a dose de acetilcisteína em mg/kg, se o peso for >110 kg, deve-se usar 110 kg.

» Gestantes: ao calcular a dose de acetilcisteína, deve-se usar o peso atual (isto é, mãe e feto, e não o peso antes do nascimento).

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Tais cuidados podem incluir suporte fisiológico, como intubação e ventilação, ou infusões vasoativas para suporte da pressão arterial, atendimento psicológico para transtorno mental e educação para aqueles com superdosagens acidentais.

» Cuidados de suporte devem ser adaptados a cada paciente específico são essenciais para bons desfechos.

adjunto

antieméticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ondansetrona**: crianças: 0.1 mg/kg por via intravenosa em dose única, máximo de 4 mg/dose; adultos: 4-8 mg por via intravenosa em dose única

» A ocorrência de vômitos durante a administração de acetilcisteína intravenosa não afetará a eficácia do tratamento. Ela é tratada com um antiemético (p. ex., ondansetrona).

» Um ensaio randomizado controlado revelou que, embora o pré-tratamento com ondansetrona tenha sido eficaz em diminuir o vômito em pacientes que receberam acetilcisteína por via intravenosa, ele não teve efeito sobre reações anafilactoides e foi associado com um aumento nos níveis séricos de aminotransferase.^[42]

adjunto

avaliação para transplante de fígado

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O encaminhamento para transplante de fígado é indicado se: a concentração de lactato arterial for >3.5 mmol/L após ressuscitação fluidica; OU pH arterial <7.3, e lactato >3.0 mmol/L após ressuscitação fluidica; OU PT/INR >100 segundos/6.0 segundos E grau 3 ou mais de encefalopatia E creatinina >292 micromoles/

Agudo

■ >24 horas desde a ingestão

1a

L (3.3 mg/dL) dentro de 24 horas E pH arterial normal.[52] [53]

» Pacientes com hepatotoxicidade significativa devem ser encaminhados para um centro de transplante de fígado o quanto antes, idealmente antes da ocorrência de acidose metabólica, coagulopatia e encefalopatia.

acetilcisteína

Opções primárias

» **acetilcisteína**: crianças e adultos: 150 mg/kg em infusão intravenosa ao longo de 1 hora, seguidos por 50 mg/kg em infusão ao longo de 4 horas, depois 100 mg/kg em infusão ao longo de 16 horas

» Acetilcisteína intravenosa é o tratamento de primeira escolha. Nos EUA, e em alguns outros países, a acetilcisteína pode ocasionalmente ser administrada por via oral.[61] A total ausência de acesso venoso em um usuário de drogas intravenosas pode requerer a administração oral de acetilcisteína.

» A acetilcisteína deve ser iniciada imediatamente se o paciente estiver inconsciente (e houver suspeita razoável de toxicidade do paracetamol), apresentar icterícia ou sensibilidade hepática. [Toxbase]

» Os níveis de paracetamol devem ser mensurados o mais rápido possível. A coleta de sangue para verificação de ureia e eletrólitos, creatinina, bicarbonato, testes da função hepática, hemograma completo e INR deve ser realizada no mesmo momento.

» Deve-se administrar acetilcisteína se a ALT estiver acima do limite superior do normal, ou INR >1.3 (na ausência de qualquer outra causa: p. ex., varfarina), ou a concentração de paracetamol for detectável.

» Exames de sangue são repetidos após a conclusão de um ciclo típico de terapia intravenosa com acetilcisteína (21 horas). O paciente pode receber alta com segurança, com a recomendação de retornar ao hospital caso ocorram vômitos ou dor abdominal, se os endpoints do tratamento forem atendidos.

» Pacientes obesos: ao calcular a dose de acetilcisteína em mg/kg, se o peso for >110 kg, deve-se usar 110 kg.

Agudo

mais

» Gestantes: ao calcular a dose de acetilcisteína, deve-se usar o peso atual (isto é, mãe e feto, e não o peso antes do nascimento).

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Tais cuidados podem incluir suporte fisiológico, como intubação e ventilação, ou infusões vasoativas para suporte da pressão arterial, atendimento psicológico para transtorno mental e educação para aqueles com superdosagens acidentais.

» Cuidados de suporte devem ser adaptados a cada paciente específico são essenciais para bons desfechos.

adjunto

antieméticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ondansetrona**: crianças: 0.1 mg/kg por via intravenosa em dose única, máximo de 4 mg/dose; adultos: 4-8 mg por via intravenosa em dose única

» A ocorrência de vômitos durante a administração de acetilcisteína intravenosa não afetará a eficácia do tratamento. Ela é tratada com um antiemético (p. ex., ondansetrona).

» Um ensaio randomizado controlado revelou que, embora o pré-tratamento com ondansetrona tenha sido eficaz em diminuir o vômito em pacientes que receberam acetilcisteína por via intravenosa, ele não teve efeito sobre reações anafilactoides e foi associado com um aumento nos níveis séricos de aminotransferase.[42]

adjunto

avaliação para transplante de fígado

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O encaminhamento para transplante de fígado é indicado se: a concentração de lactato arterial for >3.5 mmol/L após ressuscitação fluídica; OU pH arterial <7.3, e lactato >3.0 mmol/L após ressuscitação fluídica; OU PT/INR >100 segundos/6.0 segundos E grau 3 ou mais de encefalopatia E creatinina >292 micromoles/L (3.3 mg/dL) dentro de 24 horas E pH arterial normal.[52] [53]

Agudo

» Pacientes com hepatotoxicidade significativa devem ser encaminhados para um centro de transplante de fígado o quanto antes, idealmente antes da ocorrência de acidose metabólica, coagulopatia e encefalopatia.

ingestão escalonada de paracetamol

1a acetilcisteína

Opções primárias

» **acetilcisteína**: crianças e adultos: 150 mg/kg em infusão intravenosa ao longo de 1 hora, seguidos por 50 mg/kg em infusão ao longo de 4 horas, depois 100 mg/kg em infusão ao longo de 16 horas

» O tratamento com acetilcisteína deve começar imediatamente em todos os pacientes que se apresentam com uma superdosagem escalonada.^[47] Todos os casos de superdosagem escalonada de paracetamol devem ser discutidos com um toxicologista clínico.

» A toxicidade é improvável se <75 mg/kg de paracetamol foi ingerido dentro de um período de 24 horas. No entanto, a Comissão on Human Medicines (CHM) afirma que a dose de paracetamol (em mg/kg/24 horas) não deve ser utilizada como guia para a terapia.^[47]

» Colete amostras de sangue pelo menos 4 horas após a última ingestão de paracetamol: nível de paracetamol, ureia e eletrólitos, creatinina, bicarbonato, testes da função hepática, hemograma completo e INR. A hepatotoxicidade é improvável quando já se passaram >4 horas desde a última ingestão de paracetamol e todas as seguintes condições se aplicam: paciente é assintomático; concentração sérica de paracetamol é <10 mg/L; INR é de 1.3 ou menos; ALT está dentro da faixa normal. ^[Toxbase]

» Se todos os critérios acima forem atendidos, a acetilcisteína poderá ser interrompida. Se a creatinina sérica também for normal, o paciente pode ter alta com recomendação de retorno se ele se tornar sintomático (apresentar vômitos, dor abdominal). ^[Toxbase]

mais cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Tais cuidados podem incluir suporte fisiológico, como intubação e ventilação,

Agudo

ou infusões vasoativas para suporte da pressão arterial, atendimento psicológico para transtorno mental e educação para aqueles com superdosagens acidentais.

» Cuidados de suporte devem ser adaptados a cada paciente específico são essenciais para bons desfechos.

adjunto **antieméticos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ondansetrona**: crianças: 0.1 mg/kg por via intravenosa em dose única, máximo de 4 mg/dose; adultos: 4-8 mg por via intravenosa em dose única

» A ocorrência de vômitos durante a administração de acetilcisteína intravenosa não afetará a eficácia do tratamento. Ela é tratada com um antiemético (p. ex., ondansetrona).

» Um ensaio randomizado controlado revelou que, embora o pré-tratamento com ondansetrona tenha sido eficaz em diminuir o vômito em pacientes que receberam acetilcisteína por via intravenosa, ele não teve efeito sobre reações anafilactoides e foi associado com um aumento nos níveis séricos de aminotransferase.[42]

adjunto **avaliação para transplante de fígado**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O encaminhamento para transplante de fígado é indicado se: a concentração de lactato arterial for >3.5 mmol/L após ressuscitação fluídica; OU pH arterial <7.3, e lactato >3.0 mmol/L após ressuscitação fluídica; OU PT/INR >100 segundos/6.0 segundos E grau 3 ou mais de encefalopatia E creatinina >292 micromoles/L (3.3 mg/dL) dentro de 24 horas E pH arterial normal.[52] [53]

» Pacientes com hepatotoxicidade significativa devem ser encaminhados para um centro de transplante de fígado o quanto antes, idealmente antes da ocorrência de acidose metabólica, coagulopatia e encefalopatia.

ingestão supratrapêutica repetida de paracetamol: com sinais de hepatotoxicidade

1a acetilcisteína

Agudo

Opções primárias

» **acetilcisteína**: crianças e adultos: 150 mg/kg em infusão intravenosa ao longo de 1 hora, seguidos por 50 mg/kg em infusão ao longo de 4 horas, depois 100 mg/kg em infusão ao longo de 16 horas

» Esses casos são desafiadores, e a discussão com um toxicologista clínico é muito recomendada.

» Pacientes com características clínicas de hepatotoxicidade, tais como icterícia ou sensibilidade hepática, devem ser tratados com urgência com acetilcisteína.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Tais cuidados podem incluir suporte fisiológico, como intubação e ventilação, ou infusões vasoativas para suporte da pressão arterial, atendimento psicológico para transtorno mental e educação para aqueles com superdosagens acidentais.

» Cuidados de suporte devem ser adaptados a cada paciente específico são essenciais para bons desfechos.

adjunto

antieméticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ondansetrona**: crianças: 0.1 mg/kg por via intravenosa em dose única, máximo de 4 mg/dose; adultos: 4-8 mg por via intravenosa em dose única

» A ocorrência de vômitos durante a administração de acetilcisteína intravenosa não afetará a eficácia do tratamento. Ela é tratada com um antiemético (p. ex., ondansetrona).

» Um ensaio randomizado controlado revelou que, embora o pré-tratamento com ondansetrona tenha sido eficaz em diminuir o vômito em pacientes que receberam acetilcisteína por via intravenosa, ele não teve efeito sobre reações anafilactoides e foi associado com um aumento nos níveis séricos de aminotransferase.^[42]

adjunto

avaliação para transplante de fígado

Agudo

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O encaminhamento para transplante de fígado é indicado se: a concentração de lactato arterial for >3.5 mmol/L após ressuscitação fluídica; OU pH arterial <7.3 , e lactato >3.0 mmol/L após ressuscitação fluídica; OU PT/INR >100 segundos/6.0 segundos E grau 3 ou mais de encefalopatia E creatinina >292 micromoles/L (3.3 mg/dL) dentro de 24 horas E pH arterial normal.[52] [53]

» Pacientes com hepatotoxicidade significativa devem ser encaminhados para um centro de transplante de fígado o quanto antes, idealmente antes da ocorrência de acidose metabólica, coagulopatia e encefalopatia.

ingestão supratrapêutica repetida de paracetamol: sem sinais de hepatotoxicidade

- ingestão de paracetamol >75 mg/kg, em qualquer período de 24 horas

1a

acetilcisteína

Opções primárias

» **acetilcisteína**: crianças e adultos: 150 mg/kg em infusão intravenosa ao longo de 1 hora, seguidos por 50 mg/kg em infusão ao longo de 4 horas, depois 100 mg/kg em infusão ao longo de 16 horas

» Acetilcisteína intravenosa é o tratamento de primeira escolha. Nos EUA, e em alguns outros países, a acetilcisteína pode ocasionalmente ser administrada por via oral.[61] A total ausência de acesso venoso em um usuário de drogas intravenosas pode requerer a administração oral de acetilcisteína.

» Verificar nível de paracetamol, ureia e eletrólitos, creatinina, bicarbonato, testes da função hepática, hemograma completo e INR ao menos 4 horas após a última ingestão de paracetamol.

» Deve-se administrar acetilcisteína se os exames de sangue indicarem risco de hepatotoxicidade.

» A hepatotoxicidade é improvável quando já se passaram >4 horas desde a última ingestão de paracetamol e todas as seguintes condições se aplicam: paciente é assintomático; concentração sérica de paracetamol é <10 mg/L; INR é de 1.3 ou menos; ALT está dentro da faixa normal.

Agudo

» Se todos os critérios acima forem atendidos, o tratamento com acetilcisteína não será necessário (se iniciado, poderá ser descontinuado), e o paciente poderá ter alta com recomendação de retorno se ele se tornar sintomático (apresentar vômitos, dor abdominal).

mais cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Tais cuidados podem incluir suporte fisiológico, como intubação e ventilação, ou infusões vasoativas para suporte da pressão arterial, atendimento psicológico para transtorno mental e educação para aqueles com superdosagens acidentais.

» Cuidados de suporte devem ser adaptados a cada paciente específico são essenciais para bons desfechos.

adjunto antieméticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ondansetrona**: crianças: 0.1 mg/kg por via intravenosa em dose única, máximo de 4 mg/dose; adultos: 4-8 mg por via intravenosa em dose única

» A ocorrência de vômitos durante a administração de acetilcisteína intravenosa não afetará a eficácia do tratamento. Ela é tratada com um antiemético (p. ex., ondansetrona).

» Um ensaio randomizado controlado revelou que, embora o pré-tratamento com ondansetrona tenha sido eficaz em diminuir o vômito em pacientes que receberam acetilcisteína por via intravenosa, ele não teve efeito sobre reações anafilactoides e foi associado com um aumento nos níveis séricos de aminotransferase.[42]

adjunto avaliação para transplante de fígado

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O encaminhamento para transplante de fígado é indicado se: a concentração de lactato arterial for >3.5 mmol/L após ressuscitação fluídica; OU pH arterial <7.3, e lactato >3.0 mmol/L após ressuscitação fluídica; OU PT/INR >100 segundos/6.0 segundos E grau 3 ou mais de encefalopatia E creatinina >292 micromoles/

Agudo

- ingestão de paracetamol superior à dose licenciada em 24 horas, mas <75 mg/kg nos 2 últimos dias ou mais

1a

L (3.3 mg/dL) dentro de 24 horas E pH arterial normal.[52] [53]

» Pacientes com hepatotoxicidade significativa devem ser encaminhados para um centro de transplante de fígado o quanto antes, idealmente antes da ocorrência de acidose metabólica, coagulopatia e encefalopatia.

acetilcisteína

Opções primárias

» **acetilcisteína**: crianças e adultos: 150 mg/kg em infusão intravenosa ao longo de 1 hora, seguidos por 50 mg/kg em infusão ao longo de 4 horas, depois 100 mg/kg em infusão ao longo de 16 horas

» O risco de hepatotoxicidade clínica é pequeno nesta população de pacientes específicos (mais que a dose licenciada em 24 horas, mas <75 mg/kg nos 2 últimos dias ou mais), mas os exames de sangue (nível de paracetamol, ureia e eletrólitos, creatinina, bicarbonato, testes da função hepática, hemograma completo e INR) pode ser considerado se houver dúvida em relação à posologia de paracetamol ou fatores de risco que podem aumentar o risco de hepatotoxicidade (p. ex., drogas que induzem enzimas hepáticas).

» Deve-se administrar acetilcisteína se os exames de sangue indicarem risco de hepatotoxicidade.

» A hepatotoxicidade é improvável quando já se passaram >4 horas desde a última ingestão de paracetamol e todas as seguintes condições se aplicam: paciente é assintomático; concentração sérica de paracetamol é <10 mg/L; INR é de 1.3 ou menos; ALT está dentro da faixa normal.

» Se todos os critérios acima forem atendidos, o tratamento com acetilcisteína não será necessário (se iniciado, poderá ser descontinuado), e o paciente poderá ter alta com recomendação de retorno se ele se tornar sintomático (apresentar vômitos, dor abdominal).

adjunto

antieméticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ondansetrona**: crianças: 0.1 mg/kg por via intravenosa em dose única, máximo de 4 mg/

Agudo

dose; adultos: 4-8 mg por via intravenosa em dose única

» A ocorrência de vômitos durante a administração de acetilcisteína intravenosa não afetará a eficácia do tratamento. Ela é tratada com um antiemético (p. ex., ondansetrona).

» Um ensaio randomizado controlado revelou que, embora o pré-tratamento com ondansetrona tenha sido eficaz em diminuir o vômito em pacientes que receberam acetilcisteína por via intravenosa, ele não teve efeito sobre reações anafilactoides e foi associado com um aumento nos níveis séricos de aminotransferase.[42]

Novidades

Protocolo de infusão abreviada de acetilcisteína para ingestão supratrapêutica

Uma revisão retrospectiva em painel sugere que um regime de infusão de acetilcisteína de 8 horas pode ser seguro para pacientes que se apresentam com ingestão supratrapêutica de paracetamol e é de baixo risco de hepatotoxicidade (concentração de paracetamol <10 mg/L, alanina aminotransferase normal ou estática após 8 horas de infusão).^[62] São necessárias pesquisas adicionais.

Estratificação de risco utilizando biomarcadores mecânicos

Em dois estudos prospectivos de coorte, um modelo combinado de microRNA-122 (miR-122), queratina-18 (K18) e proteína de alta mobilidade do grupo 1 (HMGB1) previram lesão hepática aguda melhor que a alanina aminotransferase isolada em pacientes que necessitaram de tratamento com acetilcisteína para overdose de paracetamol (precocemente apresentando overdose aguda ou tardiamente com overdose aguda e escalonada).^[63]

Recomendações

Monitoramento

Não há evidência que dê suporte ao monitoramento repetido dos níveis de paracetamol durante a terapia. Uma vez concluída a terapia com acetilcisteína intravenosa, aspartato aminotransferase ou alanina aminotransferase sérica, protrombina/razão normalizada internacional, eletrólitos, ureia, creatinina, pH arterial e lactato devem ser verificados. Esses parâmetros também são monitorados a cada 24 horas durante terapia com acetilcisteína oral.

Instruções ao paciente

- É importante enfatizar a importância de evitar superdosagem inadvertida causada por combinação de medicamentos que contêm paracetamol.
- Uma vez estabilizados clinicamente, pacientes com história de lesões autoprovocadas intencionalmente são encaminhados para avaliação psiquiátrica
- Para intoxicação acidental com paracetamol, o paciente (e/ou o guardião de um paciente menor quando aplicável) deve ser sujeito a educação sobre o uso seguro da medicação.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
náuseas e vômitos associados à acetilcisteína oral	curto prazo	alta
<p>Náuseas e vômitos devem ser tratados com antieméticos parenterais (por exemplo, ondansetrona), e com misturas de acetilcisteína em bebidas saborizadas (por exemplo, suco de laranja).</p> <p>Pacientes que não toleraram acetilcisteína oral podem ser tratados com acetilcisteína intravenosa.[46]</p>		
coagulopatia associada à acetilcisteína intravenosa	curto prazo	alta
<p>A administração de acetilcisteína intravenosa resulta em redução aparente de fatores de coagulação dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X).[56] [66] [67] Os fatores de coagulação II, VII, IX e X diminuem em 4 horas desde o início da terapia intravenosa com acetilcisteína; distúrbio máximo dos fatores II, IX e X ocorre em 1 hora e do fator VII em 4 horas. O efeito da acetilcisteína intravenosa nos fatores de coagulação dura por todo o período da infusão, e é relativamente comum a razão normalizada internacional (INR) estar de 1.2 a 1.3 ao final da terapia.[56]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
reação anafilactoide relacionada à acetilcisteína intravenosa	curto prazo	média
<p>Rubor, vômitos, erupção cutânea, prurido, angioedema, broncoespasmo, taquicardia ou hipotensão podem ocorrer. Isso é mediado por um mecanismo não imunológico e não é uma anafilaxia verdadeira.[65]</p> <p>Foi relatada uma reação anafilactoide em 522 (8.2%) de 6455 ciclos de tratamento com acetilcisteína em uma análise retrospectiva de fichas clínicas de pacientes iniciados em um protocolo de 21 horas de acetilcisteína intravenosa para intoxicação por paracetamol.[58] A maioria das reações era cutânea (n = 398; 75.4%).</p> <p>Urticária deve ser tratada com difenidramina.[55] A acetilcisteína intravenosa deve ser interrompida na presença de angioedema e sintomas respiratórios (p. ex., broncoespasmo); o tratamento é feito com difenidramina, corticosteroides e broncodilatadores para broncoespasmo. Adrenalina (epinefrina) talvez seja necessária para hipotensão.</p> <p>Na ausência de recorrência sintomática, infusão de acetilcisteína pode ser reiniciada em pacientes com angioedema e sintomas respiratórios em uma taxa mais lenta 1 hora após a administração de difenidramina e terapia sintomática.[55]</p>		
insuficiência hepática aguda	curto prazo	baixa
<p>Inclui encefalopatia hepática, sepse e hemorragia digestiva. O encaminhamento feito a tempo para uma unidade de fígado e a avaliação do paciente para candidatura a um transplante de fígado ortotópico são necessários.[52] [53]</p>		

Prognóstico

Nos sobreviventes, a regeneração hepática normalmente é rápida e completa, com normalização dos testes da função hepática em 1 a 3 semanas.[30] [31] [32] Lesão renal é rara e, quando ocorre, a creatinina sérica tipicamente começa a aumentar logo após o pico de atividade da aminotransferase sérica. Ocasionalmente, a lesão renal ocorre sem lesão hepática.[26] [27]

Em pacientes não selecionados encaminhados para o hospital sem terapia específica, <10% desenvolveram hepatotoxicidade, 1% desenvolveu insuficiência renal aguda, e 1% a 2% morreram em insuficiência hepática.[22] Diversos estudos identificaram aumento do risco de hepatotoxicidade grave e maior índice de mortalidade em pacientes com superdosagem escalonada ou com apresentação tardia.[16] [17] [18] [64]

Diretrizes de diagnóstico

Oceania

Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand - explanation and elaboration

Publicado por: Medical Journal of Australia

Última publicação em:
2015

Diretrizes de tratamento

Europa

Toxbase: paracetamol overdose

Publicado por: National Poisons Information Service

Última publicação em:
2018

Self-harm in over 8s: short-term management and prevention of recurrence

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2004

Oceania

Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand - explanation and elaboration

Publicado por: Medical Journal of Australia

Última publicação em:
2015

Recursos online

1. [Toxbase](#) (*external link*)
2. [FDA: acetaminophen drug safety communication](#) (*external link*)
3. [Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency: paracetamol treatment graph](#) (*external link*)
4. [Rumack-Matthew nomogram](#) (*external link*)

Artigos principais

- Manyike PT, Kharasch ED, Kalhorn TF, et al. Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Mar;67(3):275-82.
- Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics.* 1975 Jun;55(6):871-6.
- Flanagan RJ, Mant TG. Coma and metabolic acidosis early in severe acute paracetamol poisoning. *Hum Toxicol.* 1986 May;5(3):179-82.
- Chiew AL, Gluud C, Brok J, et al. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 23;(2):CD003328. [Texto completo](#)
- Harrison PM, Keays R, Bray GP, et al. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet.* 1990 Jun 30;335(8705):1572-3.
- Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, et al. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J.* 1979 Nov 3;2(6198):1097-100. [Texto completo](#)
- Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med.* 1988 Dec 15;319(24):1557-62.
- Keays P, Harrison PM, Wendon JA, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ.* 1991 Oct 26;303(6809):1026-9. [Texto completo](#)
- O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1989 Aug;97(2):439-45.
- Schmidt LE, Knudsen TT, Dalhoff K, et al. Effect of acetylcysteine on prothrombin index in paracetamol poisoning without hepatocellular injury. *Lancet.* 2002 Oct 12;360(9340):1151-2.

Referências

- Gunnell D, Murray V, Hawton K. Use of paracetamol (acetaminophen) for suicide and nonfatal poisoning: worldwide patterns of use and misuse. *Suicide Life Threat Behav.* 2000 Winter;30(4):313-26.
- Hawkins LC, Edwards JN, Dargan PI. Impact of restricting paracetamol pack sizes on paracetamol poisoning in the United Kingdom: a review of the literature. *Drug Saf.* 2007;30(6):465-79.
- Morgan OW, Griffiths C, Majeed A. Interrupted time-series analysis of regulations to reduce paracetamol (acetaminophen) poisoning. *PLoS Med.* 2007 Apr;4(4):e105. [Texto completo](#)
- Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN, et al. Paracetamol-related deaths in Scotland, 1994-2000. *Br J Clin Pharmacol.* 2002 Oct;54(4):430-2. [Texto completo](#)

5. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA*. 2002 Jan 16;287(3):337-44. [Texto completo](#)
6. Hawton K, Harriss L. Deliberate self-harm in young people: characteristics and subsequent mortality in a 20-year cohort of patients presenting to hospital. *J Clin Psychiatry*. 2007 Oct;68(10):1574-83.
7. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, et al. 2016 annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th annual report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017 Dec;55(10):1072-1252. [Texto completo](#)
8. Daly FF, O'Malley GF, Heard K, et al. Prospective evaluation of repeated supratherapeutic acetaminophen (paracetamol) ingestion. *Ann Emerg Med*. 2004 Oct;44(4):393-8.
9. Heard K, Sloss D, Weber S, et al. Overuse of over-the-counter analgesics by emergency department patients. *Ann Emerg Med*. 2006 Sep;48(3):315-8.
10. Vogel J, Heard KJ, Carlson C, et al. Dental pain as a risk factor for accidental acetaminophen overdose: a case-control study. *Am J Emerg Med*. 2011 Nov;29(9):1125-9.
11. Berling I, Anscombe M, Isbister GK. Intravenous paracetamol toxicity in a malnourished child. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012 Jan;50(1):74-6.
12. Beringer RM, Thompson JP, Parry S, et al. Intravenous paracetamol overdose: two case reports and a change to national treatment guidelines. *Arch Dis Child*. 2011 Mar;96(3):307-8.
13. Manyike PT, Kharasch ED, Kalhorn TF, et al. Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther*. 2000 Mar;67(3):275-82.
14. Prescott LF. Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. *Br J Clin Pharmacol*. 1980 Oct;10 Suppl 2:291-8S. [Texto completo](#)
15. Tsutsumi M, Lasker JM, Shimizu M, et al. The intralobular distribution of ethanol-inducible P450IIE1 in rat and human liver. *Hepatology*. 1989 Oct;10(4):437-46.
16. Bond GR, Hite LK. Population-based incidence and outcome of acetaminophen poisoning by type of ingestion. *Acad Emerg Med*. 1999 Nov;6(11):1115-20.
17. Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology*. 1995 Dec;109(6):1907-16.
18. Schiødt FV, Rochling FA, Casey DL, et al. Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. *N Engl J Med*. 1997 Oct 16;337(16):1112-7. [Texto completo](#)
19. Kalsi SS, Dargan PI, Waring WS, et al. A review of the evidence concerning hepatic glutathione depletion and susceptibility to hepatotoxicity after paracetamol overdose. *Open Access Emerg Med*. 2011 Dec 23;3:87-96. [Texto completo](#)
20. Buckley NA, Gunnell D. Does restricting pack size of paracetamol (acetaminophen) reduce suicides? *PLoS Med*. 2007 Apr;4(4):e152. [Texto completo](#)

21. Hawton K, Bergen H, Simkin S, et al. Effect of withdrawal of co-proxamol on prescribing and deaths from drug poisoning in England and Wales: time series analysis. *BMJ*. 2009 Jun 18;338:b2270. [Texto completo](#)
22. Prescott LF, Critchley JA. The treatment of acetaminophen poisoning. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1983;23:87-101.
23. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975 Jun;55(6):871-6.
24. Flanagan RJ, Mant TG. Coma and metabolic acidosis early in severe acute paracetamol poisoning. *Hum Toxicol*. 1986 May;5(3):179-82.
25. Roth B, Woo O, Blanc P. Early metabolic acidosis and coma after acetaminophen ingestion. *Ann Emerg Med*. 1999 Apr;33(4):452-6.
26. Hamlyn AN, Douglas AP, James O. The spectrum of paracetamol (acetaminophen) overdose: clinical and epidemiological studies. *Postgrad Med J*. 1978 Jun;54(632):400-4. [Texto completo](#)
27. Prescott LF, Proudfoot AT, Cregeen RJ. Paracetamol-induced acute renal failure in the absence of fulminant liver damage. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 Feb 6;284(6313):421-2. [Texto completo](#)
28. Davidson DG, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J*. 1966 Aug 27;2(5512):497-9. [Texto completo](#)
29. Clark R, Borirakchanyavat V, Davidson AR, et al. Hepatic damage and death from overdose of paracetamol. *Lancet*. 1973 Jan 13;1(7794):66-70.
30. Lesna M, Watson AJ, Douglas AP, et al. Evaluation of paracetamol-induced damage in liver biopsies: acute changes and follow-up findings. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1976 Jul 21;370(4):333-44.
31. Portmann B, Talbot IC, Day DW, et al. Histopathological changes in the liver following a paracetamol overdose: correlation with clinical and biochemical parameters. *J Pathol*. 1975 Nov;117(3):169-81.
32. Baeg NJ, Bodenheimer HC Jr, Burchard K. Long-term sequelae of acetaminophen-associated fulminant hepatic failure: relevance of early histology. *Am J Gastroenterol*. 1988 May;83(5):569-71.
33. BNF Joint Formulary Committee. British National Formulary. 75th ed. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press; 2018.
34. Chiew AL, Fountain JS, Graudins A, et al. Summary statement: new guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Aust*. 2015 Sep 7;203(5):215-8. [Texto completo](#)
35. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy - definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002 Mar;35(3):716-21.
36. Lucanie R, Chiang WK, Reilly R. Utility of acetaminophen screening in unsuspected suicidal ingestions. *Vet Hum Toxicol*. 2002 Jun;44(3):171-3.

37. Sporer KA, Khayam-Bashi H. Acetaminophen and salicylate serum levels in patients with suicidal ingestion or altered mental status. *Am J Emerg Med*. 1996 Sep;14(5):443-6.
38. Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med*. 2008 Jul 17;359(3):285-92. [Texto completo](#)
39. Chiew AL, Gluud C, Brok J, et al. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 23;(2):CD003328. [Texto completo](#)
40. Chiew AL, Isbister GK, Kirby KA, et al. Massive paracetamol overdose: an observational study of the effect of activated charcoal and increased acetylcysteine dose (ATOM-2). *Clin Toxicol (Phila)*. 2017 Dec;55(10):1055-65.
41. Dart RC, Erdman AR, Olson KR, et al; American Association of Poison Control Centers. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44(1):1-18.
42. Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HK, et al. Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 Feb 22;383(9918):697-704.
43. Harrison PM, Keays R, Bray GP, et al. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet*. 1990 Jun 30;335(8705):1572-3.
44. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, et al. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J*. 1979 Nov 3;2(6198):1097-100. [Texto completo](#)
45. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med*. 1988 Dec 15;319(24):1557-62.
46. Yip L, Dart RC, Hurlbut KM. Intravenous administration of oral N-acetylcysteine. *Crit Care Med*. 1998 Jan;26(1):40-3.
47. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Treating paracetamol overdose with intravenous acetylcysteine: new guidance. Dec 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
48. Chiew AL, Isbister GK, Page CB, et al. Modified release paracetamol overdose: a prospective observational study (ATOM-3). *Clin Toxicol (Phila)*. 2018 Sep;56(9):810-9.
49. European Medicines Agency. Modified-release paracetamol-containing products to be suspended from EU market: recommendation endorsed due to the difficulty in managing overdose. Dec 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
50. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Intravenous N-acetylcysteine (NAC) for paracetamol overdose: reminder of authorised dose regimen; possible need for continued treatment with NAC. 19 January 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)

51. Keays P, Harrison PM, Wendon JA, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ*. 1991 Oct 26;303(6809):1026-9. [Texto completo](#)
52. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, et al. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet*. 2002 Feb 16;359(9306):558-63.
53. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989 Aug;97(2):439-45.
54. Craig DG, Ford AC, Hayes PC, et al. Systematic review: prognostic tests of paracetamol-induced acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 May;31(10):1064-76.
55. Bailey B, McGuigan MA. Management of anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med*. 1998 Jun;31(6):710-5.
56. Pakravan N, Waring WS, Sharma S, et al. Risk factors and mechanisms of anaphylactoid reactions to acetylcysteine in acetaminophen overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008 Sep;46(8):697-702.
57. Appelboam AV, Dargan PI, Knighton J. Fatal anaphylactoid reaction to N-acetylcysteine: caution in patients with asthma. *Emerg Med J*. 2002 Nov;19(6):594-5. [Texto completo](#)
58. Yarema M, Chopra P, Sivilotti ML, et al. Anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine during treatment for acetaminophen poisoning. *J Med Toxicol*. 2018 Jun;14(2):120-7. [Erratum in: *J Med Toxicol*. 2018 Jun;14(2):173.]
59. Benson BE, Hoppu K, Troutman WG, et al; American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013 Mar;51(3):140-6.
60. Farid NR, Glynn JP, Kerr DN. Haemodialysis in paracetamol self-poisoning. *Lancet*. 1972 Aug 26;2(7774):396-8.
61. Cattermole GN. Should N-acetylcysteine be administered orally or intravenously for the treatment of paracetamol overdose? *Hong Kong J Emerg Med*. 2009 Apr;16(2):106-16. [Texto completo](#)
62. Wong A, Gunja N, McNulty R, et al. Analysis of an 8-hour acetylcysteine infusion protocol for repeated supratherapeutic ingestion (RSTI) of paracetamol. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018 Mar;56(3):199-203.
63. Dear JW, Clarke JI, Francis B, et al. Risk stratification after paracetamol overdose using mechanistic biomarkers: results from two prospective cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Feb;3(2):104-13. [Texto completo](#)
64. Craig DG, Bates CM, Davidson JS, et al. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Feb;73(2):285-94. [Texto completo](#)
65. Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009 Feb;47(2):81-8.

66. Schmidt LE, Knudsen TT, Dalhoff K, et al. Effect of acetylcysteine on prothrombin index in paracetamol poisoning without hepatocellular injury. *Lancet*. 2002 Oct 12;360(9340):1151-2.
67. Knudsen TT, Thorsen S, Jensen SA, et al. Effect of intravenous N-acetylcysteine infusion on haemostatic parameters in healthy subjects. *Gut*. 2005 Apr;54(4):515-21. [Texto completo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	10,00
Numerais de 5 dígitos	
	1000
Numerais de 4 dígitos	
	0.25
Numerais < 1	

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Sep 20, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Kennon Heard, MD, PhD

Associate Professor of Emergency Medicine

University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO

DIVULGAÇÕES: The employer of KH received research grants from McNeil Consumer Healthcare, a manufacturer of acetaminophen.

Alastair Newton, MB ChB, FCEM

Consultant in Emergency Medicine

Emergency Department, The Prince Charles Hospital, Brisbane, Queensland, Australia

DIVULGAÇÕES: AN declares that he has no competing interests.

Acknowledgements, MD, FACEP

Professor Kennon Heard and Dr Alastair Newton would like to gratefully acknowledge Professor Allan R. Mottram, a previous contributor to this topic.

DIVULGAÇÕES: ARM declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Scott Phillips, MD

Clinical Faculty

Department of Toxicology, Rocky Mountain Poison & Drug Center, Denver, CO

DIVULGAÇÕES: SP declares that he has no competing interests.

Gerald F. O'Malley, DO

Director

Division of Research, Department of Emergency Medicine, Albert Einstein Medical Center, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: GFOM declares that he has no competing interests.

Sophie Gosselin, MD, FRCPC

Associate Professor

Department of Medicine, McGill University, Emergency Physician and Medical Toxicologist, McGill

University Health Centre, Medical Toxicologist, Centre Antipoison du Québec, Montreal, Quebec, Canada

DIVULGAÇÕES: SG declares that she is an unpaid co-investigator in the Canadian Acetaminophen Overdose Study and unpaid co-chair of the Extracorporeal Treatment In Poisoning workgroup.