

Paracetamol: revisão de escopo sobre a dose segura e o limite máximo de exposição diária permitida

Paracetamol: scoping review on the safe dose and maximum permitted daily exposure limit

Simone Sant Anna Souza
Nunes* 

Luciene Oliveira Morais 

Isabella Fernandes Delgado 

RESUMO

Introdução: O paracetamol, também conhecido como N-acetil-p-aminofenol (APAP), tem sido amplamente utilizado como medicamento para o manejo da dor. A toxicidade inadvertida associada ao APAP representa uma preocupação global. **Objetivo:** Investigar e avaliar a segurança da dose atualmente estabelecida de 4 g/dia para o paracetamol. Calcular os valores de exposição diária permitida (PDE) para o paracetamol. **Método:** Foi realizada uma revisão de escopo de acordo com as diretrizes do *Joanna Briggs Institute* (JBI), e o relato seguiu o *checklist Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR). O cálculo do valor de PDE para o paracetamol foi realizado conforme as diretrizes fornecidas pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e pelo Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH). **Resultados:** O valor de PDE calculado para o paracetamol foi de 51,1 mg/dia. Ser do sexo feminino; com idade superior a 40 anos; histórico de abuso de álcool, desnutrição ou jejum; e uso concomitante de medicamentos contendo fenitoína, isoniazida, inibidores de protease como o ritonavir e a zidovudina foram fatores relatados como potencializadores da toxicidade do APAP. **Conclusões:** Medicamentos contendo paracetamol são seguros quando utilizados nas doses e posologias recomendadas, limitadas a, no máximo, 4,0 g ao dia. Conforme dados deste estudo, identificaram-se como fatores de risco relevantes para a toxicidade do paracetamol: sexo, alimentação, idade, uso de álcool e interações medicamentosas. O valor de PDE calculado para o APAP, de 51,1 mg/dia, indica que caso um indivíduo seja exposto continuamente a essa dose diária ao longo da vida, é improvável que efeitos adversos sejam observados.

PALAVRAS-CHAVE: Paracetamol; Revisão de Escopo; Exposição Diária Permitida; Dose de Segurança

ABSTRACT

Introduction: Paracetamol, also known as N-acetyl-p-aminophenol (APAP), has long been a widely used medication for pain management. The inadvertent toxicity associated with APAP poses a global concern. **Objective:** To investigate and critically evaluate the safety of the currently established dose of 4 g/day for paracetamol. To calculate the Permitted Daily Exposure (PDE) values for paracetamol. **Method:** A scoping review was performed according to the Joanna Briggs Institute (JBI), and the report was based on the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist. The calculation of PDE values for paracetamol was carried out in accordance with the guidelines provided by the European Medicines Agency (EMA) and the International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). **Results:** The PDE value calculated for paracetamol was 51.1 mg/day. Characteristics such as female sex, fasting or malnutrition, alcohol abuse, age over 40 years, comorbidity, and drug interactions with phenytoin, isoniazid, and protease inhibitors such as ritonavir and zidovudine are factors that may contribute

Programa de Pós-graduação em
Vigilância Sanitária, Instituto
Nacional de Controle de Qualidade
em Saúde/Fundação Oswaldo Cruz
(INCQS/Fiocruz), Rio de Janeiro,
RJ, Brasil

* E-mail: sisaso24@gmail.com

Recebido: 30 ago 2025
Aprovado: 16 jan 2026

Como citar: Nunes SSAS, Morais LO, Delgado IF. Paracetamol: revisão de escopo sobre a dose segura e o limite máximo de exposição diária permitida. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 2026, v.14: e02542. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02542>



to APAP toxicity. **Conclusions:** Drugs containing paracetamol are safe when used within the dosage and posology recommended of at most 4 g/day. Based on the data presented in this study, the following were identified as relevant risk factors for paracetamol toxicity: sex, diet, age, alcohol use, and drug interactions. The calculated PDE value for APAP is 51.1 mg/day. This implies that if an individual is consistently exposed to this daily dose throughout their lifetime, it is unlikely that any adverse effects will be observed.

KEYWORDS: Paracetamol; Scoping Review; Permitted Daily Exposure; Safety Dose

INTRODUÇÃO

Apesar de ser o medicamento de venda livre na farmácia (OTC, do inglês, *over the counter*) mais utilizado mundialmente, o perfil de segurança e o mecanismo de ação do paracetamol ainda não são completamente esclarecidos, mesmo após muitos anos de uso em larga escala¹.

O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno ou acetil-p-aminofenol (APAP), foi sintetizado em 1878 por Morse e introduzido na medicina como antipirético e analgésico por Von Mering em 1893. Inicialmente, o paracetamol foi empregado como substituto da fenacetina e, após se confirmar que é seu principal metabólito e que possui menor potencial nefrotóxico, passou a substituí-la amplamente a partir da década de 1950, consolidando-se como um medicamento de uso mundial^{1,2}.

De acordo com McCrae et al.³, o uso terapêutico do paracetamol tem sido, há muitos anos, associado a marcadores de lesão hepática. De fato, ao longo das últimas décadas, diversos relatos de casos e pequenos estudos têm sugerido uma relação entre a ingestão de doses terapêuticas de paracetamol e lesão hepática³.

Nos relatos de caso de lesão hepática em pacientes que utilizam doses terapêuticas, fatores adicionais, como abuso de álcool, deficiência nutricional ou doença febril concomitante, frequentemente estão presentes. Em relação aos efeitos renais, diz-se que a lesão renal aguda ocorre em 1-2% dos pacientes com superdosagem de paracetamol. A biópsia renal, embora não seja realizada com frequência, mostra evidência de necrose tubular aguda, particularmente da porção tubular proximal⁴.

Uma das ferramentas para a avaliação toxicológica de princípios ativos farmacêuticos é o estabelecimento da exposição diária permitida (PDE, do inglês, *permitted daily exposure*). Os valores expressos pela PDE representam uma dose que provavelmente não causará efeito adverso se um indivíduo for exposto a essa dose, ou a uma menor, por qualquer via de administração, diariamente ao longo da vida⁵.

O objetivo de determinar um limite de exposição máximo com base na saúde é garantir a segurança dos seres humanos. Consequentemente, considera-se que dados clínicos de boa qualidade provenientes de estudos em humanos são altamente relevantes. Para a determinação da PDE, é necessário identificar o(s) efeito(s) mais crítico(s) daquele determinado insumo farmacêutico. Caso o efeito mais crítico identificado se baseie nos efeitos farmacológicos e/ou toxicológicos observados em humanos (e não em modelos de experimentação animal), uma avaliação criteriosa dos dados clínicos pode ser necessária para o cálculo da PDE⁶.

Em experimentos com animais, geralmente são realizados estudos de toxicidade de dose única (aguda), toxicidade de doses repetidas, toxicidade reprodutiva, toxicidade genética e estudos de tolerância local. Essas avaliações permitem estabelecer o nível de dose no qual não são observados efeitos adversos, conhecido como nível sem efeito adverso observável (do inglês, *no observed adverse effect level* - NOAEL), bem como a menor dose na qual os efeitos adversos passam a ser observados, denominada como menor nível de efeito adverso observável (do inglês, *lowest observed adverse effect level* - LOAEL)⁷.

No entanto, reconhece-se que podem ocorrer diferenças aceitáveis nos cálculos da PDE, as quais podem estar relacionadas à disponibilidade de dados, às políticas científicas específicas de cada laboratório, bem como às decisões e ao julgamento de especialistas envolvidos. Essas discrepâncias podem gerar variações de até três vezes para valores mais baixos ou mais altos. Assim, a aplicação desnecessária de fatores de segurança elevados pode resultar em um valor de PDE excessivamente conservador⁸.

Uma das principais preocupações das agências regulatórias está relacionada à robustez e à confiabilidade dos relatórios de PDE, uma vez que estes dependem do nível e da profundidade da avaliação realizada pelo toxicologista. Relatórios de PDE que não seguem critérios rigorosos de avaliação de risco ou que carecem de estudos relevantes podem resultar na determinação de valores-limite imprecisos e pouco confiáveis.

A alta qualidade na determinação da PDE, com o uso abrangente de todos os dados disponíveis, incluindo estudos e informações farmacológicas, toxicológicas, pré-clínicas e clínicas, é fundamental para o estabelecimento de um valor de PDE confiável⁹.

Nesta perspectiva, este trabalho teve como objetivo investigar e avaliar criticamente a segurança da dose atualmente estabelecida de 4 g/dia para o paracetamol, utilizando uma revisão de escopo. Adicionalmente, os valores de PDE para o paracetamol por via oral foram calculados, com base em dados toxicológicos disponíveis na literatura e em diretrizes internacionais, de modo a fornecer subsídios técnico-científicos para a revisão de normas e para a promoção do uso seguro do fármaco em contextos terapêuticos.

MÉTODO

O presente trabalho foi conduzido em duas etapas metodológicas.

Na primeira etapa, foi realizada uma revisão de escopo da literatura, seguindo a metodologia proposta pelo *Joanna Briggs Institute*



(JBI), com a elaboração do relato orientada pelo *checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR)* que fornece diretrizes para a redação e transparência de revisões de escopo^{10,11}.

Na segunda etapa, com base nos dados obtidos na revisão de escopo, foi realizado o cálculo para determinação dos valores de PDE para o paracetamol por via oral, de acordo com as diretrizes do guia *European Medicines Agency (EMA)* e do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH)^{12,13}.

Revisão da literatura quanto à dose segura do medicamento paracetamol

A revisão de literatura desenvolvida na primeira etapa deste trabalho consistiu em uma revisão de escopo, conforme preconizado pelo JBI. Para conduzir a revisão de escopo, foram seguidos os passos metodológicos recomendados pelo JBI: definição da pergunta de pesquisa, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, elaboração da estratégia de busca, seleção dos estudos/fontes de evidência, extração dos dados e análise e apresentação dos resultados¹⁰.

Identificação da pergunta norteadora da pesquisa

Segundo o JBI, a formulação da pergunta de pesquisa deve seguir a estratégia PCC (população, conceito e contexto)¹¹. Neste estudo, definiu-se como “população” o paracetamol; como “conceito”, a toxicidade; e como “contexto”, a dose máxima diária segura. Assim, a pergunta norteadora foi: A dose diária máxima estabelecida para o paracetamol é realmente segura? Esta pergunta orienta a análise da PDE com base em dados toxicológicos mais precisos.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram definidos com base na questão principal e orientados pela estratégia PCC. Foram incluídos: estudos pré-clínicos (*in vitro* e *in vivo*) sobre a toxicidade do paracetamol; artigos científicos, monografias, teses, dissertações, relatórios técnicos, guias e compêndios oficiais; estudos clínicos publicados em inglês, português, espanhol, francês ou alemão, sem restrição de data. E foram excluídos: estudos cujo foco não fosse a toxicidade *in vivo* ou *in vitro* do paracetamol; publicações incompletas; revisões teóricas e trabalhos que não atendiam aos critérios de inclusão.

Estratégia de busca

Seguindo a abordagem do JBI, adotou-se uma busca ampla nas bases MedLine/PubMed, *Science Direct* e BVS/Lilacs. Foram utilizados os descritores: paracetamol, acetaminofeno, toxicidade, dose, segurança, não clínico, pré-clínico e dosagem, com base nos vocabulários MeSH (PubMed) e DeCS (BVS).

As estratégias incluíram operadores booleanos (AND, OR, NOT), aspas para termos compostos, parênteses para agrupamentos e truncamento (* e \$). Os resultados foram organizados no Mendeley®, que eliminou duplicatas e auxiliou na triagem para a elegibilidade.

Seleção dos estudos

A seleção foi realizada por dois revisores, de forma independente e cega, em duas etapas. Na primeira, aplicaram-se os critérios de elegibilidade aos títulos e resumos. Na segunda, foi feita a leitura dos textos completos dos estudos pré-selecionados. Divergências foram resolvidas por consenso. As exclusões foram registradas com justificativa.

Extração dos resultados

Dois pesquisadores realizaram a extração de dados de forma independente, utilizando um formulário padronizado, previamente testado e ajustado. O formulário foi dividido em três seções, conforme o tipo de informação disponível nos estudos. Os dados coletados foram organizados e incluídos na síntese final da revisão.

Síntese qualitativa

Os estudos foram descritos e comparados a partir de codificação alfanumérica (A1, A2, A3...), com dados organizados em quadro sinóptico. A síntese destacou aspectos essenciais, lacunas, e permitiu análise crítica dos achados em relação aos objetivos do estudo, com implicações para a prática, políticas públicas e pesquisas futuras.

Levantamento de dados da farmacovigilância

Foram coletados dados no sistema VigiMed da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), filtrando pelo princípio ativo “paracetamol”. As variáveis incluíram tipo de notificação, perfil do notificador, gravidade dos eventos, frequência anual e classificação segundo o MedDRA. A análise concentrou-se no perfil dos notificadores, gravidade e evolução temporal dos eventos adversos.

Elaboração do cálculo de PDE e fatores de ajuste

Na segunda etapa deste estudo, para o cálculo e a definição da PDE, foi necessário interpretar os dados encontrados nos estudos toxicológicos obtidos através da revisão de escopo. A avaliação toxicológica consistiu nas seguintes fases: identificação do perigo, identificação dos efeitos críticos, determinação dos valores de PODs (*Point of Departure*), como o NOAEL, definição dos fatores de segurança ou de incerteza, e cálculo da PDE.

Para o estabelecimento da PDE, aplicaram-se fatores de ajuste, também conhecidos como fatores de segurança, incerteza ou modificadores. De acordo com as diretrizes do EMA e do ICH Q3C^{12,13}. Os valores de PDE foram calculados com base na seguinte equação:

$$PDE = POD * \text{Peso Padrão} / F1 * F2 * F3 * F4 * F5^{14}, \text{ onde:}$$

POD: *Point of Departure* (NOAEL);

Peso Padrão: Peso padrão do humano adulto = 50,0 Kg¹²;

F: Fatores de ajuste - conforme guias do EMA e do ICH Q3C^{12,13};

F1: Um fator considerando valores entre 2 e 12 para explicar a extrapolação entre espécies¹²;



F2: Um fator de 10 para explicar a variabilidade entre indivíduos¹²;

F3: Um fator considerando valores de 1 até 10 de acordo com a duração da exposição¹²;

F4: Um fator abrangendo valores de 1 a 10 para casos de toxicidade graves¹²;

F5: Um fator variável para ser aplicado quando o NOAEL não foi estabelecido. Deverá ser utilizado apenas quando o LOAEL estiver disponível. Um fator de 5 ou 10 será usado, dependendo da gravidade da toxicidade¹³;

O valor atribuído ao POD é o mesmo determinado para o NOAEL. O peso padrão estabelecido para um homem adulto é de 50,0 kg¹².

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Seleção dos estudos

Foram identificadas 818 referências nas bases de dados selecionadas. Após a exclusão automática de 56 duplicatas pelo gerenciador Mendeley®, 762 estudos seguiram para a triagem

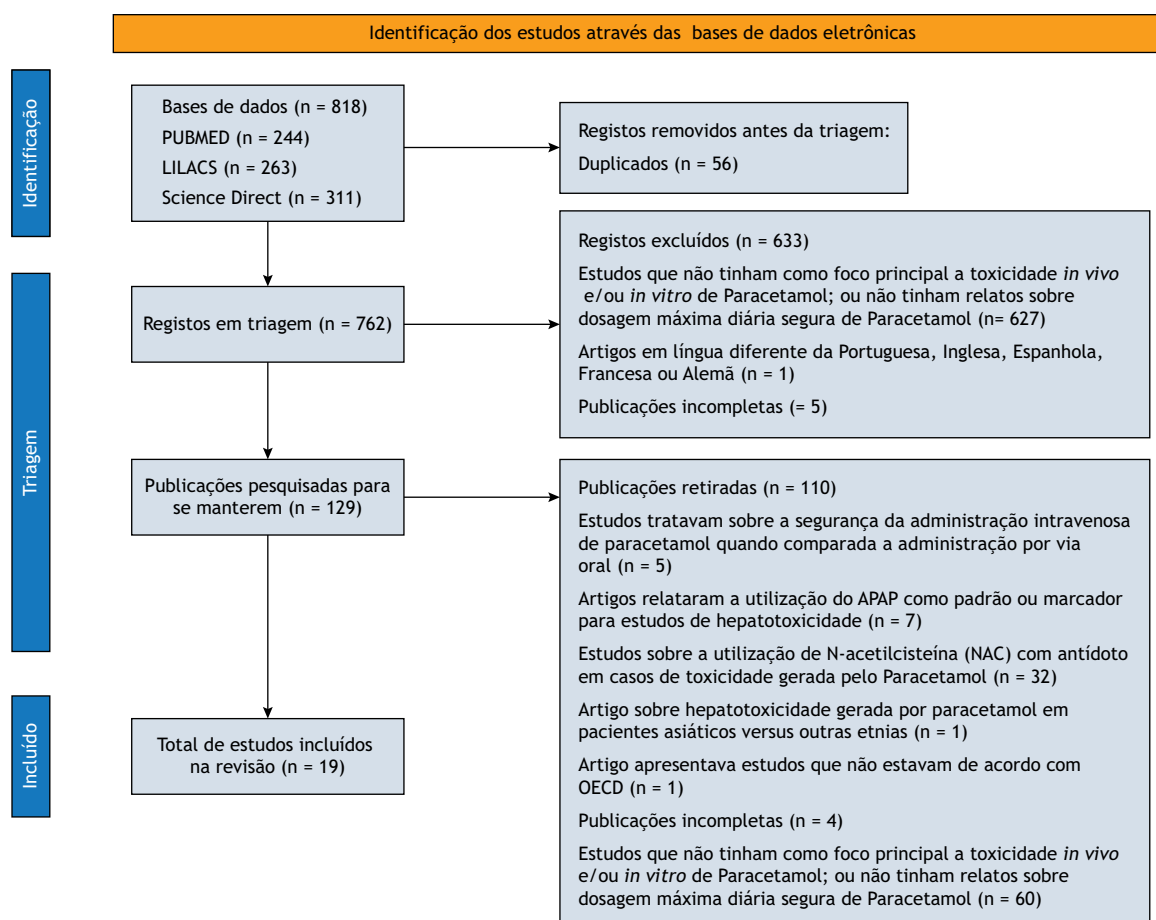
por título e resumo, resultando na exclusão de 633 artigos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, como foco inadequado, idioma incompatível ou publicações incompletas.

Na segunda fase, 129 artigos foram lidos na íntegra, dos quais 110 foram excluídos por razões diversas, como foco em administração intravenosa, uso do paracetamol como marcador, estudos sobre antídotos como a N-acetilcisteína, inadequação metodológica ou ausência de dados sobre toxicidade ou dose segura. Ao final, 19 estudos compuseram a amostra final da revisão de escopo.

O fluxograma PRISMA-ScR (Figura) destaca as etapas de seleção dos documentos completos analisados nesta revisão, bem como a eliminação das publicações que não atenderam aos critérios de elegibilidade.

Extração das informações dos estudos selecionados na revisão de escopo relacionados à segurança do paracetamol

A Tabela apresenta um resumo dos principais dados coletados de cada um dos estudos.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2023.

Figura. Fluxograma PRISMA-ScR.



Tabela. Resumo dos principais dados coletados nos estudos elegíveis.

Artigo	Autor (Ano)	Escopo do Estudo	Parâmetros e/ou pressupostos e/ou desfechos presentes	Resultado(s) Relevantes
A1	Hantson et al. (1996)	Toxicidade genética do APAP.	Não houve diferença no percentual de células anormais (linfócitos) antes e após a administração de APAP em voluntários.	APAP não apresenta propriedade mutagênica em humanos.
A2	Shayiq et al. (1999)	Hepatotoxicidade do APAP.	Estudo desenhado para simular a tolerância a doses letais de APAP.	Ratos desenvolveram baixa hepatotoxicidade após administração com uma dose aumentada em quatro vezes o valor da dose letal 50 (DL50).
A3	Matsunaga et al. (2004)	Relação da hepatotoxicidade gerada pelo APAP em administrações de dose de acordo com horários e alimentação.	A hepatotoxicidade gerada após administração de APAP às 21h foi significativamente mais grave que a administração de APAP às 9h.	Manipulação do horário de alimentação e escolha de horário mais adequado para administração do APAP podem ajudar a minimizar a hepatotoxicidade hepática.
A4	Dart et al. (2005)	Avaliação da segurança do APAP em formulações de liberação prolongada.	Pesquisas realizadas de 1980 a 06/2003 no EMBASE e MEDLINE de formulações com paracetamol de liberação prolongada.	A segurança é a mesma quando comparada aos comprimidos de liberação imediata.
A5	Kozer et al (2006)	Relatos de ocorrência de problemas no fígado associado à exposição de repetidas doses de APAP acima do estabelecido	Revisão de literatura sobre a exposição supratrapêutica crônica de APAP em crianças e as diferentes diretrizes de dosagens.	O estudo sugere que lesão hepática secundária a doses repetidas de paracetamol devem ser consideradas quando uma criança recebeu mais de 75 mg/Kg/dia por pelo menos dois dias.
A6	Krenzelok (2009)	Reunião conjunta de três Comitês Consultivos convocada pelo FDA. O APAP é uma das principais causas de problemas de saúde após overdose em todo o mundo, mas particularmente nos países mais desenvolvidos.	Foram discutidas estratégias, propostas e recomendações para o problema em questão.	O FDA propôs uma redução na dose diária máxima de 4.000 para 3.250 mg, reduzindo a dose máxima individual de 1.000 para 650 mg e sugerindo os comprimidos de 500 mg ao status de prescrição. As Comissões votaram a favor de cada uma dessas iniciativas.
A7	Hornsby et al. (2010)	Avaliação do conhecimento do paciente em relação à dosagem, toxicidade e reconhecimento de medicamentos contendo APAP	Estudo descritivo, não experimental, transversal.	2/3 dos 284 pacientes que completaram a pesquisa relataram o uso recente de medicação para dor, resfriado ou alergia. Destes, 25% relataram conhecer o ingrediente ativo. Dos pacientes, 46% sabiam que paracetamol era sinônimo de tylenol. Vários pacientes (12%) acreditavam que ingerir uma quantidade prejudicial de APAP era difícil ou impossível. 1/3 dos pacientes identificaram corretamente a dose diária máxima, 10% relataram uma dose superior a 4 g, 25% não tinham certeza da dose e 7% não tinham certeza se existia um máximo de dose.
A8	Guggenheimer et al. (2011)	Em abril de 2010, o FDA realizou a revisão da rotulagem de advertência para acetaminofeno, OTC. Os autores revisaram o potencial para toxicidade hepática.	Revisão de literatura contendo dados de toxicidade hepática associada ao uso de APAP.	Os seguintes fatores aumentam risco de toxicidade ao APAP: ser do sexo feminino, estar em jejum ou em estado de desnutrição, fazer uso abusivo de álcool, ter mais de 40 anos de idade e utilizar concomitantemente medicamentos como fenitoína, isoniazida, inibidores de protease (como o ritonavir) e zidovudina.
A9	Klotz (2012)	Relato sobre a dose segura de paracetamol.	Avaliação da dose diária máxima permitida do paracetamol, amplamente prescrito para o tratamento de dores agudas e crônicas, com foco na segurança hepática.	Foi concluído que a dosagem máxima diária permitida é de 4g/dia para evitar efeitos adversos ao fígado.
A10	Thiele et al. (2013)	Revisão sobre efeitos do APAP causados em gestantes e no desenvolvimento fetal.	O APAP parece atravessar livremente a placenta, doses terapêuticas e certamente tóxicas poderiam afetar não só a mãe, mas também, hepatócitos fetais.	Conclui-se que estudos futuros são necessários para reconsiderar a segurança e dosagem de APAP durante a gravidez e - com base nos avanços feitos no campo da reprodução, bem como no metabolismo do APAP.
A11	Heard (2014)	Avalia a toxicidade por dose repetida em crianças através de Revisão Sistemática.	Estudar relatos de toxicidade hepática ou morte em crianças acima de 6 anos, onde foram administradas repetidas doses de APAP.	Estudo que sugere que doses inferiores a 75 mg/Kg / dia de APAP são seguras para crianças acima de 6 anos.
A12	Venkatesan et al. (2014)	Estudo sobre toxicidade subaguda	Avaliação da toxicidade subaguda de APAP em ratos, considerando administração de 250 a 1.000 mg/Kg.	O NOAEL para APAP em ratos é de 500mg/Kg.

Continue



Continuation

A13	Yiang et al. (2015)	Avaliação se APAP causa efeitos citotóxicos em células-tronco humanas.	Teste <i>in vitro</i> - cultura de células em ratos.	Altas doses de paracetamol induzem maior efeito citotóxico em células-tronco mesenquimais humanas do que em células-tubular renal.
A14	Jaeschke, Hartmut (2015)	Hepatotoxicidade gerada pelo APAP.	Apesar da eficácia da NAC em pacientes que se apresentam logo após superdosagem do APAP, há necessidade de desenvolver estratégias de intervenção para pacientes de apresentação tardia do quadro de toxicidade.	Desafio relacionado a toxicidade do APAP consiste em entender melhor o mecanismo de morte celular com objetivo de limitar a lesão hepática e prevenir a insuficiência hepática aguda.
A15	Kane et al. (2016)	Hepatotoxicidade do paracetamol.	Avaliação dos riscos e mecanismos da hepatotoxicidade gerada por dose aguda, subcrônica ou crônica em ratos idosos ou frágeis.	Não ocorre hepatotoxicidade mais severa em ratos idosos e nem em ratos frágeis.
A16	Toyoda et al. (2018)	Avaliação da toxicidade subcrônica em ratos.	Impacto da hepatotoxicidade em ratos e estudo de toxicidade subcrônica em ratos obesos e em peso normal.	Ratos obesos são menos suscetíveis a toxicidade gerada pelo APAP do que ratos magros.
A17	Van der Leede (2020)	Informações sobre mutagenicidade para APAP.	Ensaios em ratos e avaliação da mutagenicidade do APAP.	APAP foi utilizado como padrão de referência por não apresentar propriedades mutagênicas.
A18	Freo et al. (2021)	Revisão de Escopo trazendo recomendações de diretrizes para dosagem correta e segurança no uso do APAP, por ser o medicamento mais utilizado no tratamento da dor.	Revisão de escopo com o objetivo de fornecer uma visão geral das diretrizes atuais para o uso do paracetamol no tratamento das dores mais comuns.	O APAP possui um perfil de segurança favorável em todas as idades, especialmente em idosos. Apesar de preocupações com toxicidade hepática, essa é considerada improvável em doses de até 4 g/dia. Mesmo sob questionamentos quanto à eficácia e segurança, o fármaco continua recomendado para dor aguda e crônica, sendo preferido por sua melhor tolerabilidade em comparação a AINEs e opioides.
A19	Sirois (2021)	Avaliação da carcinogenicidade do APAP.	Revisões que avaliam várias fontes de dados, incluindo resultados de carcinogenicidade pré-clínica e genotoxicidade.	APAP não é carcinogênico quando administrado nas doses preconizadas.

APAP: Acetaminofeno; OTC: produto de venda livre; FDA: Food and Drug Administration.

Fonte: Elaboração própria, 2023.

Informações de segurança relacionadas ao fígado

O paracetamol (acetaminofeno ou APAP) é amplamente reconhecido por seu perfil terapêutico seguro, desde que utilizado nas doses recomendadas. No entanto, a análise dos artigos incluídos nesta revisão revela que o fígado é o principal órgão-alvo da toxicidade por paracetamol, especialmente em contextos de superdosagem, uso prolongado, estados nutricionais específicos e em populações vulneráveis.

Dos 19 estudos selecionados nas bases de dados, segundo os critérios de elegibilidade, oito traziam dados sobre a toxicidade hepática do paracetamol, são eles: A2, A3, A4, A8, A10, A14, A15 e A18 (Tabela).

De acordo com o artigo A18, o paracetamol é um dos analgésicos e antipiréticos mais prescritos e utilizados mundialmente, sendo considerado medicamento de primeira linha em várias diretrizes clínicas. A dose-padrão para adultos varia de 500 mg a 1.000 mg por administração, com dose diária máxima recomendada entre 3 e 4 g por dia. O autor deste estudo estabelece que apesar das preocupações com toxicidade hepática, essa é considerada improvável em doses de até 4 g/dia¹⁵. O artigo A8 reforça essa informação ao relatar que a ingestão de doses superiores

a 4 g em um período de 24 h é o que caracteriza uma exposição potencialmente tóxica, podendo estar associada a casos de insuficiência hepática aguda¹⁶, enquanto o artigo A9 reitera que o uso de até 4 g/dia de APAP está associado a baixo risco de efeitos adversos hepáticos, reforçando seu papel como fármaco de primeira linha no manejo da dor, desde que respeitadas as diretrizes posológicas¹⁷.

Conforme descrito no mesmo artigo (A8), a superdosagem de paracetamol é a principal causa de insuficiência hepática aguda nos Estados Unidos. Entre os anos de 2000 e 2004, foram registrados cerca de 1.600 casos por ano, dos quais até 86% estavam relacionados a superdosagens acidentais ou intencionais. O percentual de casos atribuídos ao paracetamol aumentou de 28% em 1998 para 51% em 2003¹⁶. O artigo A14 corrobora esses achados ao destacar que, apesar de o paracetamol ser seguro em doses terapêuticas, ele é responsável por mais casos de insuficiência hepática aguda do que todas as outras causas combinadas¹⁸.

O artigo A4 investigou a toxicidade hepática associada a formulações de liberação prolongada, concluindo que, apesar de não haver diferenças substanciais em relação à liberação imediata, a hepatotoxicidade permanece o principal evento adverso relatado¹⁹.



O mecanismo da hepatotoxicidade é detalhado nos artigos A2 e A18. Em doses terapêuticas, o paracetamol é predominantemente metabolizado por conjugação com ácido glucurônico e sulfato. Uma fração menor, inferior a 10,0%, é oxidada pela enzima CYP2E1, formando o metabólito reativo N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI). Em situações de superdosagem, ocorre acúmulo de NAPQI, que se liga a proteínas mitocondriais e gera necrose hepatocelular por disfunção mitocondrial e estresse oxidativo^{15,20}.

O risco de hepatotoxicidade é amplificado por diversos fatores predisponentes, conforme relatado nos artigos A2, A3 e A8. Entre esses fatores, destacam-se: jejum prolongado, desnutrição, etilismo crônico, idade superior a 40 anos, e o uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos ou indutores enzimáticos (como fenitoína, isoniazida, ritonavir e zidovudina)^{16,20,21}. O artigo A3 demonstrou experimentalmente que a administração de paracetamol em jejum noturno resultou em hepatotoxicidade significativamente mais grave em comparação à administração matinal acompanhada de refeição²¹.

Preocupações adicionais sobre a toxicidade hepática em gestantes são relatadas no artigo A10, que aponta que o paracetamol parece atravessar a placenta e pode afetar o hepatócito fetal em casos de superdosagem²².

O artigo A6 relata que, apesar de seu histórico de uso seguro, a superdosagem de paracetamol continua sendo uma preocupação significativa. Neste sentido, o *Food and Drug Administration* (FDA), em resposta ao crescente número de casos, promoveu alterações nas rotulagens de medicamentos contendo APAP (A8 e A6), além de convocar comitês consultivos para discutir estratégias de redução de risco^{16,23}.

Conforme o artigo A15, um estudo teve como objetivo avaliar as mudanças no risco e nos mecanismos de hepatotoxicidade de doenças agudas, crônicas e exposição subaguda ao acetaminofeno em camundongos para a avaliação de aspectos como “velhice” e “fragilidade”. Camundongos machos jovens e velhos C57BL/6 foram expostos a infecções agudas (300 mg/kg via sonda oral), crônicas (100 mg/kg/dia na dieta por seis semanas) ou subaguda (250 mg/kg/dia, por três dias) em administração com paracetamol e utilizando soro fisiológico para o grupo controle. Após as administrações, soro e tecido hepático foram coletados para avaliação da toxicidade. Não houve diferenças com idade avançada ou fragilidade no grau de hepatotoxicidade induzida por exposição aguda, crônica ou subaguda ao acetaminofeno após avaliação das enzimas hepáticas séricas e resultados de histologia. Em conclusão, não houve aumento no registro de hepatotoxicidade para camundongos com idade avançada ou frágeis²⁴. Ao contrário da maioria dos estudos encontrados, este artigo apresenta uma conclusão diferente sobre o tema. Sendo assim, é importante que novos estudos semelhantes sejam realizados para confirmar, negar ou ampliar esta discussão.

Com base nesses dados observa-se que o paracetamol é seguro quando utilizado de forma racional. Contudo, a ampla disponibilidade, a combinação com outros medicamentos e a baixa

percepção de risco por parte dos usuários requerem ações educativas e regulatórias robustas. O papel do farmacêutico, aliado ao de médicos e outros profissionais da saúde, é fundamental para promover o uso seguro do APAP, especialmente em populações de risco. A inclusão de alertas claros nos rótulos, bem como a educação em saúde, é medida essencial para mitigar os casos de hepatotoxicidade relacionados ao uso inadequado desse fármaco amplamente consumido.

Informações de segurança relacionadas a alimentação, utilização de álcool, idade, interações medicamentosas e sexo

O uso massivo do paracetamol (APAP) ao redor do mundo para o tratamento da dor e da febre levanta debates constantes sobre a segurança de sua administração em diferentes perfis populacionais. Diversos estudos discutem as características do paracetamol em relação à sua toxicidade, margem terapêutica, interações medicamentosas e fatores que aumentam o risco de reações adversas, como o uso concomitante de álcool, jejum prolongado, idade avançada, utilização em crianças e comorbidades. Nesta revisão de escopo, dos 19 estudos selecionados, segundo os critérios de elegibilidade, somente sete traziam dados sobre a segurança do paracetamol considerando as características mencionadas anteriormente, são eles: A3 A5, A8, A9, A10, A11 e A18 (Tabela).

Segundo o estudo A3, a hepatotoxicidade causada por uma superdosagem de paracetamol às 21 h, em jejum e antes de dormir, foi significativamente mais grave do que a hepatotoxicidade resultante de uma superdosagem às 9 h, acompanhada do café da manhã. Em outras palavras, a administração de APAP durante o estado alimentado minimiza o risco de hepatotoxicidade²¹.

Pacientes com doenças psiquiátricas também apresentam risco aumentado, como relatado no artigo A18. Dados do *Liver Failure Study Group* (2007-2013) mostraram que casos de insuficiência hepática aguda por superdosagem não intencional de APAP estavam frequentemente associados a comorbidades psiquiátricas, incluindo depressão, sugerindo a necessidade de vigilância farmacoterapêutica nesses pacientes¹⁵.

De forma geral, os estudos A3, A8, A9, A10 e A18 compõem um corpo de evidências que reforça a importância do uso racional do paracetamol. A segurança do APAP, embora bem estabelecida em doses terapêuticas, exige vigilância contínua por parte dos órgãos reguladores, profissionais de saúde e usuários, a fim de prevenir exposições inadequadas e eventos adversos potencialmente graves.

Os estudos A5 e A11 informam sobre a toxicidade em crianças. O estudo A5 relata que a verdadeira incidência de intoxicação de paracetamol por doses repetidas em crianças não é bem conhecida. Muitos pais demonstram preocupação quando seus filhos apresentam febre, no entanto, apenas 30,0% deles são capazes de administrar a medicação correta. Sendo assim, a verdadeira prevalência de superdosagem pode ser maior do que o relatado, mesmo essa ocorrência sendo rara²⁵.



A avaliação de toxicidade induzida por doses repetidas em pacientes pediátricos (A11), sugere que doses inferiores a 75 mg/Kg por dia de APAP são seguras para crianças menores de 6 anos de idade²⁶.

A discussão sobre a segurança do uso do paracetamol em relação à alimentação, ao consumo de álcool, à idade, às interações medicamentosas e ao sexo evidencia a complexidade do manejo clínico para minimizar riscos hepáticos. A alimentação pode influenciar a metabolização do fármaco, afetando a biodisponibilidade e a resposta terapêutica; em alguns casos, jejuns prolongados aumentam vulnerabilidade à toxicidade hepática devido à redução das reservas de glutatona. O consumo de álcool, especialmente crônico, induz a enzima CYP2E1, elevando a formação do metabólito hepatotóxico N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), o que potencializa o risco de lesão hepática aguda mesmo em doses terapêuticas. A idade também é fator crítico, pois idosos apresentam maior risco por alterações farmacocinéticas²⁷.

Informações de segurança relacionadas ao conhecimento do paciente em relação ao uso do paracetamol

A percepção inadequada dos usuários sobre os riscos do paracetamol, como demonstrado no artigo A7, traz informações sobre o conhecimento que o paciente possui sobre o uso do paracetamol. Este artigo apresenta um estudo transversal descritivo e não experimental, informando que apenas 11,0% dos pacientes conseguiram identificar corretamente os nomes alternativos para paracetamol (tylenol®), e 58% dos que faziam uso de produtos com APAP não sabiam que estavam utilizando o princípio ativo²⁸. Esse desconhecimento potencializa o risco de superdosagem involuntária, especialmente em formulações combinadas de venda livre e medicamentos prescritos.

O paracetamol é uma necessidade terapêutica segura quando administrado na dose recomendada, e a riqueza de dados publicados reforça que o uso terapêutico adequado está associado a risco mínimo, enquanto a superdosagem está fortemente relacionada a danos hepáticos. O autor ainda relata que mudar o legado de décadas de uso do paracetamol pelo público leigo será um desafio, uma vez que o medicamento tem sido promovido como um produto seguro e eficaz. Uma das soluções seria aprimorar a informação ao paciente por meio de um esforço colaborativo entre médicos e farmacêuticos. Uma advertência na embalagem secundária também poderia contribuir para a segurança do paciente. A indústria farmacêutica deveria desenvolver programas educacionais abrangentes e mensuráveis com o objetivo de reduzir a toxicidade relacionada ao medicamento²⁸.

A discussão sobre o conhecimento do paciente em relação à segurança no uso do paracetamol revela que, apesar de sua ampla utilização, persistem lacunas importantes no entendimento correto das dosagens e dos riscos associados. Um estudo com acadêmicos das áreas da saúde mostrou que a maioria reconhece os riscos ao fígado decorrentes do uso excessivo, porém parte significativa desconhece a dosagem correta. Esta falta de conhecimento pode levar a usos inadequados e riscos elevados à saúde hepática. A educação em saúde e intervenções educativas

direcionadas são fundamentais para promover o uso racional e seguro do paracetamol, reforçando a necessidade de orientar pacientes sobre a posologia, intervalos de doses e sinais de intoxicação. Promover o conhecimento adequado também contribui para a cultura de segurança do paciente, auxiliando na prevenção de eventos adversos relacionados ao uso desse medicamento tão comum. Assim, as práticas educativas dirigidas ao paciente representam um pilar essencial para a segurança no uso do paracetamol e a redução de riscos à saúde pública²⁹.

Citotoxicidade

Conforme o artigo A13, estudos indicaram que o APAP pode induzir citotoxicidade em células hepáticas, renais e tumorais. A maioria dos estudos que investigam mecanismos citotóxicos têm se concentrado em doenças renais, hepáticas e células tumorais. O presente estudo foi o primeiro a demonstrar que o APAP também induz citotoxicidade em células-tronco mesenquimais humanas (hmscs), sugerindo que o APAP não apenas desencadeia hepatotoxicidade clínica e nefrotoxicidade, mas também seja prejudicial às células-tronco. Este estudo demonstrou que o APAP exerce um efeito citotóxico mais acentuado em hmscs do que em células tubulares renais. As células-tronco são importantes no desenvolvimento fetal, e a disfunção das células-tronco pode ser prejudicial ao crescimento do feto³⁰.

Uma questão preocupante, sob o ponto de vista da toxicidade embriofetal, diz respeito à capacidade do APAP em atravessar a barreira placentária³⁰. Esse aspecto pode se tornar especialmente preocupante devido à hepatotoxicidade associada ao APAP e o papel do fígado como órgão hematopoietico no período pré-natal. Portanto, é fundamental a realização de novos estudos semelhantes para confirmar, refutar ou expandir esta discussão.

Informações toxicológicas do paracetamol extraídas dos estudos selecionados na revisão de escopo que serão utilizadas para o cálculo do PDE

Toxicidade sistêmica oral de dose aguda (ou dose única) e subaguda

Segundo o artigo A12, foi realizado um estudo para avaliar a toxicidade oral subaguda do paracetamol em ratos *Sprague Dawley* (SD), com administrações por via oral de 250, 500 e 1.000 mg/kg de peso corporal, diariamente, por 28 dias. Nenhum efeito adverso estatisticamente significativo foi observado nos parâmetros hematológicos. Parâmetros bioquímicos relacionados ao fígado e aos rins apresentaram diferença significativa no nível de dose de 1.000 mg/kg de peso corporal em fêmeas, quando comparado ao grupo controle. Não foram observados efeitos adversos nos parâmetros de urinalise, nem alterações patológicas macroscópicas. Alterações histopatológicas no fígado de fêmeas foram observadas no nível de dose de 1.000 mg/kg de peso corporal³¹.

Toxicidade genética

O estudo A17 apresenta informações de que o APAP é um composto não mutagênico, conforme previamente conhecido a partir



de dados derivados de testes em bactérias, células de mamíferos *in vitro* e ratos transgênicos *in vivo*. Além disso, apresentou um bom perfil como composto de referência não mutagênico para uso na validação multilaboratorial internacional do ensaio *Pig-assay*³².

Esses achados são consistentes com diversos estudos realizados em outros modelos não clínicos, os quais já haviam demonstrado que o APAP não apresenta potencial mutagênico³².

O artigo A1 acrescenta que os testes de curto prazo realizados com paracetamol demonstraram que este fármaco é incapaz de produzir mutações genéticas em microrganismos ou em células eucarióticas³³. Assim, pode-se afirmar que, sob o ponto de vista da genotoxicidade, há evidências substanciais que sustentam a segurança do paracetamol.

Carcinogenicidade

Com base em estudos com animais e estudos epidemiológicos, a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) relatou que o APAP não representa risco de câncer para seres humanos³⁴.

Segundo o estudo do artigo A19, não foi observada nenhuma elevação na incidência de tumores em qualquer sistema orgânico. Isso inclui os resultados de bioensaios para avaliação da ocorrência de câncer em ratos e camundongos, conduzidos ao longo de dois anos pelo Programa Nacional de Toxicologia (NTP), os quais não encontraram evidências de atividade carcinogênica em camundongos (machos e fêmeas) e em ratos machos³⁵.

Portanto, do ponto de vista da carcinogenicidade, evidências robustas sustentam a segurança do paracetamol.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

De acordo com a *European Chemical Agency* (ECHA), o APAP não representa risco de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento³⁶.

Perigos identificados

Ao estabelecer o valor da PDE para uma substância, é necessário realizar o levantamento dos perigos identificados, que correspondem aos efeitos graves. De acordo com o ICH, são considerados efeitos graves: carcinogenicidade não genotóxica, neurotoxicidade, toxicidade reprodutiva e teratogenicidade¹³.

O APAP não tem sido associado a perigos relacionados à toxicidade genética, toxicidade reprodutiva ou carcinogenicidade^{32,33,34,35,36}.

Aplicação dos fatores de ajuste e cálculo do valor de PDE

De acordo com a ECHA, o valor de NOAEL é de 357,5 mg/kg/dia³⁶. Considerando esse valor de NOAEL, juntamente às informações extraídas dos artigos selecionados na revisão de escopo, o valor atribuído ao F1 foi “7”, levando-se em conta que a extrapolação de espécie foi de rato para humano³¹. O valor para o F2 foi “10”, o qual contempla a variabilidade entre indivíduos e já é um valor preestabelecido na literatura. O F3 recebeu o valor

“5”, considerando o estudo com duração de exposição subcrônica a crônica de três meses em roedores, extraído do artigo A16 selecionado na revisão de escopo³⁷. Em relação ao F4, como não foram observados casos de toxicidade grave o valor atribuído foi “1”^{32,33,34,35,36}. Para o F5, como o valor de NOAEL é utilizado no cálculo, o valor atribuído também foi “1”³⁶.

Com relação ao valor de POD, foi adotado o valor de NOAEL mencionado acima³⁶.

Quanto ao peso padrão para um ser humano adulto, a EMA estabelece o valor de 50,0 kg¹².

Nesse contexto, o cálculo para o valor da PDE foi:

$$PDE = 357,5 \times 50 / 7 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 51,1 \text{ mg/dia.}$$

O valor calculado para a PDE máxima do paracetamol é de 51,1 mg/dia. Portanto, esse valor representa uma dose que não causará efeito adverso se administrada a um indivíduo todos os dias ao longo de toda a sua vida, em conformidade com a recomendação regulatória vigente da Anvisa.

Ao comparar esse valor de PDE com a dose diária máxima permitida para o paracetamol (4 g/dia), observa-se que o valor da PDE é 80 vezes menor do que a dose diária máxima estabelecida. É importante compreender que a PDE e a dose diária máxima são aplicadas em cenários distintos. A dose diária máxima permitida é a referência para o tratamento de uma condição de dor aguda ou crônica, com durações e intervalos definidos.

CONCLUSÕES

Os estudos selecionados nesta revisão de escopo indicam que o uso do paracetamol é seguro quando administrado na dose recomendada. É importante respeitar a dose máxima de 4 g por dia para evitar o risco de toxicidade por dose única e por doses repetidas. Essa recomendação minimiza a ocorrência de lesão hepática aguda associada ao uso de APAP. Há evidências robustas de que o paracetamol é seguro no que se refere à carcinogenicidade, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva. Características como sexo, jejum ou desnutrição, abuso de álcool, idade superior a 40 anos, comorbidades e interações medicamentosas com fenitoína, isoniazida e inibidores de protease como ritonavir e zidovudina são fatores que podem contribuir para a toxicidade por APAP.

Não foram observadas inconsistências nos estudos selecionados. O valor de PDE calculado para o APAP foi de 51,1 mg/dia. Isso significa que, se um indivíduo for exposto a essa dose diariamente ao longo de toda a vida, é pouco provável que sejam observados efeitos adversos. Esse valor de PDE é 80 vezes menor do que a dose diária máxima estabelecida de 4 g/dia, a qual deve ser prescrita em casos de dor.



REFERÊNCIAS

1. Przybyla GW, Szychowski KA, Gmiński J. Paracetamol: an old drug with new mechanisms of action. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021;48(1):3-19. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13392>
2. Haas H. History of antipyretic analgesic therapy. *Am J Med*. 1983;75(5A):1-3. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90225-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90225-5)
3. Dear JW, Antoine DJ, Park BK. Where are we now with paracetamol? *BMJ*. 2015;351. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3705>
4. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ. Long-term adverse effects of paracetamol: a review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2218-30. <https://doi.org/10.1111/bcp.13656>
5. Sargent EV, Brungardt J, Chiu A, Colagiovanni DB, Evers JM, Heine H et al. Guidance on establishment of acceptable daily exposure limits (ADE) to support risk based manufacture of pharmaceutical products. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013;65(2):242-50. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.11.008>
6. Sehner C, Holm P, Cordes H, Geraedts M, Kloft C. What to consider for a good quality PDE document? *Pharm Dev Technol*. 2019;24(7):927-34. <https://doi.org/10.1080/10837450.2019.1592188>
7. Oga SC, Camargo MMA, Batistuzzo JAO. Fundamentos de toxicologia. São Paulo: Atheneu; 2008
8. Gromek K, Sułkowski WJ, Schmidt A, Welink J, Dybing E. Deriving harmonized permitted daily exposures (PDEs) for paracetamol (acetaminophen) CAS #: 103-90-2. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2020;115. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104698>
9. US Food and Drug Administration - FDA. Guidance for industry: estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. Rockville: US Food and Drug Administration; 2005[acesso 15 ago 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/72309/download>
10. Peters MDJ, Godfrey CM, McInerney P, Khalil H, Parker D, Soares CB. Scoping reviews. In: Aromataris E, Munn Z, editors. JBI reviewer's manual. Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2017. p. 407-50.
11. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
12. European Medicines Agency - EMA. Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. Amsterdam: European Medicines Agency; 2014[acesso 27 maio 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-setting-health-based-exposure-limits-use-risk-identification-manufacture-different_en.pdf
13. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - ICH. Impurities: guideline for residual solvents Q3C(R6). Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2016[acesso 16 ago 2023]. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/Q3C-R6_Guideline_ErrorCorrection_2019_0410_0.pdf
14. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme - PIC/S. Inspection of health based exposure limit (HBEL) assessments and use in quality risk management. Geneva: Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme; 2020[acesso 15 ago 2023]. Disponível em: <https://picscheme.org/docview/1947>
15. Freo U, Furnari M, Coin A, Gamberini C, Guarrera G, Illiceto G et al. Paracetamol: a review of guideline recommendations. *J Clin Med*. 2021;10(15):1-22. <https://doi.org/10.3390/jcm10153420>
16. Guggenheimer J, Moore PA. The therapeutic applications of and risks associated with acetaminophen use: a review and update. *J Am Dent Assoc*. 2011;142(1):38-44. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2011.0022>
17. Klotz U. Paracetamol (acetaminophen): a popular and widely used nonopioid analgesic. *Arzneimittelforschung*. 2012;62(9):355-9. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1321785>
18. Jaeschke H. Acetaminophen: dose-dependent drug hepatotoxicity and acute liver failure in patients. *Dig Dis*. 2015;33(4):464-71. <https://doi.org/10.1159/000374090>
19. Dart RC, Green JL, Bogdan GM. The safety profile of sustained release paracetamol during therapeutic use and following overdose. *Drug Saf*. 2005;28(11):1045-56. <https://doi.org/10.2165/00002018-200528110-00005>
20. Shayiq RM, Roberts DW, Rothstein K, Snawder JE, Benson W, Ma X et al. Repeat exposure to incremental doses of acetaminophen provides protection against acetaminophen-induced lethality in mice: an explanation for high acetaminophen dosage in humans without hepatic injury. *Hepatology*. 1999;29(2):451-63. <https://doi.org/10.1002/hep.510290244>
21. Matsunaga N, Nakamura N, Yoneda N, Qin T, Terazono H, To H et al. Influence of feeding schedule on 24-h rhythm of hepatotoxicity induced by acetaminophen in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;311(2):594-600. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.070433>
22. Thiele K, Solano ME, Huber S, Flavell RA, Barrientos G, Rose M et al. Acetaminophen and pregnancy: short- and long-term consequences for mother and child. *J Reprod Immunol*. 2013;97(1):128-39. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.11.007>
23. Krenzelok EP. The FDA acetaminophen advisory committee meeting: what is the future of acetaminophen in the United States? The perspective of a committee member. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47(8):784-9. <https://doi.org/10.1080/15563650903232345>



24. Kane AE, Hilmer SN, Boyer D, Gavin K, Nines D, Howlett SE et al. Acetaminophen hepatotoxicity in mice: effect of age, frailty and exposure type. *Exp Gerontol*. 2016;73:95-106. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.11.005>
25. Kozar E, Barr J, Bulkowstein M, Greenberg R, Cohen R, Berkovitch M et al. Repeated supratherapeutic doses of paracetamol in children: a literature review and suggested clinical approach. *Acta Paediatr*. 2006;95(10):1165-71. <https://doi.org/10.1080/08035250600580503>
26. Heard K, Green JL, Anderson V, Bucher-Bartelson B, Dart RC. Toxicity from repeated doses of acetaminophen in children: assessment of causality and dose in reported cases. *Am J Ther*. 2014;21(3):173-83. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3182491f05>
27. Irineu LP, Souza MC. Interações medicamentosas e fatores de risco associados à toxicidade hepática do paracetamol. *Rev Bras Farmacol*. 2024;15(2):123-35.
28. Hornsby LB, Whitley HP, Hester EK, Thompson M, Donaldson AR. Survey of patient knowledge related to acetaminophen recognition, dosing, and toxicity. *J Am Pharm Assoc*. 2010;50(4):485-9. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2010.09043>
29. Krainski G, Santos MMA, Sato CS. Análise do nível de conhecimento dos acadêmicos dos cursos de saúde em uma Instituição de Ensino Superior da região Sul de Curitiba sobre o uso indiscriminado e sobre dose terapêutica correta do paracetamol. *Braz J Health Res*. 2024;7(9):1-21. <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n9-457>
30. Yiang GT, Chou PL, Hung YT, Chen JH, Chang WJ, Huang ST et al. Acetaminophen induces JNK/p38 signaling and activates the caspase-9-3-dependent cell death pathway in human mesenchymal stem cells. *Int J Mol Med*. 2015;36(2):485-92. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2255>
31. Venkatesan PS, Chandrakala MV, Anuradha CV. Sub-acute toxicity studies of acetaminophen in Prague Dawley rats. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(7):1184-90. <https://doi.org/10.1248/bpb.b14-00066>
32. Van Benthem J, Gollapudi BB, Hobbs CA, Lynch AM, Stevenson M, Thybaud V et al. Testing of acetaminophen in support of the internationalmultilaboratory in vivo rat Pig-a assay validation trial. *Environ Mol Mutagen*. 2020;61(5):508-25. <https://doi.org/10.1002/em.22358>
33. Hantson P, Mahieu P, Gersdorff M, Denoël A, Bernard A. Evaluation of the ability of paracetamol to produce chromosome aberrations in man. *Mut Res*. 1996;368(3/4):293-300. [https://doi.org/10.1016/S0165-1218\(96\)90071-3](https://doi.org/10.1016/S0165-1218(96)90071-3)
34. International Agency for Research on Cancer - IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999[acesso 15 ago 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK402050/>
35. Sirois JE. Comprehensive investigation evaluating the carcinogenic hazard potential of acetaminophen. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2021;123:104938. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104938>
36. European Chemicals Agency - ECHA. Toxicological summary. Helsinki: European Chemicals Agency; 2024[acesso 24 jan. 2024]. Disponível em: <https://echa.europa.eu/pt/registration-dossier/-/registered-dossier/12532/7/1/>
37. Toyoda T, Morikawa T, Mutai M, Nishikawa A, Ogawa K. A 13-week subchronic toxicity study of acetaminophen using an obese rat model. *J Toxicol Sci*. 2018;43(7):423-33. <https://doi.org/10.2131/jts.43.423>

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de financiamento 001.

Contribuição dos Autores

Nunes SSAS, Morais LO, Delgado IF - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Licença CC BY. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.