

TOXICIDADE HEPÁTICA INDUZIDA POR PARACETAMOL: MECANISMOS E ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO NA ATENÇÃO FARMACÊUTICA

Gustavo Teixeira Pinto¹
Leonardo Guimarães de Andrade²

RESUMO: O paracetamol é um medicamento amplamente utilizado, mas seu uso excessivo pode levar a toxicidade hepática grave. Sua toxicidade é um problema de saúde pública significativo, com consequências graves para a saúde dos pacientes e impactos econômicos substanciais para os sistemas de saúde. O objetivo do artigo visa realizar uma análise bibliográfica sobre a toxicidade hepática induzida por paracetamol, abordando os mecanismos de ação do fármaco, farmacocinética, farmacodinâmica, dose diária segura e efeitos colaterais. O papel do farmacêutico na prevenção do abuso de paracetamol também será destacado, incluindo a fornecimento de informações claras e precisas sobre o uso seguro do medicamento, monitorização da dose. A metodologia utilizada foi a revisão bibliográfica baseado em material publicado em artigos científicos. A conclusão desta análise visa contribuir para a compreensão da toxicidade do paracetamol e para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e tratamento. O fortalecimento das práticas de atenção farmacêutica, aliado à participação ativa dos profissionais de saúde e da indústria farmacêutica na promoção do uso racional do paracetamol.

3033

Palavras-chave: Paracetamol. Hepatotoxicidade. Atenção farmacêutica. Prevenção e toxicologia.

ABSTRACT: Paracetamol is a widely used medication, but its excessive use can lead to severe liver toxicity. Its toxicity is a significant public health problem, with serious consequences for patients' health and substantial economic impacts on health systems. This article aims to conduct a literature review on liver toxicity caused by paracetamol, addressing the drug's mechanisms of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics, safe daily dose, and side effects. The pharmacist's role in preventing paracetamol abuse will also be highlighted, including a set of clear and accurate information on the safe use of the medication and dose monitoring. The methodology used was a literature review based on material published in scientific articles. The conclusion of this analysis aims to contribute to the understanding of paracetamol toxicity and to the development of effective prevention and treatment strategies. Strengthening pharmaceutical care practices, coupled with the active participation of health professionals and the pharmaceutical industry in promoting the rational use of paracetamol.

Keywords: Paracetamol. Hepatotoxicity. Pharmaceutical care. Prevention and toxicology.

¹ Curso de graduação em Farmácia – UNIG, Campus Nova Iguaçu.

² Orientador do Curso de graduação em Farmácia - UNIG, Campus Nova Iguaçu.

I. INTRODUÇÃO

O paracetamol (acetaminofeno) é um dos medicamentos mais amplamente utilizados no mundo para tratar dor e febre. No entanto, seu uso excessivo e inadequado pode levar a toxicidade hepática grave, que é uma das principais causas de insuficiência hepática aguda em muitos países (LEE *et al.*, 2018; YOON *et al.*, 2016). A toxicidade do paracetamol é um problema de saúde pública significativo, com estimativas sugerindo que mais de 30% dos casos de insuficiência hepática aguda nos EUA são atribuíveis ao uso excessivo de paracetamol (BUNCHORNTAVAKUL & REDDY, 2013).

A toxicidade do paracetamol é complexa e envolve múltiplos mecanismos, incluindo a formação de metabólitos tóxicos, como a N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), que pode causar danos oxidativos e necrose hepática (JAMES *et al.*, 2003). Além disso, o uso excessivo de paracetamol pode ser facilitado pela falta de conscientização sobre os riscos associados ao medicamento, bem como pela facilidade de acesso ao mesmo (HAWTON *et al.*, 2012).

Nesse contexto, é fundamental entender os mecanismos de toxicidade do paracetamol, bem como as estratégias de prevenção que podem ser implementadas para reduzir o risco de toxicidade. Além disso, os profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos, desempenham um papel crucial na prevenção do abuso de paracetamol e na promoção do uso seguro do medicamento (MOREIRA, J. R. M. L., 2016).

3034

2. JUSTIFICATIVA

A toxicidade do paracetamol é um problema de saúde pública significativo, com consequências graves para a saúde dos pacientes e impactos econômicos substanciais para os sistemas de saúde. Apesar da ampla disponibilidade e uso do paracetamol, muitos pacientes e profissionais de saúde não estão cientes dos riscos associados ao uso excessivo do medicamento.

Essa pesquisa se justifica pela necessidade de melhorar a segurança do paciente, ao entender melhor os mecanismos de toxicidade do paracetamol e as estratégias de prevenção, podemos reduzir o risco de toxicidade hepática e outras complicações graves. Promover o uso seguro de medicamentos, a pesquisa sobre toxicidade do paracetamol pode ajudar a desenvolver estratégias para promover o uso seguro de medicamentos e reduzir o risco de abuso e overdose. Fortalecer o papel do farmacêutico, ao destacar o papel do farmacêutico na prevenção do abuso de paracetamol, podemos fortalecer a profissão farmacêutica e promover a segurança do paciente. Contribuir para a saúde pública, a pesquisa sobre toxicidade do paracetamol pode

contribuir para a saúde pública ao reduzir o ônus da toxicidade do paracetamol nos sistemas de saúde e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Este trabalho pretende realizar uma análise bibliográfica sobre a toxicidade hepática induzida por paracetamol. Abordando os mecanismos de ação do fármaco, farmacocinética, farmacodinâmica, como também sobre a dose diária segura e seus efeitos colaterais. Apontando estratégias de prevenção na atenção farmacêutica contra o abuso desta substância.

3.1 Objetivos específicos

Identificar os mecanismos de toxicidade do paracetamol;
Descrever efeitos adversos do paracetamol;
Analisar as estratégias de prevenção;
Avaliar o papel da indústria farmacêutica e dos profissionais de saúde;
Destacar o papel do farmacêutico na prevenção do abuso de paracetamol.

4. METODOLOGIA

3035

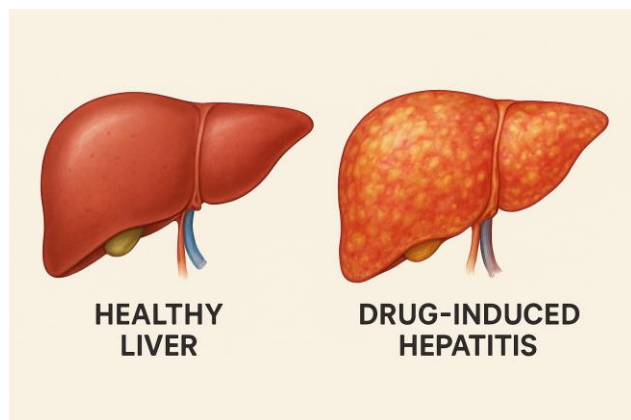
A metodologia utilizada neste trabalho foi a revisão bibliográfica baseado em material publicado em artigos científicos. Na seleção dos artigos, adota-se a tecnologia de revisão bibliográfica e os critérios de inclusão foram artigos de pesquisas que apresenta resumos e textos completos publicados entre os anos de 2023 a 2025 que relatam a toxicidade hepática do paracetamol quando usado indiscriminadamente, demonstrando a necessidade da atenção farmacêutica no esclarecimento de dúvidas e auxílio no manejo das doses corretas. Essas informações podem ser encontradas nas seguintes plataformas: Medline, Scielo, Pubmed, e Ministério da Saúde.

5. DESENVOLVIMENTO

5.1 Mecanismo de toxicidade do paracetamol

Os efeitos adversos do paracetamol incluem dor abdominal, náusea, vômito e diarreia. Em casos mais graves, o paracetamol pode causar insuficiência hepática aguda, que pode ser fatal se não for tratada prontamente.

Figura 1: Comparação entre um fígado saudável (à esquerda) e um fígado com hepatite induzida por medicamentos (à direita). Observa-se que o fígado saudável apresenta coloração uniforme e superfície lisa, enquanto o fígado acometido por hepatite medicamentosa mostra coloração irregular e aspecto granular, indicativos de inflamação e dano hepático causados por substâncias tóxicas.



Fonte: OMS, 2025

5.1.1 Metabolismo normal

Após administração oral, o paracetamol é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal. No fígado, cerca de 90% é metabolizado por conjugação com ácido glucurônico e sulfato, formando metabólitos não tóxicos eliminados pela urina. Aproximadamente 5–10% é metabolizado pelo citocromo P450 (principalmente CYP2E1, CYP1A2 e CYP3A4), produzindo o metabólito altamente reativo NAPQI (N-acetil-p-benzoquinona imina) (BRUNTON, 2023).

3036

5.1.2 Formação do metabólito tóxico (NAPQI)

O NAPQI é normalmente neutralizado pela glutathiona (GSH) hepática, convertendo-o em compostos não tóxicos. Em condições normais, a quantidade de NAPQI é pequena e inofensiva (NELSON *et al.*, 2021).

5.1.3 Superdosagem e esgotamento da glutathiona

Quando há superdosagem de paracetamol (geralmente acima de 7,5–10 g em adultos), as vias de conjugação se saturam. O metabolismo é desviado para o citocromo P450, aumentando a formação de NAPQI. O estoque de glutathiona é depletado (queda para menos de 30% do normal) e o NAPQI não conjugado começa a reagir com proteínas e lipídios celulares, causando lesão oxidativa e necrose hepática (PEREIRA, L. M.; 2022).

5.1.4 Lesão hepatocelular

O NAPQI liga-se covalentemente a proteínas mitocondriais, levando à disfunção mitocondrial, produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ERO) e morte celular por necrose ou apoptose. A área mais afetada é a zona 3 (centrilobular) do lóbulo hepático, onde há maior atividade do CYP2E1 (HODGSON, E.; 2020).

5.1.5 Consequências clínicas

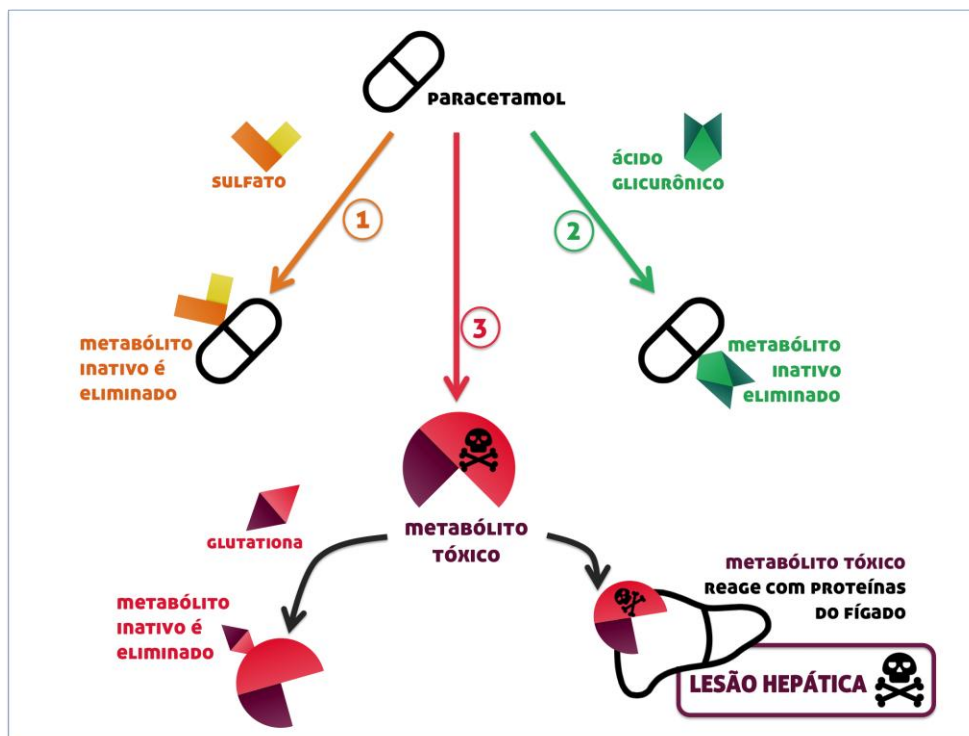
A toxicidade resulta em elevação de ALT e AST (>1000 U/L), icterícia, encefalopatia hepática, coagulopatia e, em casos graves, falência hepática aguda. Pode ocorrer insuficiência renal aguda secundária (LEE *et al.*, 2018).

5.1.6 Tratamento

O principal antídoto utilizado no manejo da intoxicação por paracetamol é a N-acetilcisteína (NAC), cuja ação baseia-se na reposição dos estoques de glutathione hepática, na neutralização direta do metabólito tóxico N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI) e na redução do estresse oxidativo. A administração deve ser realizada preferencialmente nas primeiras 8 a 10 horas após a ingestão, período em que a eficácia é máxima (PRESCOTT, L. F., 2018).

A NAC pode ser administrada por via oral ou intravenosa, sendo esta última preferida em casos de vômitos persistentes, alteração do nível de consciência ou insuficiência hepática grave. O esquema intravenoso mais utilizado consiste em uma dose de ataque de 150 mg/kg em 200 mL de glicose a 5% durante 15 minutos, seguida por 50 mg/kg em 500 mL durante 4 horas e, posteriormente, 100 mg/kg em 1.000 mL durante 16 horas. Além do uso do antídoto, o tratamento de suporte é essencial e inclui a monitorização rigorosa das funções hepática, renal e metabólica, a correção de distúrbios hidroeletrolíticos e ácido-base, e o manejo de complicações como hipoglicemia, coagulopatia e encefalopatia hepática (HODGKINS, P., 2020).

Figure 2: Metabolismo do paracetamol no fígado. A maior parte do fármaco é metabolizada por vias seguras, através da conjugação com sulfato (1) e ácido glicurônico (2), formando metabólitos inativos que são eliminados. Uma pequena fração é convertida em um metabólito tóxico (3), que normalmente é neutralizado pela glutathione. Em casos de superdose ou uso prolongado, essa via se intensifica, esgotando os estoques de glutathione. O metabólito tóxico então reage com proteínas hepáticas, resultando em lesão hepática.



Fonte: <https://temciencianoteucha.com/2015/10/12/paracetamol-heroi-e-vilao/>

3038

5.3 Estratégias de prevenção

As estratégias de prevenção incluem a educação dos pacientes sobre os riscos associados ao uso excessivo de paracetamol, a monitorização da dose e a conscientização dos profissionais de saúde sobre a importância da supervisão médica adequada. Além disso, a indústria farmacêutica pode desempenhar um papel importante na prevenção do abuso de paracetamol, fornecendo informações claras e precisas sobre o uso seguro do medicamento (SILVA *et al.*, 2024).

5.4 Papel do farmacêutico na prevenção do abuso de paracetamol

O farmacêutico pode desempenhar um papel importante na prevenção do abuso de paracetamol, fornecendo informações claras e precisas sobre o uso seguro do medicamento, monitorizando a dose e identificando pacientes de alto risco. Além disso, o farmacêutico pode trabalhar em conjunto com outros profissionais de saúde para desenvolver estratégias de prevenção e tratamento da toxicidade do paracetamol (EGÍDIO, A. C., 2021).

Pontos Positivos:

1. **Relevância:** A pesquisa sobre a toxicidade do paracetamol é relevante e importante, pois o medicamento é amplamente utilizado e a toxicidade hepática é um problema de saúde pública significativo.
2. **Abordagem abrangente:** A pesquisa aborda vários aspectos da toxicidade do paracetamol, incluindo mecanismos de ação, farmacocinética, farmacodinâmica, dose diária segura e efeitos colaterais.
3. **Estratégias de prevenção:** A pesquisa discute estratégias de prevenção na atenção farmacêutica, incluindo a educação dos pacientes, a monitorização da dose e a conscientização dos profissionais de saúde.
4. **Papel do farmacêutico:** A pesquisa destaca o papel importante do farmacêutico na prevenção do abuso de paracetamol, incluindo a fornecimento de informações claras e precisas sobre o uso seguro do medicamento.

Pontos Negativos:

1. **Limitações da revisão bibliográfica:** A pesquisa é baseada em uma revisão bibliográfica, que pode ter limitações em termos de abrangência e atualidade dos estudos incluídos.
2. **Falta de dados primários:** A pesquisa não apresenta dados primários, o que pode limitar a profundidade da análise e a capacidade de tirar conclusões mais robustas.
3. **Foco em aspectos gerais:** A pesquisa pode ser considerada muito geral, não abordando aspectos específicos da toxicidade do paracetamol em populações específicas, como crianças ou idosos.
4. **Necessidade de atualização:** A pesquisa pode precisar ser atualizada para refletir as últimas evidências e recomendações sobre a toxicidade do paracetamol e sua prevenção.

Tabela 1: Análise crítica da pesquisa sobre a toxicidade do paracetamol.

Categoria	Aspectos Avaliados	Descrição
Pontos Positivos	Relevância	A pesquisa trata de um tema de grande importância, pois o paracetamol é amplamente utilizado e sua toxicidade hepática representa um problema relevante de saúde pública.
Pontos Positivos	Abordagem abrangente	O estudo aborda diferentes aspectos relacionados à toxicidade do paracetamol, como mecanismos de ação, farmacocinética,

		farmacodinâmica, dose segura e efeitos adversos.
Pontos Positivos	Estratégias de prevenção	O trabalho discute estratégias de prevenção na atenção farmacêutica, incluindo educação dos pacientes, monitoramento da dose e conscientização dos profissionais de saúde.
Pontos Positivos	Papel do farmacêutico	Destaca o papel essencial do farmacêutico na prevenção do uso inadequado do paracetamol, enfatizando a importância de orientações claras sobre o uso racional do medicamento.
Pontos Negativos	Limitações da revisão bibliográfica	Por basear-se em uma revisão bibliográfica, a pesquisa pode apresentar restrições quanto à abrangência e atualidade das fontes consultadas.
Pontos Negativos	Ausência de dados primários	A inexistência de dados empíricos limita a profundidade da análise e a consistência das conclusões.
Pontos Negativos	Foco generalista	O estudo apresenta abordagem ampla, sem detalhar aspectos específicos da toxicidade do paracetamol em populações como crianças, gestantes ou idosos.
Pontos Negativos	Necessidade de atualização	O trabalho poderia ser atualizado com evidências e recomendações mais recentes sobre toxicidade e prevenção.

Fonte: Elaborado por Gustavo Teixeira Pinto (2025).

6. CONCLUSÃO

A toxicidade hepática induzida pelo paracetamol é um problema de saúde pública relevante devido à ampla utilização do medicamento e ao potencial risco de lesão hepática grave decorrente do uso excessivo. Os mecanismos de toxicidade envolvem a formação do metabólito tóxico N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), que, em condições normais, é neutralizado pela glutathione hepática; entretanto, em casos de superdosagem, a saturação dos caminhos metabólicos e a depleção da glutathione levam à necrose hepatocelular e falência hepática.

Estratégias eficazes de prevenção na atenção farmacêutica, como a educação dos pacientes sobre o uso correto, a monitorização rigorosa das doses e a conscientização dos profissionais de saúde, são essenciais para minimizar os riscos associados ao paracetamol. O

papel do farmacêutico é fundamental, não só na orientação direta ao paciente, mas também na identificação de grupos de risco e na colaboração multidisciplinar para o manejo seguro do medicamento.

Desta forma, o fortalecimento das práticas de atenção farmacêutica, aliado à participação ativa dos profissionais de saúde e da indústria farmacêutica na promoção do uso racional, são pilares imprescindíveis para reduzir as incidências de toxicidade hepática por paracetamol, garantindo tanto a segurança do paciente quanto a eficiência terapêutica do fármaco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BUNCHORNTAVAKUL, C.; REDDY, K. R. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clinics in Liver Disease*, v. 17, n. 4, p. 587-607, 2013.

HAWTON, K.; BERGEN, H.; SIMKIN, S.; DODD, S.; POCOCK, P.; BERNAL, W. et al. Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses. *BMJ*, v. 345, p. e4030, 2012.

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

LEE, W. M.; SQUIRES, R. H.; NYBERG, S. L.; DOO, E.; HOOFNAGLE, J. H. Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology*, v. 68, n. 4, p. 1561-1575, 2018.

YOON, E.; BABAR, A.; CHOUDHARY, M.; KUTNER, M.; PYRSOPOULOS, N. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive review. *Journal of Clinical and Translational Research*, v. 2, n. 2, p. 54-63, 2016.

MOREIRA, J. R. M. L. Intoxicações por paracetamol: metabolismo, mecanismos de toxicidade e novas abordagens terapêuticas, 2016.

BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMANN, Björn C. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 14. ed. Porto Alegre: AMGH, 2023.

NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2021.

HODGSON, E.; LEVI, P. E. Introduction to Biochemical Toxicology. 5. ed. Hoboken: Wiley, 2020.

PEREIRA, L. M.; SANTOS, A. F.; LIMA, V. C. Hepatotoxicidade induzida por paracetamol: mecanismos bioquímicos e implicações clínicas. *Revista Brasileira de Farmacologia e Toxicologia*, v. 30, n. 2, p. 45-54, 2022.

PRESCOTT, L. F. Paracetamol (acetaminophen): a critical bibliographic review. London: Taylor & Francis, 2018.

SILVA, M. A. dos; LIMA, R. T. Riscos do uso indiscriminado de paracetamol: uma revisão. *Revista Brasileira de Saúde*, São Paulo, v. 15, n. 2, p. 123-130, 2024.

EGÍDIO, A. C. de M. Atuação do farmacêutico na prevenção das intoxicações por medicamentos. 2021.