

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
CURSO DE BACHAREL EM FARMÁCIA

AUCIRLEI ALMEIDA DE SOUSA
THALLES ALVES LACERDA GOMES

**REVISÃO DA LITERATURA SOBRE CASOS DE INTOXICAÇÃO COM OS ANTI-
INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (PARACETAMOL, DAPIRONA E
IBUPROFENO)**

Goiânia - 2024

AUCIRLEI ALMEIDA DE SOUSA
THALLES ALVES LACERDA GOMES

**REVISÃO DA LITERATURA SOBRE CASOS DE INTOXICAÇÃO COM OS ANTI-
INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (PARACETAMOL, DAPIRONA E
IBUPROFENO)**

Trabalho de Conclusão de Curso do Curso de
Graduação em Farmácia da Universidade Católica
de Goiás
Professora orientadora: Dra. Vania Cristina
Rodriguez Salazar.

Goiânia - 2024

RESUMO

Nos últimos anos a indústria farmacêutica cresceu de forma extraordinária, proporcionalmente também aumentou o número de intoxicações, em parte devido à venda indiscriminada de medicamentos. No Brasil, 25% dos casos de intoxicação são por medicamentos sendo assim, faz-se necessário o monitoramento do armazenamento, da venda e do uso deles para obtenção de informações, visando a segurança da saúde da população do país. Pode-se ressaltar que dentre os fármacos que mais intoxicam estão os analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios, (Anti-inflamatório não esteroidais - AINES) uma vez que são bastante utilizados devido a sua indicação terapêutica e por serem medicamentos isentos de prescrição. Relatos de lesão hepática, meningite asséptica, sangramento intestinal, sinais de choque, discreta hepatomegalia, coagulopatia, acidose metabólica, caso de hepatotoxicidade grave, agranulocitose induzida por dipirona sódica e transplante hepático pelo uso de paracetamol. Segundo o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológica no Brasil desde 1994 os medicamentos foram a principal causa de intoxicação, ocupando o primeiro lugar no ranking, e o segundo lugar em número de óbitos dentre todos os agentes notificados na base de dados. Este trabalho tem como objetivo realizar um levantamento bibliográfico de relatos de casos e estudos epidemiológicos de intoxicações medicamentosas ocorridas com os MIP's: Dipirona Sódica, Ibuprofeno e Paracetamol, nos últimos dez anos.

Palavras Chaves: Intoxicação, anti-inflamatórios e medicamentos isentos de prescrição.

Sumário	
1. Introdução	4
1.1. Intoxicação Medicamentosa	4
1.2. Causas e Tipos de Intoxicação Relacionadas a Medicamentos	5
2. Metodologia	6
3. Revisão da Literatura	6
3.1. Medicamentos Isentos de Prescrição - MIP	6
3.2. Anti-inflamatórios não Esteroides (AINES)	7
4. Paracetamol	9
5 Ibuprofeno	12
6. Dipirona Sódica	14
7. Resultados e Discussão de Resultados	17
8. Conclusão	31
10. Referências (abnt 6023 - 2018 - informação e documentação — referências — elaboração)	32

1. INTRODUÇÃO

1.1. INTOXICAÇÃO MEDICAMENTOSA

Os medicamentos quando utilizados corretamente seguindo as orientações prescritas pelo profissional prescritor, observando os horários e formas adequadas de armazenamento e guarda deles, têm como objetivos estabelecer a saúde de quem faz uso. Conforme apresenta Gonçalves em seu artigo publicado em 2017, medicamento é definição como produto farmacêutico preparado com finalidade profilática, curativa, paliativa, até mesmo para fins de diagnóstico, mas seu uso excessivo e irracional pode causar danos à saúde do paciente e em muitos casos, levar ao óbito. No Brasil foram registrados 1483 óbitos causados por intoxicações medicamentosas entre os anos de 1993 a 1996 (GONÇALVES *et al.*, 2017).

Nos últimos anos a indústria farmacêutica cresceu de forma extraordinária. Proporcionalmente também aumentou do número de intoxicações, em parte, devido à venda indiscriminada de medicamentos. No Brasil, 25% dos casos de intoxicação são por medicamentos, sendo assim, faz-se necessário o monitoramento do armazenamento, da venda e do uso deles para obtenção de informações visando a segurança da saúde da população do país. Pode-se ressaltar que dentre os fármacos que mais intoxicam estão os analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios, (Anti-inflamatório não esteroidais – AINES) uma vez que são bastante utilizados devido a sua indicação terapêutica e por serem isentos de prescrição (LIMA, 2019¹).

Conforme enfatiza Duarte, *et al.* (2021), a intoxicação medicamentosa é decorrente da exposição a um medicamento em doses superiores àquelas usualmente empregadas para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou para modificação de funções fisiológicas, podendo resultar em diferentes sinais e sintomas, a depender do tipo de medicamento e do metabolismo do fármaco.

O aumento nos números de casos com quadros graves de intoxicação por medicamentos tem levado a internações hospitalares, podendo culminar em até mesmo ao óbito, com o crescimento nos gastos, fato que levou a que se tornasse um importante problema de saúde pública. Com esse número crescente de casos, há uma necessidade de maior fiscalização, programas de educação em saúde, além de medidas preventivas, medidas educacionais maior controle da fiscalização (GONÇALVES *et al.*, 2017).

1.2. CAUSAS E TIPOS DE INTOXICAÇÃO RELACIONADAS A MEDICAMENTOS

Segundo o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológica no Brasil desde 1994 os medicamentos foram a principal causa de intoxicação, ocupando o primeiro lugar no ranking, e o segundo lugar em número de óbitos dentre todos os agentes notificados na base de dados. (DUARTE *et al.*, 2021). De acordo com os dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), só em 2017, os medicamentos foram responsáveis por 27,11% dos casos de intoxicação registrados no país. Na Região Centro-Oeste no mesmo ano foram registrados 21,02% de casos de intoxicações por medicamentos (SINITOX, 2017).

Considerando a circunstância da intoxicação, pode ser classificada em intoxicação intencional ou acidental. A intoxicação acidental não premeditada e resulta da automedicação, erro na dosagem, terapêutica inadequada, por troca de medicamentos ou de ingestão involuntária. A intoxicação intencional, quando relacionada ao abuso, ao uso indevido ou à autolesão de maneira consciente (DUARTE *et al.*, 2021). Neste mesmo trabalho, os pesquisadores observaram que a intoxicação acidental foi uma das principais causas das ocorrências com medicamentos.

As crianças são grupo bastante vulnerável as intoxicações, tanto pela falta de maturidade como pelos possíveis erros dos responsáveis. No Brasil, em 2007, foi registrado pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas – SINITOX, o número de 111.362 casos de intoxicações não intencionais, sendo que destes casos, 39.878 eram crianças e adolescentes na faixa etária de 0 a 14 anos. (GONÇALVES *et al.*, 2017).

O uso inadequado dos medicamentos pode acarretar o agravamento de uma doença, uma vez que pode mascarar determinados sintomas. A prática da automedicação, no intuito de solucionar ou aliviar sintomas pode trazer consequências muito mais graves do que se possa pensar (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Este trabalho tem como objetivo realizar um levantamento bibliográfico de relatos de casos e estudos epidemiológicos de intoxicações medicamentosas ocorridas com os MIP: Dipirona Sódica, Ibuprofeno e Paracetamol, nos últimos dez anos.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão descritiva da literatura, para tal buscaram-se artigos indexados nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed, Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde, publicados entre os anos de 2014 e 2024. Os descritores foram utilizados foram Acetaminofeno, Paracetamol, Dipirona Sódica e Ibuprofeno em conjunto com os operadores booleanos: AND, OR e NOT.

Para a discussão dos dados, foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 10 anos; artigos disponíveis na íntegra, nos idiomas português, inglês e espanhol e abordagem do tema proposto. Como critérios de exclusão, optou-se por não analisar artigos fora da data estabelecida e nem aqueles que fogem ao tema. Foram, então, selecionados 11 artigos para análise nesta revisão.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. MEDICAMENTOS ISENTOS DE PRESCRIÇÃO (MIP)

No Brasil, os (MIP), assim classificados pela primeira vez na legislação sanitária brasileira, em 1973, quando se regulamentou o controle sanitário do comércio de medicamentos. Nessa ocasião, inseriu-se o conceito de medicamento de venda livre como aquele que independe de prescrição, estabelecendo-se diferenças quanto à rotulagem e à publicidade dos produtos prescritos (BRASIL, 1973). Em 2016, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) definiu mais claramente os critérios para que um medicamento seja classificado como “isento de prescrição”, sendo considerados nessa categoria medicamentos de 33 grupos terapêuticos, com as devidas exceções. Os critérios para a inclusão de medicamentos na lista de MIP levam em conta aspectos como: tempo de comercialização, segurança do medicamento, sintomas identificáveis, utilização por curto período, ser manejável pelo paciente, apresentar baixo potencial de risco e não apresentar dependência. A ANVISA é responsável pela regulamentação de propaganda, publicidade, informação e outras práticas com objetivo de divulgação ou promoção comercial de medicamentos, incluindo também os materiais elaborados pela indústria farmacêutica com a finalidade de apresentar aos profissionais prescritores e dispensadores. (DUARTE *et al.*, 2021).

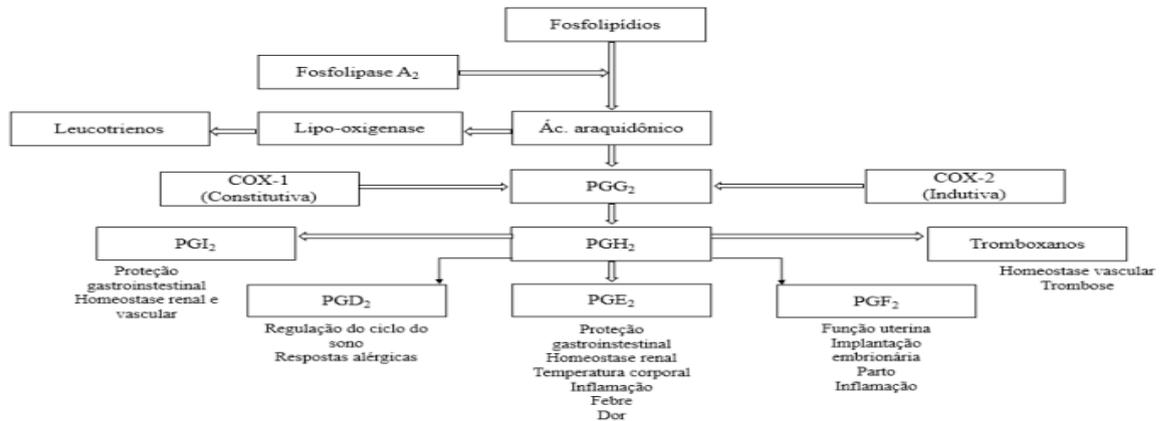
3.2 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES)

Os medicamentos (AINES) têm sido reconhecidos por mais de um século e são amplamente utilizados na prática médica para reduzir inflamações, dor, febre e prevenir doenças cardíacas. Desde a descoberta da salicilina em 1829 por Leraux, que demonstrou seus efeitos antipiréticos, a pesquisa por substâncias com propriedades anti-inflamatórias tem sido contínua. Um marco importante foi o uso do salicilato de sódio em 1875 para tratar febre reumática e gota, o que levou ao desenvolvimento do ácido acetilsalicílico, conhecido como aspirina, em 1899 (MONTEIRO *et al.*, 2008).

Os AINES têm como características e possuem estruturas químicas variadas. Entretanto, mesmo diante desta diversidade estrutural é possível observar que nesta classe farmacêutica a grande maioria apresenta como semelhança a presença de anel aromático planar ligado a um grupo ácido e um substituinte específico para cada representante (SULEYMAN *et al.*, 2008).

No processo inflamatório é importante conhecer o precursor de toda cascata metabólica a partir do ácido araquidônico, o qual é alcançado através de uma dieta ou pela conversão do ácido linoleico (ácido cis,cis-9,12- octadecadienóico). O ácido araquidônico deriva de um ácido graxo essencial que por ação da fosfolipase A₂ é liberado da membrana plasmática e inicia a cascata pelas atividades das enzimas lipo-oxigenase responsável pela produção dos leucotrienos, e pela cicloxigenase (COX), responsável pela produção das prostaglandinas (PGs), prostaciclina (PGH₂) e tromboxanos (TXA). Na COX há dois sítios catalíticos, em um dos sítios o ácido araquidônico é convertido em PGG₂ e no sítio peroxidase a PGG₂ passa por uma redução em prostaglandina instável, a PGH₂, a qual é transformada em tromboxanos e nas séries de prostaglandinas D, E, F e I, compostos estes chamados de prostanoides que são importantes mediadores inflamatórios (LIMA, 2019). O metabolismo de fosfolipídios bem como a ação das enzimas cicloxigenase 1 e 2, está representado na figura 1.

FIGURA 1 - Metabolismo dos fosfolipídios e atuação das enzimas COX



Fonte: (LIMA, 2019¹)

Os AINES desencadeiam sua ação anti-inflamatória através da inibição das isoformas da enzima cicloxigenase (COX-1 e COX-2), induzindo uma consequente redução na síntese e liberação dos mediadores da inflamação produzidos por tais enzimas que viriam a atuar no aparecimento de sintomas típicos da inflamação (SCHALLEMBERGER; PLETSCHE, 2014). Destacam-se as prostaglandinas PGE2 e PGI2, por apresentarem uma ação vasodilatadora e induzir mediadores como bradicinina e histamina aumentando a permeabilidade (MENDES *et al.*, 2012). (SCHALLEMBERGER; PLETSCHE, 2014).

O hipotálamo tem a função de regular a temperatura corporal buscando sempre manter o equilíbrio entre a produção e a perda de calor. Ocorrendo o desequilíbrio termostato, ocorre a febre, refletida a partir de uma infecção ou resultado de uma lesão ou doença maligna. Conseqüentemente; aumentam a produção de citocinas, seguido do aumento das prostaglandinas no hipotálamo. A ação antipirética dos AINES está fundamentada por inibir a produção de prostaglandinas no hipotálamo (RANG *et al.*, 2007).

Os AINES são bastante eficientes em dores leves e as moderadas, principalmente em dores originadas no processo inflamatório ou lesão tecidual. Periféricamente, eles agem diminuindo a produção de prostaglandinas sensibilizando os mediadores químicos da inflamação e seus eventos vasculares. Já a ação central, menos caracterizada possivelmente se dá na medula espinhal. As lesões inflamatórias aumentam a liberação de prostaglandinas na medula, o que facilita a transmissão de dor através de neurônios (RANG *et al.*, 2007).

Dentre os AINES mais comumente utilizados estão o paracetamol, o ibuprofeno e a

dipirona, os quais são considerados.

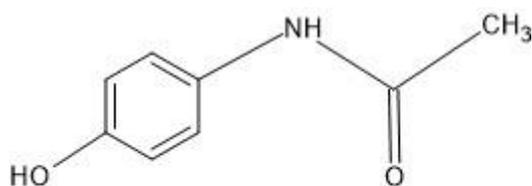
4 PARACETAMOL

O Paracetamol foi desenvolvido em 1852 para proporcionar alívio da dor e redução da febre. No entanto, só foi aprovado para uso em 1951, tornando-se atualmente um dos medicamentos mais consumidos, com ou sem prescrição médica (TORRES, *et al.*, 2019). Lançado no mercado em 1953 o paracetamol pela companhia Sterling-Winthrop, até hoje perdura como um dos principais indicados para o tratamento de febre e dores. (MOREIRA; CAMPOS; FRESCHI, 2018).

O paracetamol é considerado de baixa toxicidade desde que administrado nas suas doses terapêuticas. Porém também é conhecido por causar toxicidade quando consumido em dose acima das terapêuticas (SOUZA, 2021).

O paracetamol, conhecido também como acetaminofen ou N-acetil-p-aminofenol (PAR) foi incluído no uso terapêutico após a descoberta acidental da acetanilida, ao mesmo tempo em que os salicilatos eram descobertos. Ele é utilizado como medicamento desde 1878 até hoje em muitos países como analgésico e antipirético, em apresentações farmacêuticas como único princípio ativo ou em associação, no alívio de sintomas relacionados a processos inflamatórios dolorosos, dores crônicas e odontológicas, sendo ainda bastante difundido em pediatria (WINDHOLZ *et al.*, 1976). É extensamente usado e livremente comercializado na maioria dos países. No Reino Unido, aproximadamente 3,2 milhões de tabletes de paracetamol são consumidos todo ano, perfazendo uma média de 55 tabletes por pessoa (JONES, 1998). O paracetamol se apresenta como um pó branco e cristalino, com fórmula molecular $C_8H_9NO_2$, peso molecular igual a 151,16 g mol⁻¹ e pKa a 25 o C é 9,51 (ver figura 2). O composto estável entre pH 4 e 7 a 25 o C, sendo estável também à temperatura, luz e umidade (WINDHOLZ *et al.*, 1976). Ele e outros compostos relacionados podem ser determinados e caracterizados por diversos métodos de análises (SALLES *et al.*, 2016).

Figura 2 Estrutura Química do Paracetamol.



Molécula Paracetamol
C₈H₉NO₂

Com a livre comercialização, o paracetamol se tornou de fácil acesso, alcançando um lugar de destaque entre os medicamentos causadores de overdose acidentais promovendo uma maior necessidade dos Serviços Hospitalares (MANCIPE 2010 *et al.*, SOUSA *et al.*, 2023).

O paracetamol é um fármaco altamente lesivo à saúde do indivíduo em doses superiores a 4 gramas nos adultos. (MOURA, *et al.*, 2014). O paracetamol prescrito é considerado como sendo um fármaco seguro quando é administrado nas doses de 500 mg a 1 g em comprimidos, com intervalo de quatro a seis horas por dia, não ultrapassado a dose diária máxima de 4 g. Segundo Castro (2014) a dose de 1 g de paracetamol proporciona a realização do efeito máximo deste fármaco em adultos, e doses superiores não manifestam aumentos em sua atividade analgésica, aumentando sim, a sua toxicidade.

O paracetamol é comercializado na forma sólida de cápsulas, drágeas ou comprimidos, efervescentes e pastilhas e, na forma de gotas e xarope. A facilidade de acesso a ele associado ao desconhecimento da população acerca dos seus efeitos nocivos ao organismo tem contribuído expressivamente os casos de intoxicações por esse fármaco. No momento é o analgésico-antipirético mais utilizado no Brasil, sobretudo em crianças e sendo o fármaco mais escolhido por mulheres grávidas e em condições de infecções virais (SEBBEN, *et al.*, 2010).

O paracetamol é bem absorvido no trato gastrointestinal, chegando ao pico plasmático no tempo entre 40 e 60 minutos depois de sua administração em forma sólida via oral. Em 30 minutos quando em formas farmacêuticas líquidas. Pela via endovenosa, a concentração máxima é atingida em torno de 15 minutos, enquanto pela via retal este tempo ainda é meio imprevisível (TORRES, *et al.*, 2019).

Sua biodisponibilidade é alta (cerca de 60% a 95%) e o volume de distribuição é de 0,8 a 1 L/Kg. A ligação à proteínas plasmáticas é de 10% a 30%, podendo chegar a 50% em casos de sobredosagem, e ainda possui a capacidade de atravessar a barreira placentária e hematoencefálica. Sua eliminação é por via renal. N-acetil-p-benzoquinonaimina é o principal

metabólito hepatotóxico do paracetamol. A via de metabolização principal do paracetamol é a hepática, a qual acontece por meio de três mecanismos metabólicos: a conjugação com ácido glicurônico (glicuronização), sulfatação e oxidação. A via oxidativa origina um metabólito elevadamente tóxico, que em condições terapêuticas, se conjuga com a glutatona, formando conjugados de cisteína e ácido mercaptúrico. Em contrapartida a glicuronização e a sulfatação produzem metabólitos atóxicos. Existem mecanismos pelos quais ocorre a hepatotoxicidade e a lesão hepatocelular que podem ocorrer de maneira independentes ou associados entre si. (CHIEW & BUCKLEY, 2021). Em caso de superdosagem, quando os estoques de glutatona estão depletados, inicia o processo de dano hepático no caso de efeito tóxico ocorre à ação de um metabólito gerado pela CYP2E1 (enzima do citocromo P450), o N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI). A NAPQI livre se liga rapidamente aos hepatócitos, iniciando o processo de injúria com necrose hepatocelular centro lobular, que pode se seguir por uma resposta inflamatória secundária a partir das células de Kupffer em um segundo estágio, estendendo a zona de lesão hepática. (ZANARDO, *et al.*, 2013; LEWIS 2011; HE, 2011).

O quadro clínico de intoxicação por paracetamol apresenta normalmente três períodos bem característicos. Primeiras 24 horas o indivíduo apresenta-se assintomático ou com leve mal-estar, náuseas, vômitos, palidez e epigastralgia. Nas 24 até as 72 horas o indivíduo pode prosseguir assintomático, parecido com as primeiras 24 horas ou já apresentar sintomas leves e/ou com dor no hipocôndrio direito. A mudança característica é o aumento das transaminases hepáticas. Nas próximas 72 horas até cinco dias é o período de máxima expressão da hepatotoxicidade, podendo evoluir para falência hepática aguda. As intoxicações causadas por doses elevadas (superior a 4g/dia) de paracetamol podem provocar também alterações cardiovasculares, neurológicas, gastrointestinais e endócrinas (SEBBEN, 2010).

Uma forma de diagnosticar a intoxicação por paracetamol podem ser realizados diversos exames complementares, a exemplo da dosagem sérica do paracetamol, em que a aquisição da amostra tem que ser 4 horas após a administração; transaminases, em que os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) se elevam após a administração de paracetamol, alcançando níveis maiores que 10.000UI/L. Alterações na bilirrubina total, glicemia, amilase e tempo de protrombina também podem ser detectadas se a intoxicação for grave, em decorrência dos distúrbios de coagulação presentes no terceiro estágio da intoxicação aguda. No caso da nefrotoxicidade, podemos encontrar alterações nos exames de urina, como o aparecimento de depósitos granulares (NECA, 2022).

A toxicidade provocada pelo paracetamol é potencializada pela administração simultânea de fármacos indutores enzimáticos, por exemplo administração acrescida de isoniazida e halotano, os quais elevam a atividade do CYP2E1; fenitoína, fenobarbital, carbamazepina e rifampicina, os quais aumentam atividade do CYP3A4 elevando os níveis de NAPQI (ALBERTO *et al.*, 2009).

O tratamento inicial para a intoxicação provocada pelo paracetamol é semelhante ao realizado em casos de overdoses comuns, ou seja, lavagem gástrica. A lavagem gástrica diminui a absorção de paracetamol, e deve ser realizada em até 2 horas após a ingestão. A aplicação do carvão ativado também é recomendada, possui a facilidade de diminuir a quantidade absorvida de paracetamol pelo trato gastrointestinal e oferece uma vantagem em relação à lavagem gástrica, pois não favorece a aspiração pulmonar (SPILLER *et al.*, 2006). A acetilcisteína é um antídoto notavelmente eficaz e seguro que reduz a toxicidade do paracetamol ao fornecer grupos sulfidrílicos que neutralizam o metabólito tóxico NAPQI, diminuindo assim a possibilidade de ocorrer danos nos hepatócitos. A N-acetilcisteína, ou a acetilcisteína ou N-acetil-cisteína (NAC), comumente conhecida como eficaz quando administrada até 8 horas após a intoxicação por paracetamol. A N-acetilcisteína pode ser administrada por meio da via endovenosa (150 mg/Kg e em seguida 50mg/Kg) ou oral (dose inicial de ataque de 140 mg/Kg e dose de manutenção de 70 mg/kg) (JONES, 1998). Mesmo sendo caracterizado como um medicamento isento de prescrição, a procura de informações com o farmacêutico e/ou profissionais da área de saúde para a obtenção deste medicamento é de extrema importância, fazendo se necessário que o farmacêutico é o profissional habilitado para dar as orientações necessárias sobre os medicamentos de forma a informar a maneira correta para o uso de medicamentos no tratamento específico em que o paciente se encontra (ALHO, 2022).

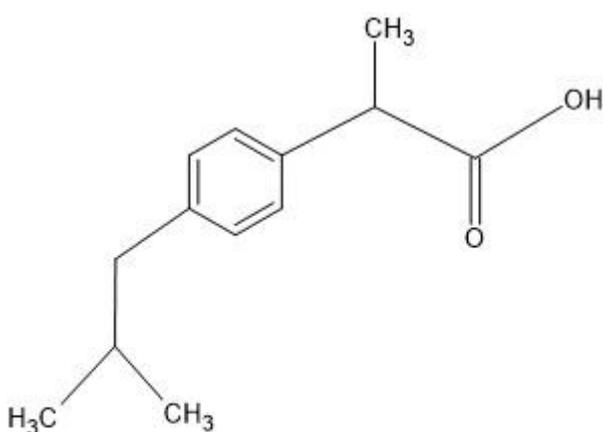
5 IBUPROFENO

O ibuprofeno foi desenvolvido pela primeira vez em 1961, no Reino Unido, pela equipe liderada por Stewart Adams da Boots Company, e foi lançado no mercado em 1969, no Reino Unido, para tratar artrite reumatoide e em 1974, nos EUA. No entanto, seu uso aumentou significativamente a partir de 1983, quando começou a ser vendido sem prescrição médica nas farmácias no Reino Unido (ALMEIDA, 2009).

O ibuprofeno é um fármaco pertencente ao conjunto dos (AINES) e ao subconjunto químico dos fármacos derivados do ácido 2-arylpropiónico (OSSWALD, 2001; ALMEIDA, 2009).

O nome na União Internacional de Química Pura e Aplicada – IUPAC, do ibuprofeno é ácido (2RS)-2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoico, e como indica o nome, possui um centro estereogênico no carbono (ver figura 3). Os dois enantiômeros possíveis do ibuprofeno têm diferentes efeitos biológicos e metabolismo. O enantiômero (S)-ibuprofeno apresenta atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética, enquanto o outro enantiômero (R)-ibuprofeno é inativo (GEISSLINGER *et al.*, 1989).

Figura 3 Estrutura Química do Ibuprofeno



Molécula Ibuprofeno
C₁₃H₁₈O₂

O ibuprofeno se apresenta em cristais incolores, com um leve odor característico, sendo praticamente insolúvel em água, mas solúvel em soluções aquosas diluídas alcalinas e carbonatos, além de solventes orgânicos como acetona, metanol, cloreto de metileno, álcool etílico, éter, diclorometano e clorofórmio (PORTUGAL, 2005).

O ibuprofeno está disponível no mercado em diferentes formas, como comprimidos, cápsulas, suspensão oral, granulado, supositórios, creme ou gel e gotas para aplicação tópica e intravascular. Ele é utilizado para aliviar a dor de cabeça, dores musculares, artrite reumatoide, osteoartrite, cólicas menstruais, lesões como entorses, luxações e fraturas, febre, e para aliviar a dor aguda ou crônica associada à inflamação (OSSWALD, 2001; MARQUES, 2009).

Estudos indicam que o consumo regular de ibuprofeno pode reduzir o risco de desenvolver doença de Parkinson em cerca de 38% e diminuir a probabilidade de desenvolver Alzheimer (OSSWALD, 2001).

Apesar de geralmente ser bem tolerado, o uso excessivo de ibuprofeno pode causar dor de cabeça, dor de estômago, vômitos, diarreia e, em casos mais graves, úlceras no estômago e no duodeno devido à sua interferência na produção da barreira de proteção da mucosa gástrica, embora em menor escala que o ácido acetilsalicílico (HIGUCHI, 1963).

O Ibuprofeno é bem absorvido quando administrado por via oral, com cerca de 80% da dose sendo absorvida no trato gastrointestinal. No entanto, a absorção pode variar dependendo se é administrado com o estômago vazio ou após uma refeição, já que a presença de alimentos pode diminuir a absorção. Seu efeito começa a ser sentido em cerca de 15 a 30 minutos após a administração. Ele se liga fortemente às proteínas plasmáticas, com uma taxa de ligação de 99%. A concentração máxima no plasma sanguíneo é alcançada entre 1,2 a 2,1 horas após a administração, e sua duração de ação é de 4 a 6 horas, com uma meia-vida de eliminação de 1,8 a 2 horas. O Ibuprofeno sofre biotransformação no fígado e é excretado principalmente dentro de 24 horas após a última dose, com menos de 1% sendo excretado na forma inalterada. (BRUNE, 2007, HENRY *et al.*, 1998., BEJARANO, 2006, LIMA, 2020²).

6 DIPIRONA SÓDICA

Em 1922, a dipirona foi introduzida no mercado brasileiro sob o nome de Novalgina®, e sua utilização se tornou cada vez mais comum em todo o mundo até a década de 1970, quando surgiram relatos preocupantes de agranulocitose. (DIOGO 2003; VALE,2006). Quimicamente, a dipirona é conhecida como ácido 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-etilaminometanossulfônico (Ver figura 4). A dipirona consiste em um núcleo pirazolônico, que é responsável por suas propriedades farmacológicas. Sendo um sal de sódio do ácido: 1-[(2,3-di-hidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il) metilamino] metanossulfônico hidratado (1:1:1). Com no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de C₁₃H₁₆N₃NaO₄S em relação à substância dessecada. Característica física: pó cristalino, quase branco. Solubilidade. Solúvel em água e álcool metílico, pouco solúvel em álcool etílico (ANVISA, 2019).

Figura 4 Estrutura química da Dipirona



A dipirona está disponível em diversas formas farmacêuticas, incluindo solução oral, injetável, comprimidos e supositórios. Formulações como as soluções injetáveis, que não são sujeitas ao efeito de primeira passagem, são absorvidas mais rapidamente pelo organismo, resultando em um início mais imediato de seu efeito farmacológico (KNAPPMANN & MELO, 2010).

Sua absorção é eficaz por várias vias de administração, sendo que a via oral geralmente manifesta efeito antipirético em cerca de trinta minutos. Após a ingestão, a dipirona é rapidamente metabolizada pelo suco gástrico em seu metabólito ativo, a 4-N-metilaminoantipirina (MAA), que é prontamente absorvido pelo organismo, com duração de efeito farmacológico entre quatro e seis horas (KNAPPMANN & MELO, 2010).

Entre as reações adversas associadas à dipirona estão problemas no sistema imunológico, como choque anafilático, distúrbios dermatológicos, como erupções cutâneas, distúrbios vasculares, como hipotensão, e distúrbios sanguíneos, como agranulocitose. Esta última é caracterizada por uma significativa diminuição na contagem de granulócitos no sangue, manifestando-se clinicamente através de úlceras na garganta, no trato gastrointestinal e em outras mucosas, acompanhadas por infecções graves (DALL'OLIO, BETTI *et al.*, 2003). Trata-se de uma condição clínica grave com uma alta taxa de mortalidade (7 a 25%), que requer a interrupção imediata do tratamento e atendimento médico de urgência com o uso de antibióticos potentes (VALE, 2006).

O medicamento conhecido como Dipirona é atualmente um dos medicamentos mais prescritos para dor e febre em crianças, mas é proibido em alguns países porque pode causar toxicidade e levar a agranulocitose e anemia aplásica (HAMERSCLAK *et al.*, 2005).

O efeito supressor da medula óssea da dipirona na produção de glóbulos brancos foi relatado pela primeira vez em 1934, levando alguns países, como Estados Unidos, Reino Unido, Austrália, Suécia, entre outros, a remover o medicamento da lista de venda sem prescrição (OTC), restringindo seu uso apenas a ambientes hospitalares (HAMERSCLAK *et al.*, 2005). Os primeiros estudos publicados sobre esse assunto apresentavam limitações metodológicas, o que gerou a necessidade de pesquisas comparativas mais robustas (LEAL *et al.*, 2003).

Após revisão dos estudos disponíveis e considerando informações de interesse público, observa-se que a dipirona, um dos medicamentos mais amplamente utilizados no país, está frequentemente associada a casos de agranulocitose. No entanto, a incidência desses casos na população brasileira é baixa. Analisando os estudos publicados até o momento e a metodologia empregada, percebe-se que os resultados sobre a segurança da dipirona e seus derivados são ainda inconclusivos. Os estudos existentes tendem a relatar apenas casos de agranulocitose com alto risco para os pacientes, o que dificulta uma avaliação abrangente do risco-benefício do medicamento. Para uma avaliação mais precisa e embasada sobre a inclusão ou exclusão da dipirona da lista de medicamentos isentos de prescrição, são necessárias pesquisas adicionais envolvendo grandes amostras populacionais (PIRES & OLIVEIRA, 2015)

A administração da dipirona sódica em crianças pode proporcionar em riscos à saúde que ainda são desconhecidos, especialmente em crianças que se encontram na primeira infância, uma vez que nenhum desses medicamentos mostram estudos significativos e/ou suficientes em relação à eficácia, segurança, toxicidade e existência de efeitos adversos para o público infantil. Dessa forma, torna-se importante o acompanhamento quanto a administração desses medicamentos em crianças (PANDE *et al.*, 2020).

Com o aumento da prática da automedicação as crianças são mais propensas a apresentar alergias e intoxicações medicamentosas devido à falta de orientações dos pais e cuidadores, podendo apresentar reações adversas ao medicamento administrados, uma vez que a automedicação pode apresentar riscos à saúde (ALVEZ; MAGALHÃES; JÚNIOR, 2021). Segundo afirma Souza em 2020 que que internações por intoxicação medicamentosa em crianças menores de cinco anos no Brasil são de 6,5%, sendo desencadeados por analgésicos/antitérmicos não opiáceos quando administrados para dor, febre e cólica infantil devido à automedicação dos pais, acarretando assim risco a saúde da criança (SOUZA *et al.*, 2020).

É provável que o aparecimento dessa reação adversa seja ocasionado nas primeiras semanas de tratamento, para reverter a agranulocitose são prescritos medicamentos em amplas classes farmacêuticas como colônias granulocítica, antibióticos, antifúngicos e corticosteroides, devendo seguir prescrições médicas de acordo o diagnóstico para realizar um tratamento eficaz (ZAMBRANA *et al.*, 2005).

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Casos de Intoxicações com MIP são relativamente frequentes, o quadro a seguir mostra o levantamento de artigos do tipo relatos de caso e estudos epidemiológicos de intoxicações ocorridas com os três MIP estudados no presente artigo.

QUADRO 1 – Artigos Publicados Relatos de Casos de Intoxicações com Dipirona Sódica, Ibuprofeno e Paracetamol no período 2014 a 2024.

Tipo de Artigo	MIP	Principais Achados	Desfecho	Referência
1-Relato de Caso	Ibuprofeno	Homem, 15 anos, caucasiano, (56,7 kg) levado ao Pronto Socorro, início agudo de vômito, letargia e estado mental alterado.	Após entrada no Pronto Socorro e início do procedimento de desintoxicação. Administração de Medicação, paciente restabeleceu sua saúde e recebeu alta médica.	AKINGBOLA <i>et al.</i> , 2015
2-Relato de Caso	Ibuprofeno	Mulher japonesa de 36 anos tomou medicamentos de venda livre para dores de cabeça durante 20 dias. Desenvolveu erupção cutânea nos membros superiores, inferiores e face do paciente, além de febre, urina marrom e disfunção hepática grave. Os testes de estimulação de linfócitos com drogas implicaram o ibuprofeno o potencial de induzir esta patologia, e foi feito um	Os sintomas e os testes de função hepática do paciente voltaram ao normal após o tratamento com esteróides sistêmicos.	WATANABE <i>et al.</i> , 2015

		diagnóstico de lesão hepática induzida por drogas com eritema exsudativo multiforme.		
3-Relato de Caso	Ibuprofeno	Homem de 48 anos com monoingestão suicida de aproximadamente 72 g Ibuprofeno. Nas primeiras 5 h após a admissão, o paciente evoluiu com insuficiência circulatória, refratária a agressiva ressuscitação volêmica e altas doses de vasopressores. Doses de vasopressores, plasmáfereze terapêutica (TEP) para eliminação extracorpórea de ibuprofeno foi considerada como opção terapêutica de resgate.	Após 5 dias de internação os dados indicaram uma eliminação geral, meia-vida de 17,2 h, muito mais longa do que a relatada para a terapêutica. Após restabelecido o Quadro clínico paciente recebeu alta médica.	GEITH <i>et al.</i> , 2017
4-Relato de Caso	Ibuprofeno	Adolescente do sexo masculino com diagnóstico de meningite asséptica por ibuprofeno. Diagnóstico, importância do reconhecimento precoce dessa situação, para que a medicação envolvida seja suspensa e as recorrências prevenidas sejam tomadas. Os sintomas descritos são semelhantes aos sintomas das meningites bacterianas ou virais. São comuns que os pacientes com meningite asséptica induzida por medicamentos apresentam febre, estado mental alterado, cefaleia, rigidez de nuca, náuseas e vômito. A meningite	Em 48 após internação adolescente recebeu alta médica após sintomas serem eliminados	PIRES & OKIVEIRA, 2018.

		asséptica induzida por medicamentos possui o período de latência curto, tipicamente menos de 48 horas.		
5-Relato de Caso	Paracetamol	Crianca de, 26 dias, admitida com sangramento intestinal, sinais de choque, discreta hepatomegalia, coagulopatia, acidose metabólica (pH=7,21; bicarbonato: 7,1 mEq/L), hipoglicemia (18 mg/dL), aumento das aminotransferases séricas (AST=4.039 UI/L; ALT=1.087 UI/L) e hiperbilirrubinemia (total: 9,57 mg/dL; direta: 6,18 mg/dL), após uso de paracetamol via oral (10 mg/kg/dose a cada quatro horas) por três dias consecutivos (dose total ao redor de 180mg/kg; nível sérico de 36–48 horas após a última dose de 77 µg/mL). Além das medidas de suporte, o paciente foi tratado com N-acetilcisteína (infusão intravenosa contínua por 11 dias consecutivos).	Paciente, recebeu alta após 34 dias de internação. O seguimento mostrou recuperação clínica e dos parâmetros laboratoriais da função hepática. A farmacocinética e a farmacodinâmica do paracetamol em neonatos e lactentes jovens (menores de um ano) diferem substancialmente de crianças maiores e adultos	BUCARETCHI <i>et al.</i> , 2014.
6-Relato de Caso	Paracetamol	Adolescente homem, de treze anos de idade, que ingeriu 15 comprimidos de paracetamol 750 mg, (totalizando 11,25 g). Medicação de desintoxicação foi prescrito N-acetilcisteína.	Intoxicação por paracetamol com evolução para insuficiência hepática e necessidade de transplante hepático e fazer uso de diversos medicamentos, como imunossuppressores e antibióticos.	DELEVANTTI, 2021
7-Estudo Epidemiológico	Paracetamol	Casos de intoxicação atendidos e registrados no período de janeiro a dezembro de 2019, em um hospital estadual	Encontrados 55 casos de intoxicação por paracetamol dentro deles 34,55% para o sexo masculino e 65,45% para o sexo	FARIAS, 2021

		terciário, especializado em urgências. Ocorrências de overdose apresentadas nas urgências hospitalares. A superdosagem desse fármaco pode provocar lesões hepáticas irreversíveis, podendo levar inclusive ao óbito.	feminino. Observou-se que a faixa etária predominante foi a de adultos-jovens, com idade entre 20-29 anos (27,27%), seguido pelo grupo etário 15-19 anos (23,63%), 18,18% dos pacientes que estavam com idade entre 30-39 anos e crianças 1 a 4 anos (11,11%). Das circunstâncias que levaram a intoxicação foram, 43 tentativas de autoextermínio, 8 acidental, 2 erros de administração e 2 de automedicação. Sem óbitos.	
8-Estudo Epidemiológico E Relato de Caso	Paracetamol	O Centro de Informação e Aconselhamento sobre Intoxicações (CIAT) recebe anualmente cerca de 10.000 consultas de intoxicação de todo o país. Em 2020, foram 1844 atendimentos por intoxicação em adolescentes entre 12 e 19 anos; 23 casos corresponderam à intoxicação por paracetamol, todos com intenção suicida, com predomínio no sexo feminino. De acordo com a escala de gravidade, Poison Score de gravidade (PSS), 60% das intoxicações eram leves ou assintomáticos, enquanto 30% são considerados moderados ou graves por causa de seu efeito hepatotóxico.	Paciente do sexo feminino, 11 anos de idade, de Montevideu. História pessoal de tentativa auto-eliminação Foi atendido pelo Pronto Socorro Pediátrico (DEP) do Hospital Pereira Rossell. Após internação e Intoxicação teve sua saúde estabelecida sem casos de sequelas.	HERRERA <i>et al.</i> , 2023
9-Relato de Caso	Paracetamol e	Mulher de 18 anos após ingestão de 100 g de	Paciente recebeu alta médica após 48 horas da entrada ao pronto	GHANNOUM <i>et al.</i> , 2016

	Ibuprofeno	<p>paracetamol e quantidades desconhecidas de ibuprofeno levada ao pronto Socorro com acidose metabólica e com pico de lactato.</p> <p>Acetilcisteína para reverter a toxicidade mitocondrial e hemodiálise para correção imediata da acidose.</p>	Socorro.	
10- Estudo Epidemiológico	Paracetamol e Ibuprofeno	<p>Levantamento de dados clínicos coletados dos prontuários de pacientes. Crianças que acessaram o Hospital Infantil Bambino Gesù, em Roma, Itália, entre 1º de janeiro de 2018 a 30 de setembro de 2022 devido à ingestão acidental ou intencional de doses inadequadas de paracetamol e/ou ibuprofeno. Um total de 351 pacientes foram admitidos no hospital sendo a maioria desses casos foram de pacientes intoxicados com ibuprofeno e paracetamol.</p> <p>As reações em crianças foram de natureza gastrointestinal: náuseas e vômitos em ambos os casos foram os sintomas mais representativos.</p>	A mediana de idade foi de 3,0 anos (IIQ 3,0). A maioria dos pacientes era do sexo feminino (57,8%). O motivo mais comum para a ingestão inadequada de paracetamol ou ibuprofeno foi o uso errado (41,0%) ou a ingestão acidental (37,6. Sem registro de óbitos.	MARANO <i>et al.</i> , 2023
11- Relato de Caso	Dipirona Sódica	Mulher de 22 anos sem condições conhecidas apresentou um novo início de febre, icterícia e exantema maculopapular. Os exames laboratoriais mostraram lesão hepática, granulopenia e	Após o tratamento com esteroides e a administração do fator estimulador de colônias de granulócitos, a paciente apresentou melhora significativa. Os parâmetros hepáticos normalizaram, e a contagem de	MATHIAS, 2023

		anticorpos antinucleares e antimitocondriais (AMA-M2) positivos. A biópsia hepática revelou um padrão histológico característico de lesão hepática.	leucócitos começou a se recuperar. Ela recebeu alta hospitalar com acompanhamento ambulatorial para monitorar sua recuperação contínua.	
--	--	---	---	--

Fonte: Autores

Silva & Quintilo apresenta em seu estudo que pesquisas mostram que no Brasil os anti-inflamatórios mais comercializados sem prescrição são: Ibuprofeno com 23% de escolha, seguido da Dipirona (22%) e por último o Paracetamol (5%). Pode-se ressaltar que a dipirona e o ibuprofeno são responsáveis por 45% da preferência do consumidor dos analgésicos usados para automedicação, o que evidencia uma maior preocupação maior sobre estes medicamentos (SILVA; QUINTILIO, 2021).

Como pode ser observado, dos artigos analisados que relatam intoxicação com ibuprofeno predomina como causa de intoxicação a tentativa de autoextermínio, fato que reforça a necessidade de um melhor controle na dispensação do mesmo. Por outro lado, a dose de ibuprofeno que causou intoxicação nos pacientes dos artigos analisados variou muito de 400 mg até 72 g, sendo que a dose terapêutica dele é 600 mg e recomenda-se não ultrapassar a quantidade de 2400 mg por dia (PINHEIRO, WANNMACHER, 2010). No caso do jovem de 15 anos de idade ele ingeriu 150 comprimidos de naproxeno (220 mg/comprimido; 33.000 mg) e 50 comprimidos de ibuprofeno (200 mg/comprimido; 10.000 mg) dando uma dose total ingerida de ibuprofeno de 10g bem superior a dose terapêutica (AKINGBOLA, 2015). Enquanto o homem de 48 anos de idade que fazia uso a longo prazo de Ibuprofeno 3 × 800 mg por dia para dor crônica mais um beta-simpaticomimético inalatório para asma alérgica, ao tentar autoextermínio ingeriu 90 comprimidos de ibuprofeno com 800 mg cada dando uma dose ingerida de aproximadamente 72 g de ibuprofeno. Neste caso, a atitude motivada pela fadiga emocional buscando alívio de seu sofrimento promovendo uma ingestão suicida (GEITH *et al.*, 2017).

Outra situação que chama a atenção e que pode levar a intoxicação é o uso prolongado do ibuprofeno, como descrito no caso da mulher japonesa de 36 anos de idade que teve que ser internada por lesão hepática após o uso de ibuprofeno por 20 dias consecutivos para aliviar dores de cabeça, sendo que a recomendação é o uso do mesmo por no máximo 7 dias

(WATANABE *et al.*, 2015). No entanto, a frequência das dores de cabeça da paciente aumentou, e o consumo do medicamento aumentou conseqüentemente para quatro vezes ao dia durante os últimos 20 dias antes do início dos sintomas. Apresentou-se a um hospital local com febre, erupção cutânea e urina marrom. Após cinco dias após descontinuar o medicamento, devido a dor epigástrica, e a paciente começou a tomar famotidina. Uma erupção cutânea se desenvolveu nas extremidades superiores e inferiores e no rosto da paciente, além de febre, urina marrom e grave disfunção hepática. Testes de estimulação de linfócitos induzidos por medicamentos implicaram o ibuprofeno, um componente principal do medicamento utilizado pela paciente, que tem o potencial de induzir essa patologia, e foi feito o diagnóstico de lesão hepática induzida por medicamentos com eritema exudativo multiforme. Portanto, um diagnóstico preliminar de lesão hepática induzida por medicamentos foi feito, e uma biópsia hepática foi realizada 14 dias após a descontinuação do medicamento. Conseqüentemente, colapso de hepatócitos foi observado, principalmente em áreas centrilobulares, com infiltração de vários tipos de células inflamatórias. A lesão cutânea foi diagnosticada como eritema multiforme exsudativo, e um diagnóstico definitivo de lesão hepática induzida por medicamentos do tipo alérgico causado por ibuprofeno, complicado por hipersensibilidade sistêmica e eritema multiforme exsudativo, foi feito. Devido à persistência da lesão hepática apesar da descontinuação do medicamento causador, 1.000 mg de metilprednisolona foram administrados intravenosamente diariamente por três dias, seguidos por um curso reduzido de corticosteroide oral. Subseqüentemente, a erupção cutânea resolveu e os testes de função hepática retornaram ao normal dentro de quatro semanas. Os sintomas da paciente e os testes de função hepática retornaram ao normal após tratamento com esteroides sistêmicos (WATANABE *et al.*, 2015).

Relato descrito demonstra uso prolongado por 20 dias acima do tempo indicado de ingestão de anti-inflamatórios. O tratamento com este medicamento não deve se prolongar por mais de 7 dias, a menos que recomendado pelo médico, pois pode causar problemas nos rins, estômago, intestino, coração e vasos sanguíneos.

Outro relato de caso de intoxicação com ibuprofeno é do homem de 48 anos de idade, após ingestão de 90 comprimidos com 800 mg cada unidade de ibuprofeno foi internado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Sonolento, com taquicardia (116/min). Aumentando o estado de sonolência foi intubado, endotraqueal imediatamente. Uma dose

única de 50 g de carvão ativado via sonda nasogástrica e uma dose cumulativa de 200 mL de bicarbonato de sódio (8,4%) foi administrado por via intravenosa para corrigir a acidose metabólica. Nove horas após a ingestão do ibuprofeno iniciou a eliminação extracorpórea do ibuprofeno por meio da Troca de Plasma Terapêutico – TPE, com uma hora de TPE, foi suplementado com gluconato de cálcio a 10% (90 mL/h) e o plasma foi substituído por 20 unidades de plasma fresco congelado (FFP). A remoção do ibuprofeno foi concluída no quinto dia de internação. A lesão renal aguda ocorreu cerca de 40 horas após a ingestão do ibuprofeno (creatinina >2,5 mg/dL até 5 mg/dL no 5º dia) e exigiu hemodiálise diária por quatro dias, induzida pelo próprio ibuprofeno e pelo grave comprometimento hemodinâmico associado. O paciente foi extubado e no décimo segundo dia foi transferido para tratamento psiquiátrico adicional. Ao contrário da hemodiálise, em que os fármacos que não estão fortemente ligados às proteínas plasmáticas podem ser extraídos com eficácia, a Troca de Plasma Terapêutico – TPE é mais eficiente na remoção de fármacos com alta ligação às proteínas (ou seja, > 80%) e/ou baixo volume de distribuição (por exemplo, < 0,2 L/kg). Apesar disso, a TPE raramente é aplicada ou relatada como uma opção terapêutica no contexto da intoxicação. Sendo um caso de monointoxicação grave por ibuprofeno, a insuficiência circulatória associada foi relativamente refratária, apesar da ressuscitação agressiva com fluidos nas primeiras 5 horas e da aplicação de norepinefrina. Na ausência de alternativas terapêuticas específicas, a alta taxa de ligação à proteína (quase 99% em faixas terapêuticas de plasma) e seu baixo volume de distribuição (0,11 a 0,19 L/kg), foi iniciada a TPE para eliminação extracorpórea do ibuprofeno. Observa-se que a fisiopatologia exata do choque induzido pelo ibuprofeno é amplamente desconhecida e permanece especulativa (GEITH *et al.*, 2017).

Relato de caso de intoxicação de um jovem caucasiano de 15 anos de idade pesando 56,7 kg, previamente saudável, foi levado às pressas ao nosso departamento de emergência por sua mãe cerca de 2 horas após um início agudo de vômito, letargia e estado mental alterado. Sua mãe o encontrou em seu quarto em estado de agitação e delírio, com vômito "rosado" no corpo e no chão do quarto. O paciente desenvolveu acidose metabólica grave na UTI, e ficou obtuso e hipotenso. Por decisão médica o paciente foi intubado de forma eletiva devido à instabilidade hemodinâmica e à necessidade de proteção das vias aéreas. O naproxeno e o ibuprofeno são (AINES). Essa classe de medicamentos como estão prontamente disponíveis na maioria dos lares, com mais de 30 bilhões de doses consumidas

anualmente. Embora as complicações graves da overdose de naproxeno e ibuprofeno sejam raras. O paciente apresentava a frequência cardíaca de 103 por minuto, pressão arterial (PA) de 110/58 mm Hg e frequência respiratória de 17 respirações por minuto. Ele estava sonolento, mas movia todas as suas extremidades e respondia aos comandos. A proteína C reativa e a taxa de sedimentação de eritrócitos estavam normais. Exames do coração e imagem do crânio estavam todos normais. Mesmo com as culturas negativas de sangue, urina e LCR, o paciente continuava gravemente doente com acidose metabólica e hipotensão. Realizado uma cromatografia acoplada a espectrometria de massas que revelou grandes quantidades de naproxeno e ibuprofeno, embora o paciente não tenha manifestado sangramento gastrointestinal, coagulopatia ou comprometimento renal, como esperado. O paciente permaneceu com hipotensão refratária de fluidos e vasopressores, mesmo após a o fim da acidose metabólica. Apesar da PA instável e da hipotensão persistente, seu nível de cortisol aleatório era de 7,73 $\mu\text{g/dL}$ (normal 25 $\mu\text{g/dL}$). Foram administrados 100 mg de hidrocortisona por via intravenosa, seguidos de 50 mg a cada 6 horas, com redução gradual em um período de 7 dias. Após a administração de hidrocortisona, a hipotensão se resolveu e ele foi retirado dos vasopressores com sucesso. Ele foi extubado após 24 horas na UTI e confessou voluntariamente ter tomado 150 comprimidos de naproxeno (220 mg/comprimido; 33.000 mg) e 50 comprimidos de ibuprofeno (200 mg/comprimido; 10.000 mg) em um gesto de suicídio (AKINGBOLA, 2015).

Destaca-se as limitações dos exames toxicológicos de rotina no tratamento da intoxicação aguda em crianças, se um metabólito tóxico específico não for identificado por motivos clínicos. Um diagnóstico definitivo não foi feito nesse caso até que o paciente se recuperou do coma e confessou ter ingerido 33 g de naproxeno e 10 g de ibuprofeno, corroborando assim os achados por cromatografia acoplada a espectrometria de massas. O ibuprofeno e o naproxeno são rapidamente absorvidos após a ingestão oral, com uma meia-vida de 2 e 15 horas. Ao contrário do paciente deste caso, a maioria dos pacientes intoxicados por AINES responde à ressuscitação de volume e à infusão de bicarbonato sem a necessidade de vasopressores. A overdose de naproxeno e/ou ibuprofeno pode ser fatal em pacientes com choque refratário que não respondem à ressuscitação volêmica e à correção da acidose metabólica devido à existência de insuficiência adrenal funcional. A avaliação da função do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e a terapia de reposição de corticosteroides devem ser consideradas nesses pacientes. (AKINGBOLA, 2015).

A meningite asséptica é uma inflamação não bacteriana das meninges. É comumente causada por vírus, mas uma variedade de agentes infecciosos e não infecciosos, incluindo medicamentos, pode estar implicada. Uma situação com caso de intoxicação de um jovem de 15 anos de idade após ingestão de dose única de 400 mg de ibuprofeno, após internação em um hospital foi diagnosticado com meningite asséptica induzida por medicamentos (PIRES, 2018). A meningite asséptica induzida por medicamentos (MAIM) é uma entidade rara e constitui um desafio diagnóstico e de manejo de pacientes. Os medicamentos mais frequentemente associados são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), antibióticos, imunossupressores, imunomoduladores, antiepiléticos e intratecais. O ibuprofeno é a principal causa de MAIM, tendo sido descrito em vários relatos de casos, especialmente em adultos com doenças autoimunes. Relato de caso de paciente do sexo masculino, 15 anos, previamente saudável, apresentou-se ao pronto-socorro com cefaleia, náuseas, tontura, febre e visão turva com início 30 minutos após tomar uma dose única de 400 mg de ibuprofeno. Uma semana antes, ele havia tido dor de cabeça, náuseas e febre após ingerir ibuprofeno, prescrito devido a uma fratura do quinto osso metatársico direito. Paciente relatou histórico familiar de doença autoimune: a irmã de 20 anos apresentava tireoidite autoimune. Após a realização de vários exames microbiológicos e pesquisas de patógenos todos negativos O ibuprofeno foi descontinuado e o paciente melhorou sem tratamento específico. Os AINES são os medicamentos na maioria relacionados aos acometimentos de MAIM's. Com o primeiro relato datado de 1978, um paciente com lúpus eritematoso sistêmico (LES) com meningite induzida pelo ibuprofeno. A partir de então, vários relatos de meningite asséptica atribuídos a AINES foram realizados, incluindo dexibuprofeno, dexcetoprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, sulindaco, cetoprofeno, tolmetina, piroxicam, indometacina, naproxeno e prostaglandina-endoperóxido sintase 2 (PGHS-2) (rofecoxibe e celecoxibe). O ibuprofeno permanece atualmente como a principal causa de MAIM. (PIRES, 2018).

Vale salientar que em todos os casos, os pacientes foram dados de alta.

Com relação ao paracetamol, foram encontrados 2 estudos epidemiológicos e dois relatos de caso um deles é sobre um neonato admitido com sangramento intestinal, sinais de choque, discreta hepatomegalia, coagulopatia, acidose metabólica, caso de hepatotoxicidade grave (BUCARETCHI, 2014). De acordo com Bucarechi, (2014), mesmo o paracetamol (N-acetil-p-aminofenol) sendo um analgésico e antipirético amplamente utilizado em crianças, são pouquíssimas as exposições tóxicas em neonatos relatadas na literatura. As exposições tóxicas

podem ocorrer por via transplacentária, decorrentes de ingestões intencionais de overdoses de paracetamol por mães durante as 24 horas que precedem o parto, ou por erros de dosagem isolada oral. Em geral, na ordem de dez vezes a dose terapêutica, - a dose preconizada em neonatologia é de 10 a 15 mg.kg⁻¹ (SILVA, 2007).

Esse outro relato de caso um menino com 26 dias de vida, pesando 3125 g, encaminhado para unidade de emergência local, recusa alimentar há quatro dias, apresentando vômitos frequentes, distensão abdominal e desconforto respiratório leve. A mãe, de 38 anos, apresentava antecedente de dez gestações (duas cesáreas), reclusão em penitenciária desde o quinto mês de gestação e antecedente de perda de guarda dos nove filhos vivos por negligência associada à dependência química (crack). A criança, mas a mãe em um alojamento no presídio. A mãe informou que administrou paracetamol por via oral (10 mg/kg/dose a cada quatro horas por três dias consecutivos — dose total aproximada de 180 mg/kg, seguindo antiga prescrição médica para outro filho), e que também fez o uso concomitante de paracetamol durante cinco dias para alívio de odontalgia (doses e frequência de uso não obtidas). Criança foi intoxicada mediante a conduta da mãe (DELEVANTTI, 2021).

Os autores Penna e Buchanan descreveram, em seu trabalho de revisão, os casos de dois lactentes jovens, de seis e sete semanas de vida, que também desenvolveram hepatotoxicidade grave após ingerirem doses repetidas de paracetamol (aproximadamente 100 mg/kg/dia/dois dias e 60 mg/kg/dia/seis dias, respectivamente) (PENNA, BUCHANAN, 1991). Em ambos os artigos, é possível observar que o uso contínuo de paracetamol pode ocasionar hepatotoxicidade grave em neonatos. A posologia específica para neonatos de termo e prematuros deve ser seguida, evitando-se o uso contínuo por mais de dois a três dias consecutivos. O outro de uma adolescente de treze anos de idade, culminando em insuficiência hepática e necessidade de transplante hepático. A adolescente de treze anos de idade, que ingeriu 15 comprimidos de paracetamol 750 mg, com intenção suicida. A paciente foi atendida pela unidade de saúde do município que residia, Rio Grande/RS, sendo transferida posteriormente para o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde realizou o transplante, teve boa aceitação do enxerto e começou a fazer uso de diversos medicamentos, como imunossupressores e antibióticos. A paciente sofreu com perda paterna por assassinato quando tinha seis anos de idade, ficando em um estado melancólico e depressivo. Com piora no desempenho escolar a ponto de não querer mais frequentar a escola. Também apresentava indícios de automutilação como cortes em braços e pernas. A mãe informou que não sabia lidar com a situação e por vezes sentia-se irritada com o

momento vivido. Com essas atitudes o vínculo com a filha se tornou conturbado, dificultando o manejo com a adolescente (DELEVANTTI, 2021).

Sobre os estudos epidemiológicos que relatam casos de intoxicação com paracetamol, o primeiro descreve que no ano de 2019, em um hospital especializado em urgências, foram atendidos 55 casos de intoxicação com paracetamol, 34,55% para o sexo masculino e 65,45% para o sexo feminino (FARIAS, 2021). O segundo estudo epidemiológico traz dados do ano 2020, no qual foram atendidos 23 casos de intoxicação por paracetamol em adolescentes com intenção suicida, com predomínio no sexo feminino e que após internação receberam alta médica (HERRERA, 2023).

Um terceiro estudo epidemiológico analisado, mostra dados de intoxicação com paracetamol e ibuprofeno, no Hospital Infantil Bambino Gesù, em Roma, Itália, entre 1º de janeiro de 2018 a 30 de setembro de 2022 um total de 351 pacientes. Cujos a mediana de idade foi de 3,0 anos. Com a maior parte dos pacientes era do sexo feminino (57,8%). Com o motivo mais comum para a ingestão oral inadequada de paracetamol ou ibuprofeno foi o uso errado com (41,0%) ou ingestão acidental sendo (37,6%), totalizando assim (78,6%) dos casos de intoxicações, com cerca de um quinto dos pacientes tomando o medicamento com intenção suicida (21,1%). Os AINES são a terceira principal causa de exposição em crianças após a pandemia de síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) em 2020, associada ao alívio dos sintomas como febre, tosse, dores no corpo, dor de cabeça e dor de garganta. Os motivos principais de causas de intoxicações: uso indevido por cuidadores, ingestão acidental e ação intencional. Os anti-inflamatórios mais utilizados são o ibuprofeno e o paracetamol, cujo perfil de segurança torna seu uso generalizado até mesmo em ambientes pediátricos. No entanto, tanto o paracetamol quanto o ibuprofeno apresentam efeitos colaterais proporcionais à dose conhecidos e potencialmente graves, especialmente em caso de uso inadequado. A maioria das crianças tomou paracetamol (65,5%), principalmente por ingestão (88,0) e em casa (97,4%). A hospitalização foi necessária para 107 pacientes (30,5%): 62 foram internados em um serviço pediátrico padrão e 43 necessitaram apenas de observação breve e intensiva (MARANO, 2023).

O centro é um dos principais centros italianos de controle de intoxicações e o único dedicado exclusivamente a crianças. Com os objetivos de demonstrar que esses medicamentos relativamente “seguros” podem estar associados a intoxicações e reações adversas quando administrados de forma inadequada e/ou autônoma. Recomenda-se, portanto, que o

paracetamol e o ibuprofeno sejam administrados somente quando necessário, seguindo as doses e instruções do pediatra responsável pelo tratamento (MARANO, 2023). A partir deste estudo os autores concluíram que exposições às duas moléculas pediátricas mais utilizadas, paracetamol e ibuprofeno, considerados medicamentos relativamente “seguros” podem estar associados a intoxicações e reações adversas quando administrados de forma inadequada (MARANO, 2023).

O caso da mulher com 18 anos de idade após tentativa de suicídio apresentou-se ao departamento de emergência 60 minutos após a ingestão de 100 g de paracetamol e quantidades desconhecidas de ibuprofeno e etanol (GHANNOUM, 2016). São situações de pessoas se automedicando espontaneamente através de ingestão de medicamentos de livre comércio e fácil acesso. Em um relato de caso do Ghannoum, afirma que antes do desenvolvimento da hepatotoxicidade em pacientes de intoxicação com paracetamol a acidose de início precoce por toxicidade mitocondrial pode ser observada em intoxicação maciço por paracetamol. Sendo que a eficácia da acetilcisteína para reverter a toxicidade mitocondrial continua com pouco esclarecimento e a hemodiálise pode oferecer correção rápida da acidose (GHANNOUM, 2016).

A toxicocinética do paracetamol e da acetilcisteína durante tratamentos extracorpóreos de hemodiálise raramente foi descrita. Exames apresentaram acidose metabólica com lactato atingindo o pico de 8,6 mmol/L. Com os perfis hepáticos e de coagulação permaneceram normais. O paracetamol atingiu o pico na concentração de 981 µg/ml (6496 µmol/L). a paciente recebeu 100 g de carvão ativado e uma infusão de acetilcisteína a 150 mg/kg durante 1 hora, seguida de 12,5 mg/kg/h por 4 horas. Na hemodiálise, a infusão foi mantida em 12,5 mg/kg/h para compensar a remoção esperada antes de ser reduzida para 6,25 mg/kg por 20 horas após a hemodiálise. O paciente melhorou rapidamente durante a hemodiálise e recebeu alta 48 horas após a admissão. A hemodiálise parece ser uma opção terapêutica benéfica em casos de ingestão maciça de paracetamol com coma e acidose láctica. Além disso, esses resultados sugerem que a taxa de infusão de acetilcisteína deve ser mais que o dobro durante a hemodiálise para compensar sua remoção contínua e fornecer concentrações plasmáticas semelhantes ao regime usual de acetilcisteína (GHANNOUM, 2016).

A dipirona sódica conhecida em alguns países, que tem sua comercialização permitida, como metamizol, é um dos agentes antipiréticos, espasmolíticos em especial analgésicos, mais

usados entre outros medicamentos. Embora a agranulocitose induzida por ela seja um evento adverso, bem conhecida, embora raramente, a lesão hepática induzida por fármacos que em sua composição contenha a dipirona sódica, é pouco relatada na literatura e, portanto, muitas vezes permanece desconsiderada. Foi encontrado relatado na literatura um único relato de caso em que a hepatotoxicidade induzida por dipirona sódica foi desmascarada pelo desenvolvimento simultâneo de agranulocitose característica. Esse relato de caso trata-se mulher de 22 anos sem condições conhecidas apresentou um novo início de febre, icterícia e erupção cutânea maculopapular e negou explicitamente a ingestão de quaisquer novas substâncias. Os exames laboratoriais informaram presença de lesão hepática, com granulopenia e anticorpos antinucleares e antimitocondriais (AMA-M2) positivos.

A biópsia hepática revelou um padrão histológico característico de lesão hepática induzida por medicamento e biópsia de medula óssea, o quadro clássico de agranulocitose induzida por dipirona sódica. A paciente informou durante anamnese que faz uso do medicamento a dois meses, sendo diagnosticado hepatotoxicidade e mielotoxicidade induzidas por dipirona sódica, após terapia com esteroides teve seus exames normalizados, informação com grande relevância no intuito de aumentar a conscientização sobre a lesão hepática induzida por medicamentos compostos com dipirona sódica sempre lembrada devido ao seu curso ocasionalmente com risco de vida. O diagnóstico pode ser difícil, principalmente se a anamnese e os registros escritos não apresentarem indícios de ingestão prévia de dipirona sódica (MATHIAS, 2023).

Até o momento, a retirada da dipirona do mercado não parece ser justificada, considerando sua eficácia farmacológica. No entanto, é importante agir com cautela ao prescrever o medicamento, avaliando o risco individual para cada paciente e comparando-o com outras opções de tratamento que possam ter uma toxicidade menor. É fundamental destacar que esse conhecimento é crucial no campo farmacêutico, especialmente com o crescimento da farmácia clínica, cujo objetivo é promover saúde e bem-estar por meio do acompanhamento farmacoterapêutico, principalmente para reduzir erros de medicação (PIRES, F. D.; OLIVEIRA, V. B., 2015).

Em uma sociedade que visa a libertação rápida do sofrimento. Não faz o uso da prática de procurar um tratamento adequado para certas enfermidades, que são enfrentadas com o uso de remédios sem saber das reações que podem causar no organismo. Atualmente as pessoas andam em busca de “praticidade”, assim a indústria farmacêutica em busca de lucro oferece

diversos medicamentos, que dizem ser inofensivos, omitindo efeitos colaterais. Portanto, gradativamente, torna-se indispensável para a vida, as vendas de medicamento. Idealizando nas mercadorias desejos que podem ser comprados e consumidos (LEFÈVRE, 1991).

8 CONCLUSÃO

O uso inadequado do paracetamol, ibuprofeno e dipirona pode gerar graves riscos à saúde, como toxicidade, reações adversas e complicações sistêmicas. O paracetamol, amplamente utilizado para dor e febre, é seguro em doses recomendadas, mas em quantidades superiores pode causar hepatotoxicidade grave. Já o uso excessivo de ibuprofeno pode provocar problemas gastrointestinais, úlceras e outros efeitos adversos. A dipirona, apesar de comum no tratamento de dores, também apresenta riscos, incluindo agranulocitose e reações alérgicas severas. Relatos de casos e estudos epidemiológicos demonstram a gravidade da automedicação e da falta de orientação adequada independente da faixa etária. Assim, a procura por orientação farmacêutica é fundamental para minimizar os riscos de intoxicação e garantir o uso seguro dos Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP), que são de fácil acesso e amplamente utilizados.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, Jaqueline Carlan Marques; MAGALHÃES, Edivane Queiroz; JÚNIOR, Omero Martins Rodrigues. A Automedicação Infantil Ocasionalada Pelos Pais no Brasil. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 15, e581101523443, 2021.

ALBERTO S.F., PIRES S.S., FIGUEIREDO A., DEUS, J.R. Insuficiência Hepática Aguda. *Acta Med. Port.* 22(6):809-820, 2009.

ALHO. Rosane da Costa, *et al.* A atuação do profissional farmacêutico diante da automedicação – Intoxicação medicamentosa por AINES. *Pesquisa Sociedade e Desenvolvimento*. V.11. n 14. Universidade de Nilton Lins. Manaus. 2022.

ALMEIDA, H. E. P. P. J. (2009). Preparação e caracterização de dispersões sólidas e micropartículas lipídicas contendo Ibuprofeno (Dissertação), Porto: Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. 2009.

AKINGBOLA, OA, Singh D, Kleinman JA, Frieberg EM. Functional Adrenal Insufficiency Complicating an Overdose of Naproxen and Ibuprofen. *Clinical Pediatrics*. 2015;54(1):76-78. doi:10.1177/0009922814537112. 2015.

ANVISA. Instrução Normativa Nº 11, de 29 de setembro de 2016. Dispõe sobre a lista de medicamentos isentos de prescrição. *Diário Oficial da União*. 30 set 2016; Seção 1:99. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/23376708/do1-2016-08-03-resolucao-rdc-n-98-de1-de-agosto-de-2016-23376586. 2016.

ANVISA. *Farmacopeia Brasileira*. 6ª Ed. Volume II. Monografias. Insumos Farmacêuticos e Especialidades. Brasília. 2019.

BEJARANO, P. F. (2006). Ibuprofeno y analgesia. *EMB (Ed. Esp.)*, 5., pp. 39-42. 2006.

BRASIL. Lei Nº 5991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. Brasília, DF; 1973. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l5991.htm.

BRUNE, K. (2007) Persistence of NSAIDs at effect sites and rapid disappearance from side effect compartments contributes to tolerability. *Curr Med Res Opin*, 23, pp. 2985- 2995, 2007.

BUCARETCHI, Fábio, *et al.* Falência Hepática Aguda em Neonato de Termo Após Ingestão de Doses Repetidas de Paracetamol. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), *Rev. Paul Pediatra* 2014. Campinas, SP.

CASTRO, Pedro Luís Pereira de. Farmacocinética do paracetamol. Dissertação apresentada à Universidade Fernando Pessoa. 2014.

CHIEW, Angela L, BUCKLEY, Nicolau A. Acetaminophen Poisoning. *Crit Care Clin*. 2021 Jul;37(3):543-561. doi: 10.1016/j.ccc.2021.03.005. PMID: 34053705. 2021.

DALL'OLIO, Giancarlo; BETTI, et. al. Agranulocitose induzida por dipirona. Grupo Editorial Moreira Jr. São Paulo, 2003.

DELEVANTTI, Simone. Falência Hepática Aguda em Adolescente Após Ingestão Proposital de Paracetamol com Ideação Suicida: Relato de Caso. UFRS. Faculdade de Farmácia. Porto Alegre, 2021.

DIOGO M. N. A. dipirona: Segurança do uso e monitoramento da qualidade de comprimidos orais. Dissertação (Pós- Graduação em Vigilância Sanitária) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, 2003.

DUARTE, Fernanda Gross, et al. Óbitos e internações decorrentes de intoxicações por medicamentos com prescrição e isentos de prescrição, no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2021; 55:81. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055003551>.

FARIAS. Paloma de Oliveira, Avaliação das Intoxicações por Paracetamol no Hospital de Urgência e Emergência da Rede Pública/Brasil. FHEMIG, Anais do Fórum Científico. Belo Horizonte. 2021. Em: <https://doi.org/10.21450/rahis.v18i4.7304> p. 39-46.

GEISSLINGER, G., Stock, KP, Bach, GL, *et al.* Diferenças farmacológicas entre R(-)-e S(+)-ibuprofeno. *Agentes e Ações* 27, 455–457 (1989). <https://doi.org/10.1007/BF01972851>, 1989.

GEITH S, Renner B, Rabe C, Stenzel J, Eyer F. Ibuprofen plasma concentration profile in deliberate ibuprofen overdose with circulatory depression treated with therapeutic plasma exchange: a case report. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017 Dec 12;18(1):81. doi: 10.1186/s40360-017-0187-9. PMID: 29233194; PMCID: PMC5728060. 2017.

GHANNOUM, M, Kazim S, Grunbaum AM, Villeneuve E, Gosselin S. Massive acetaminophen overdose: effect of hemodialysis on acetaminophen and acetylcysteine kinetics. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016 Jul;54(6):519-22. doi: 10.1080/15563650.2016.1175006. E Pub 2016 Apr 27. PMID: 27118496, 2016.

GONÇALVES, Claudiana Aguila; *et al*; Intoxicação Medicamentosa: Relacionada ao uso Indiscriminado de Medicamentos. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*, v. 8, n. 1, 135-143, jan.-jun., 2017. Ariquemes - RO.

HAMERSCHLAK N; MALUF E; PASQUINI, R. *et al*. A incidência de anemia aplástica e agranulocitose na América Latina: o estudo LATIN. *São Paulo Med. J.* 2005; 123 (3): 101-4, 2005.

HERRERA, Soledad, *et al*. Intoxicación intencional por paracetamol en adolescentes. Un problema de salud creciente. A propósito de un caso. UDELAR. *Archivos de Pediatría del 2023*.

HENRY, D. A. *et al*. (1998) Adverse drug reactions in the gastrointestinal system attributed to ibuprofen. In: Rainsford KD, Powanda MC (eds) *Safety and efficacy of non prescription (OTC) analgesics and NSAIDs*. Kluwer Academic, Dodrecht, pp 19- 45, 1998.

HE Yue-Ying, ZHANG, Bao-Xu, JIA, Feng-Lan Jia. Protective effects of 2,4-dihydroxybenzophenone against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *World Journal of Gastroenterology*. 17(21): 2663-2666, 2011.

HIGUCHI, T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.*, 52, pp. 1145– 1149, 1963.

JONES, A.L. Mechanism of action and value of Nacetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *Journal of Toxicology*. 36(4):277-285, 1998.

KNAPPMANN, A. L; MELO E. B. “Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil)”. *Ciência & Saúde Coletiva*. vol.15 supl.3, Rio de Janeiro, nov./2010.

LEAL B. M; DANIELLI P. Avaliação da segurança da dipirona: uma revisão. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS. Faculdade de farmácia. *Revista Brasileira de Farmácia* 84(1): 17-20, 2003.

LEFÈVRE, Fernando. O medicamento como mercadoria simbólica. Editora Cortez. São Paulo, 1991. p 207.

LEWIS, S. Nelson, *et al.* Goldfrank's toxicologic emergencies. 9nd. ed. New York: McGraw-Hill Professional 2011.

LIMA¹, Leticia Mirelle Vieira. Avaliação Toxicológica das Apresentações de Ácido Acetilsalicílico e Paracetamol Frente à Artemia salina leach. UFCG. Cuité-PB, 2019

LIMA², Clara Paiva, *et al.* Avaliação Farmacêutica dos Riscos do Uso dos Anti-inflamatórios não Esteroidais. Universidade Santa Cecília- Santos/SP, 2020.

MANCIPE, Liliana C., Fernández, Diana C, Fernández, Daniel G. Intoxicação por Paracetamol. Revista da Faculdade de Medicina. Bogotá, 2010.

MARANO, Marcos. *et al.* Adverse drugs reactions to paracetamol and ibuprofen in children: a 5-year report from a pediatric poison control center in Italy. Italian Journal of Pediatrics. Roma, 2023.

MARQUES, L. Ibuprofeno: Um fármaco com Sucesso, Departamento e Centro de Química da Universidade de Évora. Portugal. 2009. Disponível em: http://www.videos.uevora.pt/quimica_para_todos/qpt_ibuprofeno.pdf.

MATHIAS, Lutz. Desmascaramento de Lesão Hepática induzida pela Metamizol pelo Desenvolvimento simultâneo de Agranulocitose Característica. Currente Drug Safety. EUA. 2023. Em: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-35670337>.

MENDES, R. T.; STANCZYK, C. P.; SORDI, R.; OTUKI, M. F.; SANTOS F. A.; FERNANDES, D. Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 52, n. 5, p. 767-782, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Dicas em Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/dicas/255_automedicacao.html, consultado março/2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Dicas em Saúde: Automedicação. Brasília: Ministério da Saúde, Biblioteca Virtual de Saúde; 2012. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/automedicacao/>.

MONTEIRO, Elaine Cristina Almeida, *et al.* Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Revista Temas de Reumatologia Clínica. São Paulo, Brasil. vol. 9, n. 2, maio/2008.

MOREIRA, A. J.; CAMPOS, L. O.; FRESCHI, G. P. G. Aplicação da lâmpada de descarga de mercúrio sem eletrodo para degradação do paracetamol. *Acta Brasiliensis*, v. 2, n. 3, p. 100-105, 2018.

MOURA, Pedro Márlon Martter, *et al.* Riscos Hepatotóxico do Paracetamol: Revisão da Literatura. UFPEL. Pelotas. 2014.

NECA, Cinthia Silva Moura; *et al.*: Perigo da automedicação irresponsável do Paracetamol: uma revisão de literature. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 17, e23111738103, 2022. Em : <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i17.38103>. 2022.

OSSWALD, W. Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas, Manual de Farmacologia e Farmacoterapia, 4ª edição, Porto Editora, Porto, 2001.

PANDE, Maria Nogueira Rangel; AMARANTE, Paulo Duarte de Carvalho; BAPTISTA, Tatiana Wargas de Faria. Este Ilustre Desconhecido: Considerações Sobre a Prescrição de Psicofármacos na Primeira Infância. *Ciência & Saúde Coletiva*, 25(6): 2305-2314, 2020.

PENNA A, BUCHANAN N. Paracetamol poisoning in children and hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 1991 Aug;32(2):143-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.1991.tb03873.x. PMID: 1931463; PMCID: PMC1368435, 1991.

PINHEIRO, Rafael Mota, WANNMACHER, Lenita. Uso Racional de Anti-inflamatórios Não Esteroides. 2010. Disponível em: https://www3.paho.org/bra/dmdocuments/Temas_05_Uso_Racional_AINE.pdf. Acesso em: 28 de setembro, 2024.

PIRES, F. D.; OLIVEIRA, V. B., 2015. Agranulocitose Relacionada ao Uso de Dipirona: Uma Revisão. *Visão Acadêmica. UNIANDRADE. Curitiba*, v.16, n.2, abr. - jun./2015 - ISSN 1518-8361. 2015.

PIRES. Sofia Alexandra Pereira. *et al.* Meningite Asséptica Induzida por Ibuprofeno: Um Caso Clínico. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, 2018. Em: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2019;37;3;00016>.

PORTUGAL. Comissão da Farmacopeia Portuguesa. Farmacopeia Portuguesa VIII. 1ª Ed. Lisboa. Portugal. Infarmed. 2005. ISBN: 972-8425-67-8/ 1º Volume.

RANG, H. P. *et al.* Fármacos Anti-inflamatórios e imunossupressores. In: Rang & Dale Farmacologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. Cap. 14, p. 226-245.

RODRIGUES, Bruna Talia Ferreira. *et al.* Estudo Sobre a Estabilidade do Princípio Ativo da Dipirona Sódica. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR. Vol.36, n.1, p.124-129, 2021.

ROLDÁN, Tatiana, LÓPEZ, Ángelo. Intoxicação por Paracetamol em Crianças: Abordagem e Manejo. Universiade Médica. Bogotá, 2012.

SALLES, M. O.; Araujo, W. R.; Paixão, T. R. L. C.; J. Braz. Chem. Soc. 27, 54 Brasil. 2016

SCHALLEMBERGER, J. B.; PLETSCHE, M. U. Riscos do uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Salão do Conhecimento, v. 2, n. 01, p. 2014.

SEBBEN, Viviane Cristina, *et al.* Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica do paracetamol. Rev. Bras. Patol. Med. Lab. 46(2): 143-148, 2010. Em: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442010000200012>.

SILVA, Joycy Carvalho da; QUINTILIO, Maria Salete Vaceli. Automedicação e o Uso Indiscriminado dos Medicamentos: O Papel do Farmacêutico na Prevenção. Revista de Iniciação Científica e Extensão, 4(2):685-92. 2021;

SILVA, Yerkes Pereira, *et al.* Sedação e Analgesia em Neonatologia. Revista Brasileira de Anestesiologia 575 Vol. 57, Nº 5, outubro, 2007. Disponível: <https://doi.org/10.1590/S0034-70942007000500013>. Consultado: setembro/2024.

SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES TÓXICO-FARMACOLÓGICAS: dados de intoxicação: dados nacionais. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2017. Disponível em: <https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-nacionais>.

SOUSA, Piter Picole Silva, *et al.*; Hepatotoxicidade por Paracetamol. Revista Científica Multidisciplinar Recima21.issn 2675-6218. v.4, n.3,2023. Em <https://doi.org/10.47820/recima21.v4i3.2869>.

SOUZA, Amanda Cabral *et al.* Hepatotoxicidade associada ao uso de paracetamol: revisão sistemática. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 11, p. 107073-107085, 2021.

SOUZA, Andressa Larissa Dias Muller de *et al.* Uso de Medicamentos em Crianças Menores de Um Ano. Rev. Soc. Bras. Enferm. Ped. v.20, n.1, p 31-9, janeiro 2020.

SPILLER, H.A., INVERNOM.L., KLEIN-SCHWARTZ W., BANGH S.A. Efficacy of activated charcoal administered more than four hours after acetaminophen overdose. *J Emerg Med.* 30(1):1-5, 2006.

SULEYMAN, H.; CADIRCI, E.; ALBAYRAK, A.; HALICI, Z. Nimesulide is a selective COX-2 Inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory Drug. *Current Medicinal Chemistry*, Erzurum, v. 15, n. 13, p. 278- 283, 2008.

TORRES, Luciana Vilar. *et al.* Hepatotoxicidade do paracetamol e fatores predisponentes. *Revista de ciências da saúde Nova Esperança*, v. 17, n. 1, p. 93-99, 2019.

VALE N. Desmistificando o Uso da Dipirona. In: Cavalcanti II, Cantinho FAF, Assad A. *Medicina Peri operatória*. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2006. Cap. 126, p. 1110-1111.

WATANABE Takau, *et al.* Drug-induced liver injury with serious multiform exudative erythema following the use of an over-the-counter medication containing ibuprofen. *Intern Med.* 2015;54(4):395-9. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3204. PMID: 25748955.

WINDHOLZ, Martha. Merck & Co., Inc. *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals* Ed: 9ª ed. Rahway, NJ (Nova Jersey), Merck & Co., Inc.1976.

ZAMBRANA, Jorge T. Agranulocitose e Tonsilite Associadas ao Uso de Metimazol. *Rev Bras. Otorrinolaringol*, v.71, n.3, 374-7, mai./jun. 2005.

ZANARDO, Carla Helfenstein, *et al.* Intoxicação por Paracetamol. *Acta Méd. (Porto Alegre)*, v. 34, 2013.