

O PAPEL DO PARACETAMOL NA HEPATITE MEDICAMENTOSA

Caroline Glinka¹, Camila Nunes de Moraes Ribeiro²

Resumo

O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno, é um fármaco de venda livre utilizado como analgésico e antipirético, sendo atualmente o fármaco mais consumido em casos de automedicação. Por seu fácil acesso e baixo custo, tem ocorrido um aumento no número de ocorrências de lesões hepáticas, que podem evoluir para complicações, como cirrose e falência hepática. Se houver administração de acordo com a posologia indicada, o paracetamol é seguro e eficaz. Quando não respeitada a indicação, há sobrecarga do metabolismo, havendo produção excessiva de N-acetil-p-benzoquinona imina, metabólito reativo que diminui a glutatona hepática, antioxidante que protege os hepatócitos de possíveis danos, podendo ocasionar necrose hepática. A intoxicação por paracetamol, pode ser confirmada por meio de exames bioquímicos, como a dosagem das enzimas alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase. O tratamento depende do tempo da ingestão da droga, com lavagem gástrica ou carvão ativado, no intuito de reduzir o efeito tóxico do fármaco. O antídoto indicado é a N-acetilcisteína, com doses elevadas durante um longo tempo para obter o efeito esperado. Estudos recentes indicam um novo tipo de antioxidante, semelhante à N-acetilcisteína, que pode no futuro ser uma possível opção terapêutica em casos de sobredosagem.

Palavras-chave: Paracetamol. Hepatotxicidade. Intoxicação medicamentosa. Hepatite.

Abstract

Paracetamol, also known as acetaminophen, is an over-the-counter drug used as an analgesic and antipyretic, and is currently the drug most commonly used in cases of self-medication. Because of its easy access and low cost, there is an increase in the number of occurrences of liver lesions, which can progress to complications such as cirrhosis and liver failure. If given according to a prescribed dosage, paracetamol is safe and effective. When the indication is not respected, metabolism is overloaded, with excessive production of N-acetyl-p-benzoquinone imine, a reactive metabolite that decreases a hepatic glutathione, an antioxidant that protects the hepatocytes from possible damage and may lead to hepatic necrosis. Paracetamol intoxication can be confirmed by biochemical tests such as a dosage of the enzymes alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase. Treatment depends on the time of drug ingestion, with gastric lavage or activated charcoal, not intended to reduce the toxic effect of the drug. The indicated antidote is an N-acetylcysteine, at high doses for a long time to achieve the expected effect. Recent studies indicate a new type of antioxidant, N-acetylcysteine, which may no longer be a solution for therapy in cases of overdose.

Keywords: Paracetamol. Hepatotxicity. Drug intoxication. Hepatitis.

1 Introdução

O fígado é um órgão que possui a função de metabolização e excreção de substâncias, estando sujeito a agressões por agentes químicos, físicos e ambientais. Apesar de possuir grande capacidade de regeneração, um dano hepático pode levar à cirrose, em que células parenquimais são substituídas por tecido fibroso; ou a uma insuficiência hepática aguda (OSTAPOWICZ *et al.*, 2002; MENEZES, CRUZ E SOARES *et al.*, 2015).

¹ Acadêmico do curso de Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR.

² Biomédico, Professor Doutor, Universidade Positivo, Curitiba, PR.

Desta forma, este órgão pode ser considerado como o mais afetado na toxicidade por fármacos devido ao fato de estar funcionalmente localizado entre o local de absorção e a circulação sistêmica, sendo o principal local de metabolismo e eliminação de substâncias estranhas, tornando-o, assim, num alvo preferencial para a toxicidade induzida por fármacos (RUSSMAN *et al.*, 2009).

Neste contexto, existem muitas substâncias que podem ocasionar lesões hepáticas, como o etanol (MINCIS, 2008), que pode provocar alterações nas membranas e proliferação microssomal nos hepatócitos, formação de aldeído acético, esteatose hepática entre outras alterações (REUBEN, 2007 e 2008). Assim como o etanol, existem várias drogas que podem ocasionar a Doença Hepática Induzida por Drogas (DHID), como poluentes, defensivos agrícolas, medicamentos em geral, chás caseiros, fitoterápicos (SOUZA, CHEBLI & FERREIRA; 2001).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), um efeito adverso de um medicamento corresponde a “qualquer resposta prejudicial e indesejada a um medicamento que ocorre com doses habitualmente usadas na prevenção, diagnóstico ou tratamento ou para modificação de funções fisiológicas” (WHO, 2002).

A automedicação é um problema real no Brasil e no mundo. O marketing que a mídia proporciona, a demora do atendimento no serviço público de saúde e as crenças populares fazem com que a automedicação seja frequente, principalmente entre mulheres. Os medicamentos mais consumidos são analgésicos e relaxantes musculares, isentos de prescrição (ARRAIS *et al.*, 2016). Apesar de parecer benéfica e inofensiva em alguns casos, a automedicação é muito perigosa. Quando não há conhecimento sobre o medicamento utilizado, sintomas de doenças graves podem ser ocultos, dificultando o diagnóstico, e interações ou intoxicações medicamentosas podem ocorrer (MACEDO *et al.*, 2016).

O paracetamol, como é conhecido o acetaminofeno, é um medicamento amplamente utilizado para alívio da dor e da febre, sendo comercializado no Brasil sem necessidade de receita médica (TITTARELLI *et al.*, 2017). A automedicação com analgésicos e anti-térmicos é frequente, e o paracetamol é o medicamento mais auto-administrado, seguido da dipirona (REIS, BRAGA E PAVANELLI, 2016). Quando ingerido em doses terapêuticas, o paracetamol é considerado seguro (MENEZES, CRUZ E SOARES, 2015).

O baixo custo do medicamento, associado ao seu acesso fácil e livre, além de casos em que pacientes não podem ser tratados com anti-inflamatórios não esteróides (AINES), fez do paracetamol um dos medicamentos mais utilizados na pediatria e por gestantes (JÓŹWIAK-BEBENISTA E NOWAK, 2014). Neste contexto, conseqüentemente, houve aumento na incidência em casos de lesões hepáticas, muitas vezes assintomáticas, e em casos mais graves, desenvolvimento de câncer de fígado em função do uso crônico do paracetamol (YANG *et al.*, 2016), além do aumento da necessidade de transplante de fígado (LOPES E MATHEUS, 2012; YANG *et al.*, 2016).

Desta forma, o uso crônico do paracetamol pode levar a insuficiência hepática aguda, definida como uma síndrome que causa diminuição da função hepática em consequência de

uma lesão hepatocelular. A principal característica da doença é a manifestação de coagulopatia e encefalopatia, podendo evoluir ao óbito. Há também ainda o risco de seu uso prolongado desencadear insuficiência renal (TERRES, 2015). A falência hepática é observada na intoxicação medicamentosa por acetaminofeno, enquanto a curto e longo prazos, sua utilização está associada à elevação das transaminases hepáticas, marcadores indicativos de lesão hepática aguda (HAYWARD *et al.*, 2016).

Nos Estados Unidos, Europa e Brasil, a droga vem se tornando uma das causas mais frequentes de intoxicação medicamentosa e, conseqüentemente, de insuficiência hepática, pois é hepatotóxico quando tomado em doses maiores que 10 g/dia (LOPES E MATHEUS, 2012; TITTARELLI *et al.*, 2017).

O objetivo deste trabalho é, através da revisão de literatura, salientar os riscos, sintomatologia e tratamento de lesões hepáticas causadas pelo uso indiscriminado do paracetamol, bem como informar sobre o correto uso desse fármaco.

2. Metodologia

O presente trabalho é uma revisão de literatura sobre o Paracetamol e sua atividade hepatotóxica, utilizando para o levantamento de dados, as bases *Scielo*, *Pubmed*, *Google Acadêmico*, *Science Direct*, *Europe PMC*. Para selecionar os artigos e textos foram utilizados os seguintes descritores: Paracetamol, hepatotoxicidade, hepatite medicamentosa, fígado, *paracetamol and liver*. A pesquisa bibliográfica foi realizada entre agosto de 2017 a novembro de 2017.

3 Discussão

3.1 O fígado

O fígado, além de metabolizar e excretar substâncias (MENEZES, CRUZ E SOARES *et al.*, 2015), possui uma família de enzimas conhecida como citocromo P450, responsáveis pela conversão de drogas em metabólitos menos tóxicos (SILVA *et al.*, 2014), além de ajudar no controle da homeostase do organismo. Como órgão que está em constante contato com substâncias potencialmente tóxicas, pode ser lesionado neste processo, principalmente por metabólitos reativos de oxigênio e nitrogênio (ZAKARIA *et al.*, 2017), como por exemplo o peroxinitrito, um potente oxidante celular (JAESCHKE E BAJT, 2006).

O dano ao fígado é definido como “qualquer circunstância que possa causar inflamação hepática ou lesão tecidual e afetar a função hepática” (ZAKARIA *et al.*, 2017). No caso de lesão hepática do tipo tóxica, a homeostase celular é afetada diretamente ou indiretamente, com a destruição da membrana do hepatócito por constituintes celulares (SOUZA, CHEBLI & FERREIRA; 2001).

3.2 O paracetamol

O paracetamol, de nome químico N-acetil-p-aminofenol, também conhecido como acetaminofeno, é uma droga analgésica e antitérmica, pertencente à classe dos antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) (PINTO *et al.*, 2015), usada para alívio da dor e da febre em crianças e em adultos de todas as idades (MARTINO E CHIARUGI, 2015), incluindo mulheres grávidas (RAHEEL *et al.*, 2017).

Apesar do mecanismo de ação do fármaco ainda não ser completamente conhecido, é sabido que o mesmo atua no sistema nervoso central pela inibição da ciclo-oxigenase 3 (COX 3), impedindo a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas. Sua conjugação é realizada no fígado por glicuronidação, sulfatação e oxidação (LOPES E MATHEUS, 2012; BUCARETCHI *et al.*, 2014). Sua absorção ocorre no intestino (MARTINO E CHIARUGI, 2015), e o pico de concentração plasmática ocorre entre 40 a 60 minutos após a administração (PINTO *et al.*, 2015).

Em todo o mundo a automedicação é considerada um problema de saúde pública, pois a ausência de um diagnóstico preciso, a falta de informações acerca dos medicamentos e seu uso indevido pode desencadear alergias, intoxicações, interações medicamentosas e aumento da resistência dos microorganismos, causando enfermidades cada vez mais complicadas e difíceis de tratar (BASTIANI *et al.*, 2005).

No Brasil, cerca de um terço das internações tem como motivo o incorreto uso de medicamentos (DOMINGUES *et al.*, 2015), sendo que entre os anos de 1993 a 1996, o abuso destas substâncias foi responsável por 27% dos casos de intoxicação registrados pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), sendo a intoxicação causada de forma intencional ou acidental (GONÇALVES *et al.*, 2017).

Neste contexto, é importante salientar a correta dosagem para uso do paracetamol, que varia de acordo com o peso corporal, sendo a relação de miligramas por quilograma (mg/kg). Nas crianças, a dificuldade de ingerir comprimidos é maior e para isso recomendam-se outras formulações, como xarope e gotas, que garantem maior facilidade para administrar o medicamento e maior precisão da dose correta de mg/kg, podendo-se administrar uma dose de 10 mg de paracetamol por kg, não utilizando mais do que 5 doses em 24 horas (LOPES E MATHEUS, 2012; MARTINO E CHIARUGI, 2015).

O paracetamol é contraindicado para portadores de disfunções hepáticas de qualquer tipo, também na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) ou em outras doenças imunossupressoras (PINTO *et al.*, 2015). Pessoas com infecção pelo vírus HIV têm maior risco de desenvolver efeitos adversos contra drogas, devido ao processo que a doença desempenha no organismo humano. Sabe-se que as imunoglobulinas do tipo E estão envolvidas neste processo de reações de hipersensibilidade a fármacos (ENWERE E EZE, 2014). Não deve ser administrado também em casos de dengue, pois mesmo em pequenas doses agrava a necrose do tecido hepático, que pode evoluir para a falência do órgão (PINTO *et al.*, 2015). Para pacientes alcoolistas crônicos

não é recomendado o uso desta droga, visto que o álcool é um fator de risco para cirrose hepática, e o medicamento pode sobrecarregar ainda mais o fígado (GAVIRIA, ARANGO E NAVAS, 2016).

3.3 Toxicidade

Intoxicações medicamentosas são definidas como “uma série de sintomas causados pelo medicamento ingerido, inalado, injetado ou em contato com a pele, olhos ou mucosas em doses acima das terapêuticas”, e se dividem em agudas ou crônicas (GONÇALVES *et al.*, 2017).

A insuficiência hepática aguda é uma enfermidade que pode rapidamente progredir para necrose hepática grave seguida de encefalopatia, falha de múltiplos órgãos e morte. Frequentemente a doença é causada pelo uso de paracetamol (BERNAL *et al.*, 2016).

A glutatona é um antioxidante intracelular que protege as células contra o estresse oxidativo, neutralizando as lesões. O paracetamol, por sua vez, quando administrado a ponto de “*overdose*”, causa grave hepatotoxicidade por debilitar a glutatona hepática (KAWAKAMI *et al.*, 2017), que conseqüentemente causa necrose centrilobular da zona 3 dos hepatócitos (ALEMPIJEVIC, ZEC E MILOSAVLJEVIC, 2017).

Em doses terapêuticas, o acetaminofeno é altamente seguro, metabolizado no fígado pelo citocromo P450, formando um metabólito nomeado N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), que é rapidamente conjugado com glutatona para ser neutralizado e eliminado pela urina. Entretanto, quando administrado em altas doses, o paracetamol aumenta os níveis de NAPQI, que sobrecarregam as vias do metabolismo, resultando em necrose hepática (KAWAKAMI *et al.*, 2017; REIS, BRAGA E PAVANELLI, 2017). O NAPQI reage com a glutatona, esgotando a glutatona hepatocelular, afetando tanto os compartimentos do citosol quanto os mitocondriais. Uma vez que a glutatona se esgota, o NAPQI remanescente reage com proteínas celulares, modificando-as covalentemente e causando morte celular necrótica (JAESCHKE E BAJT, 2006).

Além disso, a superdosagem de acetaminofeno provoca uma disfunção mitocondrial, inibindo a respiração das mitocôndrias e os níveis de ATP. Quando os níveis hepáticos de glutatona começam a se estabilizar, as concentrações hepáticas de dissulfeto de glutatona, um marcador de oxigênio reativo intracelular, aumentam. Isto indica que o paracetamol induz um estresse oxidativo mitocondrial (JAESCHKE E BAJT, 2006), ocorrendo ainda a liberação de lactato desidrogenase (TOBWALA *et al.*, 2015).

Além dos prejuízos descritos anteriormente, a colestase, diminuição ou ausência do fluxo biliar, se manifesta nas lesões hepáticas causadas por drogas. Isto ocorre por inibição do funcionamento dos transportadores hepatocelulares, podendo evoluir para síndrome do ducto biliar e cirrose biliar (MORALES, VÉLEZ E MUÑOZ, 2015).

Dentre os motivos para a ocorrência da intoxicação medicamentosa, os principais são administração acidental, tentativas de suicídio e/ou abuso, e erros de administração (GONÇALVES *et al.*, 2017). A toxicidade do paracetamol ocorre por três mecanismos, de forma independente ou

associada, sendo a “overdose” o principal meio, sendo considerada com doses superiores a 10 g em adultos e até 150 mg/kg em crianças (REIS, BRAGA E PAVANELLI, 2017).

3.4 Diagnóstico laboratorial

Nas lesões hepáticas induzidas por drogas, grande é o número de agentes causais. Por esse motivo, as injúrias são divididas em intrínsecas e idiossincráticas (MENDES, 2006). Nas lesões idiossincráticas ainda há uma subclassificação para padrões bioquímicos, sendo hepatocelular, colestática e mista, feita com base na proporção de alanina aminotransferase (ALT) para fosfatase alcalina e aspartato aminotransferase (AST) (ALEMPIJEVIC, ZEC E MILOSAVLJEVIC, 2017). Os níveis de bilirrubina podem estar elevados (MORALES, VÉLEZ E MUÑOZ, 2015).

3.5 Sintomatologia e tratamento

Após o desenvolvimento da insuficiência hepática aguda, em alguns casos, é possível realizar o tratamento apenas com terapia médica, apesar da insuficiência grave de múltiplos órgãos. Entretanto, em outros pacientes o transplante hepático de emergência é necessário (BERNAL *et al.*, 2016).

Os sintomas são inespecíficos e variáveis, mas podem se manifestar como náuseas, palidez, epigastria, vômitos, podendo agravar para encefalopatia, distúrbio da coagulação e dores abdominais (PINTO *et al.*, 2015). Em casos de lesão colestática pode ocorrer icterícia, prurido, anorexia, mal-estar, fadiga, febre e erupções cutâneas (MORALES, VÉLEZ E MUÑOZ, 2015).

Desde 1977, a droga antídoto utilizada para intoxicação por acetaminofeno é a N-acetilcisteína (NAC) (ALEMPIJEVIC, ZEC E MILOSAVLJEVIC, 2017), um precursor da glutathione, que age restaurando os níveis de glutathione, eliminando as espécies reativas de oxigênio, impedindo a peroxidação lipídica e mantendo a membrana mitocondrial. Entretanto, devido à baixa biodisponibilidade da NAC, são necessárias elevadas doses e um longo tempo de tratamento para obter o efeito desejado (TOBWALA *et al.*, 2015).

A lavagem gástrica é recomendada em até duas horas após a ingestão, para diminuir a absorção da droga. Em até quatro horas após administração, antes do antídoto, deve-se ministrar carvão ativado, na proporção de 1g/kg (TERRES, 2015). O carvão ativado possui ação adsorvente mesmo variações de temperatura e pH, reduzindo o efeito tóxico do fármaco. A lavagem gástrica proporciona o esvaziamento gástrico, dando, assim, acesso para a ação do carvão (MASSIAS *et al.*, 2015; CARVALHO *et al.*, 2017).

Estudos de Tobwala e colaboradores em 2015, indicam que a N-acetilcisteinamida (NACA), um novo tipo de antioxidante, atua de forma semelhante a NAC, embora atue melhor combatendo o estresse oxidativo e danos causados pelo acetaminofeno, sugerindo, portanto, uma possível opção terapêutica para o tratamento em casos de superdosagem (TOBWALA *et al.*, 2015).

Conclusão

O paracetamol é uma droga amplamente conhecida pela população, comercializada há muitos anos e utilizada por pessoas de todas as idades. O fácil acesso à droga, devido a sua venda sem necessidade de prescrição médica, vem sendo a causa de lesões hepáticas que vão desde a intoxicação leve à necrose hepática, com necessidade de transplante hepático. As injúrias ao fígado podem ser assintomáticas ou com sintomas que variam entre náuseas, epigastria, vômitos, até os mais graves, como distúrbios da coagulação e lesões colestáticas. Quando a intoxicação ocorre há pouco tempo, recomenda-se a lavagem gástrica e a administração de carvão ativado, para absorver os metabólitos reativos formados pelo metabolismo da droga.

A droga antagonista ao paracetamol em casos de superdosagem é a N-acetilcisteína, que reestabelece a glutatona hepática e elimina espécies reativas de oxigênio. Uma nova droga antídoto, a N-acetilcisteinamida, tem sido sugerida como alternativa a NAC, pois estudos sugerem que ela age melhor combatendo o estresse oxidativo. A profilaxia para estes casos de intoxicação é observar a dosagem administrada pelo paciente, que não deve ultrapassar 4 g por dia, e se atentar ao risco de interações medicamentosas, especialmente com outras drogas também hepatotóxicas. A leitura da bula do medicamento é essencial. Quando consumido em doses recomendadas, o paracetamol é perfeitamente seguro e eficaz, cumprindo com os requisitos de analgésico e antipirético.

Futuros estudos podem ser realizados neste campo, com pesquisas para comprovação da eficácia da NACA como antídoto alternativo. O profissional biomédico pode também participar do diagnóstico laboratorial para confirmação de lesão hepática, realizando os exames para verificação dos níveis de alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase, além de bilirrubina e metahemoglobina.

Referências

- ALEMPIJEVIC, T.; ZEC, S.; MILOSAVLJEVIC, T. Drug-induced liver injury: Do we know everything? *World Journal of Hepatology*, p. 491-502, 2017.
- ARRAIS, P.S.D.; FERNANDES, M.E.P.; PIZZOL, T.S.; RAMOS, L.R.; MENGUE, S.S.; LUIZA, V.L.; NOEMIA URRUTH LEÃO TAVARES, N.U.L.; FARIAS, M.R.; OLIVEIRA, M.A.; BERTOLDI, A.D. Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados. *Revista de Saúde Pública*, p. 1-11, 2016.
- BASTIANI, A.; ABREU, L.C.; SILVEIRA, K.L.; LIMBERGER, J.B. O uso abusivo de medicamentos. *Disciplinarum Scientia*, p. 27-33, 2005.
- BERNAL, W.; WANG, Y.; MAGGS, J.; WILLARS, C.; SIZER, E.; AUZINGER, G.; MURPHY, N.; HARDING, D.; ELSHARKAWY, AH.; SIMPSON, K.; LARSEN, F.S.; HEATON, N.; O'GRADY, J.; WILLIAMS, R.; WENDON, J. Development and validation of a dynamic outcome prediction model for paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, p. 217-225, 2016.
- CARVALHO, I.L.N.; LÔBO, A.P.A.; AGUIAR, C.A.A.; CAMPOS, A.R. A intoxicação por psicofármacos com motivação suicida: uma caracterização em idosos. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, p. 129-137,

2017.

DOMINGUES, P.H.F.; GALVÃO, T.F.; ANDRADE, K.R.C.; SÁ, P.T.T.; SILVA, M.T.; PEREIRA, M.G. Prevalência da automedicação na população adulta do Brasil: revisão sistemática. *Revista de Saúde Pública*, p. 1-8, 2015.

ENWERE, O.O.; EZE, C.V. Reported Case of Paracetamol and Non-Steroidal Antinflammatory Drug (NSAID)-Induced Seizures in a Patient with HIV Infection. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, p. 455-457, 2014.

GAVIRIA, M.M.; ARANGO, G.C.; NAVAS, M.C. Alcohol, Cirrhosis, and Genetic Predisposition. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, p. 25-33, 2016.

GONÇALVES, C.A.; GONÇALVES, C.A.; SANTOS, V.A.; SARTURI L.; JUNIOR, A.T.T. Intoxicação Medicamentosa: Relacionada ao uso indiscriminado de medicamentos. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*, p. 135-143, 2017.

HAYWARD, K.L.; POWELL, E.E.; IRVINE, K.M.; MARTIN, J.H. Can paracetamol (acetaminophen) be administered to patients with liver impairment? *British Journal of Clinical Pharmacology*, p. 210-222, 2016.

JAESCHKE, H.; BAJT, M.L. Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death. *Toxicological Sciences*, p. 31-41, 2006.

JÓŹWIAK-BEBENISTA, M.; NOWAK, J.Z. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, p. 11-23, 2014.

KAWAKAMI, K.; MORITANI, C.; URAJI, M.; FUJITA, A.; KAWAKAMI, K.; HATANAKA, T.; SUZAKI, E.; TSUBOI, S. Hepatoprotective effects of rice-derived peptides against acetaminophen-induced damage in mice. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, p. 115-120, 2017.

LOPES, J.; MATHEUS, M.E. Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem). *Revista Brasileira de Farmácia*, p. 411-414, 2012.

MACEDO, G.R.; CARMO, B.B.; CASTRO, G.F.P.; CORREA, J.B. O poder do marketing no consumo excessivo de medicamentos no Brasil. *Revista Transformar*, p. 114-128, 2016.

MARTINO, M.; CHIARUGI, A. Recent Advances in Pediatric Use of Oral Paracetamol in Fever and Pain Management. *Pain Ther*, p. 149-168, 2015.

MASSIAS, B.A.; LIMA, H.H.C.; FERREIRA, R.C.; ARROYO, P.A.; BARROS, M.A.S.D. Funcionalização ácida de carvão ativado de dendê na remoção de Paracetamol. *Congresso Brasileiro de Sistemas Particulados (ENEMP)*, p. 198-207, 2015.

MENDES, C.G.F. Hepatites Agudas. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, p. 9-15, 2006.

MENEZES, J.M.; CRUZ, V.S.A.; SOARES, B.P. Hepatopatia farmacoinduzida por paracetamol. *Revista Norte Mineira de Enfermagem*. 4ª edição, p. 83-84, 2015.

MINCIS, M. Doença Hepática induzida por drogas. 4 ed. São Paulo: Casa Lemos Editorial, p. 883-891, 2008.

MORALES, L.; VÉLEZ, N.; MUÑOZ, O.G. Hepatotoxicity: A Drug-Induced Cholestatic Pattern. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, p. 34-45, 2016.

OSTAPOWICZ, G.; FONTANA, R.J.; SCHIØDT, F.V.; LARSON, A.; DAVERN, T.J.; HAN, S.H.B.; MCCASHLAND, T.M.; SHAKIL, A.O.; HAY, J.E.; HYNAN, L.; CRIPPIN, J.S.; BLEI, A.T.; SAMUEL, G.; REISCH, J.; LEE, W.M.; U.S. ACUTE LIVER FAILURE STUDY GROUP. Results of a Prospective Study of Acute Liver Failure at 17 Tertiary Care Centers in the United States. *Annals of Internal Medicine*, p. 947-954, 2002.

PINTO, N.Q.O.; SILVA, G.A.; SANTOS, E.C.G.; BRITO, N.J.N. Atuação do profissional farmacêutico frente ao uso de Paracetamol como medicamento de venda livre. *FACIDER Revista Científica*, p. 1-19, 2015.

RAHEEL, H.; ALSAKRAN, S.; ALGHAMDI, A.; AJAREM, M.; ALSULAMI, S.; MAHMOOD, A. Antibiotics and over the counter medication use and its correlates among Arab pregnant women visiting a tertiary care hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, p. 452-456, 2017.

REIS, A.R.M.; BRAGA, L.S.; PAVANELLI, M.F. Hepatotoxicidade pelo uso de Paracetamol: Uma revisão da literatura. *Revista Iniciare*, p. 2-9, 2017.

REUBEN, A. Alcohol and the liver. *Current Opinion in Gastroenterology*, p. 283-291, 2007.

REUBEN, A. Alcohol and the liver. *Current Opinion in Gastroenterology*, p. 328-338, 2008.

RUSSMANN, S.; KULLAK-UBLICK, G.; GRATAGLIANO, I. Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. *Current Medicinal Chemistry*, p. 3041-3053, 2009.

SILVA, G.H.; BARROS, P.P.; GONÇALVES, G.M.S.; JESUS, E.A. Avaliação da atividade hepatoprotetora do asiaticosídeo em modelo experimental de lesão hepática por paracetamol em ratos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, p. 489-496, 2014.

SOUZA, A.F.M.; CHEBLI, J.F.; FERREIRA, J.O.D. Doença hepática induzida por drogas. *Revista Médica Oficial do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora*, p. 301-302, 2001.

TERRES, D.R. Potencial toxicológico de medicamento de venda livre: ênfase no paracetamol. *Facider Revista Científica*, p. 1-15, 2015.

TITTARELLI, R.; PELLEGRINI, M.; SCARPELLINI, M.G.; MARINELLI, E.; BRUTI, V.; DI LUCA, N.M.; BUSARDÒ, F.P.; ZAAMI, S. Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, p. 95-101, 2017.

TOBWALA, S.; KHAYYAT, A.; FAN, W.; ERCAL, N. Comparative evaluation of N-acetylcysteine and N-acetylcysteineamide in acetaminophen-induced hepatotoxicity in human hepatoma HepaRG cells. *Experimental Biology and Medicine*, p. 261-272, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products, p. 40, 2002.

YANG, B.; PETRICK, J.L.; CHEN, J.; HAGBERGB, K.W.; SAHASRABUDDHE, V.V.; GRAUBARD, B.I.; JICK, S.; MCGLYNN, K.A. Associations of NSAID and paracetamol use with risk of primary liver cancer in the Clinical Practice Research Datalink. *Cancer Epidemiology*, p. 105-111, 2016.

ZAKARIA, Z.A.; KAMISAN, F.H.; OMAR, M.H.; MAHMOOD, N.D.; OTHMAN, F.; HAMID, S.S.A.; ABDULLAH, M.N.H. Methanol extract of *Dicranopteris linearis* L. leaves impedes acetaminophen-induced liver intoxication partly by enhancing the endogenous antioxidant system. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, p. 271, 2017.