

HEPATOTOXICIDADE DO PARACETAMOL E SEU USO INDISCRIMINADO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

HEPATOTOXICITY OF PARACETAMOL AND ITS INDISCRIMINATED USE: A LITERATURE REVIEW

Luiz Filipe Ribeiro Zopelari

Graduando em Farmácia, Faculdade Alfa Unipac de Aimorés-MG, Brasil;
Email: luiz_zopelari@hotmail.com

Juliano Kácio Zorzal

Bacharel em Farmácia, Alfa Unipac de Aimorés, MG.
Especialista em Educação Profissional e Tecnológica, IFES;
Docente da Faculdade Alfa Unipac de Aimorés/MG, Brasil
E-mail: julianokzorzal@hotmail.com

Guilherme Moraes Pesente

Mestre em Ensino de Ciência e Tecnologia pela UTFPR, Campus Ponta Grossa;
Docente da Faculdade Alfa Unipac de Aimorés/MG, Brasil
E-mail: gmpesente@gmail.com

Aline Roepke Loss Correia

Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas pela Faculdade Oswaldo Cruz,
São Paulo;
Docente da Faculdade Alfa Unipac de Aimorés/MG, Brasil
E-mail: alineriepke@yahoo.com.br

Resumo

O paracetamol, amplamente utilizado como analgésico e antipirético, pode causar hepatotoxicidade grave quando usado de forma indiscriminada ou em altas doses. Esta revisão da literatura aborda os mecanismos de hepatotoxicidade do paracetamol, destacando a formação do metabólito tóxico NAPQI através do sistema enzimático do citocromo P450. O acúmulo de NAPQI em casos de sobredosagem resulta em danos hepatocelulares severos, especialmente quando as reservas de glutathione estão esgotadas. Fatores de risco como consumo excessivo de álcool, jejum prolongado, desnutrição e interações medicamentosas exacerbam a toxicidade do paracetamol. A identificação precoce dos sintomas e o tratamento imediato com N-acetilcisteína (NAC) são cruciais para minimizar os danos hepáticos. Estratégias de prevenção incluem educação pública, controle de vendas e políticas de saúde rigorosas. A gestão clínica eficaz, incluindo o uso de NAC e suporte intensivo, é fundamental para melhorar o prognóstico dos pacientes afetados. Este estudo visa promover uma compreensão aprofundada dos riscos associados ao uso de paracetamol e contribuir para melhores práticas clínicas e políticas de saúde.

Palavras-chave: Hepatotoxicidade; Paracetamol; NAPQI; N-acetilcisteína; Prevenção.

Abstract

Paracetamol, widely used as an analgesic and antipyretic, can cause severe hepatotoxicity when used indiscriminately or in high doses. This literature review addresses the mechanisms of paracetamol-induced hepatotoxicity, highlighting the formation of the toxic metabolite NAPQI through the cytochrome P450 enzymatic system. The accumulation of NAPQI in overdose cases results in severe hepatocellular damage, especially when glutathione reserves are depleted. Risk factors such as excessive alcohol consumption, prolonged fasting, malnutrition, and drug interactions exacerbate paracetamol toxicity. Early identification of symptoms and immediate treatment with N-acetylcysteine (NAC) are crucial to minimizing liver damage. Prevention strategies include public education, sales control, and stringent health policies. Effective clinical management, including the use of NAC and intensive support, is essential to improve the prognosis of affected patients. This study aims to promote a deep understanding of the risks associated with paracetamol use and contribute to better clinical practices and health policies.

Keywords: Hepatotoxicity; Paracetamol; NAPQI; N-acetylcysteine; Prevention.

1. Introdução

O acetaminofeno (N-acetil-p-aminofenol), também conhecido como APAP nos Estados Unidos ou paracetamol no Brasil e outros países, foi introduzido na prática clínica em 1955. Seu uso se espalhou a ponto de se tornar o analgésico/antipirético mais utilizado no mundo. Além do mais, é um componente de centenas de medicamentos prescritos e vendidos sem receita e a população muitas vezes subestima sua toxicidade. Além disso, uma percentagem não negligenciável de pacientes ingere quantidades excessivas de paracetamol porque não compreendem a dosagem ou não sabem que esta se encontra em mais do que um dos medicamentos que tomam (FREO *et al*, 2021).

A hepatotoxicidade do paracetamol – também conhecido como acetaminofeno – é um tópico significativo no campo da farmacologia e da medicina. O fármaco desempenha um papel central neste espectro de pesquisa. O paracetamol é amplamente utilizado como agente analgésico e antipirético – na verdade, é um dos medicamentos mais consumidos em todo o mundo. Porém, seu uso indiscriminado ou consumo em altas dosagens pode causar graves danos às células do fígado; comprometendo assim a saúde dos pacientes que o utilizam. Esta revisão da literatura pretende examinar os mecanismos de hepatotoxicidade do paracetamol, os fatores de risco associados à ingestão e estratégias sobre como prevenir e tratar a condição resultante do uso de tais medicamentos

(SOUSA *et al.*, 2023).

A principal razão para o dano hepático induzido pelo paracetamol é a forma como o medicamento é decomposto no fígado. Normalmente, o paracetamol em doses terapêuticas é metabolizado através da conjugação com ácido glucurônico e sulfato. No entanto, existe uma pequena porção que sofre oxidação através do sistema enzimático do citocromo P450 – dando origem, em última análise, à N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI): um metabolito extremamente reativo. Idealmente, o NAPQI seria rapidamente neutralizado em circunstâncias normais pela glutathione hepática; no entanto, em casos de sobredosagem em que as reservas de glutathione se esgotam, o NAPQI acumula-se, resultando em danos hepatocelulares.

Consumo excessivo de álcool, jejum prolongado, desnutrição: estão entre os fatores de risco para hepatotoxicidade do paracetamol, sem falar no uso de outros medicamentos indutores do sistema enzimático do citocromo P450. Se você já tem uma doença hepática, fica ainda mais vulnerável aos efeitos prejudiciais do paracetamol – e é por isso que os sinais de detecção precoce e antídotos como a N-acetilcisteína (NAC) desempenham um papel tão crítico no controle da toxicidade e na prevenção de sua ocorrência. causando estragos irreversíveis em seu fígado.

Mas não são apenas os fatores biológicos que impulsionam este uso indiscriminado de paracetamol; muitas vezes as pessoas tomam-no sem pensar muito, graças a práticas de automedicação que estão longe do ideal. O paracetamol é demasiado fácil de obter e muitos tomam-no sem qualquer orientação real ou compreensão dos seus riscos (devido a uma percepção errada de segurança), levando a overdoses acidentais.

À luz da importância do assunto, esta revisão procura aprofundar a hepatotoxicidade do paracetamol de forma holística. Abrange mecanismos de toxicidade, fatores de risco e estratégias de prevenção e tratamento – com o objetivo, através da compilação e do exame de evidências científicas, de promover insights sobre como o uso de paracetamol se relaciona com a saúde do fígado. Que essas informações impulsionem o apoio clínico para melhores práticas e

informem as políticas públicas sobre um pedestal mais eficaz (SOUSA *et al.*, 2023).

2. Revisão da Literatura

2.1 Metabolismo do Paracetamol e Mecanismos de Hepatotoxicidade

Paracetamol: um derivado da anilina. A acetanilida estreou como o principal antipirético e analgésico derivado da anilina em 1886, mas sua jornada foi interrompida devido a efeitos altamente tóxicos – notadamente metemoglobinemia – desencadeando assim investigações em outros membros da família. Essas buscas deram frutos no final do século 19, com a fenacetina e o paracetamol ganhando destaque; a fenacetina parecia mais segura e teve uso generalizado por quase cinco décadas, até que foi desvendado, no final da década de 1940, que o paracetamol era o metabólito primário - menos tóxico - da fenacetina mais acetanilida sem qualquer indução de metemoglobinemia: juntamente com um baixo risco de nefrotoxicidade, estas as descobertas abriram caminho para que o paracetamol chegasse aos mercados na década de 1950, estabelecendo-se como um pioneiro após as preocupações de segurança em torno da aspirina durante a década de 1970 – daí a sua posição atual como antipirético e analgésico de primeira linha (SOUSA *et al.*, 2023).

O mecanismo completo de ação do paracetamol ainda não é claramente compreendido. Exerce efeitos antipiréticos ao inibir a produção de prostaglandinas; entretanto, não possui efeitos antiinflamatórios, o que implica que atua centralmente e não periféricamente. Os efeitos analgésicos podem resultar do bloqueio das vias serotoninérgicas: portanto, estes efeitos podem ser antagonizados pelos antagonistas da serotonina. O paracetamol é normalmente considerado um analgésico primário em relação aos AINEs para certas populações de pacientes, apesar de descobertas recentes que identificaram apenas evidências que apoiam o uso de paracetamol em algumas condições e ineficácia para algumas indicações comuns.

O paracetamol é rapidamente absorvido mediante uso terapêutico: atinge níveis eficazes em 30 minutos e atinge picos no plasma em concentrações

máximas em duas horas. A variante de liberação imediata do paracetamol pode ser consumida a cada 4-6 horas, enquanto a versão modificada/liberação prolongada (MR/ER) deve ser tomada a cada 8 horas para garantir níveis terapêuticos sustentados. A maior parte do paracetamol é metabolizada por glucuronidação e sulfatação antes de ser excretada por via renal; restam apenas pequenas quantidades que são convertidas em N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI) – um metabólito tóxico – ou excretadas inalteradas na urina de acordo com FREO *et al.*, 2021.

O envolvimento do Citocromo P450 – mais especificamente através da subfamília P2E1 – é fundamental na bioativação do paracetamol. Normalmente em doses regulares, a formação de NAPQI é escassa e facilmente restringida, pois é desintoxicada pela glutathione hepática – metamorfoseando-se em conjugados não tóxicos de cisteína e mercaptano que são posteriormente expelidos pela urina (PEREIRA, 2018). Infelizmente, quando sobredosado, as vias de conjugação ficam sobrecarregadas, resultando em maior desvio do paracetamol para a via do citocromo P450, o que eleva a produção de NAPQI (SOUSA *et al.*, 2023). Mesmo sendo uma situação de overdose, alguns apresentam maior concentração para produção de uma prostaglandina antiinflamatória com esse metabólito.

O metabolismo hepático do paracetamol é seguro em doses terapêuticas, mas a sua toxicidade depende da dose ingerida. No entanto, a ingestão excessiva de paracetamol geralmente resulta em acúmulo de NAPQI quando os estoques de glutathione no fígado estão esgotados. NAPQI, como resultado da presença de alta concentração, forma covalentemente adutos proteicos com os grupos sulfidríla das proteínas do fígado. Esses adutos proteicos causam disfunção mitocondrial além de estresse oxidativo que induzem necrose das células hepáticas. A capacidade de manter o cuidado e a segurança do paciente pode exigir a dependência de novas tecnologias durante esse período. Segundo Rotundo e Prysopoulos (2020), essa sobrecarga metabólica provoca uma série de eventos celulares adversos que culminam em lesão hepática.

Os efeitos hepatotóxicos do paracetamol são exacerbados por fatores como o consumo excessivo de álcool, que induz a expressão das enzimas do citocromo

P450, e condições de jejum ou desnutrição, que diminuem as reservas de glutathiona hepática (TONON *et al.*, 2020). Esses fatores de risco aumentam a suscetibilidade do fígado aos danos causados pelo NAPQI, potencializando os efeitos tóxicos do paracetamol (FREO *et al.*, 2021).

Torre *et al.*, analisa que:

O paracetamol é considerado hepatotóxico dependente de dose podendo gerar lesão de hepatócitos, através de mecanismos independentes ou associados entre si, como: (1) overdose (ingestão superior a 10 g em adultos e até 150 mg/kg em crianças); (2) situação de excessiva ativação do citocromo P450 e (3) depleção dos níveis de glutathiona do hepatócito. Encontra-se bem esclarecida a presença de uma terceira forma de cicloxigenase (COX), a COX-3, que é uma isoforma da COX-1, sendo também nomeada de COX 1-b, em que está bem determinada a ação inibitória preferencial do paracetamol sobre essa isoforma. (TORRES *et al.*, 2019, p. 4)

Então, entende-se que, o diagnóstico precoce e o tratamento imediato da intoxicação por paracetamol são cruciais para minimizar os danos hepáticos. A administração de N-acetilcisteína (NAC) é o tratamento de escolha, pois restaura os níveis de glutathiona e promove a detoxificação do NAPQI (ISLAM *et al.*, 2021). Segundo SHAHEED *et al.* (2021), a eficácia da NAC é maior quando administrada dentro de 8 a 10 horas após a ingestão do paracetamol.

A comparação entre doses terapêuticas e tóxicas de paracetamol revela o impacto significativo que a dosagem tem na saúde hepática. Enquanto doses terapêuticas são geralmente seguras e eficazes, doses excessivas podem levar à falência hepática aguda, destacando a importância de uma administração cuidadosa e consciente do medicamento (FREO *et al.*, 2021). De acordo com Torres *et al.* (2019), a educação pública e o controle rigoroso das vendas de paracetamol são estratégias essenciais para prevenir casos de intoxicação e promover o uso seguro do fármaco.

Assim, entendemos que o metabolismo hepático do paracetamol envolve vias de conjugação e a formação do metabólito reativo NAPQI, cujo acúmulo pode causar danos hepáticos graves. O citocromo P450 desempenha um papel central na bioativação do paracetamol, e a formação de adutos proteicos leva à necrose

das células hepáticas. A comparação entre doses terapêuticas e tóxicas destaca a importância do uso responsável do paracetamol para evitar lesões hepáticas. Estratégias de prevenção e educação são fundamentais para mitigar os riscos associados ao uso desse medicamento amplamente utilizado (PEREIRA, 2018).

2.2 Fatores de Risco Associados à Hepatotoxicidade do Paracetamol

A hepatotoxicidade do paracetamol é uma condição que pode surgir do consumo de álcool, que desencadeia as enzimas do citocromo P450 através do CYP2E1 e, assim, aumenta a conversão do paracetamol em NAPQI. Este metabólito altamente reativo e tóxico causa danos ao fígado; O próprio paracetamol também pode causar lesões hepáticas, agravando assim os efeitos dessa toxicidade. Quando o álcool e o paracetamol são utilizados em conjunto, foi demonstrado que mesmo doses consideradas terapêuticas para o paracetamol podem resultar em lesões hepáticas graves. A tabela 1, sistematiza as informações referentes aos Fatores de Risco Associados à Hepatotoxicidade do Paracetamol:

Tabela 1: Fatores de Risco Associados à Hepatotoxicidade do Paracetamol

Fator de Risco	Descrição	Referências
Consumo excessivo de álcool	O álcool induz a expressão das enzimas do citocromo P450, particularmente CYP2E1, aumentando a conversão do paracetamol em NAPQI, um metabólito altamente reativo e tóxico que causa danos ao fígado. A combinação de álcool e paracetamol pode resultar em lesões hepáticas graves mesmo em doses terapêuticas de paracetamol.	(TORRES <i>et al.</i> , 2019); (SOUSA <i>et al.</i> , 2023)
Jejum prolongado e desnutrição	Em casos de jejum prolongado, as reservas de glutatona no fígado são esgotadas, dificultando a detoxificação do NAPQI. A desnutrição compromete a síntese de glutatona e outras proteínas essenciais, tornando os indivíduos mais vulneráveis aos efeitos hepatotóxicos do paracetamol.	(PEREIRA, 2018); (OLIVEIRA e COSTA, 2021)

Interações medicamentosas	Medicamentos como rifampicina e fenobarbital, que são indutores do citocromo P450, aumentam a produção de NAPQI, exacerbando a toxicidade do paracetamol. Medicamentos que inibem as enzimas do citocromo P450 prolongam a meia-vida do paracetamol, aumentando o risco de toxicidade.	(ALVES e HI, 2021); (FREITAS <i>et al.</i> , 2017)
Doenças hepáticas pré-existentes	Doenças como hepatite ou cirrose comprometem a função hepática, reduzindo a capacidade de metabolizar e eliminar toxinas e aumentando a suscetibilidade à toxicidade do paracetamol. Indivíduos com doenças hepáticas crônicas têm menor capacidade regenerativa, agravando os danos causados pelo NAPQI.	(ROTUNDO e PYRSOPOULOS, 2020); (FREO <i>et al.</i> , 2021)
Combinação de múltiplos fatores	A presença de múltiplos fatores de risco, como desnutrição, consumo de álcool e uso de medicamentos indutores do citocromo P450, aumenta drasticamente o risco de hepatotoxicidade.	(OLIVEIRA e COSTA, 2021)
Educação do paciente e gestão de riscos	A educação sobre os riscos associados ao uso de paracetamol e a gestão adequada dos fatores de risco podem reduzir significativamente a incidência de hepatotoxicidade.	(TONON <i>et al.</i> , 2020); (ISLAM <i>et al.</i> , 2021)
Políticas de saúde pública	A implementação de políticas para garantir o uso seguro do paracetamol, como limitar a quantidade vendida sem receita e aumentar a conscientização, pode ajudar a prevenir casos de hepatotoxicidade.	(TORRES <i>et al.</i> , 2019); (SHAHEED <i>et al.</i> , 2021)

Fonte: Adaptado pelo autor (2024)

Entendemos então, que impacto das situações de jejum, bem como da desnutrição, na toxicidade hepática induzida pelo paracetamol não é negligenciável. Mas ainda nessa perspectiva, em casos de jejum prolongado, as reservas de glutathione no fígado são esgotadas – dificultando a capacidade de desintoxicação do corpo para NAPQI (PEREIRA, 2018). E assim, a desnutrição pode comprometer a síntese de glutathione juntamente com outras proteínas vitais que protegem contra danos oxidativos. Consequentemente, indivíduos em jejum ou desnutridos estariam mais vulneráveis aos efeitos hepatotóxicos do paracetamol (OLIVEIRA e COSTA, 2021).

Um exemplo de interações medicamentosas que pode aumentar significativamente a toxicidade do paracetamol: indutores do citocromo P450, como a rifampicina e o fenobarbital. É essencial entender que esses medicamentos

alteram o metabolismo do paracetamol ao inibir enzimas que podem produzir NAPQI, aumentando assim os danos causados pelo paracetamol (ALVES; HI, 2021). Da mesma forma, medicamentos que inibem as enzimas do citocromo P450 prolongam a meia-vida do paracetamol, levando ao aumento do risco de toxicidade: outra maneira pela qual as interações medicamentosas podem aumentar os danos em um paciente que consome paracetamol (FREITAS *et al.*, 2017).

As doenças hepáticas comprometem a função hepática, introduzindo os pacientes em níveis mais elevados de suscetibilidade: a vulnerabilidade surge devido à ineficácia na metabolização e eliminação de toxinas, com mais exemplos de outras lesões resultantes de casos induzidos por NAPQI. Condições como hepatite ou cirrose comprometem ainda mais a capacidade do fígado, reduzindo também a capacidade regenerativa – tornando os indivíduos com doenças hepáticas crônicas mais vulneráveis (ROTUNDO e PYRSOPOULOS, 2020). A diminuição ou falta dele é suficiente para esses processos essenciais agravando qualquer dano causado pelo paracetamol, afetando ainda mais aqueles que sofrem de tais condições (FREO *et al.*, 2021).

Uma combinação de múltiplos fatores de risco pode aumentar drasticamente a hepatotoxicidade do paracetamol, segundo Oliveira e Costa (2021). Então, efetivamente, nesses casos, um indivíduo desnutrido que toma regularmente álcool junto com medicamentos indutores do citocromo P450 corre um risco extremamente alto de danos graves ao fígado após a ingestão de paracetamol. Esses fatores de risco devem, portanto, ser levados em consideração ao avaliar a segurança do uso de paracetamol entre diferentes populações.

Podemos afirmar então, que a prevenção de lesões hepáticas depende crucialmente da identificação e gestão dos fatores de risco associados à hepatotoxicidade do paracetamol. A educação do paciente sobre os riscos – incluindo aqueles relacionados ao uso concomitante de álcool ou jejum prolongado, bem como potenciais interações medicamentosas – pode reduzir significativamente a incidência de hepatotoxicidade (TONON *et al.*, 2020). E assim, os profissionais de saúde precisam acompanhar de perto os pacientes com doenças hepáticas pré-existentes que necessitam de tratamento com paracetamol (ISLAM *et al.*, 2021).

Um relatório de Torres *et al.* (2019) sugere que a implementação de políticas de saúde pública para garantir o uso seguro do paracetamol pode limitar os casos de hepatotoxicidade e, por sua vez, os riscos. Algumas das medidas incluem limitar a quantidade do medicamento vendido sem receita e criar consciência: estas ajudariam a manter a saúde do fígado dos cidadãos sob estreita vigilância e, assim, prevenir incidentes de envenenamento acidental (SHAHEED *et al.*, 2021). O sector da saúde local é, portanto, instado a criar estas políticas que tenham um impacto directo no fígado e também facilitem a aquisição de hepatotoxicidade.

2.3 Sintomas e sinais clínicos da intoxicação por paracetamol

Pereira em suas, pesquisa, aponta uma ampla gama de sintomas clínicos caracteriza a intoxicação por paracetamol, que varia de leve a grave, dependendo da dose tomada e do período entre a ingestão e a intervenção, como aponta as pesquisas. Imparcialmente, em seus estágios iniciais – ou seja, até vinte e quatro horas após a ingestão – os pacientes apresentam sintomas inespecíficos e amplamente subestimados, como náuseas, vômitos, sudorese e dor abdominal (TORRES *et al.*, 2019). Podemos afirmar então, que durante a progressão (entre 24 a 72 horas), podem manifestar-se sinais distintos que denotam lesão hepática, como icterícia mais confusão de faculdades mentais, níveis elevados de transaminases hepáticas com dor mais perceptível no quadrante superior direito (PEREIRA, 2018).

O diagnóstico da hepatotoxicidade do paracetamol envolve o uso precoce de técnicas laboratoriais e biomarcadores específicos. Uma medida essencial é a dosagem sérica de paracetamol tomada nas primeiras horas após suspeita de ingestão. Isso ajuda a determinar a gravidade da intoxicação e se é necessário tratamento imediato (ALVES e HI, 2021). Além disso, os níveis de transaminases hepáticas – notadamente aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) – desempenham papéis cruciais como indicadores de dano hepatocelular (SOUSA *et al.*, 2023). Outros biomarcadores como o nível de bilirrubina e o tempo de protrombina também entram em ação: ajudam a avaliar a função hepática e a determinar a extensão da lesão (OLIVEIRA e COSTA, 2021). Esses fatores ajudam coletivamente no estabelecimento de um prognóstico

adequado após a overdose de paracetamol.

As lesões hepáticas induzidas pelo paracetamol podem ser diferenciadas em duas categorias – agudas e crônicas – com base na duração e intensidade da exposição ao medicamento, como afirma Tonon *et al* (2020). A forma aguda normalmente decorre de um evento de overdose singular ou de curto prazo, marcado por um aumento abrupto nos níveis de transaminases hepáticas, levando à icterícia: anunciando insuficiência hepática potencialmente fatal com sua rapidez acentuada (ROTUNDO e PYRSOPOULOS, 2020). Mas, embora seja menos frequente, lesões crônicas podem resultar da ingestão de paracetamol em dose subterapêutica durante um período prolongado, o que resulta em aumento insidioso sem qualquer sinal evidente, exceto alterações fibrosas no fígado (TONON *et al.*, 2020).

É crucial ter protocolos em vigor para monitorar e avaliar a função hepática em pacientes com risco de hepatotoxicidade pelo paracetamol. Esses protocolos desempenham um papel vital na detecção precoce de complicações e no gerenciamento eficaz delas. É aconselhável que sejam feitas investigações laboratoriais periódicas que incluam a verificação de transaminases, bilirrubina e tempo de protrombina como parte da investigação primária, especialmente entre indivíduos que apresentam fatores de risco adicionais, como ingestão de álcool, jejum prolongado ou uso concomitante com drogas que afetam o metabolismo hepático (FREITAS *et al.*, 2017). Uma vigilância contínua ajuda a detectar anormalidades em estágio inicial — permitindo intervenções terapêuticas imediatas — conforme destacado por resultados de estudos recentes (SHAHEED *et al.*, 2021).

Em consonância com os achados de Freo *et al.* (2021), a N-acetilcisteína (NAC) destaca-se como o curso de ação mais eficaz no tratamento do envenenamento por paracetamol e deve ser iniciado imediatamente caso haja suspeita de sobredosagem. O NAC desempenha a função de um precursor da glutatona, auxiliando assim na desintoxicação do NAPQI para reduzir qualquer dano adicional ao fígado. Pode haver casos em que seja necessária uma abordagem mais drástica para casos graves, o que pode envolver a deliberação

sobre se um transplante de fígado seria adequado – particularmente entre indivíduos que apresentam insuficiência hepática fulminante (ISLAM *et al.*, 2021).

É essencial então, que tanto os pacientes como os profissionais de saúde sejam informados sobre os riscos do uso de paracetamol, bem como sobre a importância do diagnóstico precoce para evitar lesões hepáticas graves. Uma campanha de conscientização sobre a dosagem adequada, bem como sobre os riscos da automedicação, pode diminuir os casos de intoxicação – o que reduz os danos aos já doentes (FREO *et al.*, 2021). Além disso, a adoção de protocolos rigorosos nos processos de dispensação e aquisição de paracetamol pode ser considerada uma abordagem para garantir a segurança: as diretrizes não servem apenas para leitura, mas também para implementação (TORRES *et al.*, 2019).

2.4 Prevenção e Tratamento da Hepatotoxicidade Induzida por Paracetamol

A prevenção da hepatotoxicidade induzida por paracetamol não envolve ciência de foguetes. Simplificando, o primeiro passo seria a educação pública sobre a razão pela qual tomar comprimidos como se fossem doces poderia ter consequências fatais – e, portanto, mais importante do que nunca para qualquer sociedade racional é a compreensão de que tomar as dosagens recomendadas não é apenas uma sugestão, mas uma regra. A automedicação deve ser evitada a todo custo: se tomado de forma imprudente, mesmo aquele paracetamol aparentemente inofensivo pode se transformar em seu pior inimigo, danificando irreparavelmente o fígado (TORRES *et al.*, 2019). E sim, precisamos desses controles de vendas: certifique-se de comprar apenas uma quantidade limitada sem apresentar receita, porque aquela pequena pílula branca pode ser mais poderosa do que parece (FREITAS *et al.*, 2017). Conscientização pública sobre o uso de paracetamol: não é uma cirurgia cerebral, mas é fundamental para salvar vidas.

Popularmente se diz que: “É melhor prevenir do que remediar”; uma estratégia eficaz para reduzir o envenenamento por paracetamol envolveria a promulgação de políticas que incentivassem o uso racional do medicamento. Isto envolve controlar a forma como os produtos que contêm paracetamol são rotulados – garantindo que as informações sobre dosagem e riscos sejam visíveis. Na adoção de embalagens blister único, Pereira (2018) observa que pode ser um

controle útil da quantidade ingerida inadvertidamente; isso pode ser especialmente útil quando a dor é intensa e há perda de controle da quantidade consumida.

Um papel importante é desempenhado pela N-acetilcisteína (NAC) como antídoto em casos de intoxicação por paracetamol. Atua como precursor da glutathione, aumentando assim a capacidade do fígado de neutralizar o NAPQI – que é o metabólito tóxico do paracetamol (OLIVEIRA e COSTA, 2021). A eficácia do NAC aumenta se for introduzido no organismo nas primeiras oito a dez horas após a ingestão de paracetamol – isso ressalta a importância que deve ser dada ao diagnóstico precoce e à ação imediata (FREO *et al.*, 2021). Segundo SOUSA *et al.* (2023), por via oral ou intravenosa, o NAC deve ser administrado caso haja suspeita de overdose de paracetamol em pacientes.

O manejo clínico da hepatotoxicidade do paracetamol não se limita à administração de NAC, mas também envolve tratamento sintomático e suporte hepático; o monitoramento rigoroso é fundamental – não apenas para os sinais vitais, mas também para as funções hepáticas. Os pacientes que manifestam sintomas de insuficiência hepática aguda necessitarão de cuidados intensivos. Em algumas situações infelizes – especialmente quando o prognóstico do paciente é ruim (níveis elevados de lactato mais INR) – um transplante de fígado pode ser considerado como último recurso. O suporte hepático que deve ser administrado inclui fluidos intravenosos, que visam manter a estabilidade hemodinâmica juntamente com a correção de quaisquer desequilíbrios eletrolíticos ou ácido-básicos.

Mesmo que a atenção esteja focada nas complicações hepáticas, a função renal deve ser monitorada de perto devido à possível insuficiência renal que complica o envenenamento por paracetamol. Além disso, esses pacientes devem receber nutrição adequada e ser continuamente avaliados quanto a quaisquer processos infecciosos, pois podem piorar ainda mais o seu quadro. Esses pontos foram enfatizados por ISLAM *et al.* (2021), Rotundo e Pysopoulos (2020), ALVES; HI (2021) e TORRES *et al.*, 2019.

Gestão da intoxicação por paracetamol: parte integrante das políticas de saúde pública que só pode ser alcançada através da formação contínua do pessoal

de saúde. Os cursos e treinamentos devem fornecer as informações mais recentes sobre diagnóstico e tratamento para que os profissionais de saúde estejam prontos para responder rapidamente aos casos de overdose quando eles ocorrerem (SHAHEED *et al.*, 2021). Não é apenas responsabilidade dos médicos, mas também dos farmacêuticos e dos enfermeiros, com quem necessitam de colaborar eficazmente para implementar estes protocolos de tratamento.

Uma abordagem multifacetada envolvendo educação pública e controle de vendas, bem como o uso de antídotos como N-acetilcisteína e manejo clínico apropriado deve ser adotada para a hepatotoxicidade induzida por paracetamol – que envolve hepatite por paracetamol ou paracetamol. Estratégias eficazes de prevenção visam reduzir a incidência de intoxicações, enquanto um parto imediato (considerando o tempo e a quantidade) pode minimizar os danos ao fígado; isso pode melhorar o resultado para o paciente – espero que ajude, amigdalite.

3. Considerações Finais

O paracetamol, embora seja amplamente utilizado em todo o mundo como analgésico ou redutor de febre, pode ser perigoso para o fígado se você não tomá-lo adequadamente ou em excesso. O artigo analisado nesta pesquisa discutiu como o paracetamol pode levar à toxicidade hepática – principalmente pela produção de um metabólito prejudicial NAPQI, que ocorre quando o fígado metaboliza o paracetamol através do sistema enzimático do citocromo P450. Quando há uma situação de overdose e as reservas de glutathione se esgotam, o fígado fica mais suscetível a danos; o que pode ser fatal. Os riscos para a saúde hepática devem ser evitados apesar de tomar paracetamol como analgésico ou antipirético em altas dosagens indiscriminadamente.

A hepatotoxicidade do paracetamol pode ser agravada por alguns fatores de risco, incluindo, entre outros, desnutrição, interações medicamentosas e jejum por um longo período ou consumo excessivo de álcool. É por isso que a identificação precoce dos sintomas e a intervenção oportuna são vitais. A administração de N-acetilcisteína (NAC) como antídoto revelou-se eficaz na prevenção de lesões hepáticas adicionais – especialmente se administrada nas primeiras horas após a ingestão.

A divulgação de informações ao público em geral sobre os perigos envolvidos no consumo de paracetamol, juntamente com políticas de saúde rigorosas e vigilância do vendedor do medicamento, constituem abordagens primárias para erradicar as incidências de intoxicação. Além disso, uma intervenção clínica bem coordenada – que consiste na administração de NAC e numa terapia de suporte vigorosa – deve ser implementada rapidamente, uma vez que tem peso na mudança dos resultados para as vítimas.

Os resultados apontam para a necessidade de cautela com o paracetamol, embora esteja facilmente disponível e seja comumente usado, sugerindo que seja tomado sob vigilância médica, à luz dos possíveis riscos à saúde do fígado. É, portanto, importante que tanto os profissionais de saúde como a população em geral sejam informados sobre estes riscos, bem como sobre as medidas de precaução necessárias para prevenir a hepatotoxicidade. Esta investigação acrescenta mais um tijolo ao muro de conhecimento que rodeia os perigos relacionados com o uso indiscriminado de paracetamol – promovendo, esperançosamente, melhores normas clínicas e políticas públicas em relação à saúde pública.

Referências

ABDEL SHAHEED, Christina *et al.* The efficacy and safety of paracetamol for pain relief: an overview of systematic reviews. **Medical Journal of Australia**, v. 214, n. 7, p. 324-331, 2021.

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.

FREITAS, Jhonattas Alexandre Barbosa *et al.* Medicamentos isentos de prescrição: perfil de consumo e os riscos tóxicos do paracetamol. **Revinter**, v. 10, n. 3, p. 134-154, 2017.

FREO, Ulderico *et al.* Paracetamol: a review of guideline recommendations. **Journal of clinical medicine**, v. 10, n. 15, p. 3420, 2021.

ISLAM, Muhammad Torequl *et al.* Effects of nerol on paracetamol-induced liver damage in Wistar albino rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 140, p. 111732, 2021.

OLIVEIRA, Camila Nunes; COSTA, Bruno Andrade. Hepatotoxicidade causada pelo uso excessivo do paracetamol. **Revista de Inovação e Tecnologia-RIT**, v. 11, n. 2, p. 02-13, 2021.

PEREIRA, Miguel António Mendes. Mecanismo de Hepatotoxicidade do Paracetamol. 2018.

ROTUNDO, Laura; PYRSOPOULOS, Nikolaos. Liver injury induced by paracetamol and challenges associated with intentional and unintentional use. **World journal of hepatology**, v. 12, n. 4, p. 125, 2020.

SOUSA, Piter Picole Silva *et al.* HEPATOTOXICIDADE POR PARACETAMOL. **RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218**, v. 4, n. 3, p. e432869-e432869, 2023.

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.