

## Sinais e sintomas da intoxicação hepática induzida por paracetamol

## Signs and symptoms of liver poisoning induced by paracetamol

## Signos y síntomas de la intoxicación hepática inducida por paracetamol

DOI: 10.54033/cadpedv21n6-054

Originals received: 05/06/2024

Acceptance for publication: 05/27/2024

---

### **Roger Antônio Moraes Queiroz**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi

Endereço: Paraíso do Tocantins, Tocantins, Brasil

E-mail: roger.amq@hotmail.com

### **Sabrina de Araújo Nicoletti**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi

Endereço: Paraíso do Tocantins, Tocantins, Brasil

E-mail: nicolettiasabrina@gmail.com

### **Maria Fernanda Sales de Moraes**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi

Endereço: Paraíso do Tocantins, Tocantins, Brasil

E-mail: nandasales2102@gmail.com

### **Maria Clara Alencar Botelho**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi

Endereço: Paraíso do Tocantins, Tocantins, Brasil

E-mail: mariaclarabotelho78@gmail.com

### **Ana Carolina Aguiar Rezende**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi

Endereço: Paraíso do Tocantins, Tocantins, Brasil

E-mail: anacarolinaaguiarrezende@gmail.com

**Gabriel Correia Nedir Miranda**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi

Endereço: Paraíso do Tocantins, Tocantins, Brasil

E-mail: gabriel.c.n.miranda@unirg.edu.br

**Maykon Jhuly Martins de Paiva**

Doutorando em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade de Gurupi

Endereço: Paraíso do Tocantins, Tocantins, Brasil

E-mail: maykon.j.m.paiva@unirg.edu.br

**Kenia Dorneles Silva**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia

Instituição: Universidade de Gurupi

Endereço: Paraíso do Tocantins, Tocantins, Brasil

E-mail: keniadorneles87@gmail.com

---

**RESUMO**

Introdução: o uso indiscriminado de paracetamol, impulsionado pela automedicação, representa um grave problema de saúde pública, podendo levar a danos hepáticos e até falência hepática aguda. A disponibilidade sem prescrição facilita a ingestão excessiva, mesmo sendo eficaz no alívio de dor e febre quando usado corretamente. A intoxicação resulta da produção de um metabólito tóxico em doses elevadas, sobrecarregando o fígado e causando lesões celulares. A faixa etária mais vulnerável é entre 15 e 24 anos, mas a forma fulminante é comum em adultos mais velhos, especialmente se houver consumo regular de álcool. A compreensão desses riscos, sinais e sintomas é crucial para diagnóstico e intervenção adequados, visando evitar complicações graves. Materiais e Métodos: Trata-se de uma revisão bibliográfica, os termos de busca utilizados, conectados e combinados usando “AND” foram os descritores: Sinais e Sintomas; Doença Hepática Induzida por Substâncias; Acetaminofen. As bases de dados utilizadas foram SCIELO, PUBMED, LILACS, BVS e MEDLINE, foram selecionados 35 artigos para análise. Resultados: o paracetamol é metabolizado principalmente pela sulfatação e glucoronização, mas em doses elevadas, uma pequena parte é oxidada pelo sistema microsomal hepático, formando o composto tóxico NAPQI. A sobrecarga desse sistema pode levar à produção excessiva de NAPQI, causando estresse oxidativo e lesão hepática. Além disso, a ativação das células de Kupffer após a ingestão excessiva desencadeia uma resposta inflamatória que agrava a lesão hepática. Os sinais e sintomas da intoxicação incluem febre, icterícia, náuseas e dor abdominal. O diagnóstico é desafiador e envolve a identificação do medicamento envolvido, avaliação da gravidade da intoxicação e exclusão de outras possíveis causas. Os exames laboratoriais, como a dosagem de enzimas hepáticas e a detecção de substâncias como o APAP-CYS no soro, são essenciais para confirmar o diagnóstico. Considerações finais: Diante do exposto, entende-se que os principais sinais e sintomas, caracterizam-se principalmente pela: febre baixa,

icterícia, prurido corporal, náuseas, vômitos, colúria e hipocolia fecal, os quais surgem entre 24 horas e 48 horas após a exposição excessiva ao paracetamol.

**Palavras-chave:** Paracetamol. Manifestações Clínicas. Lesão Hepática Induzida por Fármacos. Overdose de Medicamentos. Diagnóstico Clínico.

### ABSTRACT

**Introduction:** the indiscriminate use of paracetamol, driven by self-medication, poses a serious public health problem, potentially leading to liver damage and even acute liver failure. Its over-the-counter availability facilitates excessive ingestion, despite being effective in relieving pain and fever when used correctly. Intoxication results from the production of a toxic metabolite at high doses, overburdening the liver and causing cellular damage. The most vulnerable age group is between 15 and 24 years old, but the fulminant form is common in older adults, especially with regular alcohol consumption. Understanding these risks, signs, and symptoms is crucial for proper diagnosis and intervention, aiming to avoid serious complications. **Materials and Methods:** this is a literature review, with search terms connected and combined using "AND" including descriptors: Signs and Symptoms; Drug-Induced Liver Injury; Acetaminophen. The databases used were SCIELO, PUBMED, LILACS, BVS, and MEDLINE, with 35 articles selected for analysis. **Results:** paracetamol is primarily metabolized by sulfation and glucuronidation, but at high doses, a small portion is oxidized by the hepatic microsomal system, forming the toxic compound NAPQI. Overloading this system can lead to excessive NAPQI production, causing oxidative stress and liver damage. Additionally, activation of Kupffer cells after excessive intake triggers an inflammatory response exacerbating liver injury. **Signs and symptoms of intoxication** include low-grade fever, jaundice, body itching, nausea, vomiting, dark urine, and pale stools. **Diagnosis** is challenging, involving identifying the drug involved, assessing intoxication severity, and excluding other possible causes. **Laboratory tests**, such as liver enzyme levels and detection of substances like APAP-CYS in serum, are essential for confirming diagnosis. **Conclusion:** in light of the above, it is understood that the main signs and symptoms are primarily characterized by: low-grade fever, jaundice, body itching, nausea, vomiting, dark urine, and pale stools, which occur between 24 and 48 hours after excessive exposure to paracetamol.

**Keywords:** Paracetamol. Clinical Manifestations. Drug-Induced Liver Injury. Medication Overdose. Clinical Diagnosis.

### RESUMEN

**Introducción:** El uso indiscriminado de paracetamol, impulsado por la automedicación, representa un grave problema de salud pública y puede provocar lesiones hepáticas e incluso insuficiencia hepática aguda. Su disponibilidad sin receta facilita la ingesta excesiva, a pesar de que es eficaz para aliviar el dolor y la fiebre cuando se utiliza correctamente. La intoxicación es el resultado de la producción de un metabolito tóxico en dosis elevadas, que sobrecarga el hígado y provoca daños celulares. El grupo de edad más vulnerable es el comprendido entre los 15 y los 24 años, pero la forma fulminante

es frecuente en adultos mayores, sobre todo si hay un consumo regular de alcohol. Comprender estos riesgos, signos y síntomas es crucial para un diagnóstico e intervención adecuados que eviten complicaciones graves. Materiales y métodos: Se trata de una revisión bibliográfica, los términos de búsqueda utilizados, conectados y combinados mediante "AND" fueron los descriptores: Signs and Symptoms; Substance-Induced Liver Disease; Acetaminophen. Las bases de datos utilizadas fueron SCIELO, PUBMED, LILACS, BVS y MEDLINE, y se seleccionaron 35 artículos para el análisis. Resultados: El paracetamol se metaboliza principalmente por sulfatación y glucoronación, pero a dosis elevadas, una pequeña parte es oxidada por el sistema microsomal hepático, formando el compuesto tóxico NAPQI. La sobrecarga de este sistema puede conducir a una producción excesiva de NAPQI, causando estrés oxidativo y daño hepático. Además, la activación de las células de Kupffer tras una ingestión excesiva desencadena una respuesta inflamatoria que agrava el daño hepático. Los signos y síntomas de intoxicación incluyen fiebre, ictericia, náuseas y dolor abdominal. El diagnóstico es difícil e implica la identificación del fármaco implicado, la evaluación de la gravedad de la intoxicación y la exclusión de otras posibles causas. Las pruebas de laboratorio, como el dosaje de enzimas hepáticas y la detección de sustancias como la APAP-CYS en suero, son esenciales para confirmar el diagnóstico. Consideraciones finales: En vista de lo expuesto, se entiende que los principales signos y síntomas se caracterizan principalmente por: fiebre baja, ictericia, prurito corporal, náuseas, vómitos, coluria e hipocolia fecal, que aparecen entre 24 horas y 48 horas después de la exposición excesiva al paracetamol.

**Palabras clave:** Paracetamol. Manifestaciones Clínicas. Lesión Hepática inducida por Fármacos. Sobredosis de Fármacos. Diagnóstico Clínico.

## 1 INTRODUÇÃO

Os Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (Oliveira *et al.*, 2014) evidenciam que na maioria dos países é prevalente a relação entre a automedicação e seus efeitos deletérios, podendo causar desde uma simples intoxicação até ocasionar falência hepática aguda (FHA). Dentre os estudos analisados é válido citar o realizado na Espanha, pois diferente dos demais países do Ocidente, ele possui baixa incidência de FHA, devido ao fato que alguns medicamentos anti-inflamatórios têm sua venda controlada. Segundo essa revisão, outros países além da Espanha, como França e Reino Unido limitam e restringem a quantidade comprada desse tipo de medicamento por

paciente, essa é uma iniciativa que auxilia na diminuição de pacientes com lesões advindas desses medicamentos.

Cerca de 35% dos medicamentos comercializados são ingeridos por conta própria sem orientação de um profissional (Aquino, 2008), devido à essa venda sem restrições ocorrer em diversos países pelo mundo, isso tem gerado o uso indiscriminado de diversos medicamentos um deles é o paracetamol/acetaminofeno, um fármaco derivado da acetanilida, pertencente do grupo de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES).

Os primeiros casos descritos na literatura a respeito da hepatotoxicidade devido ao uso de paracetamol em humanos foram na década de 1960, a partir dessa época a overdose é uma das causas mais frequentes de insuficiência aguda hepática no ocidente. Nos Estados Unidos da América esse medicamento é responsável por cerca de 56000 atendimentos na emergência e aproximadamente 500 mortes por ano, metade desse resultado é por overdose intencional (Mcgill *et al.*, 2012).

Por ser um medicamento facilmente adquirido em farmácias sem prescrição médica, ele é amplamente vendido, pois tem eficiência no tratamento de dor e febre em adultos e crianças por possuir ação antipirética e analgésica. Quando utilizado em dosagens corretas e se uso contínuo não apresentará malefícios. A dose diária recomendada segundo a bula do medicamento para crianças entre 2 e 12 anos pesando mais que 11 quilogramas na forma de suspensão oral é de 10 a 15 mg/kg/dose, com intervalos de 4-6 horas entre cada administração, não podendo exceder 5 administrações (aproximadamente 50-75 mg/kg). Enquanto que a dose diária para adultos e crianças maiores de 12 anos é de no máximo 4g (8 comprimidos de Paracetamol 500mg ou 5 comprimidos de Paracetamol 750 mg) administrados em doses fracionadas, não excedendo 1000 mg/dose.

É importante ressaltar que esse medicamento quando usado em doses superiores ao indicado não irá trazer melhora imediata e sim intoxicação e dano hepático além de lesão renal e em células do sangue (Lopes *et al.*, 2012). Outro fator que corrobora com a predominante intoxicação por fármacos, além do uso



indiscriminado, é o desconhecimento dos seus efeitos adversos e potencial tóxico (De Souza *et al.*, 2021).

Os fatores de hepatotoxicidade são mais frequente na população com idade entre os 12 ao 24 anos de idade, mas a forma fulminante dessa doença é comum em adultos com mais de 40 anos de idade e pode elevar-se o risco se essa pessoa ingerir álcool regularmente (Schmidt, 2005). Existem outros agentes que elevam os riscos de hepatotoxicidade, ao exemplo idade, genética, álcool, cafeína e interação medicamentosa. Em crianças diferente de que muitos pensam a hepatotoxicidade por paracetamol é rara e mais branda e poucas vezes é fatal, a faixa etária de indivíduos entre os 15 aos 24 tem maiores chances de intoxicar-se com o paracetamol em decorrência de sua automedicação (Freitas; Souza; Freitas, 2020).

O fígado tem o papel de realizar numerosas funções vitais, dentre elas o metabolismo, conjugação e excreção de diversos compostos endógenos (como sais biliares, bilirrubina, hormônios) e exógenos (como drogas e toxinas). Os hepatócitos (célula do fígado) tem como papel captar, degradar e secretar essas substâncias. No que se refere aos fármacos, principalmente ao paracetamol, quando usado em doses superiores ao indicado não irá trazer melhora imediata e sim intoxicação e lesão hepática, devido à sobrecarga celular, e alta quantidade de substâncias livres que não serão degradados, gerando ação tóxica nos hepatócitos, estresse oxidativo, alterações morfológicas, disfunção mitocondrial e microcirculatória (Da Silva Junior *et al.*, 2019).

Nesse contexto, dada a imprescindível relevância do tema abordado, o presente artigo, ancorado nas premissas do modelo dos determinantes sociais em saúde, objetiva compreender os riscos à saúde causados pelo uso incorreto de paracetamol e apresentar os principais sinais e sintomas relacionados à intoxicação hepática por este medicamento.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa em questão consiste em uma revisão bibliográfica, os termos de busca utilizados, conectados e combinados usando “AND” foram os

descritores: Sinais e Sintomas; Doença Hepática Induzida por Substâncias; Acetaminofen. As bases de dados utilizadas foram SCIELO, PUBMED, LILACS, BVS e MEDLINE. Foram selecionados 35 artigos após a aplicação dos descritores supracitados, os quais foram publicados entre 1992 e 2023, tais estudos encontravam-se nos idiomas inglês, português e espanhol.

Por fim, foram excluídos artigos nos quais, após a aplicação dos descritores acima citados não convergiam com o tema da pesquisa, não foram encontrados na íntegra de forma gratuita, além de relatos de casos e editoriais.

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 MECANISMOS DE LESÃO HEPÁTICA DO PARACETAMOL

Em aspectos normais, o paracetamol é metabolizado pela sulfatação e glucoronização, só uma pequena parte sofre metabolização pela enzimas microssomais que se encontram nos hepatócitos citocromo P- 450. Todo esse processo formará um composto chamado , n-acetil-p-benzoquinonimina NAPQI (Paraná, 2011).

De acordo com Reis, Pavanelli e Braga (2017), existem três mecanismos envolvidos com a lesão hepatocelular e hepatotoxicidade, eles podem acontecer de forma independente ou em associação entre eles. Entres os três o que acontece com mais frequência é a overdose, ingestão de doses superiores 10g em adultos e 150mg/kg em crianças. O segundo mecanismo acontece quando há uma massiva ativação do sistema oxidativo CYP450, e o terceiro mecanismo (intimamente relacionado ao segundo) decorre da depleção dos níveis de GSH do hepatócitos em consequência da ingestão de álcool.

Em aspectos normais, o paracetamol é metabolizado pela sulfatação e glucoronização, só uma pequena parte sofre metabolização pela enzimas microssomais que se encontram nos hepatócitos citocromo P- 450. Todo esse processo formará um composto chamado , n-acetil-p-benzoquinonimina NAPQI (Paraná, 2011). Quando o paracetamol é ingerido em doses terapêuticas, 85% dele sofre conjugação na fase 2, por um processo conhecido como

glucuronidação e sulfatação e depois é eliminado por via renal. Cerca de 10% do fármaco passa por oxidação na fase 1, formando o composto tóxico NAPQI. Em doses adequadas, o NAPQI é conjugado com a glutathione, tornando-se um composto menos tóxico composto de mercaptúrico e cisteína.

Porém, em doses elevadas, o processo de sulfatação pode ficar saturado, aumentando a glucuronidação e a oxidação, o que resulta na produção excessiva de NAPQI. Quando a quantidade de NAPQI excede a disponibilidade de glutathione, ocorre estresse oxidativo, levando à ligação de NAPQI livre a proteínas celulares e causando lesão hepática (Hodgman & Garrard, 2012). Depois de comprovado que o NAPQI é um composto reativo, e ser considerado tóxico ao fígado por se ligar de forma covalente a grupos de cisteína que estão acoplados na glutathione foi descoberto demais fatores que auxiliam na toxicidade como o estresse oxidativo, citocinas inflamatórias as quais são coordenadas pela células de Kupffer (Hinson *et al.*, 2004; James; Mayeux; Hinson, 2003).

De acordo com Hartmut (2012), existe uma grande quantidade de células de Kupffer envolvidas no processo de neutralização e expulsão de partículas antigênicas. Após a overdose por drogas essas células denominadas células de Kupffer desencadeia um processo de lesão hepática, no caso do fármaco estudo, paracetamol, como explicado anteriormente o mecanismo hepatotóxico do NAPQI um metabólito reativo as enzimas microssomais as quais não estão ligadas a glutathione começam a agir de forma tóxica no fígado. Esse processo leva ao acúmulo e ativação das células de Kupffer, que liberam mediadores inflamatórios e, conseqüentemente, causam lesão hepática (Claria; Titos, 2004).

### 3.2 PRINCIPAIS SINAIS E SINTOMAS

A lesão hepática induzida por medicamentos como paracetamol apresenta uma sintomatologia característica, incluindo febre baixa, icterícia, prurido corporal, náuseas, vômitos, colúria e hipocolia fecal. O período latente entre a exposição e a lesão hepática é curto, geralmente ocorrendo dentro de algumas horas, mas as manifestações clínicas podem surgir até 24 a 48 horas após a exposição. Já as reações idiossincrásicas se manifestam tardiamente,



com um período de latência variando entre cinco e 90 dias após a administração do medicamento (Devarbhavi, 2012; Blatt; Becker; Lunardeli, 2016).

A intoxicação causada por paracetamol pode ser dividida em quatro fases clínicas distintas. A primeira fase, nas primeiras 24 horas, pode ser assintomática ou apresentar sintomas inespecíficos, como mal-estar, náuseas, vômitos, palidez e dor na região epigástrica. A fase II, entre 24 e 72 horas após a ingestão, pode continuar assintomática ou manifestar dor no quadrante superior direito (Da Silva Júnior *et al.*, 2019; Pinto *et al.*, 2015). A fase III é marcada pela expressão máxima da hepatotoxicidade, podendo levar à falência hepática aguda, observada entre 72 horas e 5 dias após a ingestão. Por fim, a fase IV pode resultar em recuperação completa ou insuficiência hepática total. Dependendo da gravidade da intoxicação e do comprometimento hepático, podem ocorrer complicações como encefalopatia, coma e distúrbios de coagulação (Alves; Hi, 2021; Terres, 2016).

### 3.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico preciso e rápido da toxicidade hepática induzida por medicamentos é um desafio, requerendo alto índice de suspeição e exclusão de outras possíveis causas. Assim, a investigação da intoxicação deve começar com a identificação do medicamento envolvido, avaliação da gravidade, dose estimada ingerida e intenção de uso (Neca *et al.*, 2022). Exames laboratoriais, como as enzimas hepáticas ALT e AST, podem indicar intoxicação após um período de 24 a 72 horas, com valores elevados podendo chegar a mais de 10.000 U/L. Em casos graves, a bilirrubina total, glicemia, amilase e tempo de protrombina também podem estar alterados devido a distúrbios de coagulação no terceiro estágio da intoxicação aguda. Além disso, a nefrotoxicidade pode ser evidenciada por alterações nos exames de urina, como depósitos granulares (Freitas, 2020).

Foram realizados estudos que identificaram a presença de acetaminofeno-cisteína (APAP-CYS) no soro de pacientes que fizeram uso tanto de doses terapêuticas como supraterapêuticas de acetaminofeno. Essa

substância é originada no interior dos hepatócitos e liberado na corrente sanguínea após a necrose celular resultante da intoxicação causada pelo acetaminofeno (Heard *et al.*, 2011). Porém, mesmo após o uso de doses terapêuticas de acetaminofeno, adultos ainda podem apresentar níveis detectáveis de APAP-proteína no soro. Dessa forma, devido ao surgimento de técnicas mais sensíveis e precisas, tem-se proposto a utilização do APAP-CYS sérico como um marcador diagnóstico para casos de sobredosagem de acetaminofeno e também em situações em que a causa da lesão hepática é desconhecida (Gill; Jaeschke, 2013).

Em vista disso, sugere-se que a concentração de APAP-CYS de 1,1 pm, juntamente com a medida de ALT acima de 1000 U/L, possa ser utilizada como marcador de lesão hepática por envenenamento por paracetamol. No entanto, é importante considerar que a polifarmácia e várias comorbidades podem afetar esse parâmetro, como hepatite viral, uso de medicamentos hepatotóxicos, hepatite autoimune, hepatite alcoólica, distúrbios do trato biliar e problemas circulatórios (Da Silva Júnior *et al.*, 2019).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, percebe-se a existência de três mecanismos responsáveis pela lesão hepatocelular. Sendo o principal e de maior recorrência a overdose, a qual ocorre a partir de ingestões superiores a 10g de paracetamol em adultos ou de 150mg/kg em crianças. Os demais fatores incluem a ativação excessiva do sistema oxidativo CYP450 e a depleção dos níveis de GSH nos hepatócitos, conseqüente da ingestão de álcool. Quando o paracetamol é metabolizado, cerca de 10% de seu volume é convertido em um composto tóxico denominado NAPQI, o qual, em grande quantidade leva ao estresse oxidativo, causado pelo NAPQI livre nas células hepáticas e detectado pelas células de Kupffer.

Quanto aos sinais e sintomas, nota-se principalmente febre baixa, icterícia, prurido corporal, náuseas, vômitos, colúria e hipocolia fecal, os quais surgem entre 24 horas e 48 horas após a exposição excessiva ao paracetamol.

O diagnóstico preciso é trabalhoso, e é feito por meio de elevada suspeita, associada a exclusão de outras possibilidades, além disso, deve-se identificar o medicamento envolvido, a fim de avaliar a gravidade da situação, com base na dose estimada ingerida e na intenção do uso. Alguns exames laboratoriais podem auxiliar o diagnóstico, como a dosagem de TGO e TGP (valores acima de 10.000 U/L indicam intoxicação hepática) associada à concentração de APAP-CYS acima de 1,1 pm, no entanto, é importante descartar outras hipóteses como hepatite viral, uso de medicamentos hepatotóxicos, hepatite autoimune, hepatite alcoólica, distúrbios do trato biliar e problemas circulatórios antes de considerar a intoxicação hepática induzida por paracetamol.

Os resultados desta pesquisa têm implicações significativas tanto para a sociedade quanto para a comunidade acadêmica. Primeiramente, destacam a prevalência da automedicação e seus efeitos deletérios, especialmente no caso do paracetamol. Além disso, as informações sobre como diferentes países regulamentam a venda de medicamentos, como os anti-inflamatórios, podem servir como base para políticas de saúde pública. Restrições na venda de medicamentos sem prescrição médica podem ajudar a reduzir os casos de intoxicação e lesão hepática. No âmbito da educação médica, o conhecimento dos mecanismos de lesão hepática do paracetamol e os sinais e sintomas de intoxicação são essenciais para profissionais de saúde.

Por fim, essa revisão bibliográfica fornece uma base sólida para futuras pesquisas sobre o tema. Os resultados destacam lacunas no conhecimento, áreas de incerteza e possíveis direções para investigações adicionais, como o desenvolvimento de novos biomarcadores ou terapias para a intoxicação por paracetamol. Em resumo, os resultados desta pesquisa têm o potencial de impactar positivamente a sociedade, promovendo o uso seguro de medicamentos, melhorando a educação em saúde e contribuindo para avanços no diagnóstico e tratamento de intoxicações medicamentosas.

Este trabalho apresenta algumas limitações, como a falta de especificação das fontes utilizadas para embasar os dados e a ausência de datação das informações, o que pode suscitar dúvidas quanto à atualidade e veracidade dos resultados. Ademais, há indícios de que o texto possa estar

fundamentado em literatura antiga, o que não reflete necessariamente as descobertas mais recentes sobre a hepatotoxicidade do paracetamol. Recomenda-se, portanto, uma abordagem mais robusta, com busca contínua por informações atualizadas e baseadas em evidências, por meio de estudos prospectivos bem delineados. Além disso, é crucial validar e aprimorar métodos diagnósticos para a detecção precoce e precisa da intoxicação por paracetamol, bem como investigar novas abordagens terapêuticas para otimizar o tratamento dessa condição.

## REFERÊNCIAS

- ALVES, Bianca Menezes Torres; HI, Edgar Matias Bach. Hepatotoxicidade induzida pelo uso excessivo de paracetamol. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 17, n. 49, p. 226-238, 2021.
- AQUINO, D. S. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 733-736, 2008.
- BECKHAUSER, G. C. *et al.* Utilização de medicamentos na Pediatria: a prática de automedicação em crianças por seus responsáveis. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 28, n. 3, p. 262–268, set. 2010.
- BOND, G. Randall; WIEGAND, Christopher B.; HITE, Ladonna K. The difficulty of risk assessment for hepatic injury associated with supra-therapeutic acetaminophen use. **Veterinary and human toxicology**, v. 45, n. 3, p. 150-153, 2003.
- CLARIA, J.; TITOS, E. Células Kupffer. **Gastroenterologia e hepatologia**, v. 27, n. 4, p. 73-264, abr. 2004.
- DA SILVA JÚNIOR, José Guedes *et al.* Hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol e a utilização do nomograma de Rumack-Matthew para avaliar a terapêutica com n-acetilcisteína. **Revista Uningá**, v. 56, n. 4, p. 65-84, 2019
- DE CASTRO BARROS, Anne Joyce *et al.* Lesão hepática induzida por medicamentos e o papel do farmacêutico no seu manejo clínico. **Mostra Científica da Farmácia**, v. 5, 2019.
- DE 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.
- DEVARBHAVI, H. An Update on Drug-induced Liver Injury. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, v. 2, n. 3, p. 247–259, set. 2012.
- ELY, L. S. *et al.* Uso de anti-inflamatórios e analgésicos por uma população de idosos atendida na Estratégia Saúde da Família. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 18, n. 3, p. 475–485, jul. 2015.
- FREITAS, Katrine Borba; SOUZA, Alessandra Hubner; FREITAS, Leandro Mendes. Uso indiscriminado do paracetamol no Rio Grande do Sul: perfil de uma década. **Saúde e Desenvolvimento humano**, v. 8, n. 2, p. 45-53, 2020.
- HAN, Lin *et al.* Características clínicas e prognóstico da insuficiência hepática aguda induzida por drogas não APAP: um grande estudo de coorte multicêntrico. **Hepatologia Internacional**, p. 1-13, 2023.



HARTMUT, J. Toxicidade hepática pela exposição axenobióticos. *In*: KLAASSEN; CURTIS. **Fundamentos em toxicologia de Casarett e Duoll**. 2. ed. Porto Alegre. 2012. p.180-190.

HEARD, K. J. *et al.* Adducts of acetaminophen-cysteine during therapeutic dosage and after overdose. *BMC Gastroenterology*, 2011.

HODGMAN, Michael J.; GARRARD, Alexander R. A review of acetaminophen poisoning. **Critical care clinics**, v. 28, n. 4, p. 499-516, 2012.

IWAKI, Mariana Vessoni *et al.* Injúria hepática induzida por medicamentos em pacientes pediátricos. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 4, p. e21612438393-e21612438393, 2023

JAMES, L. P.; MAYEUX, P. R.; HINSON, A. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 31, n. 12, p. 1499-1506, 2003.

LIAO, Jiaqing *et al.* Acetaminophen-induced liver injury: Molecular mechanism and treatments from natural products. **Frontiers in pharmacology**, v. 14, p. 1122632, 2023.

LOPES, J.; MATHEUS, M. E. Risco de Hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem). **Rev. Bras. Farm**, Rio de Janeiro, 2012.

LUNARDELLI, Michele John Müller. **Tradução, validação e aplicação de algoritmo para a identificação de lesão hepática induzida por medicamentos**. 2017.

MCGILL, M. R; JAESCHKE, H. Metabolism and acetaminophen disposition: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. **Pharm Res.**, v. 30, n. 9, p. 2174-2187, set. 2013.

NECA, Cinthia Silva Moura *et al.* Perigo da automedicação irresponsável do Paracetamol: uma revisão da literatura. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 11, n. 17, p. e23111738103-e23111738103, 2022.

OLIVEIRA, A. V. C. DE, *et al.* Acute liver failure and self-medication. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 27, n. 4, p. 294–297, nov. 2014.

PARANÁ, R. Mecanismo de hepatotoxicidade medicamentosa: O exemplo do acetaminofem/Paracetamol. **Rev. Suplemento Hepatotoxicidade**, fev. 2011.

PINTO, N. Q. O.; SILVA, G. A.; SANTOS, E.C.G.; BRITO, N.J.N. Atuação do profissional farmacêutico frente ao uso de paracetamol como medicamento de venda livre. **FACIDER Revista Científica**, n. 07, p. 1-18, 2015.

RAMACHANDRAN, Anup; JAESCHKE, Hartmut. Mitochondria in Acetaminophen-Induced Liver Injury and Recovery: A Concise Review. **Livers**, v. 3, n. 2, p. 219-231, 2023.

REIS, Ana Rosa Muniz dos; PAVANELLI, Mariana Felgueira; BRAGA, Lais de Souza. **Hepatotoxicidade pelo uso de paracetamol**: Uma revisão da literatura.

SCHMIDT, L. E. Age and paracetamol self-poisoning. **Gut**, v. 54, n. 5, p. 686-690, 2005.

SEBBEN, V. C. *et al.* Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica de paracetamol. **Bras Patol Med Lab**, v. 46, n. 2, p. 143-148, abr. 2010.

TERRES, Daniele Refatti. Potencial Toxicológico de medicamento de venda livre: Ênfase no Paracetamol. **FACIDER-Revista Científica**, n. 8, p. 1-15, 2016.

TOLEDO, C. F.; BORGES, D. R. Liver disease induced by acetaminophen: a model of hepatotoxicity. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, v. 38, n. 3, p. 153-158, 1992.

TONON, Andreza Vire *et al.* Consequências da automedicação e uso indiscriminado do anti-inflamatório não esteróide paracetamol em adultos. **Revista Artigos.Com**, v. 22, p. e5797-e5797, 2020.

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.

URBÓN-PUIGBARRACA, Maria Asunción. Insuficiencia hepática aguda por sobredosis accidental de paracetamol. Causas. **Ars Pharmaceutica (Internet)**, v. 60, n. 3, p. 177-184, 2019.

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