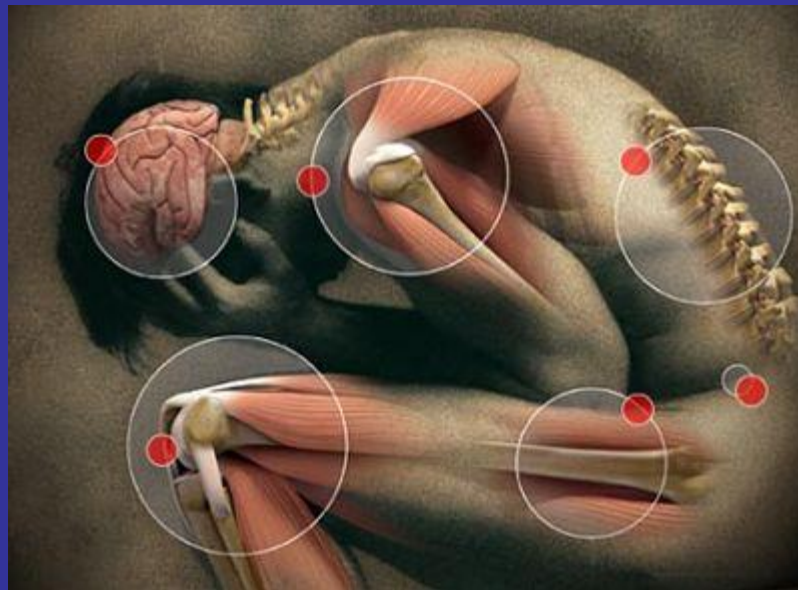


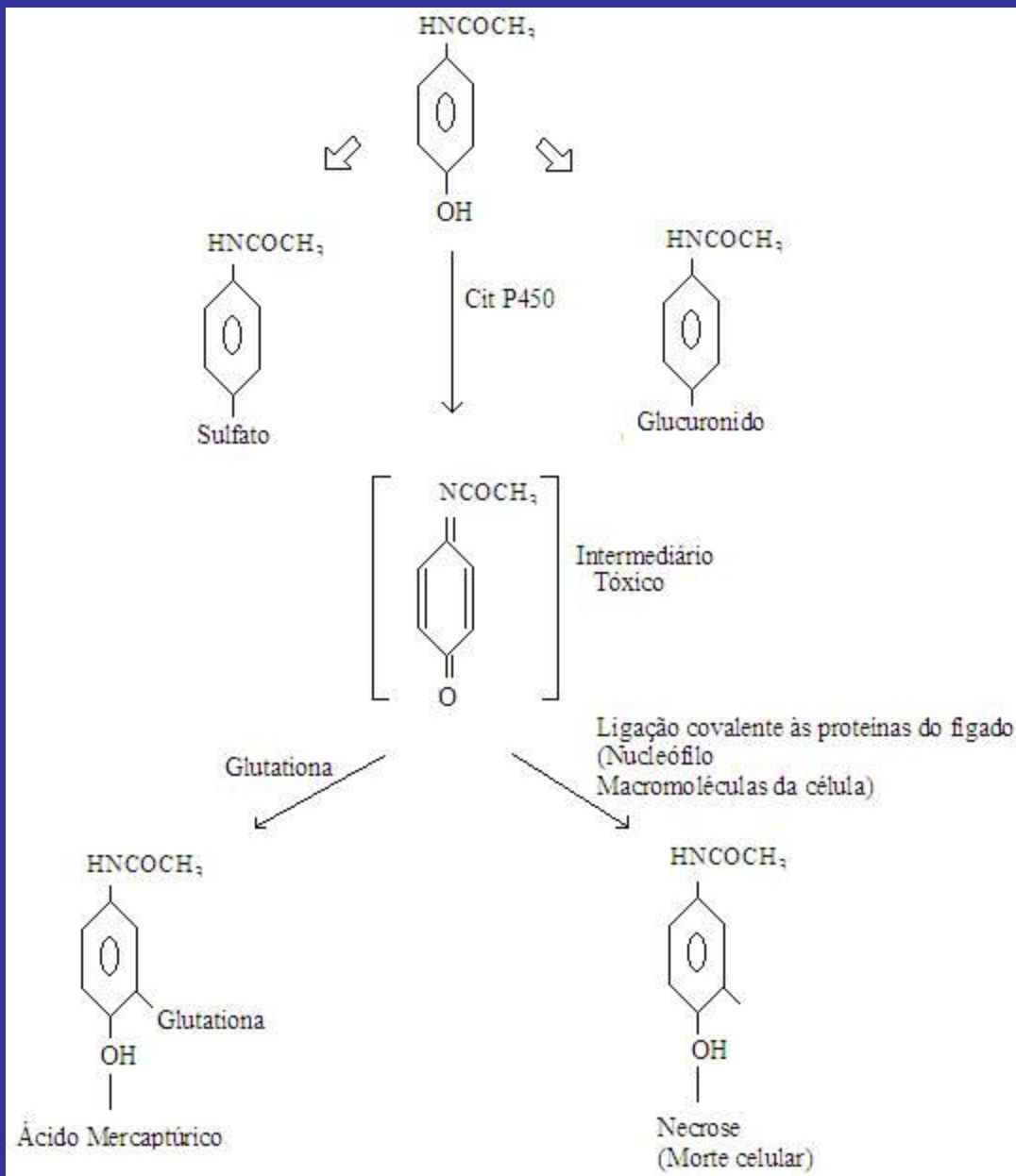
# Cuidados no uso de Paracetamol, AINH e dipirona

Raissa M. S. Neves Fernandes



# Paracetamol

- Dose: 325 a 1000mg a cada 4 a 6 horas.
- Dose Máxima: 4g/dia nas 24 horas.
- Rapidamente absorvido pelo TGI;
- 90% é metabolizado no fígado e excretado na urina.



# PARACETAMOL

- Intoxicação por paracetamol:
  - Causa mais comum de insuficiência hepática aguda nos EUA.
  - Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure:Results of a United States Multicenter, Prospective Study. Hepatology 2005.
  - Acute liver failure in the United States. Semin Liver Dis 2003;23:217.

# PARACETAMOL

- Revisão de overdoses de paracetamol (+ de 10 anos) no Canadá:
  - Dos 1543 pacientes - 4,5% → hepatotoxicidade
    - » 15 pacientes faleceram;
    - » Dose elevada não intencional, abuso de álcool, doença hepática pré-existente.

# Causas da hepatotoxicidade

- 1) Dose excessiva;
- 2) Aumento da atividade do citocromo P450;
- 3) Diminuição da capacidade de glucuronidação e sulfatação
- 4) Depleção de estoques de glutathiona.

# FATORES DE HEPATOTOXICIDADE/PARACETAMOL

- Ingestão alcoólica aguda - NÃO é fator de risco para hepatotoxicidade (Hepatology,2002);
- Ingestão alcoólica crônica - controverso

# FATORES DE HEPATOXICIDADE DO PARACETAMOL

- Overdose única - alcoolismo crônico não diferiu em relação a não alcoolistas.
  - (Gastroenterology, 1995)
- **Múltiplas overdoses + alcoolismo crônico aumento do risco**
  - (Aliment Pharmacol Ther, 2002).

# FATORES DE HEPATOTOXICIDADE DO PARACETAMOL

- Ingestão alcoólica crônica e doses terapêuticas-  
controverso.
  - (Hepatology,1995).
- Doença hepática crônica- sem ingestão regular  
de álcool, não parece ter risco aumentado.
  - (Am,J Ther 2005).
- **Medicações: carbamazepina, fenobarbital,  
fenitoína/Isoniazida e rifampicina.**
  - (Chest,1994).

# PARACETAMOL

- Sulfametoxazol-trimetropin e zidovudina-potencializam hepatotoxicidade.
  - (Am J Med,1992).
- Estado nutricional e jejum-controverso.
  - (Am J Ther,2002).
- Idade - mais velhos mais propensos após overdose aguda.
  - (Hepatology,2005).
- Tabagismo - aumenta a mortalidade.
  - (Aliment Pharmacol Ther,2003).

# RESUMINDO

- Respeitar dose terapêutica (4g/24h);
- Alcoolistas,
- Tabagistas,
- Medicamentos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, isoniazida, rifampicina, SMT e zidovudina),
- Desnutridos.

# DIPIRONA

- Utilizada como analgésico e antipirético na América Latina, em muitos países da Ásia e na Europa.
- Proibida nos EUA desde 1977- agranulocitose!

# DIPIRONA

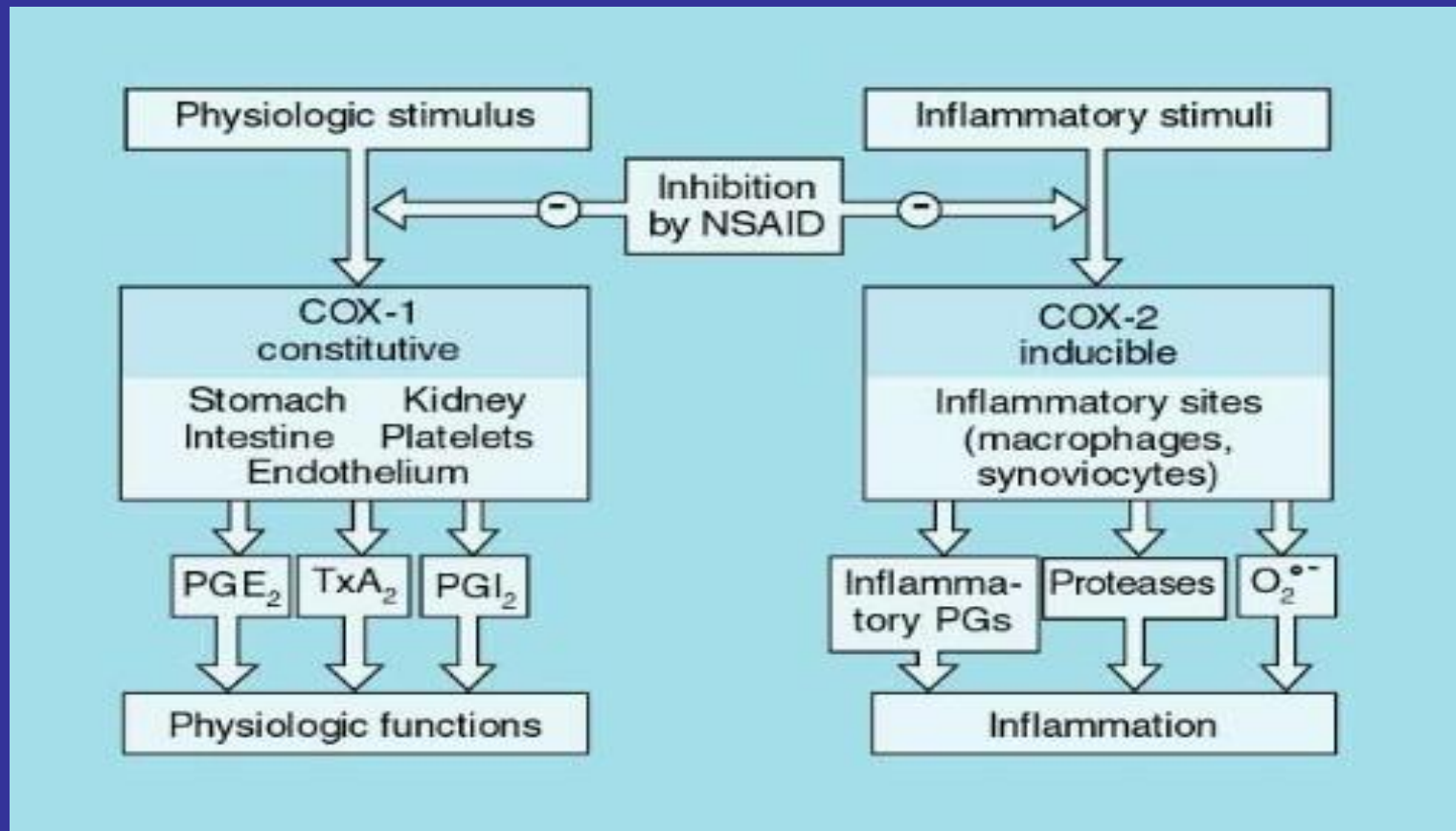
- Dose: 500 a 1000mg a cada 4-6 horas
- Hemólise em pacientes com deficiência congênita de glicose 6-fosfato desidrogenase.
- Indução de porfiria hepática aguda intermitente.
- Agranulocitose- rara!

# DIPIRONA

- Entre as 11 drogas não-quimioterápicas que são responsáveis por mais de 50% das agranulocitoses.
  - (Ann Inter Med,2007)
- Induz a produção de anticorpos antineutrófilos.

# AINH

- Inibição das prostaglandinas.



## **Tabela 2 - Classificação atual dos AINEs**

### *Inibidores seletivos da COX-1*

Aspirina (em baixas doses)

### *Inibidores não seletivos da COX*

Aspirina (em altas doses), piroxicam, indometacina, diclofenaco, ibuprofeno, nabumetona

### *Inibidores seletivos da COX-2*

Meloxicam, etodolaco, nimesulida, salicilato

### *Inibidores altamente seletivos da COX-2*

Celecoxibe, paracoxibe, etoricoxibe, lumiracoxibe

# AINH

- Dano tópico x atividade sistêmica do AINH
- Inibição sistêmica da atividade COX - mais importante;
- A administração de AINH IM ou EV causa também úlceras na mucosa gástrica e ou duodenal.

# AINH

- Aspirina mesmo em dose de 10mg/dia pode inibir as prostaglandinas e causar dano gástrico.
  - Gastroenterology, 1999; 117:17.
- Após a parada do AINH a mucosa gástrica necessita de 5 a 8 dias para recuperar a atividade da COX-1 e a síntese das prostaglandinas protetoras.

# AINH

- Toxicidade gastrointestinal:
  - **História prévia de hemorragia ou úlcera,**
  - **Idade > 60 anos,**
  - **Altas dose de AINH,**
  - **Uso concomitante de glicocorticóides**
  - **Uso de anticoagulantes**
  - Uso de inibidores seletivos da recaptação da serotonina.
  - Presença de H.pylori

# AINH e Hipertensão

- Aumentam a PA em pessoas normotensas ou hipertensas.
  - (Lancet, 2008).
- Diminuem o efeito de todas as drogas anti-hipertensivas ,exceção para os bloqueadores dos canais de cálcio.
  - (Hypertension, 2007).
- Mecanismo: inibição da COX-2 nos rins com redução da excreção de sódio e aumento do volume intravascular.
  - (Hypertension,2007).

# AINH

- Interação com warfarin - significativo aumento do INR pode ocorrer. Monitorização mais frequente do INR.
  - (Thromb Haemost,2004)
- SNC - psicose, disfunção cognitiva em pacientes mais velhos (indometacina).
  - (Arch Inter Med,1991)

# AINH e IRA

- Risco em pacientes com:
  - Doença glomerular.
  - Insuficiência renal,
  - Hipercalcemia,
  - IC,
  - Cirrose
  - Depleção do volume secundário a perdas renais ou gastrintestinais.

# AINH

- Insuficiência hepática é rara.
  - (Arch Intern Med,1993)
- Pacientes com AR tem 10x mais risco de dano hepático que pacientes com OA quando tratados com AINH.
  - (Arthritis Rheum, 1993)
- Efeitos hematológicos - neutropenia raro (menos que 1%). Evitar uso em pacientes com trombocitopenia < 50.000.
  - (Arch Inter Med,1993)

# RESUMINDO

- Toxicidade gastroduodenal (>60 anos, anticoagulante, glicocorticóides, doença ulcerosa péptica ativa, história prévia de sangramento gastrointestinal) – paracetamol -AINH associado a inibidor de bomba ou AINH seletivo da COX-2).

# AINH

- Hipertensos
- Renais
- IC
- Cirrose
- Uso de anticoagulantes

- ***“MÉDICOS SÃO HOMENS QUE RECEITAM MEDICAMENTOS QUE POUCO CONHECEM, PARA CURAR DOENÇAS QUE CONHECEM MENOS AINDA, A SERES HUMANOS DE QUEM NADA SABEM”***



**-Voltaire, 1694-1778**