RCMOS – Revista Científica Multidisciplinar O Saber.
ISSN: 2675-9128. São Paulo-SP.

Ano VII, v.2 2026 | submissão: 12/08/2026 | aceito: 15/10/2026 | publicação: 29/10/2026

Hepatotoxicidade associada ao uso irracional de paracetamol como medicamento isento de prescrição: uma revisão sistemática

Hepatotoxicity associated with the irrational use of paracetamol as an over-the-counter medicine: a systematic review

Jasmine Pinheiro Alcantara – Centro Universitário Campo Real, farjasminealcantara@camporeal.edu.br
Amanda Razera – Centro Universitário Campo Real, prof_amandarazera@camporeal.edu.br

Resumo
O paracetamol é um dos medicamentos isentos de prescrição mais utilizados no mundo devido à sua eficácia no tratamento da dor e da febre. Apesar de ser considerado seguro quando utilizado nas doses recomendadas, seu uso irracional, caracterizado pela automedicação, administração de doses elevadas e associação com outros medicamentos que contêm o mesmo princípio ativo, pode causar hepatotoxicidade grave e insuficiência hepática aguda. Este trabalho teve como objetivo analisar a hepatotoxicidade associada ao uso irracional do paracetamol, destacando os principais fatores de risco, os mecanismos envolvidos na lesão hepática e as estratégias de prevenção. A metodologia consistiu em uma revisão sistemática da literatura, realizada por meio da análise de artigos científicos publicados em bases de dados nacionais e internacionais. Os estudos evidenciaram que a formação excessiva do metabólito tóxico N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), decorrente da superdosagem ou do uso prolongado, é o principal mecanismo responsável pela lesão hepática. Conclui-se que a orientação dos profissionais de saúde, o uso racional do medicamento e a conscientização da população são medidas fundamentais para prevenir a hepatotoxicidade e promover a segurança do paciente.
Palavras-chave: Paracetamol. Hepatotoxicidade. Automedicação. Medicamentos sem prescrição.

Abstract
Paracetamol is one of the most widely used over-the-counter medications worldwide because it effectively relieves pain and reduces fever. Although it is considered safe when used within the recommended dosage, its irrational use, characterized by self-medication, excessive doses, and the concomitant use of other products containing the same active ingredient, may result in severe hepatotoxicity and acute liver failure. This study aimed to analyze hepatotoxicity associated with the irrational use of paracetamol, highlighting the main risk factors, the mechanisms involved in liver injury, and preventive strategies. The methodology consisted of a systematic literature review based on scientific articles published in national and international databases. The findings demonstrated that the excessive formation of the toxic metabolite N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), resulting from overdose or prolonged use, is the primary mechanism responsible for liver damage. It is concluded that guidance provided by healthcare professionals, the rational use of medications, and public awareness are essential measures to prevent hepatotoxicity and promote patient safety.
Keywords: Paracetamol. Hepatotoxicity. Self-medication. Nonprescription drugs.

Introdução

A automedicação constitui uma prática amplamente disseminada no Brasil e representa um importante desafio para a saúde pública. Estudos epidemiológicos nacionais demonstram que uma parcela significativa dos brasileiros utiliza medicamentos sem prescrição médica, destacando-se os analgésicos e antitérmicos entre as classes mais empregadas (ARRAIS *et al.*, 2016). Esse

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

RCMOS – Revista Científica Multidisciplinar O Saber.
ISSN: 2675-9128. São Paulo-SP.

Ano VII, v.2 2026 | submissão: 12/08/2026 | aceito: 15/10/2026 | publicação: 29/10/2026

comportamento relaciona-se à cultura de autocuidado, à facilidade de aquisição, à influência da publicidade e à percepção equivocada de que os Medicamentos Isentos de Prescrição (MIPs) apresentam riscos mínimos (PONS *et al.*, 2017).

Entre os MIPs, destaca-se o paracetamol (acetaminofeno), um dos analgésicos e antipiréticos mais consumidos no mundo, empregado no tratamento de dores leves a moderadas e da febre em crianças, adultos, idosos e gestantes. Sua classificação como MIP pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) permite a aquisição sem receita médica, o que amplia o acesso, mas também favorece o uso repetido, a associação com outros produtos que contêm o mesmo princípio ativo e a utilização sem acompanhamento profissional (BRASIL, 2024; CHIDIAC *et al.*, 2023).

Embora seguro nas doses recomendadas, o paracetamol possui potencial hepatotóxico em situações de uso irracional, como ingestão de doses superiores às recomendadas, uso prolongado, duplicidade terapêutica e associação com fatores de risco, como etilismo, jejum prolongado e hepatopatias (RAMACHANDRAN; JAESCHKE, 2019). Nessas condições, a saturação das vias de conjugação aumenta a formação do metabólito reativo N-acetil-pbenzoquinona imina (NAPQI) pela CYP2E1, que, ao esgotar a glutationa hepática, promove estresse oxidativo, necrose centrolobular e, potencialmente, insuficiência hepática aguda (KANG *et al.*, 2020; RAMACHANDRAN; JAESCHKE, 2019).

A lesão hepática induzida por medicamentos figura entre as principais causas de insuficiência hepática aguda no Brasil (SANTOS *et al.*, 2021), o que reforça a importância do farmacêutico na promoção do uso racional, por meio da orientação durante a dispensação, da identificação de fatores de risco e da prevenção da duplicidade terapêutica (BAILEY *et al.*, 2017).

Diante desse cenário, o presente estudo teve como objetivo analisar, por meio de revisão sistemática da literatura, os aspectos farmacológicos, toxicológicos e clínicos da hepatotoxicidade associada ao uso irracional do paracetamol como MIP, abordando os mecanismos envolvidos, os fatores de risco, as manifestações clínicas, o manejo terapêutico com N-acetilcisteína (NAC) e o papel do farmacêutico na prevenção desses eventos.

Referencial Teórico

2.1 Aspectos farmacológicos e regulatórios

O paracetamol diferencia-se dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) por apresentar pouca atividade anti-inflamatória periférica. Seu efeito decorre principalmente da inibição da síntese de prostaglandinas no sistema nervoso central, onde a baixa concentração de peróxidos permite a ação

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

RCMOS – Revista Científica Multidisciplinar O Saber.
ISSN: 2675-9128. São Paulo-SP.

Ano VII, v.2 2026 | submissão: 12/08/2026 | aceito: 15/10/2026 | publicação: 29/10/2026

sobre a ciclo-oxigenase; em tecidos inflamados, o excesso de peróxidos inativa o fármaco, o que explica a ausência de efeito anti-inflamatório relevante, a menor irritação gastrointestinal e a ausência de efeito antiagregante. Seu metabólito AM404 participa ainda da ativação do sistema canabinoide endógeno e da modulação serotoninérgica central, potencializando a analgesia (MALLET *et al.*, 2023; OHASHI; KOHNO, 2020).

No Brasil, o paracetamol é enquadrado como MIP segundo a RDC nº 98/2016, que exige perfil de segurança conhecido, baixo potencial de toxicidade e informações claras em rotulagem e bula sobre dose máxima diária, contraindicações e risco do uso concomitante com álcool (BRASIL, 2016). Em adultos, recomenda-se 500 a 1.000 mg a cada 4 a 6 horas, sem ultrapassar
4 g/dia, ou 3 g/dia em grupos de risco, como hepatopatas, etilistas e indivíduos desnutridos (CHIDIAC *et al.*, 2023).

2.2 Metabolismo hepático e fatores de risco

Em doses terapêuticas, cerca de 85% a 90% do paracetamol é conjugado por glicuronidação e sulfatação, originando metabólitos inativos excretados pelos rins, enquanto 5% a 10% sofrem oxidação pelo citocromo P450, principalmente pela CYP2E1, formando o NAPQI. Em condições fisiológicas, esse metabólito é rapidamente neutralizado pela glutationa reduzida (GSH). Na superdosagem, a saturação das vias de conjugação desvia o metabolismo para a via oxidativa e esgota a GSH; o NAPQI livre liga-se então covalentemente a proteínas mitocondriais dos hepatócitos da zona centrolobular, desencadeando disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e necrose hepatocelular (RAMACHANDRAN; JAESCHKE, 2018, 2019).

Os principais fatores de risco para esse processo estão sintetizados na Tabela 1.

Tabela 1 – Fatores de risco para hepatotoxicidade induzida por paracetamol.

Fator de risco	**Mecanismo farmacológico**	**Nível de risco**
Dose acima de 4 g/dia (adultos)	Saturação da glicuronidação e sulfatação → desvio para CYP2E1 → produção excessiva de NAPQI	Muito alto
Uso de álcool	Indução crônica da CYP2E1 e redução dos estoques de glutationa	Muito alto
Jejum prolongado ou desnutrição	Redução dos estoques de GSH → menor neutralização do NAPQI	Alto
Fator de risco	**Mecanismo farmacológico**	**Nível de risco**
Indutores enzimáticos	Isoniazida, rifampicina e fenitoína aumentam a metabolização oxidativa	Alto
Hepatopatia preexistente	Menor capacidade de destoxificação e de síntese de glutationa	Alto
Idade extrema	Alterações na atividade enzimática hepática e polifarmácia em idosos	Moderado

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

RCMOS – Revista Científica Multidisciplinar O Saber.
ISSN: 2675-9128. São Paulo-SP.

Ano VII, v.2 2026 | submissão: 12/08/2026 | aceito: 15/10/2026 | publicação: 29/10/2026

Polimorfismos de CYP2E1 e UGT	Maior bioativação tóxica ou redução das vias seguras de conjugação	Moderado
Polifarmácia com hepatotóxicos	Associação com AINEs, estatinas e antibióticos pode causar lesão aditiva	Moderado

Fonte: Adaptado de Ramachandran e Jaeschke (2018), Yoon *et al.* (2016) e Gerriets, Patel e Nappe (2024).

2.3 Quadro clínico e diagnóstico

A intoxicação evolui em fases. Nas primeiras 24 horas (Fase I), os sintomas são inespecíficos (náuseas, vômitos, mal-estar) e as transaminases podem estar normais, o que dificulta o reconhecimento precoce. Entre 24 e 72 horas (Fase II), ocorre elevação de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), aumento de bilirrubinas e do INR e dor em hipocôndrio direito, às vezes com melhora aparente dos sintomas gastrointestinais. Entre 72 e 96 horas (Fase III), as transaminases podem atingir 10.000 a 50.000 UI/L, com risco de icterícia, encefalopatia, hipoglicemia, acidose metabólica, coagulopatia e síndrome hepatorrenal. A partir do 4º dia (Fase IV), a maioria dos pacientes tratados se recupera, mas casos graves podem evoluir para falência hepática, transplante ou óbito (SERPER *et al.*, 2016; SILVA JÚNIOR *et al.*, 2019; BATEMAN *et al.*, 2014).
O nomograma de Rumack-Matthew orienta a indicação de NAC ao relacionar a concentração plasmática de paracetamol ao tempo desde a ingestão, sendo válido para ingestões agudas únicas entre 4 e 24 horas; valores acima da linha de tratamento (a partir de 150 µg/mL às 4 horas) tornam o antídoto mandatório (PRESCOTT, 2024). Nos casos de insuficiência hepática aguda, os critérios do King's College (pH arterial < 7,30, ou INR > 6,5 associado a creatinina > 3,4 mg/dL e encefalopatia graus III ou IV) indicam transplante hepático de urgência (SPEISER *et al.*, 2015).

2.4 Tratamento com N-acetilcisteína

A NAC é o antídoto de escolha, e sua administração oportuna é o fator mais crítico para prevenir a insuficiência hepática fulminante (BATEMAN *et al.*, 2014). Atua como precursora de cisteína para a síntese de glutationa, como antioxidante direto por meio de seu grupo sulfidrila e, em fases tardias, melhorando a microcirculação e a oferta de oxigênio aos tecidos (LUO; HUANG; ZHANG, 2023). Sua eficácia é máxima quando iniciada em até 8 a 10 horas após a ingestão, permanece significativa até 24 horas e, mesmo após esse período, reduz a mortalidade e a necessidade de transplante em pacientes com lesão estabelecida (DOWNS *et al.*, 2021). Os protocolos de administração mais utilizados estão descritos na Tabela 2.

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

RCMOS – Revista Científica Multidisciplinar O Saber.
ISSN: 2675-9128. São Paulo-SP.

Ano VII, v.2 2026 | submissão: 12/08/2026 | aceito: 15/10/2026 | publicação: 29/10/2026

Tabela 2 – Protocolos de administração da N-acetilcisteína.

Parâmetro	**Via oral – protocolo de Rumack**	**Via intravenosa – protocolo do Reino Unido (SNAP adaptado)**
Principais indicações	Pacientes conscientes, sem vômitos, intoxicações leves a moderadas	Vômitos intratáveis, rebaixamento de consciência, insuficiência hepática fulminante ou gestantes
Dose de ataque	140 mg/kg	150 mg/kg em 15 a 60 minutos
Doses de manutenção	70 mg/kg a cada 4 horas	50 mg/kg em 4 horas, seguidos de 100 mg/kg em 16 horas
Duração total	72 horas (17 doses)	21 horas (estendido se houver toxicidade persistente)
Desvantagens	Odor desagradável, difícil adesão, alta taxa de êmese	Maior risco de reações anafilactoides relacionadas à velocidade de infusão

Fonte: Adaptado de Chiew *et al.* (2016) e Bateman *et al.* (2014).

2.5 Papel do farmacêutico na prevenção e no manejo

Na dispensação de MIPs, cabe ao farmacêutico realizar triagem ativa para identificar hepatopatias, etilismo, desnutrição e uso de indutores enzimáticos, orientar quanto à dose máxima diária e aos intervalos entre doses e alertar para a presença de paracetamol em associações antigripais e analgésicas, prevenindo a sobredosagem acidental por duplicidade terapêutica (CHIDIAC *et al.*, 2023). Essa orientação é especialmente relevante diante das limitações na compreensão de bulas e embalagens por indivíduos com baixo letramento em saúde e da ausência, no Brasil, de restrições ao tamanho das embalagens, medida que no Reino Unido se associou à redução de cerca de 43% nos óbitos relacionados ao paracetamol (BERTOLDI *et al.*, 2018; HURWITZ *et al.*, 2014).

No ambiente hospitalar, o farmacêutico valida a prescrição e calcula a dose de NAC pelo peso real, supervisiona sua diluição, monitora reações anafilactoides — que ocorrem em até 15% dos pacientes e geralmente são manejadas com redução da velocidade de infusão ou anti-histamínicos — e acompanha a evolução de INR e transaminases para subsidiar a decisão de interromper ou prolongar o tratamento (BAILEY *et al.*, 2017; YAMAMOTO *et al.*, 2014). Soma-se a isso sua atuação na farmacovigilância, por meio da notificação de eventos adversos e intoxicações ao NOTIVISA, contribuindo para a vigilância da segurança desse medicamento (BRASIL, 2024).

Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, de abordagem qualitativa e descritiva, conduzida segundo as diretrizes PRISMA 2020 (PAGE *et al.*, 2021). A pergunta de pesquisa foi estruturada pela estratégia PICO: P – adultos e/ou pacientes pediátricos que utilizam paracetamol como MIP de forma

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

RCMOS – Revista Científica Multidisciplinar O Saber.
ISSN: 2675-9128. São Paulo-SP.

Ano VII, v.2 2026 | submissão: 12/08/2026 | aceito: 15/10/2026 | publicação: 29/10/2026

irracional (doses excessivas, automedicação prolongada, associação com álcool); I – uso irracional, superdosagem, uso crônico sem prescrição, polifarmácia com hepatotóxicos e ingestão concomitante de álcool; C – uso em doses terapêuticas (500–1.000 mg/dose; máximo de 4 g/dia em adultos), sem fatores de risco; O – ocorrência de hepatotoxicidade e seus desfechos clínicos e laboratoriais.

A busca foi realizada nas bases PubMed, SciELO e LILACS, com descritores MeSH (*Medical Subject Headings*), utilizando a estratégia ("Acetaminophen" OR "Paracetamol" OR "APAP") AND ("Drug-Induced Liver Injury" OR "Hepatotoxicity" OR "Liver failure"), com filtros de idioma (português, inglês e espanhol) e restrição a publicações entre 2014 e 2024. Os artigos foram pré-selecionados pela leitura de títulos e resumos e, em seguida, avaliados na íntegra.

Foram incluídos estudos originais, revisões, metanálises, séries de casos e estudos de farmacovigilância com foco em hepatotoxicidade associada ao paracetamol utilizado como MIP ou em automedicação, disponíveis na íntegra e com parâmetros laboratoriais hepáticos documentados (ALT, AST, bilirrubinas, INR). Foram excluídos estudos sobre paracetamol prescrito e monitorado clinicamente, relatos de caso sem relevância toxicológica clara, estudos exclusivamente em animais, textos de opinião e editoriais, duplicatas e estudos que não diferenciassem uso racional de irracional. Por se tratar de revisão de dados publicados, não houve necessidade de apreciação por comitê de ética em pesquisa.

Resultados e Discussão

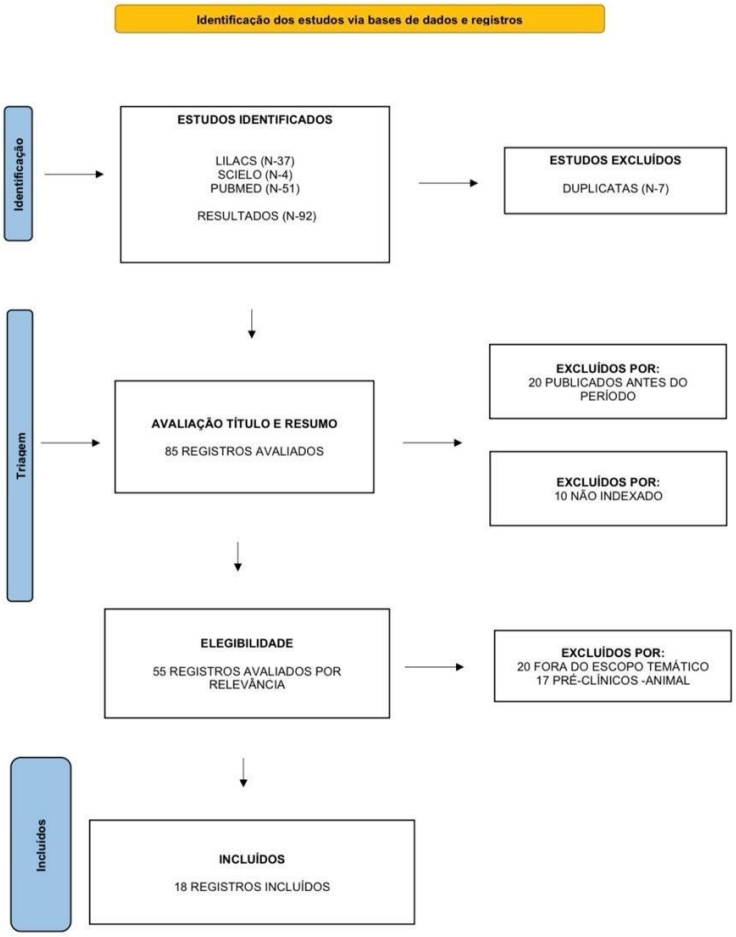
A busca identificou 92 registros (51 na PubMed, 37 na LILACS e 4 na SciELO). Após a remoção de 7 duplicatas, 85 estudos foram triados; foram excluídos 20 artigos publicados antes de 2014 e 10 monografias não indexadas. Dos 55 estudos avaliados quanto à elegibilidade, 20 foram excluídos por não atenderem ao escopo temático e 17 por serem estudos pré-clínicos em animais, resultando em 18 estudos incluídos (Figura 1; Tabela 3).

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

RCMOS – Revista Científica Multidisciplinar O Saber.
ISSN: 2675-9128. São Paulo-SP.

Ano VII, v.2 2026 | submissão: 12/08/2026 | aceito: 15/10/2026 | publicação: 29/10/2026

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos (PRISMA 2020).



Fonte: A autora (2026), com base no modelo PRISMA 2020 (PAGE *et al.*, 2021).

Tabela 3 – Características dos estudos incluídos.

Nº	Autores	Ano	Tipo de estudo	Principais achados
1	Marks *et al.*	2017	Observacional retrospectivo	Overdose maciça de paracetamol e desfechos clínicos
2	Egan *et al.*	2019	Retrospectivo	ALT < 50 U/L na admissão não exclui lesão hepática
3	Heppell e Isbister	2017	Retrospectivo	Overdose combinada com codeína não aumentou a depressão respiratória
4	Bucaretchi *et al.*	2014	Relato de caso	Insuficiência hepática aguda em neonato após doses repetidas
5	Chiew *et al.*	2020	Coorte prospectiva	Adutos proteicos predizem hepatotoxicidade
6	Heard *et al.*	2017	Observacional transversal	Biomarcadores em pacientes pediátricos
7	Kang *et al.*	2020	Ensaio clínico crossover	4-metilpirazol inibe a via oxidativa do paracetamol
8	Van Rongen *et al.*	2016	Farmacocinético	Obesidade mórbida aumenta a oxidação via CYP2E1

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

RCMOS – Revista Científica Multidisciplinar O Saber.
ISSN: 2675-9128. São Paulo-SP.

Ano VII, v.2 2026 | submissão: 12/08/2026 | aceito: 15/10/2026 | publicação: 29/10/2026

9	Wong *et al.*	2019	ECR em cluster, multicêntrico	Cessação precoce de NAC é segura sob critérios definidos
10	Shah e Beuhler	2022	Retrospectivo	NAC em bolsa única associa-se a menor hepatotoxicidade
Nº	**Autores**	**Ano**	**Tipo de estudo**	**Principais achados**
11	Isbister *et al.*	2016	Observacional prospectivo	Protocolo de duas fases reduz reações adversas
12	Santos *et al.*	2021	Observacional multicêntrico	Lesão hepática por medicamentos como causa de insuficiência hepática aguda
13	Chiew *et al.*	2023	Observacional prospectivo	Metabólitos predizem hepatotoxicidade após intoxicação
14	Mena *et al.*	2024	Série de casos	Intoxicação e insuficiência hepática em adolescentes
15	Porteous *et al.*	2019	Coorte retrospectiva	Manejo da insuficiência hepática aguda por paracetamol
16	Heard *et al.*	2016	Ensaio clínico	Adutos proteicos em doses terapêuticas
17	Amer *et al.*	2022	Observacional retrospectivo	Overdose de paracetamol combinada com opioides
18	Pape *et al.*	2019	Observacional	Uso não intencional de doses excessivas e dor dentária

Fonte: A autora (2026).

A ingestão de doses superiores às recomendadas foi o fator de risco mais frequente entre os estudos incluídos. Pape *et al.* (2019) observaram elevado uso não intencional de doses excessivas por pacientes com dor dentária, evidenciando o papel da automedicação e do desconhecimento da dose máxima diária. Egan *et al.* (2019) mostraram que a ingestão supraterapêutica repetida pode levar à hepatotoxicidade mesmo com ALT inicial inferior a 50 U/L, de modo que exames isolados na admissão não excluem lesão grave. Situações de vulnerabilidade também foram descritas, como a insuficiência hepática aguda em neonato após administração repetida (BUCARETCHI *et al.*, 2014) e casos de intoxicação em adolescentes, nos quais fatores psicossociais devem ser investigados (MENA *et al.*, 2024).

Quanto às overdoses, Marks *et al.* (2017) associaram as ingestões maciças a desfechos mais graves, enquanto Heppell e Isbister (2017) não observaram aumento da depressão respiratória na coingestão com codeína e Amer *et al.* (2022) apontaram que a associação com opioides pode favorecer a ingestão inadvertida de doses hepatotóxicas. Esses achados indicam que o risco das intoxicações combinadas depende do fármaco coingerido e do padrão de uso. Do ponto de vista mecanístico, Van Rongen *et al.* (2016) demonstraram maior oxidação via CYP2E1 em obesos mórbidos, e Kang *et al.* (2020) mostraram que o 4-metilpirazol reduz essa via, reforçando sua centralidade na fisiopatologia da intoxicação.

No diagnóstico, os adutos proteicos do paracetamol mostraram potencial como biomarcadores em doses terapêuticas (HEARD *et al.*, 2016), em pacientes pediátricos (HEARD *et al.*, 2017) e na

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Ano VII, v.2 2026 | submissão: 12/08/2026 | aceito: 15/10/2026 | publicação: 29/10/2026

predição precoce de hepatotoxicidade após overdose (CHIEW *et al.*, 2020), assim como os metabólitos do fármaco na admissão (CHIEW *et al.*, 2023). Em relação ao tratamento, a NAC permanece como terapia principal: sua interrupção precoce é segura sob critérios definidos (WONG *et al.*, 2019), o esquema em bolsa única associou-se a menor hepatotoxicidade que o de três bolsas (SHAH; BEUHLER, 2022) e o protocolo em duas fases reduziu reações adversas (ISBISTER *et al.*, 2016). Nos casos de insuficiência hepática aguda, o manejo clínico adequado permitiu evolução favorável mesmo sem transplante em pacientes selecionados (PORTEOUS *et al.*, 2019), e a lesão hepática induzida por medicamentos destacou-se como causa relevante desse desfecho no Brasil (SANTOS *et al.*, 2021).

Como limitação, os estudos incluídos apresentaram delineamentos heterogêneos, o que impede comparações diretas e sínteses quantitativas, e parte deles concentrou-se em populações específicas, como neonatos, crianças supraterapêutica repetida e uso acima das doses recomendadas, é um importante fator de risco para hepatotoxicidade, mediada pela formação excessiva de NAPQI. Biomarcadores e estratégias de diagnóstico precoce mostram-se promissores para identificar pacientes de maior risco, e a N-acetilcisteína permanece e adolescentes, limitando a generalização para adultos. Ainda assim, as evidências convergem ao indicar a automedicação, o uso repetido acima das doses recomendadas e o desconhecimento da presença de paracetamol em diferentes formulações como determinantes da lesão hepática.

Considerações Finais

Esta revisão evidenciou que o uso irracional do paracetamol, sobretudo por automedicação, ingestão como tratamento de escolha, com melhores resultados quando administrada precocemente.

Apesar da ampla disponibilidade como MIP, o uso inadequado do paracetamol pode resultar em insuficiência hepática aguda. Assim, a educação em saúde, a orientação farmacêutica na dispensação e o fortalecimento da farmacovigilância são essenciais para promover o uso racional do medicamento e reduzir a ocorrência de eventos hepatotóxicos.

Referências

AMER, H. *et al.* Paracetamol toxicity in mild overdose in combination with opioids: a retrospective observational study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 88, n. 3, p. 1258-1267, 2022. DOI: 10.1111/bcp.15070.

ARRAIS, P. S. D. *et al.* Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 50, supl. 2, p. 13s, 2016. DOI: 10.1590/S15188787.2016050006117.

BAILEY, G. P. *et al.* An assessment of the variation in the concentration of acetylcysteine in infusions for the treatment of paracetamol overdose. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 83, n. 2,

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Ano VII, v.2 2026 | submissão: 12/08/2026 | aceito: 15/10/2026 | publicação: 29/10/2026

p. 393-399, 2017.
BATEMAN, D. N. *et al.* Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 383, n. 9918, p. 697-704, 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62062-0.
BERTOLDI, A. D. *et al.* Self-medication among adults in Brazil: prevalence and associated factors. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 52, p. 1-12, 2018. DOI: 10.11606/S15188787.2018052006121.
BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 98, de 1º de agosto de 2016. Dispõe sobre os critérios e procedimentos para o enquadramento de medicamentos como isentos de prescrição e o reenquadramento como medicamentos sob prescrição, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 3 ago. 2016.
BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Notivisa**: Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária. Brasília, DF: ANVISA, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa. Acesso em: 29 jun. 2026.
BUCARETCHI, F. *et al.* Acute liver failure in a term neonate after repeated paracetamol administration. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 144-148, 2014.
CHIDIAC, A. S. *et al.* Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 19, n. 5, p. 297-317, 2023.
CHIEW, A. L. *et al.* Evidence for the changing regimens of acetylcysteine. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 81, n. 3, p. 471-481, 2016.
CHIEW, A. L. *et al.* Early paracetamol-protein adducts predict hepatotoxicity following overdose (ATOM-5). **Journal of Hepatology**, v. 72, n. 3, p. 450-462, 2020. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.030.
CHIEW, A. L. *et al.* Paracetamol metabolites at presentation following an acute paracetamol overdose (ATOM-7). **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 113, n. 6, p. 1304-1314, 2023. DOI: 10.1002/cpt.2888.
DOWNS, J. W. *et al.* Clinical outcome of massive acetaminophen overdose treated with standard-dose N-acetylcysteine. **Clinical Toxicology**, v. 59, n. 10, p. 932-936, 2021.
EGAN, H. *et al.* Retrospective evaluation of repeated supratherapeutic ingestion (RSTI) of paracetamol. **Clinical Toxicology**, Philadelphia, v. 57, n. 8, p. 703-711, 2019. DOI: 10.1080/15563650.2018.1547829.
GERRIETS, V.; PATEL, P.; NAPPE, T. M. Acetaminophen (Paracetamol). *In*: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482369/. Acesso em: 13 ago. 2026.
HEARD, K. *et al.* Paracetamol (acetaminophen) protein adduct concentrations during therapeutic dosing. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 81, n. 3, p. 562-568, 2016. DOI: 10.1111/bcp.12831.
HEARD, K. *et al.* Serum acetaminophen protein adduct concentrations in pediatric emergency department patients. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 64, n. 4, p. 533-535, 2017. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001459.
HEPPELL, S. P. E.; ISBISTER, G. K. Absence of respiratory depression in combined paracetamol-codeine overdoses. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 83, n. 6, p. 1273-1278, 2017. DOI: 10.1111/bcp.13224.
HURWITZ, J. *et al.* Patient knowledge and use of acetaminophen in over-the-counter medications. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 54, n. 1, p. 19-26, 2014.
ISBISTER, G. K. *et al.* A prospective observational study of a novel two-phase infusion protocol for the administration of acetylcysteine in paracetamol poisoning. **Clinical Toxicology**, Philadelphia, v. 54, n. 2, p. 120-126, 2016. DOI: 10.3109/15563650.2015.1115057.

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Ano VII, v.2 2026 | submissão: 12/08/2026 | aceito: 15/10/2026 | publicação: 29/10/2026

KANG, A. M. *et al.* The effect of 4-methylpyrazole on oxidative metabolism of acetaminophen in human volunteers. **Journal of Medical Toxicology**, v. 16, n. 2, p. 169-176, 2020. DOI: 10.1007/s13181-019-00740-z.

LUO, G.; HUANG, L.; ZHANG, Z. The molecular mechanisms of acetaminophen-induced hepatotoxicity and its potential therapeutic targets. **Human & Experimental Toxicology**, v. 42, 2023.

MALLET, C. *et al.* An updated review on the metabolite (AM404)-mediated central mechanism of action of paracetamol (acetaminophen): experimental evidence and potential clinical impact. **Journal of Pain Research**, v. 16, p. 1081-1094, 2023. DOI: 10.2147/JPR.S393809.

MARKS, D. J. B. *et al.* Outcomes from massive paracetamol overdose: a retrospective observational study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 83, n. 6, p. 1263-1272, 2017. DOI: 10.1111/bcp.13214.

MENA, Y. *et al.* Intoxicación por paracetamol en adolescentes: reporte de una serie de casos. **Revista Médica del Uruguay**, Montevidéu, v. 40, n. 2, e701, 2024. DOI: 10.29193/rmu.40.2.4.

OHASHI, N.; KOHNO, T. Analgesic effect of acetaminophen: a review of known and novel mechanisms of action. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, art. 580289, 2020. DOI: 10.3389/fphar.2020.580289.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

PAPE, E. *et al.* Misuse of paracetamol and dental pain: results of the French DAntaLor observational study. **Journal of Oral & Facial Pain and Headache**, v. 33, n. 1, p. 123-129, 2019. DOI: 10.11607/ofph.1861.

PONS, E. D. S. *et al.* Predisposing factors to the practice of self-medication in Brazil: results from the National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines (PNAUM). **PLoS ONE**, v. 12, n. 12, e0189098, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0189098.

PORTEOUS, J. *et al.* Outcome of paracetamol-induced acute liver failure managed without intracranial pressure monitoring or transplantation. **Liver Transplantation**, v. 25, n. 1, p. 3544, 2019. DOI: 10.1002/lt.25377.

PRESCOTT, L. F. Paracetamol (acetaminophen) poisoning: the early years. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 90, n. 1, p. 127-134, 2024. DOI: 10.1111/bcp.15903.

RAMACHANDRAN, A.; JAESCHKE, H. Acetaminophen toxicity: novel insights into mechanisms and future perspectives. **Gene Expression**, v. 18, n. 1, p. 19-30, 2018. DOI: 10.3727/105221617X15084371374138.

RAMACHANDRAN, A.; JAESCHKE, H. Acetaminophen hepatotoxicity. **Seminars in Liver Disease**, New York, v. 39, n. 2, p. 221-234, 2019. DOI: 10.1055/s-0038-1676802.

SANTOS, G. *et al.* Evaluation of drug-induced liver injury as etiology for acute liver failure in Brazil. **Annals of Hepatology**, v. 23, art. 100310, 2021. DOI: 10.1016/j.aohep.2021.100310.

SERPER, M. *et al.* Risk factors, clinical presentation, and outcomes in acetaminophen overdose with alone or combination products: results from the Acute Liver Failure Study Group. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 50, n. 1, p. 85-91, 2016. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000378.

SHAH, K. R.; BEUHLER, M. C. Single-dose intravenous N-acetylcysteine associated with decreased hepatotoxicity compared to triple IV N-acetylcysteine in high-risk paracetamol ingestions. **Clinical Toxicology**, Philadelphia, v. 60, n. 4, p. 493-498, 2022. DOI: 10.1080/15563650.2021.1979231.

SILVA JÚNIOR, J. G. da *et al.* Hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol e a utilização do nomograma de Rumack-Matthew para avaliar a terapêutica com N-acetilcisteína. **Revista Uningá**, v.

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Ano VII, v.2 2026 | submissão: 12/08/2026 | aceito: 15/10/2026 | publicação: 29/10/2026

56, n. 4, p. 65-84, 2019. DOI: 10.46311/2318-0579.56.eUJ2087.

SPEISER, J. L. *et al.* Predicting admission and post-admission outcomes in acetaminopheninduced acute liver failure using classification and regression tree models. **PLoS ONE**, v. 10, n. 4, e0122929, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0122929.

VAN RONGEN, A. *et al.* Morbidly obese patients exhibit increased CYP2E1-mediated oxidation of acetaminophen. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 55, n. 7, p. 833-847, 2016. DOI: 10.1007/s40262-015-0357-0.

WONG, A. *et al.* The NASTOP study: a multicenter cluster randomized controlled trial of early cessation of acetylcysteine in paracetamol overdose. **Hepatology**, v. 69, n. 2, p. 774784, 2019. DOI: 10.1002/hep.30224.

YAMAMOTO, T. *et al.* Incidence and management of N-acetylcysteine-related anaphylactoid reactions during the management of acute paracetamol overdose. **European Journal of Emergency Medicine**, v. 21, n. 1, p. 57-60, 2014.

YOON, E. J. *et al.* Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. **Journal of Clinical and Translational Hepatology**, Hong Kong, v. 4, n. 2, p. 131-142, 2016.

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.