



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS

Secretaria de Estado de Saúde

Coordenação de Farmácia e Terapêutica

Nota Técnica nº 5/SES/SUBPAS-SAF-CFT/2022

PROCESSO Nº 1320.01.0117017/2022-20

Nota técnica sobre o uso do Paracetamol 10mg/ml solução Injetável

OBJETIVO

Avaliar a eficácia e segurança do uso da medicamento Paracetamol 10mg/ml solução injetável, em atendimento a solicitação da Diretoria de Medicamentos Estratégicos visando avaliar a possibilidade do uso no cuidado ao paciente acometido por arboviroses.

INTRODUÇÃO

O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno, é um fármaco não opióide com propriedades analgésicas e antipiréticas bem descritas e está disponível em formas orais, retais ou intravenosas. Dentre a classe de analgésico simples o paracetamol é considerado uma opção segura para uso e, atualmente, é uma das drogas mais utilizadas no mundo. Sua eficácia é reconhecida pela literatura sendo a droga de primeira linha para o tratamento da dor aguda, analgesia multimodal e febre.

O mecanismo de ação do Paracetamol não é totalmente esclarecido e sua ação concentra-se ao nível do sistema nervoso central, na inibição da enzima ciclo-oxigenase (COX) e assim sensibilização (hiperalgesia primária) de receptores periféricos de dor e produzindo antialgesia. Pela razão da sua capacidade de inibir a enzima COX geralmente é classificado como anti-inflamatórios não esteroides (AINES), porém não promove atividade anti-inflamatória significativa por atuar no sítio peroxidase (POX) da enzima, diferentemente dos AINES tradicionais. Essa reação é inibida em ambientes com altas concentrações de peróxido, o que explica a atividade reduzida do paracetamol em sítios periféricos de inflamação, onde os níveis de peróxido estão elevados.

Ademais, o efeito analgésico do paracetamol envolve outros mecanismos como aumento dos níveis de canabinoides endógenos (Anandamida) no sistema nervoso central, ativação da via descendente endógena da dor mediada por serotonina (5-HT) e o recrutamento do sistema opioide endógeno de controle da dor (OHASHI e KOHNO, 2020).

O paracetamol produz antipirese também ao nível central, sobre o centro hipotalâmico regulador da temperatura e inibição da síntese de prostaglandinas, como finalidade, promove vasodilatação periférica partir da inibição da síntese de prostaglandina, o que ocasiona vasodilatação periférica que dá lugar a um aumento do fluxo sanguíneo na pele, sudorese e perda de calor.

Embora a apresentação e forma de administração do medicamento paracetamol mais usual no Brasil seja a oral, o uso do paracetamol injetável em outros países é amplamente utilizado. A empresa brasileira Halexminophen S/A deu início a comercialização do paracetamol na forma de solução injetável 10mg/mL, em abril de 2020 com o nome comercial de Halexminophen®. Autorizado pela ANVISA sob o

número 1003113 e registro número 1031101790010.

A medicação está disponível em bolsa trilaminada transparente com 100 ml com a principal indicação para o tratamento de curto prazo da dor moderada, especialmente após cirurgias pela sua ação rápida, e para a redução da febre. De fácil manuseio e armazenamento, com a orientação do fabricante de proteger da luz e manter em temperatura ambiente. Outra vantagem citada é a redução do tempo de manuseio e incidência do erro de preparação, ademais pode ser utilizado em pacientes que estão em jejum ou diante de situações cuja via oral não está disponível ou para aqueles pacientes que possuem alguma restrição a outros medicamentos para esse fim, como é o caso da dipirona.

O paracetamol solução injetável é também eficaz na redução da febre e sua ação antipirética foi validada em um estudo randomizado, duplo-cego, double-dummy, de dose única, ao qual comparou-se com o paracetamol via oral. Os autores concluíram que uma dose única de paracetamol intravenoso é segura e eficaz na redução da febre (HARIRFOROOSH ET. AL, 2013).

Metamizol ou dipirona é um medicamento amplamente utilizado no Brasil e em muitos países, para o tratamento de febre, dores de cabeça e muscular. Sua fórmula é 2,3-didro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il metilamino, também chamada de noramidopiriniometanossulfonato sódico, analgina, metampirona, noramidopirona, sulpirina, e já está disponível sob a forma de medicamento genérico.

Classificada como antiinflamatório não esteroideal (AINES) a dipirona é um derivado pirazolônico não narcótico, com efeitos analgésico, antipirético e espasmolítico. Seu mecanismo de ação age com a inibição da enzima ciclo-oxigenase (COX-1, COX-2 ou ambas) e na síntese de prostaglandinas preferencialmente no sistema nervoso central, que promove os processos orgânicos que causam a dor e a febre. Seu efeito espasmolítico está associado à inibição da liberação de Ca²⁺ intracelular, como um resultado da síntese de fosfato de inositol, assim promove a ocorrência de espasmos no estômago, útero, intestino ou bexiga.

Diante do cenário brasileiro de consumo do fármaco dipirona e a ocorrência de um cenário preocupante de desabastecimento deste, conforme disposto no ofício N° 0176/2022 (52244154) enviado ao Ministério da Saúde pelo Presidente do CONASEMS no dia 21 de março de 2022:

" DIPIRONA MONOIDRATADA 500MG/ML SOL INJ

Relatos de contato com o laboratório Teuto - descontinuaram por motivos comerciais.

Relatos de contato com o laboratório Hypofarma - não estão fabricando e não tem previsão para retorno.

Relatos de contato com o laboratório Sanofi - estão fabricando normalmente, mas devido demanda, não estão conseguindo suprir o mercado.

Relatos de contato com o laboratório Farmace - estão fabricando normalmente, mas que o laboratório possui uma capacidade de produção de 6 milhões de ampolas/mês e a demanda está de 30 milhões/mês.

No painel de descontinuação de medicamentos da ANVISA - há registro de descontinuação, seja definitiva ou temporária."

Justifica o estudo do medicamento Paracetamol 10 mg/ml solução injetável, tendo em vista o início do período sazonal das arboviroses e a necessidade de termos disponíveis na rede de cuidado medicamentos antipiréticos para pacientes acometidos por algum tipo de febre hemorrágica.

A utilização do paracetamol injetável como alternativa ao tratamento da febre será realizado de forma criteriosa garantindo a segurança do paciente.

DISCUSSÃO

Atualmente a dipirona e o paracetamol são os analgésicos mais prescritos no Brasil com a finalidade de controlar a dor e febre (QUEIROZ et al., 2013). Dipirona e paracetamol endovenoso são fármacos não opiáceos comumente usados como analgésicos de primeira escolha ou adjuvantes para analgesia com opiáceo no manejo da dor, inclusive em crianças. E, a dipirona é, de fato, o principal analgésico da terapêutica brasileira, com 31,8 % do mercado, sendo o paracetamol com 29,7 % em segundo e o ácido acetil salicílico, com 27,1 %, em terceiro (GAZETA MERCANTIL, 2003).

O paracetamol endovenoso desde a sua introdução em escala mundial, tem se demonstrado seguro e eficaz em pacientes adultos e pediátricos. Desde a incorporação do paracetamol intravenoso na Europa em 2002, mais de 400 milhões de doses foram distribuídas em mais de 60 países em todo o mundo (MALAISE et al, 2007)

Após a administração da medicação a febre é reduzida em 30 minutos com uma duração do efeito antipirético de pelo menos seis horas. O paracetamol oral tem alta biodisponibilidade e pode ser considerado intercambiável com intravenoso (BHS, 2020).

Na utilização do paracetamol solução injetável, na prática clínica, há de se observar com atenção a prescrição médica, uma vez que é possível o equívoco entre miligramas (mg) e mililitros (mL), o que pode resultar em superdose acidental. Outro ponto relacionado a prescrição é o cuidado de não utilizar outros medicamentos que contenham paracetamol ou propacetamol em sua composição, afim de que não exceda a dose máxima diária segura.

Entre as populações específicas o uso do paracetamol injetável possui algumas particularidades, no caso de crianças, não é recomendado para menores de 12 anos ou que pesem menos que 30 kg, para evitar superdose e os efeitos adversos nessa população. O uso em gestantes deve ser a menor dose eficaz pelo menor tempo e com a menor frequência possível. O risco basal estimado de defeitos congênitos e abortos para a população indicada é desconhecido (bula do medicamento Halexminophen®, 2022).

O medicamento, ainda é contraindicado para pacientes com função anormal do fígado e insuficiência hepatocelular, desordens hepatobiliares, Síndrome Meulengracht Gilbert, insuficiência renal grave (clearance de creatinina ≤ 30 ml/min), uso de indutores enzimáticos, uso de agentes hepatotóxicos, hipovolemia grave, abuso crônico de álcool, má nutrição, ou em caso do paciente estar recebendo nutrição parenteral total (bula do medicamento Halexminophen®, 2022).

Doses acima do recomendado implicam risco de danos hepáticos sérios como hepatite fulminante, falência hepática, hepatite colestática, hepatite citolítica. Tais sintomas são normalmente percebidos após 2 dias com um pico 4 a 6 dias após a administração (bula do medicamento Halexminophen®, 2022).

Paracetamol injetável versus dipirona endovenosa foram comparadas para o manejo da dor em diversas circunstâncias como cirurgia de mama, retina, procedimentos maxilofaciais, urológicos, ginecológicos, e ortopédicos na população adulta, e os resultados salientaram eficácia clínica semelhante entre os dois fármacos (LANDWEHR et al., 2005; KAMPE et al., 2006).

Em um outro estudo randomizado, duplo-cego placebo controlado, concluíram-se que paracetamol endovenoso tem eficácia analgésica semelhante à da dipirona endovenosa, ambos reduziram a necessidade de opioides na analgesia pós-operatória de pacientes pediátricos submetidos à amigdalectomia (Queiroz et al., 2013).

Quando se compara paracetamol e dipirona esses fármacos apresentam eficácia clínica semelhante. Essa afirmativa também foi descrita em um estudo realizado com crianças no pós operatório de tonsilectomia, em que paracetamol e dipirona em ACP-IV, apresentou propriedades analgésicas eficazes semelhantes e resultou em boa tolerabilidade (SENER et al., 2015)

Em relação a segurança do paracetamol, temos documentados em diversos estudos, que a droga é considerada segura quando tomada em doses terapêuticas habituais - até 4000mg a cada 24 horas (BUNCHORNTAVAKUL e REDDY, 2013).

Embora paracetamol e dipirona sejam os fármacos mais prescritos para analgesia no mundo, na literatura mundial, falta estudos que os compare, devido ao fato que a dipirona tem seu uso restrito nos

EUA e em vários países da Europa, pela possibilidade de causar agranulocitose, anemia aplástica, complicações gastrointestinais e anafilaxia(QUEIROZ et al., 2013). Ademais, em relação ao paracetamol injetável, também é escasso estudos científicos robustos sobre a utilização do fármaco para o tratamento da febre.

É possível visualizar na tabela abaixo um comparativo entre o paracetamol e a dipirona, no uso dessas medicações como antipiréticas.

Medicação	Dipirona	Paracetamol
Posologia (via endovenosa)	Pediatria De 5 - 7 anos: 20-25 mg/kg/dose, a cada 6 horas. Adulto 1000 - 2500 mg, 1-4 vezes/dia;	Adultos e crianças acima de 12 anos >33 kg a ≤ 50 kg: 15 mg/kg, a cada 6 horas > 50 kg e sem fatores de risco para hepatotoxicidade: 1g, a cada 6 horas > 50 kg e com fatores de risco para hepatotoxicidade: 1g, a cada 6 horas
Dose máxima	Pediatria 5 a 8kg: 100 mg/dose 9 a 15 kg: 250 mg/dose 16 a 23kg: 400 mg/dose 24 a 30 kg: 500 mg/dose 31 a 45kg: 750 mg/dose 46 a 53kg: 900 mg/dose Adultos 5000 mg/dia	Pacientes entre 33 kg e 50 kg: 3g/dia Pacientes com mais de 50 kg e sem fatores de risco para hepatotoxicidade: 4g/dia Pacientes com mais de 50 kg e com fatores de risco para hepatotoxicidade: 3g/dia
Efeito antipirético	A febre é reduzida dentro de 30 minutos após o início da administração, com duração do efeito antipirético entre quatro e seis horas	A febre é reduzida dentro de 30 minutos após o início da administração, com duração do efeito antipirético de pelo menos seis horas
Tempo de meia-vida e metabolismo	A meia-vida de eliminação é de cerca de 7 horas sendo metabolizada no trato intestinal a um metabólito ativo e posteriormente no fígado a vários outros metabólitos que finalmente são totalmente eliminados pelos rins.	A eliminação ocorre de 1 a 3 horas e sofre extenso metabolismo de primeira passagem no fígado, com os rins excretando seus metabólitos.

Elaborada pela autora com base em Drug Guideline of Paracetamol (Intravenous Infusion) Ballarat Health Service, 2020; Bula Novalgina; Bula Dipirona Sódia EMS; Monografia Halexminophen®

ORIENTAÇÃO

Diante do exposto, consideramos o paracetamol solução injetável uma possibilidade no arsenal terapêutico para o tratamento da febre, apresentando segurança e eficácia.

Grazielle Dias da Silva
Superintendente de Assistência Farmacêutica
p.p *
Jans Bastos Izidoro
Diretor de Medicamentos Básicos

* Em representação de Grazielle Dias da Silva, Superintendente de Assistência Farmacêutica, nos termos do ato de designação publicado no Jornal Minas Gerais em 03 de Setembro de 2022

REFERÊNCIAS

DRG0020: Paracetamol (Intravenous Infusion) Ratification Date: April. Version 5 UNCONTROLLED COPY IF PRINTED Page: 4 of 4 See **BHS Ballarat Health Service**, Intranet for current version. Acesso em 22/09/2022. Grampians Health Ballarat.

[BUNCHORNTAVAKUL C; REDDY KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. Clin Liver Dis 2013; 17:587.](#)

Dipirona. [Bula]. Goiás. **Laboratório Teuto Brasileiro S/A.**

Halexminophen® BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE (paracetamol solução para infusão). Goiânia-GO. Agosto, 2022.

HARIRFOROOSH S, ASGHAR W, JAMALI F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications **J Pharm Pharm Sci.** 2013;16(5):821-847.

KAMPE S, WARM M, LANDWEHR S, DAGTEKIN O, HAUSSMANN S, PAUL M, PILGRAM B, KIENCKE P. Clinical equivalence of IV paracetamol compared to IV dipyrone for postoperative analgesia after surgery for breast cancer. **Curr Med Res Opin.** 2006;22(10):1949-54.

KOCUM AI; SENER M; CALISKAN E; BOZDOGAN N; MICOZKADIOGLU D; Ismail YILMAZ I; ARIBOGAN A. Intravenous paracetamol and dipyrone for postoperative analgesia after day-case tonsillectomy in children: a prospective, randomized, double blind, placebo controlled study. **Braz. J. otorhinolaryngol.** 79(1). Fev2013.

LANDWEHR S, KIENCKE P, GIESECKE T, EGGERT D, THUMANN G, KAMPE S. A comparison between IV paracetamol and IV metamizol for postoperative analgesia after retinal surgery. **Curr Med Res Opin.** 2005;21(10):1569-75.

MALAISE O, BRUYERE O, REGINSTER J-V. Intravenous Paracetamol: a review of efficacy and safety in therapeutic use. **Future Neurology.** 2007. vol.2, no.06.

Manual Farmacêutico 2021 - 2022 do Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Elaboração Comissão de Farmácia e Terapêutica 7ª edição.

Novalgina- Bula para profissional. Disponível em: <https://io.convertiez.com.br/m/drogal/uploads/bulas/7891058467098/bula-novalgina-profissional.pdf>

OHASHI N; KOHNO T. Analgesic Effect of acetaminophen: a review of known and novel mechanisms of action. **Front Pharmacol.** 2020. Nov30; 11-580289 doi: 10.3389/fphar.2020.580289. eCollection2020.

QUEIROZ TP; SANTOS PL; ESTEVES JC; STELLIN GM; SHIMIZU AS; JUNIOR WB; VIEIRA EH. Dipirona versus paracetamol no controle da dor pós-operatória. **Rev Odontol UNESP.** 2013 Mar-Apr; 42(2): 78-82.

SENER M; KOCUMA A; CALISKANA E; YILMAZ I; CAYLAKLI F; ARIBOGAN A. Administração de paracetamol versus dipirona em analgesia controlada pelo paciente por via intravenosa para alívio da dor no pós-operatório de crianças após tonsilectomia. **Ver. Bras. Anesthesiol.** 65(6). Nov-Dec2015.



Documento assinado eletronicamente por **Jans Bastos Izidoro, Servidor (a) Público (a)**, em 30/09/2022, às 09:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Samira do Nascimento Mateus Nunes Lyra, Coordenador(a)**, em 30/09/2022, às 09:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nádia Vieira de Souza Pinto**, **Servidor (a) Público (a)**, em 30/09/2022, às 11:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **53716500** e o código CRC **D322E5E3**.

Referência: Processo nº 1320.01.0117017/2022-20

SEI nº 53716500