

PARACETAMOL: mecanismo de intoxicação

Cássia Alves De Sousa¹
Jaqueline G. A. Freitas²
Daniela Araújo Cunha Passos³
Aline De Sousa Brito⁴

RESUMO

Muitos medicamentos podem ocasionar intoxicação, e no caso do paracetamol e devido a sua hepatotoxicidade. Assim que ingerido vai diretamente para o fígado, uma porcentagem se torna tóxico quando é metabolizado, contudo ingerido em grande quantidade o fígado não consegue metabolizar todo o fármaco, ficando sobrecarregado, em alguns casos pode não ter sintomas ou sintomas leves, sendo que nos casos mais graves leva à insuficiência hepática (perda da função do fígado), insuficiência renal, pancreatite e até a morte. Na metabolização hepática, 90% é biotransformado para glucoronídeos e sulfatos, 5% é eliminado inalterado, e apenas 5% é oxidado para benzoquinoneimina. Para diminuir as chances de sintomas de uma possível intoxicação por paracetamol é necessário que os usuários deste medicamento estejam bem orientados quanto à dose correta necessária para tratar sua enfermidade, o tempo de intervalo entre as doses e o tempo suficiente para que o tratamento seja concluído com eficiência. Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa, baseado em trabalhos disponíveis nas bases de dados do *Scientific Electronic Library Online*, *Public Medline*, Biblioteca Virtual em Saúde e Conselho Federal de Farmácia. Além dos efeitos benéficos é importante que o usuário conheça os efeitos maléficos do medicamento a fim de fazer o uso moderado e correto do mesmo.

Palavras-chave: Paracetamol, hepatotoxicidade, insuficiência hepática, intoxicação.

INTRODUÇÃO

Originalmente, os medicamentos eram produzidos com componentes naturais e de formulações magistrais, assim feitos de forma artesanal e em poucas unidades. Com a modernização e a chegada das indústrias, foram implantados novos métodos de

¹ Discente do Curso de Farmácia do Centro Universitário UNIVERSO Goiânia.

² Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário UNIVERSO Goiânia. Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás (2014).

³ Docente do Curso de Farmácia Centro Universitário UNIVERSO Goiânia. Mestra em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Goiás (2000).

⁴ Docente do Curso de Farmácia Centro Universitário UNIVERSO Goiânia. Mestre em Assistência e Avaliação em Saúde pela Universidade Federal de Goiás (2018)

produção em larga escala. Os medicamentos agem beneficiando a nossa saúde a nutrição, prevenção, diagnósticos, melhoria de vida e diminuição de mortes. O paracetamol por seu fácil acesso leva a automedicação, o que transformou em um grave problema para a saúde pelo seu alto poder de intoxicação, que é desconhecido pelos usuários dessa medicação (TOTON *et.al.*, 2020).

Ao considerar que o medicamento age de maneira diferente em cada organismo, sabe-se que pode apresentar efeitos benéficos para alguns indivíduos e para outros trazerem danos a sua saúde, nas mesmas condições de concentração e dosagem. Já dizia Paracelsos que “a dose correta é que diferencia um remédio de um veneno”, por isso é importante a avaliação de um profissional qualificado para adequar a quantidade e a forma correta de utilização para cada paciente (MATHIAS, 2019).

Muitos medicamentos podem ocasionar uma intoxicação, sendo um dos principais o paracetamol, devido a sua hepatotoxicidade. O paracetamol é um analgésico e antipirético muito utilizado pela população, com ou sem prescrição, apresentando-se em diversas formas farmacêuticas, que pode ser associado ainda com outros medicamentos, mas na maioria das vezes o seu efeito nocivo é desconhecido pelo paciente (MOREIRA, 2016).

O paracetamol assim que ingerido por via oral chega ao estômago, sendo transferido para o intestino delgado, que antes de chegar à corrente sanguínea, uma parte do fármaco passa pela metabolização hepática, ação que ficou conhecido como efeito de primeira passagem. Para atravessar a membrana celular, o fármaco difunde-se de forma passiva (FARIAS *et. al.*, 2021).

Uma porcentagem se torna tóxico quando é metabolizado, contudo se ingerido em grande quantidade o fígado não consegue metabolizar todo o medicamento, ficando sobrecarregado, em alguns casos pode não ter sintomas ou sintomas leves, sendo que nos casos mais graves leva a insuficiência hepática (perda da função do fígado), insuficiência renal, pancreatite e até a morte (CHIEW *et. al.*, 2018).

O uso do paracetamol pode causar efeitos indesejáveis no organismo do indivíduo, embora seja um dos medicamentos mais comercializados em drogarias. É utilizado como analgésico no caso de dores leves e como antipiréticos para aliviar a febre. No entanto não há uma preocupação por parte dos usuários quanto aos seus

efeitos toxicológicos, que muitas vezes passam despercebidos ou até sem nenhum cuidado específico. Porém em casos de superdosagem, pode levar a efeitos tóxicos potenciais ocasionando uma encefalopatia hepática, falência hepática e até mesmo a morte do indivíduo (BEZERRA, 2019).

Para diminuir as chances de uma possível intoxicação por paracetamol é necessário que os usuários deste medicamento estejam bem orientados quanto à dose correta necessária para tratar sua enfermidade, o tempo de intervalo entre as doses e o tempo suficiente para que o tratamento seja concluído com eficiência. Além dos efeitos benéficos é importante que o usuário conheça os efeitos maléficos do medicamento a fim de fazer o uso moderado e correto do mesmo (CRF, 2012).

Este trabalho teve como objetivo, descrever os eventos toxicológicos mais importantes relacionados ao uso de paracetamol, discorrer sobre o mecanismo de intoxicação medicamentosa, relatar os riscos de uma intoxicação e bem como o uso racional de medicamentos como forma preventiva da intoxicação.

2. METODOLOGIA

O presente estudo tratou-se de uma revisão bibliográfica narrativa, realizada a partir de trabalhos disponíveis nas bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Conselho Federal de Farmácia (CRF) e PubMed (*Public Medline*).

Foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Paracetamol, Hepatotoxicidade, Insuficiência Hepática, Intoxicação, Dose correta. Foram adotados os critérios de exclusão: artigos que não estão disponíveis na íntegra, artigos em duplicata e que não estejam disponíveis de forma gratuita. Como critérios de inclusão foram utilizados os artigos na língua portuguesa, que em seu conteúdo relatam sobre o histórico do uso do paracetamol, eventos toxicológicos, hepatotoxicidade.

3. RESULTADOS E DISCUSSAO

O paracetamol foi descoberto em 1949, quando ficou conhecido como o metabólito ativo da fenacetina e da acetanilida. A partir de então tornou-se a droga mais consumida do grupo dos derivados do para-aminofenol. Faz parte do grupo de analgésicos de ação periférica, sendo um medicamento não-opioide usado no tratamento de dores leves e moderadas, tais como cefaleia, mialgia, artralgia, dor crônica do câncer, pós-operatório, dor pós parto e febre (BORGES *et al.*, 2018).

Paracetamol é considerado um medicamento com efeitos hepatotóxico podendo promover lesão hepatocelular. Esse efeito deve-se à metabolização da droga pelas enzimas microssômicas hepáticas para um metabólito instável. Normalmente o metabólito resultante N-acetil-p-benzoquinona imina é ligeiramente inativado por conjugação a glutathione. No entanto quando há depleção desta, o metabólito tóxico acumula-se, reagindo com constituintes nucleofílicos na célula causando necrose no fígado e também nos túbulos renais (ALVES & BACHI, 2020).

É um dos analgésicos mais utilizados, porém é altamente perigoso para o fígado devido ao seu alto potencial hepatotóxico, não devendo ser administrados mais que 4000 mg diárias (8 comprimidos de 500mg). Crianças com menos de 37 kg têm a dose limite diária em 80 mg/kg. Em indivíduos adultos podem ocorrer toxicidade em doses únicas de 10 - 15 g (20 a 30 comprimidos de 500mg) (150 - 250 mg/kg) e uma dose de 20 a 25 g (40 a 50 comprimidos de 500mg) pode levar a fatalidade (GOODMAN, 2012).

Apresenta pouca atividade anti-inflamatória, explicada por sua fraca ação inibidora sobre a COX-1 e COX-2. É um medicamento de venda livre, isento de prescrição (MIP), de ação antipirética e analgésica. Atua por inibição da cascata do ácido araquidônico, impedindo a síntese das prostaglandinas, mediadores celulares pró-inflamatórios, responsáveis pelas várias manifestações da inflamação, como o aparecimento da dor. A hepatotoxicidade é muito preocupante, pela quantidade de pacientes que desenvolvem uma grave intoxicação pela droga (CUNHA *et al.*, 2019).

O mecanismo de ação do paracetamol ainda não é bem entendido, sabe-se que está relacionado com sua atuação inibindo a síntese de prostaglandinas no sistema nervoso central, onde há inibição da ciclo-oxigenase 3 (COX 3), levando a inibição da

conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, diminuindo a liberação de mediadores da inflamação (ISTOE, Carolina. 2020) .

Quando ocorre um trauma, e ativado a fosfolipase A2, sendo uma enzima circulante e inativa na corrente sanguínea, onde irá acontecer a degradação de fosfolipídios, dando origem ao ácido araquidônico que é o precursor das prostaglandinas. Sendo assim, o seu efeito analgésico, ocorre por causa da sua baixa produção local de prostaglandinas, induzindo a inflamação, sensibilizando suas terminações nervosas locais da dor. O paracetamol inibe a produção de prostaglandinas no hipotálamo que regula a temperatura do corpo. Então este medicamento, atua no centro termorregulador, assim reduzindo a temperatura corporal (ALVES, 2020).

Após administrado por via oral, é absorvido rapidamente pelo trato gastrointestinal, com níveis plasmáticos atingidos em 30 minutos a 1 hora, sendo metabolizado pelo sistema enzimático dos microssomas hepáticos e convertido em sulfato e glicuronídeo de acetaminofeno. Possui meia-vida de 2 à 3 horas e é eliminado na urina (TORRES et al., 2019; BORGES et al., 2018).

O paracetamol é metabolizado pelo fígado, sendo que 90% é biotransformado para glucoronídeos e sulfatos, 5% é eliminado inalterado, e apenas 5% é oxidado para benzoquinoneimina. O produto da oxidação, a benzoquinoneimina é uma substância altamente reativa e normalmente se combina com glutatona, presentes no fígado. Se a dose de benzoquinoneimina for muito alta, toda as glutatona são consumidas e, neste ponto, reage com a proteína do fígado, levando a injúrias no órgão. O tempo requerido para o consumo total das glutatona e o posterior ataque à proteína do fígado é de 3 a 4 dias (CASTRO, 2014).

No retículo endoplasmático do fígado existem enzimas microssomais encarregado pela biotransformação dos medicamentos. O paracetamol é metabolizado por meio das fases I e II, com 3 mecanismos: conjugação, sulfatação e oxidação como apresentado no quadro 1. Na fase oxidativa, ocorre a degeneração do fármaco por uma enzima do citocromo P450, assim irá produzir um metabólito muito tóxico e eletrofilico, o n-acetil-p-benzoquinonamina (NAPQI), que em doses terapêuticas se liga ao glutatona (GSH) evidente no fígado, que são excretados na urina como mostra a figura 1. Quando são ingeridas altas doses, a excreção sofre transformação. As vias de conjugação e

sulfatação ficam cheias, mudando a ação metabólica para o citocromo P450. A produção de NAPQI e de glutathione são elevadas. Ocorrendo uma alta quantidade do metabolito reativo, pela baixa concentração de GSH (ALVES, 2020).

Quadro 1. Alterações laboratoriais e sintomatologia encontradas nas fases de intoxicação por paracetamol.

Fases da Intoxicação por paracetamol	Primeira Fase	Segunda Fase	Terceira Fase	Quarta Fase
Sintomas	Assintomático ou sintomas inespecíficos.	Assintomático ou sintomas inespecíficos com dor no hipocôndrio direito	Sintomas de lesão hepática; hemorragia; septicemia; edema cerebral e SARA	Sem sintomatologia, reestabelecimento completo do
Alterações Laboratoriais	Marcadores hepáticos dentro da normalidade.	Aumento de enzimas hepáticas (ALT e AST) e alterações de TA.	Aumento de ALT e AST 400x acima da normalidade; Aumento de amônia; Diminuição de ureia Hipoglicemia; Bilirrubinemia; Aumento de FAL e Prolongamento de TAP	Reestabelecimento dos marcadores hepáticos e de TAP

Fonte: (ALVES, 2020)

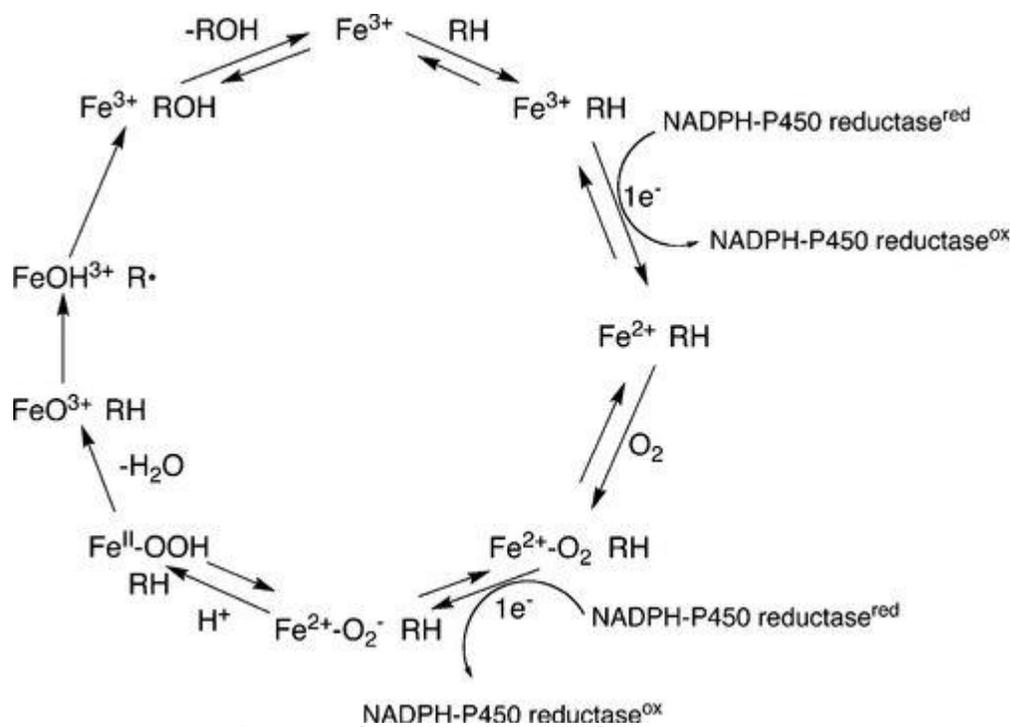


Figura 1- Ciclo funcional do Citocromo P450

Fonte: (LEMOS, 2014). O P450, que possui ferro na sua forma férrica (Fe^{3+}), que se une com a molécula do fármaco (DH), recebendo um elétron da NAPQH-P450 redutase, reduzindo o ferro a Fe^{2+} , que irá se combinar com oxigênio, um próton e um outro elétron (da NAPQH-P450 redutase). Com isso a formação de uma substância oxidada (ROH) do complexo, sendo assim a enzima do P450 é regenerada.

As manifestações clínicas dependem da dose recebida, da suscetibilidade do indivíduo, do tempo de exposição ao medicamento, entre outros. Porém na maioria dos casos de intoxicação por paracetamol, nas primeiras 24 horas o paciente se apresenta de forma assintomática podendo apresentar apenas um mal estar leve, náuseas, vômitos, palidez e epigastria. No período de 24 a 72 horas o paciente pode permanecer assintomático ou entrar no processo de dor no hipocôndrio direito, devido ao aumento das transaminases hepáticas. De 72 horas a 120 horas a hepatotoxicidade do paracetamol está em alta e pode levar a falência hepática aguda (JORGE, et. al., 2021).

Encefalopatia, transtornos de coagulação e coma são as conseqüentes manifestações clínicas, quando a insuficiência hepática aguda não é forte o bastante para levar o paciente a óbito, o indivíduo pode ter o tecido hepático regenerado por completo em aproximadamente em quatro dias a duas semanas, dependendo das condições em que esse se encontra (MOREIRA; 2016).

O uso do paracetamol com outros medicamentos pode causar uma potencialização do seu efeito hepatotóxico. “Fármacos que estimulam a atividade do CYP podem incrementar os níveis de NAPQI favorecendo a hepatotoxicidade pelo paracetamol”. Os barbituratos (droga depressora do sistema nervoso central), rifampicina (antibiótico bactericida), sulfimpirazona (droga uricosúrica) e carbamezepina (anticonvulsivante) são exemplos de fármacos que atuam no CYP e aumentam a hepatotoxicidade do paracetamol. Além disso essas drogas diminuem o efeito analgésico do mesmo. A varfarina, anticoagulante oral, pode ter sua atividade potencializada com o uso de paracetamol. Fitoterápicos como a erva-de-são joão diminuem a atividade farmacológica deste medicamento (LIMA et al., 2016).

O tabagismo influencia na hepatotoxicidade, porque no tabaco contém substâncias que induzem o CYP1A2 e acaba sendo responsável pelo aumento do metabolismo oxidativo do paracetamol que resulta em uma maior produção de metabólito tóxico. A ingestão alcoólica aguda por pacientes que não fazem uso crônico de etanol (álcool) não é fator de risco para a hepatotoxicidade provocada pelo paracetamol (JUNIOR, 2011).

Etanol induz a enzima CYP2E1, envolvida na formação do metabólito hepatotóxico de paracetamol¹². Por isso, no decorrer de anos, associou-se dano hepático a uso de paracetamol em pacientes alcoolistas. O uso crônico de etanol juntamente com a administração concomitante de paracetamol aumenta os efeitos hepatotóxicos deste medicamento. Esse aumento se dá devido o etanol promover uma indução na concentração da enzima CYP2E1, que é o seu principal substrato, ou seja a enzima que atuaria promovendo a desintoxicação do metabólito tóxico NAPQI, atua no metabolismo do álcool, por mecanismo de competição já que a enzima é o principal componente do sistema microsomal do fígado de oxidação do etanol, além de provocar depleção dos níveis de glutathione e deste modo promove o progresso dos efeitos tóxicos no indivíduo (MEZAROBBA et al., 2018).

Para diagnosticar a intoxicação por paracetamol, deve-se primeiro avaliar a gravidade, a dose ingerida, qual foram o propósito do uso (suicida ou não), o tempo que foi ingerido e as possíveis manifestações clínicas. Após deve ser solicitado à amostra sérica, entre 4 a 24 horas após ser ingerido, identificando a necessidade de ser prescrito

o antídoto, após uma overdose aguda. Quando ingerido há mais de 24 horas, também é feito o nível sérico, para identificar o consumo do paracetamol, junto com os níveis séricos de alanina aminotransferase (AST) e aspartato aminotransferase (ALT) que é elevado após administração do paracetamol. Os pacientes com hepatotoxicidade são feitos AST, ALT, creatina diariamente (ZANARDO *et. al.*, 2018).

O tratamento é feito com carvão ativado na dose de 1g/kg (máximo 50g), após 4 horas que se foi ingerido, sendo administrado para ser feito uma descontaminação (primeiros socorros), ou quando não se sabe o tempo de ingestão do paracetamol. A N-Acetilcisteína (NAC) é o antídoto, que se liga ao metabolito tóxico (substituindo o Glutation), a glutatona hepática é aumentada. Após 8 a 10 horas se tem uma melhor resposta ao tratamento, diminuindo o risco por insuficiência hepática. O tratamento é suspenso quando não há mais paracetamol, detectável nos exames laboratoriais e sem sintomas de hepatotoxicidade. A administração do NAC pode ser feita por via oral em doses: 140 mg/kg da dose de ataque, seguida de 70 mg/kg de 4/4 horas tanto como protocolo 72 horas, sendo assim 17 doses administradas, ou via endovenosa: 150 mg/kg de infusão durante 60 minutos, seguido por 50 mg/kg de infusão ao longo de quatro horas, seguido por infusão de 6,25 mg/kg durante 16 horas (JÚNIOR, *et. al.*, 2019).

O paracetamol é um medicamento isento de prescrição, que é definido pela OMS (Organização Mundial de Saúde) como sendo aqueles medicamentos aprovados pelas autoridades sanitárias para tratar sintomas e males menores, que podem ser adquiridos sem prescrição ou receita médica devido à sua segurança e eficácia, desde que utilizados conforme as orientações constantes das bulas e rotulagens. O uso inadequado de medicamentos pode gerar problemas desagradáveis ao usuário e dependendo da dose, da via e do tempo de exposição, das características ligadas ao indivíduo e do agente envolvido, o uso indevido de uma determinada substância pode levar até a morte (CFF, 2022).

Segundo a OMS, entende-se que há uso racional de medicamento (URM) quando pacientes recebem medicamentos para suas condições clínicas em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade. As condições para o uso racional de medicamentos são bastante complexas, primeiro precisa saber qual a necessidade do uso do

medicamento, que seja prescrito o medicamento correto, qual a melhor escolha de acordo com as necessidades do indivíduo, a forma farmacêutica, a dose e o período em que o tratamento tem que ser seguido (ARRAIS *et. al.*, 2016).

Existem vários medicamentos que podem causar a intoxicação, e que o uso racional de medicamentos iria diminuir esse processo principalmente com o paracetamol. Neste contexto, outro fator de relevância que contribui em grande escala para uma eventual intoxicação por paracetamol é o uso da automedicação. Esta é uma prática comum, vivenciada por civilizações de todos os tempos, com características peculiares a cada época e a cada região. "Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), a automedicação consiste na seleção e utilização de medicamentos isentos de prescrição (sem tarja) para tratar doenças autolimitadas ou seus sintomas, estando inclusa no processo de autocuidado" (BECKHAUSER *et. al.*, 2010).

Desse modo, a automedicação é adequada para o problema de saúde do paciente, na dose, concentração e tempo de tratamento adequado. Por outro lado, a adoção inadequada dessa prática pode ocasionar danos à saúde do paciente, como o aparecimento de efeitos indesejáveis, agravos e mascaramento de doenças, interações medicamentosas, erros nas doses e intoxicações. O quadro 2 descreve recomendações que podem ser feitas pelo profissional farmacêutico em relação ao uso do paracetamol (BRAYNER, 2018).

É importante destacar que os farmacêuticos, após a análise das informações do paciente (incluindo seu perfil e sintomas referidos), devem realizar a intervenção mais adequada, incluindo a orientação para procurar outro profissional de saúde, a recomendação de uma terapia não-farmacológica (medidas higiênico-dietéticas) ou farmacológica (medicamento isento de prescrição). No entanto, o profissional farmacêutico deve acompanhar o paciente para identificar a efetividade e a segurança do tratamento (BRITO, 2015).

Quadro 2. Recomendações e cuidados à utilização do paracetamol pelo profissional farmacêutico.

Orientar-se com o profissional farmacêutico:
--

- Orientar-se quando a dose, frequência, a duração do tratamento, resistência específica e formulação;
- Cuidados aos perigos de substituir as formas farmacêuticas de adultos em preparações pediátricas;
- Dissipar o equívoco de medicamentos insetos de prescrição: “mais é melhor”, evite tomar mais de um produto que contém paracetamol;
- Recomenda-se que a terapia de acetaminofeno retal seja evitada, ao menos que discutido com o prescritor;
- Preparações de preparações prolongadas não devem ser substituídas por liberação imediata sem alterar o intervalo de dosagem;
- Para crianças com febre refratária e para aqueles com o risco aumentado para toxicidade do paracetamol, considerar medicamentos alternativos;
- Atentar-se aos fatores de risco, principalmente aos hepatopatas e os etilistas;
- Informe sobre a terapia de droga concomitante, particularmente fármacos hepatotóxicos.

Fonte: (VIEIRA & FRANÇA, 2020)

CONCLUSÃO

O paracetamol é um medicamento perigoso, podendo haver intoxicação com doses mínimas a doses altas. Apresentando sintomas em até 24 a 72 horas, após as 120 horas levando a hepatotoxicidade. Para diminuir as chances de uma possível intoxicação por paracetamol é necessário que os usuários deste medicamento estejam bem orientados quanto à dose necessária para tratar sua enfermidade, o tempo de intervalo entre as doses e o tempo suficiente para que o tratamento seja concluído com eficiência.

Porem por sua fácil acessibilidade e unida à falta de conhecimento, sendo ingerida indiscriminada abusiva ou por tempo indeterminado sem conhecer seus efeitos tóxicos no organismo levando a hepatotoxicidade. Além dos efeitos benéficos é importante que o paciente conheça os efeitos maléficos do medicamento a fim de fazer o uso moderado e correto do mesmo. Por isso é tão importante as campanhas de uso correto de medicamentos, onde se é alertado sobre seus efeitos adversos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ALVES, B.; BACH HI, E. Hepatotoxicidade Induzida Pelo Uso Excessivo de Paracetamol, **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa** v. 17, n. 49, out./dez, 2020.

ARRAIS, P. S. D.; FERNANDES, M. E. P.; DAL PIZZOL, T. S.; RAMOS, L. R.; MENGUE, S. S.; LUIZA, V. L.; TAVARES, N. U. L.; FARIAS, M. R.; OLIVEIRA, M. A.; BERTOLDI, A. D. Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados. **Rev Saude Publica**, 50 (supl 2):13s, 2016.

BECKHAUSER, G. C.; SOUZA, J. M.; VALGAS, C.; PIOVEZAN, A. P.; GALATO, D. Utilização de medicamentos na Pediatria: a prática de automedicação em crianças por seus responsáveis, *Revista Paulista de Pediatria*, V. 28 , N.3, p. 267, 2010.

BEZERRA, D., Cavalcanti, T., Pinto, D., Nogueira, W., & Bonzi, A. Consumo de anti-inflamatórios entre universitários: um alerta para o uso racional. **Revista De Ciências Da Saúde Nova Esperança**, v.17(2), 19-25, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.17695/revnevol17n2p19-25>>.

BORGES, R.; JESUS, A.; CARDOSO, L.; NERI, C.; MORAIS, R.; BARROS, V.; SILVA, A. Avanços químicos no planejamento e desenvolvimento de derivados do paracetamol, **Química Nova**, v.40, N.10, dez., 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170282>>.

BRAYNER, N.; SILVA, A.; ALMEIDA, FELIPE. O Risco do uso irracional do paracetamol na população brasileira e seus efeitos na hemostasia, **Revista Científica da FASETE**, n.138, 2018.

BRITO, N.; PINTO, N.; SILVA, G.; SANTOS, E. Atuação do profissional Farmacêutico frente ao uso de paracetamol como medicamento de venda livre, **FACIDER Revista Científica**, Colider, n. 07, 2015.

CASTRO, P. L. P. **Farmacocinética do paracetamol**. Orientador: Sergio Barreira. 97 f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto 2014. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10284/4415>>

CRF-SP. Conselho Regional De Farmácia Do Estado De São Paulo. **A importância da orientação farmacêutica na dispensação de medicamentos isentos de prescrição**. São Paulo, 2012. Disponível em: <<http://www.crfsp.ogr.br>>.

CFF. Conselho Federal De Farmácia. Atenção para a lista atualizada de Medicamentos Isentos de Prescrição. Disponível em: <<https://cff.org.br/noticia.php?id=6686>> , 2022.

CUNHA, F.; MAMBRIZ A.; ARAUJO, C.; LACERDA, A.; AQUINO, B.; ENSINA, L.; NUNES, I. Tolerância ao paracetamol em crianças com hipersensibilidade não seletiva aos anti-inflamatórios não esteroidais, **Revista Oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia ASBAI**, v. 3, n. 2, jun. 2019.

CHIEW, A.; ISBISTER, G.; PAGE, C.; KIRBY, K.; CHAN, B.; BUCKLEY, N. Modified release paracetamol overdose: a prospective observational study (ATOM-3), **PUB MED**, p. 810-819, 2018.

FARIAS, M. T.; CAVALCANTI, C. H. M.; ALBUQUERQUE, J. R. A.; FILHO, A. S. S.; ARAÚJO, P. X.; MELO, A. B. M.; JESUS, R. Aspectos moleculares e citotóxicos do paracetamol: uma revisão narrativa, **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, V.13, N.08, 2021.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica. Cap. Analgésicos – antipiréticos. São Paulo – SP. **AMGH editora**. P. 959-984. 2012.

ISTOE, Carolina Crespo et al. AS CONSEQUÊNCIAS DO USO INDISCRIMINADO DE PARACETAMOL. In: V Expociência - Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC, 2020. Disponível em: <https://www.doity.com.br/anais/vexpofamesc2020/trabalho/166065>

JORGE, T. P.; LIMA, P. L. Intoxicação hepática por paracetamol, **Revista Científica Eletrônica De Ciências Aplicadas Da FAIT**, N. 2, 2021.

JÚNIOR, J. G. S.; SANTOS, N. S. D. S.; ARAÚJO, H. D. A.; SÁ, B. D. C.; NASCIMENTO JÚNIOR, J. A. A.; MACIEL, N. G. P.; ARAÚJO, S. R. R. Hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol e a utilização do nomograma de Rumack-Matthew para avaliar a terapêutica com n-acetilcisteína, **Rev. UNINGÁ, Maringá**, v. 56, n. 4, p. 65-84, out./dez. 2019.

JÚNOR, E. Situações que favorecem ou reduzem a hepatotoxicidade pelo acetaminofen (uso de álcool, faixa etária e uso de outras medicações). **Revista Suplemento Hepatotoxicidade**, v. 30, Fevereiro/2011.

LEMOS, A. J. G.; TRINDADE, E. J. Interferências no efeito farmacológico mediadas pelas biotransformações dos citocromos P450. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v.7, n.2, Pub.3, abr. 2014.

LIMA, T.; FURINI, A.; ATIQUÊ, T.; DONE, P.; MACHADO, R.; GODOY, M. Análise de potenciais interações medicamentosas e reações adversas a anti-inflamatórios não esteroides em idosos, **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol**, v. 19, n.3, Rio de Janeiro, 2016.

MATHIAS, T.; GUIDONI, C.; GUIROTTTO, E. Tendências de eventos toxicológicos relacionados a medicamentos atendidos por um Centro de Informações Toxicológicas, **Revista Brasileira Epidemiologia**, 2019.

MEZAROBBA, G.; BITENCOURT, R. TOXICIDADE DO PARACETAMOL: O ÁLCOOL COMO UM FATOR DE RISCO, **Unoesc & Ciência - ACBS Joaçaba**, v. 9, n. 1, p. 105-112, jan./jun 2018.

MOREIRA, J. R. M. **Intoxicações por Paracetamol: Metabolismo, Mecanismos de Toxicidade e Novas Abordagens da Terapêutica**, Orientador: Alcino Jorge Lopes Leitão. 33 f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10316/42909>>.

TORRES, L.; OLIVEIRA, P.; MACÊDO, WANDERLEY, T. Hepatotoxicidade do paracetamol e fatores predisponentes, **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v.17, n.1, 2019.

TOTON, A. V.; BORGES, C. S.; ROVARI, I. M.; CINTRA, R. B. Consequências da automedicação e uso indiscriminado do anti-inflamatório não esteróide paracetamol em adultos, **Revista Artigos.com**, V.22, 2020.

VIEIRA, A.; FRANÇA, G. As consequências no consumo indiscriminado do paracetamol e orientação farmacêutica à promoção ao uso racional, **Revista Oswaldo Cruz**, V.11, N. 2, 2020.

ZANARDO, C.; ROCHA, N.; MAGGIONI, L.; GAVIOLI, I. Intoxicação por paracetamol. **Biblioteca virtual de saúde**, v. 34, n. 6, 2018.