

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de
Pediatria no contexto do 18º Congresso
Nacional de Pediatria, para seu uso pessoal,
tal como submetido pelo autor

© 2017 pelo autor



**18º CONGRESSO
NACIONAL DE PEDIATRIA
25 — 27 OUT 2017**

**Centro de Congressos
Alfândega do Porto**



INTOXICAÇÕES GRAVES: PARACETAMOL E COGUMELOS

Cristina Gonçalves

**Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e Adultos
Hospital Pediátrico
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra**

SUMÁRIO

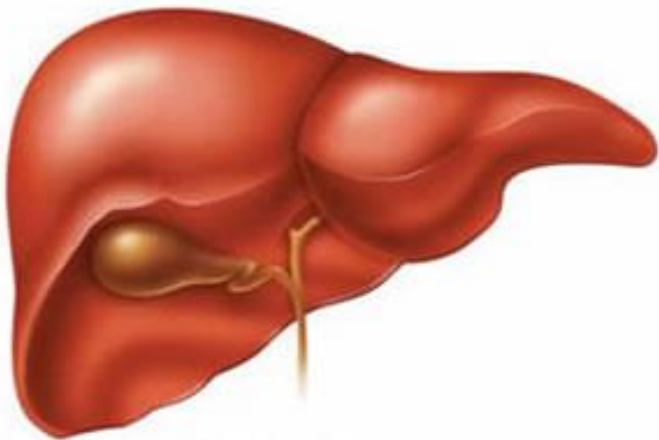


1. Intoxicações e Fígado
2. Falência Hepática Aguda – conceitos e etiologia
3. Intoxicação por Paracetamol
4. Intoxicação por Cogumelos
5. Tratamento da Falência Hepática Aguda
6. Mensagens a reter



INTOXICAÇÕES E FÍGADO

INTOXICAÇÕES E FÍGADO



Fígado = centro metabólico

- Metabolismo dos nutrientes absorvidos GI
- Síntese e biotransformação proteínas, HC e lípidos
- **Destoxificação**
- Regulação metabolismo energético
- Produção de bilirrubina
- Síntese de colesterol
- Funções endócrinas
- Funções metabólicas
- Equilíbrio hidro-electrolítico



Table 7.3 Drugs and toxins associated with acute liver failure.

*Hepatotoxic agents**

Acetaminophen overdose

Chlorinated hydrocarbons

Amanita species

Salicylate (overdose)

FeSO₄ (overdose)

2-Nitropropane

Yellow phosphorus

Solvents

Drugs associated with idiosyncratic reactions

Isoniazid

Propylthiouracil

Sodium valproate

Halothane

Amiodarone

Nonsteroidal anti-inflammatory agents

Tetracycline

Carbamazepine

Lamotrigine

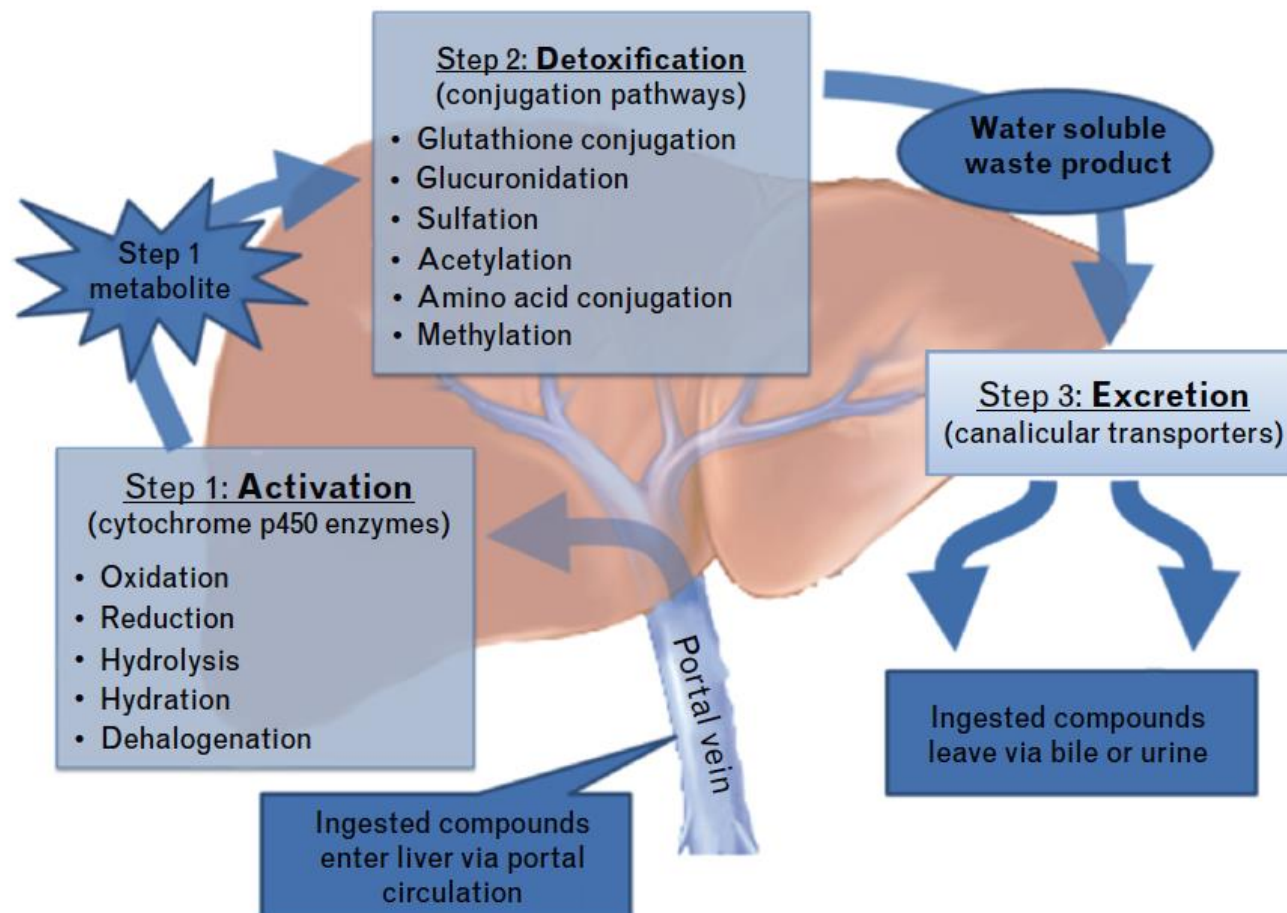
Recreational drugs associated with hepatic injury

Cocaine

Ecstasy

* Listed in approximate order of frequency as causes of acute liver failure in children. Mechanism of action according to Arundel and Lewis.²³

INTOXICAÇÕES E FÍGADO





FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA – CONCEITOS E ETIOLOGIA

FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA



- Disfunção hepática grave, necrose hepatocelular, sem hepatopatia prévia
- Doença multissistêmica >>> falência multiorgânica

Critérios *PALF* (Pediatric Acute Liver Failure) study group:

- $\text{INR} \geq 2$ ou $\text{TP} \geq 20''$ sem encefalopatia hepática
- $\text{INR} \geq 1.5$ ou $\text{TP} \geq 15''$ com encefalopatia hepática
- Coagulopatia não responsiva à vitamina K
 - Vitamina K ev (1 mg/Kg < 10Kg, 10 mg/dose > 10Kg) → TP alterado após 15-24h

FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA



Table V. Final diagnosis in children with ALF

Diagnosis	Age category		Total (%)
	< 3 (%)	≥ 3 (%)	
Acetaminophen (n = 48)	2 (2)	46 (21)	48 (14)
Indeterminate (n = 169)	68 (54)	101 (46)	169 (49)
Autoimmune (n = 22)	6 (5)	16 (7)	22 (6)
Infectious (n = 20)	9 (7)	11 (5)	20 (6)
Adenovirus (n = 2)	1 (1)	1 (0)	2 (1)
Cytomegalovirus (n = 1)	1 (1)	0 (0)	1 (0)
Epstein-Barr virus (n = 6)	1 (1)	5 (2)	6 (2)
Enterovirus (n = 1)	1 (1)	0 (0)	1 (0)
Hepatitis A (n = 3)	0 (0)	3 (1)	3 (1)
Hepatitis C (n = 1)	0 (0)	1 (0)	1 (0)
Herpes simplex virus (n = 6)	5 (4)	1 (0)	6 (2)
Non-APAP drug induced liver disease (n = 17)	1 (1)	16 (7)	17 (5)
Mushroom (n = 2)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
Anesthetic (n = 1)	0 (0)	1 (0)	1 (0)
Bactrim (n = 1)	0 (0)	1 (0)	1 (0)
Cylert (n = 1)	0 (0)	1 (0)	1 (0)
Cytoxan/Dilantin (n = 1)	0 (0)	1 (0)	1 (0)
Dilantin (n = 1)	0 (0)	1 (0)	1 (0)
INH (n = 2)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
Iron (n = 1)	0 (0)	1 (0)	1 (0)
Methotrexate (n = 1)	0 (0)	1 (0)	1 (0)
Minocycline (n = 1)	0 (0)	1 (0)	1 (0)
Pravastatin (n = 1)	0 (0)	1 (0)	1 (0)
Valproate (n = 3)	1 (1)	2 (1)	3 (1)
Metabolic (n = 36)	23 (18)	13 (6)	36 (10)
Alpha-1 antitrypsin (n = 1)	1 (1)	0 (0)	1 (0)
Fatty acid oxidation defect (n = 4)	4 (3)	0 (0)	4 (1)
Galactosemia (n = 2)	2 (2)	0 (0)	2 (1)
Fructose intolerance (n = 1)	1 (1)	0 (0)	1 (0)
Mitochondrial disorder (n = 4)	2 (2)	2 (1)	4 (1)
Niemann-Pick type C (n = 1)	1 (1)	0 (0)	1 (0)
Respiratory chain defect (n = 7)	7 (6)	0 (0)	7 (2)
Reyes syndrome (n = 1)	0 (0)	1 (0)	1 (0)
Tyrosinemia (n = 4)	4 (3)	0 (0)	4 (1)
Urea cycle defect (n = 2)	1 (1)	1 (0)	2 (1)
Wilson disease (n = 9)	0 (0)	9 (4)	9 (3)
Other (n = 20)	11 (9)	9 (4)	20 (6)
Budd-Chiari (n = 2)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
Hemophagocytic syndrome (n = 4)	2 (2)	2 (1)	4 (1)
Leukemia (n = 2)	1 (1)	1 (0)	2 (1)
Neonatal iron storage disease (n = 6)	6 (5)	0 (0)	6 (2)
Veno-occlusive disease (n = 6)	2 (2)	4 (2)	6 (2)
Shock (n = 16)	7 (6)	9 (4)	16 (5)
Total	127 (36)	221 (64)	348 (100)

Squires RH et al, *J Pediatr* 2006

Final diagnosis	Number of patients (%) (n = 703)	Number of patients younger than 7 months (%) (n = 149)	Number of patients at least 7 months (%) (n = 554)
Indeterminant	329 (46.8%)	61 (40.9%)	268 (48.4%)
Drug toxicity	111 (15.8%)	3 (2.0%)	108 (19.5%)
Acetaminophen overdose	88 (12.5%)	2 (1.3%)	86 (15.5%)
Other drugs	23 (3.3%)	1 (0.7%)	22 (4.0%)
Autoimmune hepatitis	48 (6.8%)	0 (0.0%)	48 (8.7%)
Metabolic disease	68 (9.7%)	27 (18.1%)	41 (7.4%)
Fatty acid oxidation defect	2 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
Tyrosinemia	8 (1.1%)	5 (3.4%)	3 (0.5%)
Wilson disease	23 (3.3%)	0 (0.0%)	23 (4.2%)
Other	35 (5.0%)	22 (14.7%)	13 (2.3%)
Infections	45 (6.4%)	20 (13.4%)	25 (4.5%)
Hepatitis A	5 (0.7%)	0 (0.0%)	5 (0.9%)
Hepatitis B	2 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
EBV	8 (1.1%)	0 (0.0%)	8 (1.4%)
Other	30 (4.3%)	20 (13.4%)	10 (1.8%)
Other diagnosis	102 (14.5%)	38 (25.5%)	64 (11.6%)

Narkewicz MR et al, *J Pediatr* 2009

FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA



Casuística UTH

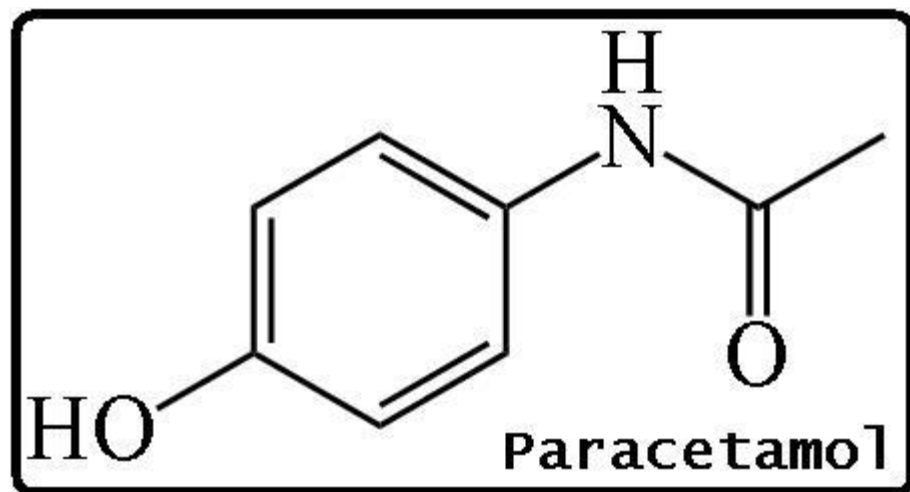
N= 57 (1994-2017)

Diagnósticos	Não Listados	Listados	<i>Dropout</i>
Metabólicas	10	2	1
Desconhecidos	8	10	1
Infeções	3	6	
HLH	2	1	1†
Paracetamol	1	1	1
Cogumelos	1	4	1
HAI	1	3	
Doença de Wilson	0	2	
Budd-Chiari	0	2	1†
TOTAL	26	31	6



INTOXICAÇÃO POR PARACETAMOL

INTOXICAÇÃO PARACETAMOL



N-acetil-p-aminofenol

- Introduzido no mercado nos anos 50
- Amplamente utilizado como analgésico e antipirético
- Popular entre os pediatras
- Propriedades inflamatórias fracas
- Vendido sem receita médica



INTOXICAÇÃO PARACETAMOL

27 August 1966



Acute Liver Necrosis Following Overdose of Paracetamol

D. G. D. DAVIDSON,* M.B., CH.B., D.OBST.R.C.O.G. ; W. N. EASTHAM,† M.B., B.S.

- 2 casos de doentes internados em hospital psiquiátrico
- Ingestão de grande quantidade de paracetamol
- Morte alguns dias depois
- Alteração da função hepática e renal
- Necrose hepática documentada em autópsia

INTOXICAÇÃO PARACETAMOL



EPIDEMIOLOGIA

- Causa major de intoxicação em Pediatria nos EUA
 - 30 000 casos declarados/ ano
- Prognóstico é bom se antídoto (NAC) administrado até 8-10 horas após ingestão
- Mortalidade em idade pediátrica é rara

INTOXICAÇÃO PARACETAMOL



FORMULAÇÕES DISPONÍVEIS

- Xarope
- Suspensão Oral
- Supositórios
- Comprimidos
- Efervescentes
- Associações
- Endovenosa

Foram pesquisadas as designações de TODAS as substâncias ativas e nomes de medicamentos existentes no Prontuário. Relativamente à expressão "paracetamol" foram encontradas concordâncias em 16 substâncias ativas e 30 nomes de medicamentos.

Designação ▼	Substâncias ativas	Capítulos e subcapítulos
Butilescopolamina + Paracetamol	Butilescopolamina + Paracetamol	6. Aparelho digestivo / 6.4. Antiespasmódicos /
Clorfenamina + Paracetamol	Clorfenamina + Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Ergotamina + Paracetamol + Beladona (alcalóides) + Cafeína	Ergotamina + Paracetamol + Beladona (alcalóides) + Cafeína	2. Sistema Nervoso Central / 2.11. Medicamentos usados na enxaqueca / Derivados ergotâmicos /
Paracetamol	Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol + Bromfeniramina + Cafeína + Ácido ascórbico	Paracetamol + Bromfeniramina + Cafeína + Ácido ascórbico	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol + Cafeína	Paracetamol + Cafeína	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol + Cafeína Algik	Paracetamol + Cafeína	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol + Codeína	Paracetamol + Codeína	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol + Codeína + Bucizina	Paracetamol + Codeína + Bucizina	2. Sistema Nervoso Central / 2.11. Medicamentos usados na enxaqueca / Outros /
Paracetamol + Codeína Pharmakern	Paracetamol + Codeína	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol + Mepiramina + Cafeína	Paracetamol + Mepiramina + Cafeína	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol + Propifenazona + Cafeína	Paracetamol + Propifenazona + Cafeína	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol + Pseudoefedrina	Paracetamol + Pseudoefedrina	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol + Tiocolquicoído	Paracetamol + Tiocolquicoído	2. Sistema Nervoso Central / 2.3. Relaxantes musculares / 2.3.1. Ação central /
Paracetamol + Ácido ascórbico	Paracetamol + Ácido ascórbico	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol Acoel	Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol Alter	Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol Basi	Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol Bluepharma	Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol Bluepharma	Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol Ciclum	Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol Dinepar	Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol Farnoz	Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol GP	Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol Generis	Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol Generis	Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol Labesfal	Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol Labesfal	Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol Pensa	Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol Pharmakern	Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol Ratiopharm	Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol Sandoz	Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Paracetamol toLife	Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Tramadol + Paracetamol	Tramadol + Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.12. Analgésicos estupefacientes /
Tramadol + Paracetamol Aurovitas	Tramadol + Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.12. Analgésicos estupefacientes /
Tramadol + Paracetamol Bluepharma	Tramadol + Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.12. Analgésicos estupefacientes /
Tramadol + Paracetamol Ciclum	Tramadol + Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.12. Analgésicos estupefacientes /
Tramadol + Paracetamol Generis	Tramadol + Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.12. Analgésicos estupefacientes /
Tramadol + Paracetamol Krka	Tramadol + Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.12. Analgésicos estupefacientes /
Tramadol + Paracetamol Mylan	Tramadol + Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.12. Analgésicos estupefacientes /
Tramadol + Paracetamol Pharmakern	Tramadol + Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.12. Analgésicos estupefacientes /
Tramadol + Paracetamol Ratiopharm	Tramadol + Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.12. Analgésicos estupefacientes /
Tramadol + Paracetamol toLife	Tramadol + Paracetamol	2. Sistema Nervoso Central / 2.12. Analgésicos estupefacientes /
Ácido acetilsalicílico + Paracetamol + Cafeína	Ácido acetilsalicílico + Paracetamol + Cafeína	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /
Ácido acetilsalicílico + Paracetamol + Ácido ascórbico	Ácido acetilsalicílico + Paracetamol + Ácido ascórbico	2. Sistema Nervoso Central / 2.10. Analgésicos e antipiréticos /

INTOXICAÇÃO PARACETAMOL



PADRÕES DE INTOXICAÇÃO

Acidental

- Característica das crianças mais jovens (pré-escolar/ escolar)
 - Comportamento exploratório – geralmente pequenas doses
 - Administração de dose inapropriada – doses mais elevadas

Intencional

- Característica da criança mais velha e dos adolescentes
 - Tentativa de Suicídio/ Para-suicídio
 - Geralmente ingestão única de dose elevada
 - Muitas vezes associação com outros fármacos

Iatrogénica

- Associado mais frequentemente à preparação da formulação ev

INTOXICAÇÃO PARACETAMOL



FARMACOCINÉTICA

Absorção rápida no tubo digestivo

Pico sérico

- 30 min-2h após dose terapêutica per os
- 4h após ingestão de dose supra-terapêutica em formulação de liberação imediata
- Pode ser > 4h em caso de grande sobredosagem, sobredosagem de formulação de liberação modificada e/ou co-ingestão
- Variável na administração rectal

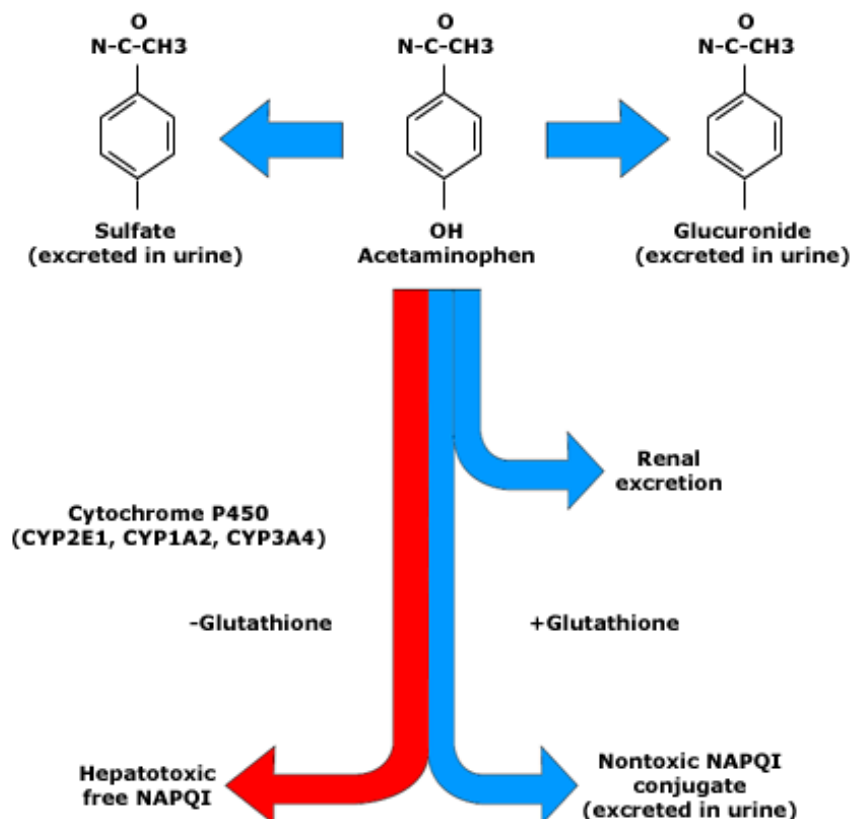
Semi-vida

- 2-4 horas
- Prolongada: formulações liberação modificada, se hepatotoxicidade associada

INTOXICAÇÃO PARACETAMOL



METABOLISMO/ TOXICIDADE



INTOXICAÇÃO PARACETAMOL



FACTORES DE RISCO PARA TOXICIDADE NA CRIANÇA

- Idade > 6 anos
- Administração repetida de dose supra-terapêutica
- Desnutrição
- Comorbilidades/ Doença febril
- Medicação e/ou co-ingestão
- Genética – Polimorfismos no sistema CYP

TABLE 1. Concomitant Drug Therapy and Situations for Which There Are In Vivo Data, Either in Adult Humans or Animals, for Increased Susceptibility to Acetaminophen Toxicity

Human

Carbamazepine induction of CYP450^{32,33}
Ethanol^{18,31}
Isoniazid^{30,34,35}
Phenobarbital³⁶⁻³⁸
Rifampin³⁵
Prolonged fasting^{5,18}

Animal

Dexamethasone³⁹
Doxorubicin⁴⁰
Prolonged fasting¹⁹⁻²¹

TABLE 2. Conditions and Situations That May Increase the Risk of Acetaminophen Toxicity

Diabetes mellitus^{26,27}
Obesity²⁵
Chronic undernutrition²⁴
Prolonged fasting²⁵
Family history of hepatotoxic reaction
Concomitant viral infection

INTOXICAÇÃO PARACETAMOL



DOSE TERAPÊUTICA

- <12A: 10-20 mg/Kg 6/6h (max 80 mg/Kg/dia)
- >12A/ Adulto: 500-1000 mg 6/6h (max 4g/dia)
- Níveis séricos: 10-20 µg/mL (66-132 µmol/L)

DOSE TÓXICA

- <12A: 150-200 mg/Kg
- >12A: 7-10 g
- > 350 mg/Kg >> Toxicidade hepática grave em ~100%
- Exposição prolongada – 150-175 mg/kg/dia em 2-4 dias (especialmente se contexto de doença febril)

INTOXICAÇÃO PARACETAMOL



MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Intoxicação Aguda

<24h	Assintomático Sintomas GI (náuseas, vômitos), sintomas inespecíficos
24-72h	Diminuição ou desaparecimento dos sintomas prévios Citólise hepática (↑AST/ALT), ↑Brb, ↑ INR Nefrotoxicidade (↑U e Cr, oligúria, distúrbios HE) Pancreatite
72-96h	Pico de citólise hepática (AST >1000 U/L) Insuficiência hepática (↑↑ INR), icterícia Encefalopatia (alterações comportamento, confusão, coma) Insuficiência Renal Pode evoluir para FMO, Morte
4-14 dias	Recuperação (se evolução favorável)

Exposição Prolongada – Sintomatologia insidiosa, diagnóstico diferencial com intercorrência febril/ vírica, exclusão de hepatite aguda

INTOXICAÇÃO PARACETAMOL



DIAGNÓSTICO

História Clínica

- Quantidade ingerida
- Quando ocorreu a ingestão
- Administração habitual/ continuada de paracetamol
- Ingestão acidental/ intencional
- Co-morbilidades/ Terapêutica habitual
- Sintomas (náuseas, vômitos, diaforese, dor abdominal, alterações do comportamento, oligúria)

Exame Objectivo

- Sinais vitais
- Pele e mucosas (palidez, icterícia, sinais de discrasia hemorrágica)
- Exame do abdómen (palpação dolorosa, hepatomegália)

INTOXICAÇÃO PARACETAMOL

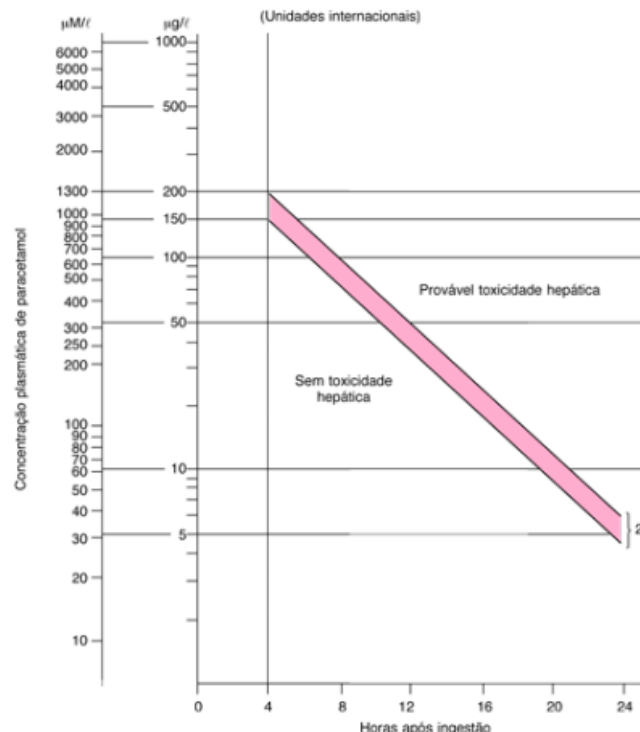


DIAGNÓSTICO

Avaliação Laboratorial

- Enzimas hepáticas (AST, ALT)
- Bilirrubina
- TP, INR
- Amónia
- Ureia, Creatinina
- Ionograma
- Gasimetria
- **Doseamento de acetaminofeno**

Utilizar valores > 4h e <24h ingestão
Não utilizado para exposição crónica/ prolongada
Pico ev mais precoce mas... sem efeito 1ª passagem
Unidades: $\mu\text{mol/L} = 6,6 \times \mu\text{g/mL}$



Terapêutica
com NAC

Rumack BH, Matthew H, Pediatrics 1975

INTOXICAÇÃO PARACETAMOL



DIAGNÓSTICO

Avaliação Laboratorial

Doseamento de Adultos do Paracetamol

- Metabolitos resultantes da oxidação do paracetamol que se ligam a proteínas
- Detetáveis no soro por um período mais longo do que o acetaminofeno
- > concentração sérica em crianças com FHA por paracetamol
- Estabelece a relação entre o paracetamol e a lesão hepática

MAS...

- Não disponível na maioria dos laboratórios
- *Cut-off* não estabelecido para crianças sob doses terapêuticas de paracetamol
- Falsos positivos e falsos negativos?

INTOXICAÇÃO PARACETAMOL



ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A B C D

Carvão Activado – 1g/Kg (max: 50g) per os

Se <4h após a ingestão de dose tóxica (>150 mg/Kg)

- Duvidoso se quantidade desconhecida
- Potencial uso depois >4h se ingestão concomitante opióides, difenidramina
- **Contra-indicação:** oclusão intestinal; alteração do estado de consciência



Lavagem Gástrica

- Não recomendada
- Aumenta risco de aspiração

INTOXICAÇÃO PARACETAMOL



ABORDAGEM TERAPÊUTICA

N-acetilcisteína

- Administração **8-10 horas** após ingestão (mas benefício tb qd >24h se lesão hepática)
 - ↓ risco encefalopatia, edema cerebral
 - ↓ hepatotoxicidade
 - ↓ mortalidade
- **Indicações**
 - Acima do limiar de toxicidade no normograma de Rumack-Matthew
 - Suspeita de ingestão isolada >150mg/kg
 - Tempo de ingestão desconhecido mas acetaminofeno > 10 µg/mL (66 µmol/L)
 - > 24 h ingestão mas evidência de hepatotoxicidade

Prescott LF. Arch Dis Child 1981

Blackford MG et al. Clin Ther 2011

EASL *Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure*, J Hepatol 2017

INTOXICAÇÃO PARACETAMOL



ABORDAGEM TERAPÊUTICA

N-acetilcisteína

- Administração EV

<20 Kg

1ª dose	150 mg/Kg	60 min; diluir em 3 ml/Kg s glic
2ª dose	50 mg/Kg	4h; diluir em 7 ml/Kg s glic (12,5 mg/Kg/h)
3ª dose	100 mg/Kg	16h; diluir em 14 ml/Kg s glic (6,25 mg/Kg/h)

>20 Kg

1ª dose	150 mg/Kg	60 min; diluir em 100 ml s glic
2ª dose	50 mg/Kg	4h; diluir em 250 ml s glic (12,5 mg/Kg/h)
3ª dose	100 mg/Kg	16h; diluir em 500 ml s glic (6,25 mg/Kg/h)

- Administração Oral

- Dose inicial: 140 mg/Kg
- Depois: 17 doses 70 mg/Kg 4/4h
- Total: 72 horas; 1330 mg/Kg

INTOXICAÇÃO PARACETAMOL



ABORDAGEM TERAPÊUTICA

N-acetilcisteína

- **Efeitos Adversos**
 - **Reação Alérgica não-IgE mediada (administração ev)**
 - Na maioria dos casos, administração pode ser continuada
 - Se urticária, sibilância: adrenalina, corticóides, salbutamol; retoma perfusão a ritmo mais lento
 - Se choque cardiogénico: STOP perfusão
 - **Vómitos (administração oral)**
 - Administrar com sumos
 - Se vomitar até 1h após administração: repete dose
 - Indicação para administração ev
- **Duração do tratamento**
 - Controverso
 - **STOP** quando:
 - Assintomático
 - Acetaminofeno não detetável
 - Descida sustentada das transaminases

↑ INR

INTOXICAÇÃO PARACETAMOL



EXPOSIÇÃO PROLONGADA

- > 150-175 mg/kg/dia em 2-4 dias
- < 6 anos: >100 mg/Kg/dia em 3 dias

Sem consenso na abordagem
Prognóstico pior?

Se Enzimas hepáticas NL, sem acetaminofeno não metabolizado doseável:

- Alta com vigilância
- Não administrar paracetamol no curso da doença atual

Se Enzimas hepáticas NL, acetaminofeno não metabolizado doseável:

- Risco de lesão hepática
- Monitorização de AST, ALT, TP/ INR, Creatinina

Evidência de lesão hepática, com ou sem acetaminofeno não metabolizado doseável:

- N-acetilcisteína
- Vigilância hospitalar

INTOXICAÇÃO PARACETAMOL



CRITÉRIOS DE PROGNÓSTICO

King's College Criteria

FHA induzida por paracetamol

pH arterial < 7,3

OU

Encefalopatia III/IV +

TP >100 s +

Creatinina >3.4mg/dL (301 µmol/L)

FHA outras causas

TP > 100 s

OU 3 dos seguintes

Idade <10A ou >40A

Etiologia; nãoA, não B, halotano, idiossincrática

Icterícia > 7dias antes encefalopatia

TP > 50s

Bilirrubina total > 18 mg/dL (308 µmol/L)

- **Na criança:**

- Atraso no tratamento
- Creatinina > 2,3 mg/dL (200 µmol/L)
- Bom prognóstico: INR, AST e ALT normais às 48h pós ingestão

O'Grady JG et al. Gastroenterology 1989

Mahadevan SB et al. Arch Dis Child 2006
James LP et al. J Pediatr 2002

INTOXICAÇÃO PARACETAMOL



PREVENÇÃO

- Respeito pelas doses terapêuticas de acordo com o peso
- Evitar co-administração de formulações combinadas
- Atenção a múltiplas doses em crianças com ↓ ingesta oral
- Risco (teórico??) de lesão renal na terapêutica combinada com ibuprofeno
- Manter medicamentos longe das crianças



INTOXICAÇÃO POR COGUMELOS

INTOXICAÇÃO COGUMELOS

- > 10 000 espécies de cogumelos – 50-100 tóxicos
- 12 grupos de toxinas com 14 síndromes de intoxicação identificados
- ½ das intoxicações em crianças < 6 anos
- Maioria por confusão com cogumelos comestíveis

Bronstein AC, Clin Toxicol (Phila) 2011

Amatoxinas

- Octapéptidos cíclicos
- Estáveis com a temperatura e indissolúveis em água
- **Dose letal:** 0,1 mg/Kg (1-2 cogumelos)
- Transportadas e concentradas no hepatócito através de transportador de membrana
- Ligam-se à polimerase RNA e diminuem a síntese proteica >> apoptose
- **Redução da toxicidade:** prevenção da captação celular (penicilina, silibinina)



INTOXICAÇÃO COGUMELOS



SÍNDROMES DE INTOXICAÇÃO POR COGUMELOS

Início Agudo (< 6 horas de ingestão)

Raramente letais MAS atenção ao consumo simultâneo de várias espécies

Início/ Duração	Síndrome	Espécie	Clínica	Tratamento
1-3 h após ingestão	Gastrointestinal	<i>Chlorophyllum molibdites,</i>	náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal	Suporte
30m-2h Até 4-12h	Alucinogénico	<i>Psilocybe,</i> <i>Conocybe,</i> <i>Gymnopilus,</i> <i>Panaeolus</i>	Euforia, distorção da realidade, taquicárdia, dilatação pupilas	suporte ± BZD
30 m – 3h Até 4-24 horas	Excitação/Depressão SNC	<i>Amanita muscaria,</i> <i>A. pantherina</i>	sonolência, coma, alucinações, vertigem, alts comportamento, convulsões, sintomas GI	suporte + tratamento sintomas psiquiátricos

INTOXICAÇÃO COGUMELOS



SÍNDROMES DE INTOXICAÇÃO POR COGUMELOS

Início Agudo (< 6 horas de ingestão)

Raramente letais MAS atenção ao consumo simultâneo de várias espécies

Início/ Duração	Síndrome	Espécie	Clínica	Tratamento
30 m após ingestão; curta duração	Colinérgica	<i>Inocybe,</i> <i>Clitocybe,</i> <i>Amanita muscaria</i>	bradicárdia, diaforese, salivação, lacrimejo, broncospasmo, broncorreia, incontinência	Suporte Atropina
2 h após etanol; até 3-6 h	Disulfiram –like (associado ao consumo de álcool)	<i>Coprina atramentarius,</i> <i>Amanita pantherina</i>	cefaleia, <i>flushing</i> , náuseas, vômitos, taquicárdia, palpitações, dor torácica, dispneia	Suporte

INTOXICAÇÃO COGUMELOS



SÍNDROMES DE INTOXICAÇÃO POR COGUMELOS

Início Tardio (> 6 horas de ingestão)

Início/ Duração	Síndrome	Espécie	Clínica	Tratamento
2-12 h (Lesão renal em 12-24h)	Gastrointestinal + Nefropatia	<i>Amanita smithiana</i> , outras espécies de <i>Amanita spp</i> (Sul da Europa)	Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, oligúria, alts função renal	Suporte ± Terapêutica de substituição renal
6-12h	Hepatorenal	<i>Amanita spp</i> , <i>Galerina spp</i> , <i>Lepiota spp</i>	6-24h : Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal 24-36h: melhora da sintomatologia >36h: falência hepática	Suporte + silibinina + Peninciliamina

INTOXICAÇÃO COGUMELOS



SÍNDROMES DE INTOXICAÇÃO POR COGUMELOS

Início Tardio (> 6 horas de ingestão)

Início/ Duração	Síndrome	Espécie	Clínica	Tratamento
6-12h	Gastrointestinal + Convulsões + Lesão Hepática	<i>Gyromitra spp</i>	Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, convulsões, cefaleia, falência hepática, hemólise	Suporte Piridoxina
3-20 dias	Insuficiência Renal tardia	<i>Cortinarius orellanus, Mycena pura, Omphalatus orarius</i>	Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, convulsões, cefaleia Seguidas de oligúria, dor lombar, alts função renal	Suporte ± Terapêutica de substituição renal

INTOXICAÇÃO COGUMELOS



SÍNDROMES DE INTOXICAÇÃO POR COGUMELOS

Outras Manifestações

- Rabdomiólise tardia
- Eritromelalgia
- Encefalopatia tardia
- Anemia hemolítica
- Broncoalveolite alérgica
- Dermatite (*Shiitake*)

INTOXICAÇÃO COGUMELOS



SÍNDROMES DE INTOXICAÇÃO POR COGUMELOS

Chlorophyllum molibdites



Psilocybe



Amanita muscaria



C. orellanus



Amanita smithiana



Amanita phalloides



Gallerina spp



Gyromitra spp



INTOXICAÇÃO COGUMELOS



DIAGNÓSTICO

História Clínica

- Local da colheita, tipo de árvores nas imediações
- Estação do ano
- Ingestão de vários tipos de cogumelos?
- Início dos sintomas
- Quantidade ingerida; refeições em que o cogumelo foi ingerido
- Aspeto do cogumelo
- Consumo de álcool
- Sintomas noutras pessoas

Exame Objectivo

- Sinais vitais
- Pele e mucosas (palidez, icterícia, sinais de discrasia hemorrágica)
- Exame do abdómen (palpação dolorosa, hepatomegália)
- Orientado para a apresentação clínica

INTOXICAÇÃO COGUMELOS



DIAGNÓSTICO

Avaliação Laboratorial

- Hemograma
- Ionograma, Ca, Fosfato
- Ureia, Creatinina
- Urina II
- CK
- Enzimas hepáticas (AST, ALT), Bilirrubina, função de síntese hepática (TP, albumina)
- Glicose, lactato, amónia
- Gasimetria
- LDH
- Se cianose sem resposta ao O₂ – Metahemoglobina (suspeita de ingestão *Gyromitra*)
- Identificação da amatoxina na urina (não disponível na maioria dos laboratórios)

Identificação do cogumelo

- Se possível, contactar biólogo/ micologista para identificação do cogumelo
 - Embrulhar em papel e refrigerar
- A identificação através de fotografias na internet não é fidedigna

INTOXICAÇÃO PARACETAMOL



ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A B C D

Carvão Activado – 1g/Kg (max: 50g) per os

Dose inicial de 1 g/Kg (max: 50g) e depois 0,5 g/Kg 4/4h

Lavagem Gástrica

Não recomendada

Aumenta risco de aspiração

INTOXICAÇÃO COGUMELOS



ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Silibinina

- Mais eficaz se < 24h ingestão
- Inibe a captação da amatoxina pelos transportadores membranares
- Efeito anti-oxidante intracelular, estimula RNA polimerase tipo I
- Aumenta a excreção de amatoxina na bÍlis
- **Dose inicial:** 5 mg/Kg, segue 20 mg/Kg/dia em infusão continua 6 dias ou até resolução
- Efeitos adversos: *flushing*, náuseas, dor abdominal, dor articular, prurido
- Silimarina per os – 20-50 mg/Kg/dia 6/6h

Penincilina G

- Inibe a captação pelos transportadores hepáticos; previne toxicidade celular
- **Dose** 300 000 U/Kg 4/4h
- Efeitos adversos: convulsões, distúrbios hidro-electrólítico, coma, granulocitopénia, nefrite intersticial

NAC? Cimetidina? VitC ?

INTOXICAÇÃO COGUMELOS



PREVENÇÃO

Não ingerir cogumelos colhidos no campo mesmo que por “conhecedor”!!



FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA – CONCEITOS GERAIS DE ABORDAGEM

FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA



MEDIDAS GERAIS

- **Estabilização Hemodinâmica**

Normovolémia → Restrição! - 2/3 das necessidades básicas

Balanco hídrico e diurese

- **Equilíbrio electrolítico e metabólico**

Normoglicémia: (80-100 mg/dl)

Atenção!! Fósforo ev (exceto se > 1.8 mmol/l) e Sódio 135-145 mmol/l

NaCl 0.45% em Glicose 10% com Fosfato monopotássico 13%.....

FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA



MEDIDAS GERAIS

- **Infecção**

Profilaxia antibiótica e anti-fúngica universal não é consensual...

Limiar baixo para início.... Iniciar se: encefalopatia hepática, lista TRH

Descontaminação intestinal sem benefício...

- **Coagulopatia**

Vitamina K (1 mg/Kg/dose) 10 mg ev id

Corrigir coagulopatia apenas pré-procedimentos invasivos e/ou hemorragia

Omeprazol - profilaxia de hemorragia digestiva

FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA



MEDIDAS GERAIS

- **Encefalopatia / “Medidas anti-amónia”**

Ambiente tranquilo; minimizar manipulações / intervenções

Vigiar estado de consciência e pupilas.... Tríade de *Cushing*!!

Normovolémia, normotermia, normoglicémia, iões N (Na^+ !!)

Amónia < 150 micromol/l → lactulose.... Restrição proteica

Evitar sedação

1-2 mg/Kg/dia (máx. 60 mg)
pelo valor de amónia

- **Convulsões**

Não está recomendada a profilaxia. Tx: fenitoína ou BZD (doses baixas)

FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA



TRANSPLANTE HEPÁTICO

Único tratamento que aumenta a sobrevida.....

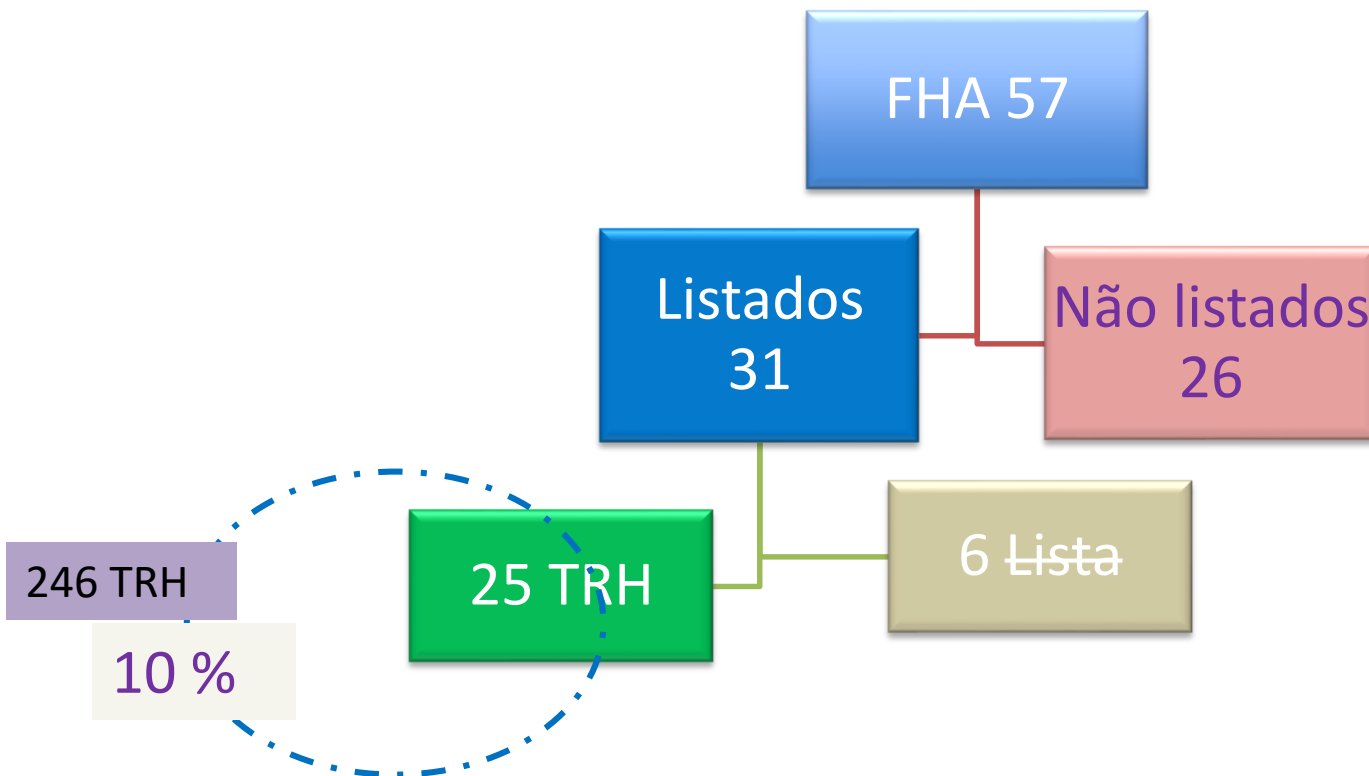
IMPORTANTE: Referenciação/ contacto precoce com centro com TRH

Dificuldades ...

- Critérios para TRH ?....
- Potencial de recuperação apenas com medidas de suporte?...
- Contraindicações: midríase fixa, sépsis “refratária”, doença metabólica sistémica

FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA

TRANSPLANTE HEPÁTICO – EXPERIÊNCIA UTH – CHUC



FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA



TRANSPLANTE HEPÁTICO – EXPERIÊNCIA UTH – CHUC

25 TRH por FHA

3 intoxicações por cogumelos; 0 intoxicações paracetamol

- 1 óbito em D1 pós TRH
- 1 criança (atualmente adulta) com necessidade de re-transplante (2xs)
- 1 criança com BH normal 5 anos pós transplante

MENSAGENS FINAIS



- **Fígado = centro metabólico**, suscetível à ação de tóxicos
- **Paracetamol e cogumelos**: causas mais comuns de intoxicação com lesão hepatocelular, mas não as únicas
- **Intoxicação com paracetamol na criança** = prognóstico globalmente bom se NAC iniciada atempadamente
- Atenção à **intoxicação prolongada com paracetamol** e às **co-ingestões**
- **Intoxicação com cogumelos**: tempo de **início da sintomatologia** importante na identificação da espécie, mas ingestão de vários tipos de cogumelos é comum
- Para além das **medidas específicas** – **medidas gerais tratamento FHA**
- **Contacto precoce/ orientação partilhada com centro com TRH**