



FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA INDUZIDA POR PARACETAMOL: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO

Humberto Novais da Conceição¹; Mariana Amorim Barbosa²; Matheus Soares Bulcão Leite³; Mariana Guerino Doretto de Souza⁴; Pedro Emanuel Fonseca de Romero⁵; Caroline da Silva Conceição⁶; Jonathan Matheus Martins Rodrigues⁷; Giovanna Alves da Cunha Couto⁸; Daniel Higor da Silva Barros⁹; Bárbara Ellen Lopes Duarte¹⁰; Vinícius Kuhnen Marques¹¹; Bruno Gonzaga Feitoza¹²; Júlia Anghievich¹³

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Introdução: O paracetamol, conhecido como acetaminofeno, é um medicamento anti-inflamatório não esteroideal (AINE) que inibe a ciclooxigenase-3 (COX-3). Sua ação antipirética e analgésica, combinada com baixo custo e segurança, torna-o amplamente utilizado, mesmo sem prescrição médica. No entanto, devido à metabolização hepática e seu alto potencial hepatotóxico em doses elevadas ou em presença de comorbidades hepáticas, o paracetamol é a principal causa de lesão hepática aguda induzida por drogas no mundo. Este estudo visa discutir a fisiopatologia, diagnóstico e manejo clínico da falência hepática aguda induzida por paracetamol. **Metodologia:** Realizou-se pesquisa nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scielo e LILACS com os descritores “Acetaminophen”, “Overdose”, “Treatment” e “Acetylcysteine”. Foram selecionados 15 artigos relevantes após aplicação de critérios de inclusão e exclusão. **Resultados e Discussão:** O paracetamol é metabolizado no fígado, produzindo metabólitos inativos excretados pela urina. Porém, uma pequena fração é metabolizada e gera N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), um composto altamente hepatotóxico que causa necrose celular ao se ligar covalentemente às proteínas hepáticas. NAPQI é neutralizado pela glutathiona (GSH), formando um composto inerte excretado pela urina. Os sintomas de intoxicação por paracetamol variam de leves (náuseas, vômitos, desconforto abdominal) a graves (icterícia, encefalopatia hepática, coagulopatia) e ocorrem em quatro fases. A rápida identificação da condição, avaliação da dose ingerida e o tempo desde a ingestão são cruciais. **Conclusão:** O manejo eficaz requer identificação rápida, avaliação precisa da dose ingerida, monitoramento de marcadores hepáticos, e administração precoce de NAC. Intervenções oportunas são essenciais para prevenir complicações fatais e garantir a recuperação do paciente.

Palavras-chave: Acetaminofeno; Hepatotoxicidade; Diagnóstico; Manejo Clínico.

ACETAMINOPHEN-INDUCED ACUTE LIVER FAILURE: PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS, AND CLINICAL MANAGEMENT

ABSTRACT

Introduction: Paracetamol, known as acetaminophen, is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that inhibits cyclooxygenase-3 (COX-3). Its antipyretic and analgesic actions, combined with low cost and safety, make it widely used, even without a medical prescription. However, due to hepatic metabolism and its high hepatotoxic potential at elevated doses or in the presence of hepatic comorbidities, paracetamol is the leading cause of drug-induced acute liver injury worldwide. This study aims to discuss the pathophysiology, diagnosis, and clinical management of paracetamol-induced acute liver failure. **Methodology:** A search was conducted in the electronic databases PubMed, Scielo, and LILACS using the descriptors "Acetaminophen," "Overdose," "Treatment," and "Acetylcysteine." Fifteen relevant articles were selected after applying inclusion and exclusion criteria. **Results and Discussion:** Paracetamol is metabolized in the liver, producing inactive metabolites excreted in the urine. However, a small fraction is metabolized to N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), a highly hepatotoxic compound that causes cell necrosis by covalently binding to hepatic proteins. NAPQI is neutralized by glutathione (GSH), forming an inert compound excreted in the urine. Symptoms of paracetamol intoxication range from mild (nausea, vomiting, abdominal discomfort) to severe (jaundice, hepatic encephalopathy, coagulopathy) and occur in four phases. Rapid identification of the condition, assessment of the ingested dose, and time since ingestion are crucial. **Conclusion:** Effective management requires rapid identification, accurate assessment of the ingested dose, monitoring of hepatic markers, and early administration of NAC. Timely interventions are essential to prevent fatal complications and ensure patient recovery.

Keywords: Acetaminophen; Hepatotoxicity; Diagnosis; Clinical Management.

Instituição afiliada – 1- Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos; 2- Universidade Católica de Brasília; 3-Centro Universitário de Brasília; 4- CRS Nova Bahia - Campo Grande – MS; 5- ESCS; 6- Universidade Federal de Ouro Preto; 7- Universidade de Brasília; 8- Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos; 9- Universidade Católica de Brasília; 10- Centro Universitário de Brasília; 11- Centro Universitário de Pato Branco – UNIDEP; 12- Hospital Geral e Maternidade Santo Antônio; 13- Universidade Federal da Grande Dourados

Dados da publicação: Artigo recebido em 04 de Maio e publicado em 24 de Junho de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n6p1735-1743>

Autor correspondente: Humberto Novais da Conceição humbertonovais181@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno, é um medicamento da classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), que tem como ação a inibição da ciclooxigenase 3 (COX-3), que é expressa principalmente no Sistema Nervoso Central (SNC) e coração (BARROS *et al.*, 2021; BERTOLAMI, 2005).

Devido seu efeito antipirético e analgésico, além do baixo custo e segurança, o paracetamol é amplamente utilizado pela população, mesmo quando não há prescrição médica. Entretanto, como ele possui metabolização hepática e alto poder hepatotóxico quando em doses elevadas ou na presença de comorbidades hepáticas, ele ocupa a posição de principal causa de lesão hepática aguda induzida por drogas no mundo (CLARK *et al.*, 2023).

De acordo com um estudo realizado em 22 centros de transplante dos Estados Unidos da América (EUA) demonstrou que o paracetamol foi responsável por 42% dos casos de falência hepática aguda. Além disso, esse medicamento também é o principal causador da falência hepática aguda na Europa Ocidental e Austrália (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

Nesse sentido, este estudo tem como objetivo discutir acerca da fisiopatologia da falência hepática aguda desencadeada por paracetamol, bem seu manejo clínico e diagnóstico.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática realizada em 2024 acerca dos aspectos fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos e tratamentos da falência hepática aguda desencadeada pelo consumo de paracetamol. Realizou-se um levantamento de artigos, utilizando as bases de dados eletrônicas: PubMed, Scielo e LILACS. Foram utilizados os descritores: “Acetaminophen” AND “Overdose” AND “Treatment” AND “Acetylcysteine”. Desta busca foram encontrados 72 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra nos idiomas português ou inglês e que abordavam as temáticas propostas para



esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 15 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados e os resultados foram apresentados de forma descritiva.

RESULTADOS

O paracetamol é metabolizado no fígado pelo conjugado com sulfato e glicuronídeo, resultando principalmente em metabólitos inativos que são excretados pela urina. Entretanto, pequena parte é processada pelo sistema do citocromo P450, dando origem ao N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), que tem intenso efeito hepatotóxico devido sua capacidade de realizar ligações covalentes às proteínas hepáticas, resultando em necrose celular (ROTUNDO & PYRSOPOULOS, 2020).

O NAPQI é neutralizado pela glutathiona (GSH), que se liga a ele tendo como produto uma substância inerte chamada de mercaptúrico, que posteriormente é excretado pela urina. No entanto, quando o indivíduo ingere a partir de 7,5g/dia de paracetamol, dose considerada tóxica, a quantidade de NAPQI produzida supera a capacidade de neutralização da GSH, provocando acúmulo do tóxico e consequente necrose dos hepatócitos, elevada resposta inflamatória local e insuficiência hepática aguda (ALVES & HI 2021; CLARK et al., 2023; HOLGBERG et al, 2021).

Dentre os efeitos adversos conhecidos dependentes da dose do paracetamol incluem sangramento gastrointestinal, leve aumento na pressão arterial sistólica e, mais notavelmente, lesão hepática estrutural com potencial necrose hepática letal quando usado em excesso (CLARK et al., 2023).

Os sintomas da insuficiência hepática aguda desencadeada por intoxicação por paracetamol podem ser classificados em leves e graves. Os sintomas leves, que surgem nas primeiras horas após a ingestão excessiva, incluem náuseas, vômitos e desconforto abdominal (ALVES & HI 2021). Já os sintomas graves, que indicam uma progressão da condição, incluem icterícia, encefalopatia hepática e coagulopatia (DA SILVA JÚNIOR et al., 2019).



Além disso, essa sintomatologia pode ser dividida em quatro fases. A primeira fase, nas primeiras 24 horas, pode ser assintomática ou apresentar anorexia, mal-estar, vômitos e náuseas. Na segunda fase, entre 24 e 72 horas, o paciente pode continuar assintomático ou apresentar sintomas semelhantes aos da primeira fase, além de possíveis lesões hepáticas. A terceira fase, de 72 a 96 horas, é caracterizada por hepatotoxicidade, apresentando sinais de insuficiência hepática, síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), edema cerebral e hemorragia, podendo ser fatal. Na quarta e última fase, entre 96 horas e duas semanas, ocorre a regeneração do tecido hepático, geralmente associada à recuperação sem sequelas nos pacientes que sobrevivem à hepatotoxicidade. A presença desses sintomas pode indicar a necessidade de intervenção médica para evitar a progressão para condições graves e potencialmente fatais (ALVES & HI 2021).

A rápida suspeição da condição do paciente, bem como o diagnóstico e manejo precoce são essenciais para o sucesso do atendimento ao paciente intoxicado. Dessa maneira, faz-se necessário avaliar por completo o paciente, definir a dose ingerida do medicamento, bem como o tempo decorrido até o atendimento (BARROS et al., 2021).

Outra conduta que deve ser realizada é a dosagem do paracetamol sérico por meio da espectrofotometria visível, exame que deve ser feito apenas após 4 horas da ingestão para que não ocorra erros na interpretação dos resultados. Quando não for possível determinar o horário da ingestão, deve-se realizar coleta de sangue assim que o paciente chegar à unidade de atendimento e repetir após 4 horas. Além de confirmar o diagnóstico de intoxicação, esse exame também avalia o risco de hepatotoxicidade e indica a melhor conduta a ser feita, para isso, é utilizado o normograma de Rumack-Matthew, que a partir do intervalo de tempo entre ingestão e coleta sanguínea e a concentração sanguínea de paracetamol, define qual o melhor antídoto a ser administrado (ALVES & HI, 2021; DA SILVA JÚNIOR et al.).

Além disso, deve-se monitorar o tempo de protrombina e dos níveis plasmático das enzimas marcadoras de lesão hepática, como ALT (alanina aminotransferase) e AST (aspartato aminotransferase), o comportamento desses marcadores define o grau de lesão hepática e orientar o nível de urgência em que se deve intervir no quadro (DA SILVA JÚNIOR et al., 2019; MORRISON et al., 2019).

O manejo ativo do paciente com risco de lesão hepática por ingestão de



paracetamol é baseado no tempo decorrido da ingesta. Quando o atendimento ser após 4 horas do consumo, o paciente deverá ser submetido a descontaminação gastrointestinal por meio de carvão ativado. Sempre que houver sinais, risco elevado de insuficiência hepática ou elevação de enzimas hepáticas, deve-se administrar N-acetilcisteína (NAC) (ALVES & HI, 2021; RIBEIRO et al., 2023). Este medicamento atua aumentando a produção de GSH, melhorando a neutralização dos produtos tóxicos do paracetamol, ele pode ser administrado por via oral ou por via intravenosa (IV), sendo esta preferível quando estiver diante de casos graves, gestantes ou pacientes com vômitos persistentes ou histórico de reações anafiláticas não relacionadas à administração IV. O protocolo mais utilizado preconiza que seja administrado pelo menos 300 mg/kg IV de NAC nas primeiras 20-24 horas de tratamento, seguido de doses orais de manutenção para prevenir a recorrência de lesões hepáticas (CHIEW, A. L. et al., 2018; HEARD & DART, 2024).

Quando a administração do NAC é feita após 8 horas da ingesta do paracetamol ou em intoxicações graves com evidências de falência hepáticas, pode-se abrir mão da hemodiálise para remover o paracetamol e seus metabólitos tóxicos, especialmente quando houver atraso na prescrição do NAC e quando paciente apresentar os sinais de falência hepática aguda (DA SILVA JÚNIOR et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O paracetamol é amplamente metabolizado no fígado, com a maioria de seus metabólitos excretados de forma inativa pela urina. No entanto, uma pequena fração é convertida em NAPQI, um composto hepatotóxico neutralizado pela glutathione (GSH). A ingestão de doses tóxicas de paracetamol supera a capacidade de neutralização da GSH, levando à necrose hepática e insuficiência hepática aguda. Os sintomas variam de leves a graves e se desenvolvem em quatro fases distintas. O manejo eficaz inclui a rápida identificação da intoxicação, avaliação da dose ingerida, dosagem do paracetamol sérico, e monitoramento de marcadores hepáticos. A administração precoce de N-acetilcisteína (NAC) é crucial, e em casos graves, a hemodiálise pode ser necessária. A intervenção oportuna e adequada é essencial para prevenir complicações fatais e garantir a recuperação do paciente.



REFERÊNCIAS

- ALVES, B.M.T. & HI, E.M.B. hepatotoxicidade induzida pelo uso excessivo de paracetamol. UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 17, n. 49, p. 226, 2021.
- BARROS, C.M. et al. Uso de diferentes matrizes na construção da curva padrão para a dosagem de paracetamol por espectrofotometria visível. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 57, p. e2942021, 2021. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20210026>.
- BERTOLAMI, M. C. Mecanismos de hepatotoxicidade. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 85, p. 25, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2005002400007>.
- BRAYNER, N.F. et al. O risco do uso irracional do paracetamol na população brasileira e seus efeitos na hemostasia. *Revista Rios*, v. 12, n. 16, p. 138, 2018.
- BURNS, M.J. et al. Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Pathophysiology, presentation, and evaluation. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.
- CHIEW, A. L. et al. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2018, n. 2, 23 fev. 2018.
- CLARK, A.T.A. et al. Retrospective Review of Hospitalized Patients Receiving a Higher than Maximum Dose of Ace - taminophen. *Journal of Pharmacy Practice*, v. 36, n. 1, p. 117, 2023. <https://doi.org/10.1177/08971900211026909>.
- DA SILVA JÚNIOR, J.G. et al. hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol e a utilização do nomograma de rumackmatthew para avaliar a terapêutica com n-acetilcisteína. *Revista Uningá*, v. 56, n. 4, p. 65, 2019. <https://doi.org/10.46311/2318-0579.56.eUJ2087>.
- HEARD K., Dart R. Acetaminophen (paracetamol) poisoning: Management in adults and children, In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2024.
- HOEGBERG, L.C.G. et al. Systematic review on the use of activated charcoal for gastrointestinal decontamination following acute oral overdose. *Clinical Toxicology*, v. 59, n. 12, p. 1196, 2021. <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1961144>.
- LOCCI, C. et al. Paracetamol overdose in the newborn and infant: a life-threatening event. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 77, n. 6, p. 809, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03077-7>.
- MORRISON, E.E. et al. Principal results of a randomised open label exploratory, safety and tolerability study with calmagafodipir in patients treated with a 12 h regimen of N-acetylcysteine for paracetamol overdose (POP trial). *EBioMedicine*, v. 46, p. 423, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.013>.
- OLIVEIRA, A.V.C. et al. Acute liver failure and self-medication. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, v. 27, n. 4, p. 294, 2014. <https://doi.org/10.1590/S0102-67202014000400016>.
- RIBEIRO, B.V. et al. os riscos do uso indiscriminado e irracional do paracetamol. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [S. l.], v. 5, n. 3, p. 1016, 2023. DOI:



**FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA INDUZIDA POR PARACETAMOL: FISIOPATOLOGIA,
DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO**

Humberto Novais da Conceição *et. al.*

10.36557/2674-8169.2023v5n3p1016-1035.

ROTUNDO, L. & PYRSOPOULOS, N. Liver injury induced by paracetamol and challenges associated with intentional and unintentional use. *World Journal of Hepatology*, v. 12, n. 4, p. 125, 2020. doi: 10.4254/wjh.v12.i4.125.