

HEPATOTOXICIDADE INDUZIDA PELO PARACETAMOL E A UTILIZAÇÃO DO NOMOGRAMA DE RUMACK-MATTHEW PARA AVALIAR A TERAPÊUTICA COM N-ACETILCISTEÍNA

PARACETAMOL-INDUCED HEPATOTOXICITY AND THE USE OF THE RUMACK-MATTHEW NOMOGRAM TO EVALUATE N-ACETILCYSTEIN THERAPY

JOSÉ GUEDES DA **SILVA JÚNIOR**. Departamento de Bioquímica - Universidade Federal de Pernambuco.

NATÁLIA DA SILVA DINIZ DE SOUZA **SANTOS**. Faculdade Sete de Setembro.

HALLYSSON DOUGLAS ANDRADE DE **ARAÚJO**. Departamento de Bioquímica - Universidade Federal de Pernambuco.

BRUNO DYOGENIS CECILIO **SÁ**. Faculdade de Integração do Sertão.

JOSÉ ADELSON ALVES DO **NASCIMENTO JÚNIOR**. Departamento de Bioquímica - Universidade Federal de Pernambuco.

NADINE GABRYELLA PONTES **MACIEL**. Universidade de Pernambuco – UPE.

SÍLVIA RENATA RIBEIRO **ARAÚJO**. Centro Universitário Maurício de Nassau.

VICTOR FELIPE DA SILVA **ARAÚJO**. Universidade Federal Rural de Pernambuco.

MARIA AUXILIADORA MACÊDO **CALLOU**. Faculdade de Juazeiro do Norte.

TALYTA VALÉRIA SIQUEIRA DO **MONTE**. UPA - João Pessoa.

Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP 50670-901.
E-mail: juniorguedes18@hotmail.com

RESUMO

O paracetamol ou acetaminofeno pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e é atualmente um dos fármacos de venda livre mais popular e consumido no mundo. Este medicamento apresenta um bom perfil de segurança quando usado em doses terapêuticas. No entanto, em casos de super-dosagem, intoxicação grave e insuficiência hepática podem ocorrer. O metabólito responsável pelos efeitos tóxicos é N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI), que após depleção dos níveis de glutatona (GSH), liga-se covalentemente a macromoléculas causando lesão nos hepatócitos. Visando disponibilizar um material fundamentado teoricamente no qual está descrito em detalhes os mecanismos que levam a hepatotoxicidade, os principais fatores que estão envolvidos nesse processo e uma solução imediata e eficaz na tentativa de reverter o quadro, foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando material extraído das bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), Google Acadêmico e PubMed, como forma de

explicar os eventos responsáveis por desencadear a toxicidade, como também medidas que podem ser tomadas diante de um paciente intoxicado com acetaminofen. Contudo, a obtenção de níveis séricos de paracetamol dentro de 4-24 horas permite fazer uma estimativa da gravidade da intoxicação baseado no nomograma de Rumack-Matthews, que é um parâmetro utilizado para iniciar ou não o tratamento com N-acetilcisteína (NAC), antídoto padrão empregado em situações de overdose causado por paracetamol. Assim, a terapia antidotal de NAC visa fornecer a cisteína necessária para a síntese hepática de glutathiona.

PALAVRAS-CHAVE: Hepatotoxicidade. Paracetamol. (NAPQI). Glutathiona. N-Acetilcisteína e Anti-inflamatórios (AINE).

ABSTRACT

The paracetamol or acetaminophen belongs to class of anti-inflammatory non-steroids (AINEs) and is actual one of drugs in over-the-counter most popular and consumer in the world. This medicine presents a good profile of safety when is used in therapeutics doses. However, in cases of overdose, severe intoxication and liver failure may occur. The responsible metabolic for the toxic effects is the N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), after depletion of glutathione (GSH) levels, connects the covalent to macromolecules causing injury in hepatocytes. Aiming to make available a theory reasoned material in which is describe in details the mechanism that take away the hepatotoxicity, the main factors that are evolved in this process and a immediately and effective solution in an attempt to reverse the situation. Was realize a bibliographic review, using extracted material from data base SciELO (Scientific Electronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), Academic Google and PubMed, like an explanation form in responsible events for unleash the toxicity, like also a measure that can be taken against to an intoxicated patient with acetaminophen. However, the obtaining serum paracetamol levels within 4-24 hours, make it possible to estimate the serenity of intoxication, based in Rumack-Mattews monogram, that is a parameter used to initiate, or not, the treatment with N-acetylcysteine (NAC), a standard antidote used in situations of overdose caused by paracetamol. Thus, antidote NAC therapy aims to provide the cysteine required for the hepatic synthesis of glutathione.

KEYWORDS: Hepatotoxicity. Paracetamol. (NAPQI). Glutathione. N-Acetylcysteine and Anti-inflammatory (AINE).

INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade as drogas são utilizadas para diferentes finalidades, e isso tem se perpetuado no decorrer do processo histórico até os dias atuais (AQUINO, 2008). Os medicamentos são apontados como os principais agentes responsáveis por intoxicações, sejam de origem intencional ou não. Tem se atribuído a esse fato o uso irracional de medicamento que vem se tornando uma prática frequente, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, como o Brasil. Segundo Aquino (2008), Pelo menos 35% da aquisição dos medicamentos acontece por conta própria, sem nenhuma orientação.

Dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) revelam que 27% das intoxicações são causadas por medicamentos, dentre estes 16% levam a óbito. Os anti-inflamatórios estão entre as classes de fármacos mais utilizados na clínica, com objetivo de prevenir ou reduzir os sintomas indesejados provenientes da reação inflamatória. No entanto, vem sendo alvo de preocupação no que se refere aos efeitos adversos, em especial do paracetamol/acetaminofeno. Este fármaco vem sendo citado como um dos responsáveis por 15% dos transplantes hepáticos realizados nos Estados Unidos. Por esta razão a *Food and Drug Administration* (FDA) (administração de alimentos e medicamentos) reduziu a dose máxima recomenda de 4000 para 3250mg ao dia.

No Brasil, o paracetamol/acetaminofeno é livremente comercializado para controle da dor e da febre, em várias apresentações farmacêuticas que variam de 500 a 1000 mg. A grande popularidade desse medicamento sem uma política pública fiscalizadora eficaz que controle sua venda adequadamente, deixa os usuários cada vez mais vulneráveis ao consumo de altas dosagens, já que desconhecem o seu potencial hepatotóxico.

Apesar da importância do tema, no Brasil são poucos os estudos orientados para a identificação da prevalência do consumo do paracetamol pela população, assim como seu impacto sobre a saúde humana. Logo, este trabalho, por meio de uma pesquisa bibliográfica busca compreender quais as consequências resultantes do consumo inadequado do paracetamol, os principais fatores e mecanismos que contribuem para o surgimento da hepatotoxicidade, como também as medidas preventivas necessárias que devem ser tomadas diante de um paciente intoxicado com acetaminofen.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura narrativa, qualitativa e analítica fundamentada cientificamente através de fontes primária e secundária de livros, periódicos, dissertações, teses e sites com credibilidade. Partindo desse princípio, a pesquisa bibliográfica caracteriza-se pela reunião de diferentes trabalhos já publicados, em especial livros e artigos científicos. Esse tipo de pesquisa permite ao pesquisador conhecer o objeto de estudo, sem a necessidade de um contato íntimo com o mesmo (GIL, 1999). O material utilizado foi extraído das bases de dados SciEIO (*Scientific Electronic Library Online*), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), Google Acadêmico e PubMed publicados até o momento sobre o seguinte tema: Hepatotoxicidade induzida por paracetamol: Uso do nomograma de Rumack-Matthew para avaliar a terapêutica com N-acetilcisteína. Para tal, foram utilizados os seguintes descritores: Hepatotoxicidade, paracetamol, (NAPQI) e Glutathione, Anti-inflamatórios e n-acetilcisteína.

Esse processo de busca forneceu subsídios para responder uma pergunta a um problema formulado. Para construção deste trabalho foram utilizados livros para dar embasamento ao tema, artigos, periódicos, monografias e dissertações, em língua portuguesa e inglesa entre o período de 1998 a 2016.

RESULTADOS

Aspectos gerais do Paracetamol

O paracetamol conhecido como acetaminofeno é um fármaco mundialmente comercializado e muito utilizado na clínica pela população para o tratamento da dor e da febre em crianças, adultos e idosos. Sua aquisição independe de prescrição médica, pois se encontra disponível sobre o balcão de farmácias, drogarias e supermercados. O mesmo pode ser encontrado nas mais variadas apresentações farmacêuticas sejam isoladas ou em associação com outras substâncias. Por exemplo, o Tylenol, introduzido nos Estados Unidos em 1955 (SANTOS, 2003).

É um fármaco relativamente seguro quando usado de forma consciente segundo as doses terapêutica. Entretanto, seu uso generalizado e sem orientação adequada pode levar o usuário desenvolver sérios problemas de saúde, como quadros de intoxicação e dano hepático (LOPES et al., 2012).

Os primeiros relatos de hepatotoxicidade por paracetamol em seres humanos surgiu na literatura na década de 1960. Desde então, a overdose está entre a causa mais comum de insuficiência hepática aguda na maioria dos países ocidentais. Somente nos EUA, o uso inapropriado do paracetamol é responsável por cerca de 56.000 atendimentos de emergência, 26.000 internações, e aproximadamente 500 mortes por ano. Metade destes casos é resultado de uma overdose intencional, com maiores proporções em outros países (MCGILL et al., 2012).

No Brasil, segundo o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) a intoxicação por medicamento assume o primeiro lugar. Foram registrados 149.384 casos de intoxicação entre os anos de 2005 a 2009 os quais correspondem a 28% dos casos. Contudo não especifica o tipo de medicamento responsável por este evento (GUIMARÃES; SOARES; CARVALHO, 2015).

Indicação terapêutica e Mecanismo de ação

O paracetamol é um medicamento seguro, de baixo custo, e indicado no tratamento de dores leves a moderadas como cefaleias, gripes e resfriados, mialgias, dor de dente, garganta, sintomas secundários da vacinação em crianças, cólicas menstruais, pós-cirurgias e entre outros sintomas. Pode ser adquirido nas mais variadas apresentações farmacêuticas, sozinho ou fazendo parte da composição química de vários fármacos. As doses terapêuticas variam de 325 a 1000 mg em adultos, não excedendo 4000mg /dia e em crianças, 10 mg/kg não utilizando mais que 5 doses em 24 horas (LOPES; MATHEUS, 2012).

Assim como os AINEs o paracetamol apresenta propriedades analgesia e antipirética e baixo poder anti-inflamatório. Sua ação farmacológica é explicada pela inibição das ciclooxigenase (COX), enzimas encontradas em vários tecidos do organismo (SILVA, 2014). Embora pertença a essa classe não expressa ação anti-inflamatória como os demais AINEs.

Apesar do mecanismo de ação do paracetamol ter sido descoberto há um século e utilizado na prática clínica há muito tempo, não está completamente claro. Nas últimas décadas, acreditava-se que o paracetamol apresentava ação analgésica e antipirética inibindo centralmente a atividade de COX1 e COX2 respectivamente. Este conceito foi baseado numa pesquisa realizada, a qual teve sua publicação no início dos anos 70. Estudiosos perceberam que o

paracetamol reduzia de forma importante a síntese de prostaglandinas no cérebro e em menor grau no baço. Nesse momento, não tinha conhecimento das isoformas COX, porque a COX-2, só foi descoberta no início dos anos 90. Após dez anos, foram realizados novos experimentos a partir de tecido cerebral de animal (cão) no qual foi detectada a presença de uma terceira isoforma de COX, (COX-3), que se mostrou sensível ao paracetamol (BENISTA; NOWAK, 1014).

Atualmente já é de conhecimento que o paracetamol tem predileção pela COX3 uma variante da COX1 que se encontra em maior concentração no sistema nervoso central, justificando sua ação analgésica e antitérmica ser mais central do que periférica. Está claro também que a ação inibitória do paracetamol sobre a COX3 se dá em pequenas concentrações de íons peróxidos. Contudo, regiões inflamadas são abundantes em íon peróxido anulando o efeito anti-inflamatório do paracetamol. Apesar da COX3 ser uma variante da COX1, essa isoforma não compartilha os efeitos gastrointestinais dos demais AINEs, pois não se faz presente no estômago (MÜHLBAUER, 2016).

Biotransformação

Com o objetivo de diminuir a permanência do agente tóxico no sítio de ação e a possibilidade de desenvolver uma resposta tóxica, o organismo dispõe de mecanismos que aceleram sua eliminação, transformando substância pouco solúveis em substâncias mais solúveis. Substâncias apolares conseguem difundir com facilidade pela membrana plasmática, enquanto as polares apresentam maior resistência, no entanto sua excreção ocorre de forma mais rápida por via renal (JESUS; SOUSA; BARCELOS, 2014).

A biotransformação caracteriza-se pelo conjunto de alterações na composição química da molécula no organismo. Nesse processo há participação de enzimas inespecíficas, exceto substâncias que não são catalisadas por enzimas como, por exemplo, o bicarbonato de sódio que reage com ácido clorídrico no estômago. O processo de biotransformação classifica-se em dois tipos de reações: As reações de fase I têm a finalidade de preparar os toxicantes para as reações de fase II, por meio da oxidação, redução e hidrólise adicionando a essas moléculas grupamentos funcionais que geralmente modifica a estrutura química do composto, deixando menos lipofílico e mais hidrofílico (MOURA; REYES, 2002).

É importante salientar que os metabólitos formados nesse tipo de reação podem ser mais tóxicos que o composto original, apresentando características eletrofílica, nucleofílica ou radicalar. Já nas reações de fase II ocorre a síntese e incorporação dos cofatores endógenos a compostos provenientes da fase I, nesse processo existe a participação de enzimas chamadas de sintetases e transferases mediando às várias reações como sulfatação, conjugação com glutatona, metilação, acetilação e glicuronidação, (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2014).

Assim como a maior parte dos fármacos o paracetamol é absorvido no trato gastrointestinal e biotransformado quase que exclusivamente em nível hepático por meio de três mecanismos principais: conjugação com ácido glicurônico (40% a 67%), sulfatação (20% a 46%, principalmente em crianças) e oxidação (5% a 15%), (LOPES 2012). Está disponível no plasma entre 40 a 60 minutos, quando utilizado sob a forma sólida, e 30 minutos em forma líquida. Normalmente sua biodisponibilidade alcança concentrações de 10 a 30% a depender da via de administração (TERRES, 2015).

Quando o paracetamol é consumido de acordo com posologia indicada, não se observa nenhuma reação adversa grave. Porém, ao exceder as doses anteriormente descritas, pode causar quadros de intoxicações e lesão hepática. Em condições normais, a maior parte da metabolização do paracetamol se dá pela sulfatação e glucoronização, enquanto uma pequena parte sofre metabolização através das enzimas microssomais localizadas nos hepatócitos denominadas citocromo P-450. Resultante desse processo será formado um composto chamado, n-acetil-p-benzoquinonimina NAPQI (PARANÁ, 2011).

Participação das Enzimas do citocromo p450 na biotransformação

A ativação metabólica do paracetamol é catalisada principalmente por isoenzimas do citocromo P450 (CYP450). As mesmas são responsáveis pela oxidação do paracetamol levando a formação do metabolito reativo NAPQI (MCGILL et al., 2012). As CYP450 são uma superfamília de hemoproteínas, localizadas na fração microssômica do tecido hepático, mais especificamente no retículo endoplasmático liso dos hepatócitos, as quais participam inúmeras reações de drogas por meio da oxidação. São assim chamadas por apresentarem um pico de absorvância na faixa de 450nm, após homogeneização do tecido hepático e obtenção da fração microssômica onde essas enzimas estão presentes (HABENSCHUS, 2016).

Atualmente são descritas 11 famílias do citocromo P450 no homem, que incluem diferentes enzimas. No entanto, as enzimas de maior relevância no processo de biotransformação são: CYP1, CYP2 E CYP3. Já as 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 são as principais isoenzimas pertencentes a essas famílias que participam do metabolismo das drogas (AUDI; PUSSI, 2000).

Os substratos aos quais essas enzimas interagem, podem ser de origem endógena ou exógena, como ácidos graxos, colesterol e hormônios esteroides, drogas, pesticidas, aditivos de alimentos e etc. Durante esse processo de modificação da estrutura química da molécula, a mesma pode se tornar inativa ou da origem a um composto extremamente reativo como, por exemplo, o N-acetil-p-benzoquinonimina NAPQI (LEMOS; TRINDADE, 2014).

Mecanismos de Hepatotoxicidade do paracetamol

Enquanto a sulfatação e a conjugação com a glutatona produzem metabolitos atóxicos catalisados pelas enzimas UDP-glucuronosiltransferases (UGT) e sulfotransferases (SULT) formando conjugado de cisteína e ácido mercaptúrico, que serão eliminados pela urina, a via oxidativa produz um metabolito altamente tóxico decorrentes de doses supratrapêuticas. Quando o NAPQI se encontra em concentrações elevadas e os níveis de GSH a menos de 30% o NAPQI que não está ligado a glutatona passa a agir de forma tóxica sobre as células hepáticas, o qual, por ligação covalente interage com proteínas intracelulares, desencadeando a lise celular (ver figura 6) (SEBBEN et al., 2010). Tal evento, segundo Santos (2012) “desencadeia estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, disfunção microcirculatória e necrose hepática centrolobular”.

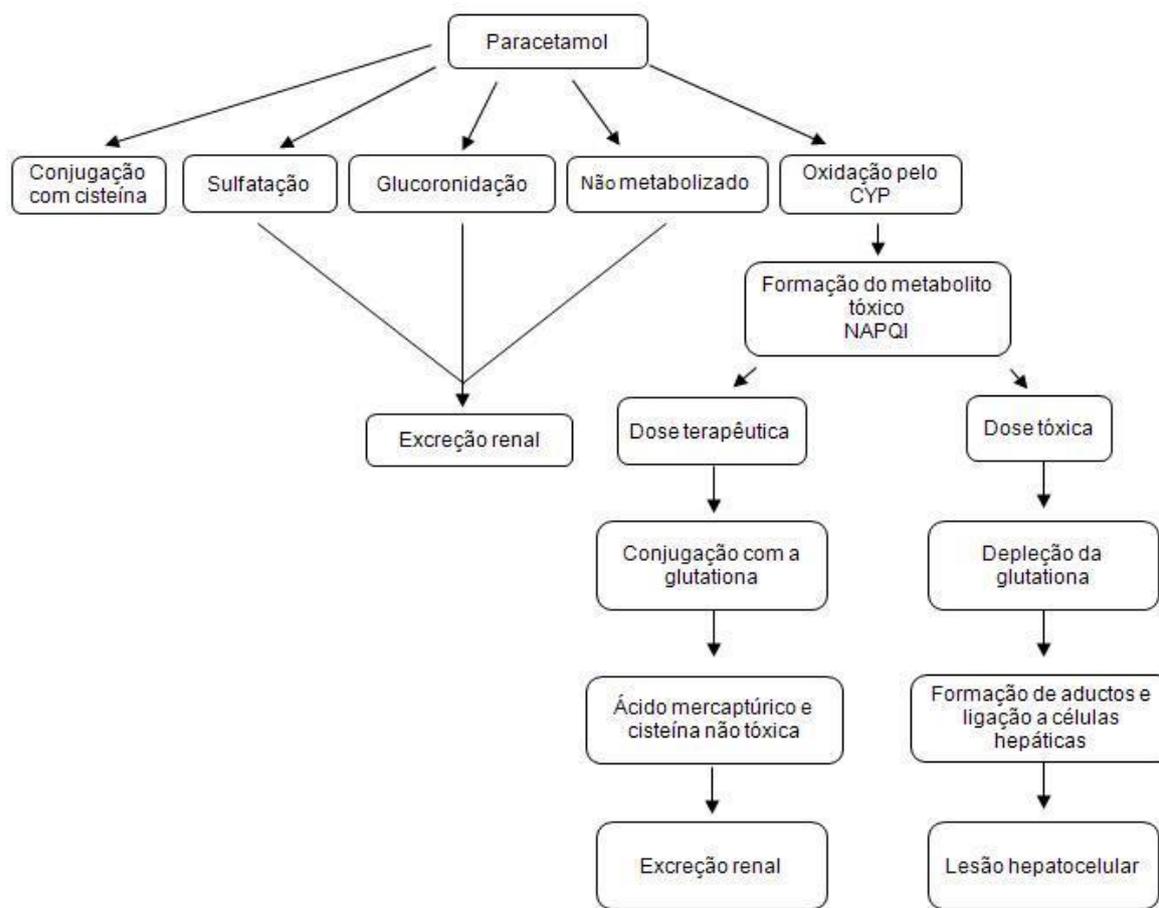


Figura 1- Mecanismo de hepatotoxicidade do paracetamol.

Fonte: SANTOS, 2014. A ingestão de paracetamol segundo as doses recomendadas dará origem a uma substância denominada NAPQI que posteriormente liga-se com a glutatona formando um composto não tóxico que será eliminado pela urina.

Entretanto, quando ingerido em altas dosagens, ocorre diminuição dos níveis de glutatona impossibilitando sua ligação com NAPQI. Dessa maneira, o NAPQI livre exerce sua ação tóxica sobre as células hepáticas, causando lesão hepatocelular.

De acordo com James; Mayeux; Hinson (2003) foi desenvolvido um estudo utilizando animais de pequeno porte, no qual descrevia as fases iniciais da toxicidade hepática causada pelo paracetamol. Também foi revelado que este medicamento quando consumido em altas doses poderá provocar necrose centrotubular hepática tornando-se fatal. Este estudo ainda mostrou que o paracetamol se torna metabolicamente ativo quando sofre oxidação pelas enzimas (2E1, 1A2, 3A4 e 2A6) do sistema p450, levando a redução da glutatona.

Após o NAPQI ser identificado como composto reativo e sua relação com a toxicidade hepática por se ligar covalentemente a grupos de cisteína presente na glutatona, foi evidenciado que outros fatores também estão ligados a toxicidade como: o estresse oxidativo, citocinas inflamatórias (lideradas pelas células de Kupffer) e a possível importância da transição de permeabilidade mitocondrial (HINSON et al., 2004; JAMES; MAYEUX; HINSON, 2003).

Participação das Células de Kupffer

Uma das principais funções das células do fígado é o de metabolizar nutrientes provenientes do intestino como também metabólitos endógenos de outras partes do corpo. Além disso, participam no metabolismo de drogas. Durante seu processo de funcionamento pode ocorrer disfunções causadas por agentes tóxicos que destroem as células hepáticas culminando em dano ou falência desse órgão. Em virtude disso existe uma elevada concentração de células de kupffer em torno de 80% que participam do processo de neutralização e eliminação de partículas antigênicas (HARTMUT, 2012).

Estas células são macrófagos residentes no tecido hepático, mais especificamente numa área conhecida como espaço de disse. Estas células quando ativadas exercem sua ação fagocítica liberando várias moléculas sinalizadoras derivadas de ácidos graxos (eicosanoides), radicais livres derivados de oxigênio, aniões superóxido, ácido nítrico como também enzimas hidrolíticas (proteases) presentes na inflamação. Mediadores químicos pró-inflamatório incluindo as citocinas (IL-1, IL-6 e TNF- α), fator de crescimento transformante beta (TGF β), ácido araquidônico, PGs e os leucotrienos (LT) também são liberados nesse processo. Após overdose de drogas, as células de Kupffer são ativadas e desencadeiam um processo de lesão do fígado. Um exemplo clássico de lesão hepática, possivelmente ocorre após envenenamento com paracetamol. Quando este fármaco é convertido em um metabólito reativo NAPQI pelas enzimas microssomais e não estão ligados a glutathione, passam agir de forma tóxica sobre as células do fígado iniciando uma reação necrótica. Durante esse processo ocorre acumulação e ativação das células de kupffer, liberando grande quantidade de mediadores inflamatórios culminando em lesão hepática (CLARIA; TITOS, 2004).

Danos mitocondriais e fragmentação do DNA nuclear

Estudos Ultra-estruturais e bioquímicos demonstraram que doses tóxicas de acetaminofeno (APAP) podem causar alterações na morfologia e função das mitocôndrias do fígado. Embora fosse evidente a partir destes dados que a lesão mitocondrial ocorre após o tratamento com grandes doses de APAP, não se sabe como isso se desenvolveu. Observou-se que camundongos tratados com paracetamol podem desencadear o estresse oxidativo nos mesmos. Após ingestão de doses tóxicas de acetaminifeno (APAP) e diminuição das reservas de glutathione nas células, e seu papel efetor no mecanismo de desintoxicação de íons peróxido através da enzima peroxidase estaria comprometido. Ainda, com a formação de NAPQI através do citocromo P450, seria produzido ânion superóxido, o qual levaria à formação de peróxido de hidrogênio (AGARWAL et al., 2011).

Isso sugeriu que a NAPQI leva ao estresse oxidativo mitocondrial, resultando na permeabilidade da membrana mitocondrial e abertura de poros de transição (MPT), inchaço da matriz e lise da membrana externa em modelos de roedores. A permeabilidade da membrana resulta em lise e liberação do fator indutor de apoptose (AIF) e endonuclease G (EndoG) presentes em mitocôndrias. Estas endonuclease translocam-se para núcleos e causam a fragmentação do DNA nuclear. Estudos utilizando fígado humano mostraram que os mecanismos de lesão nos hepatócitos humanos são semelhantes aos de modelos em roedores (ver Figura 7) (AGARWAL et. al., 2011; MCGILL et al., 2012).

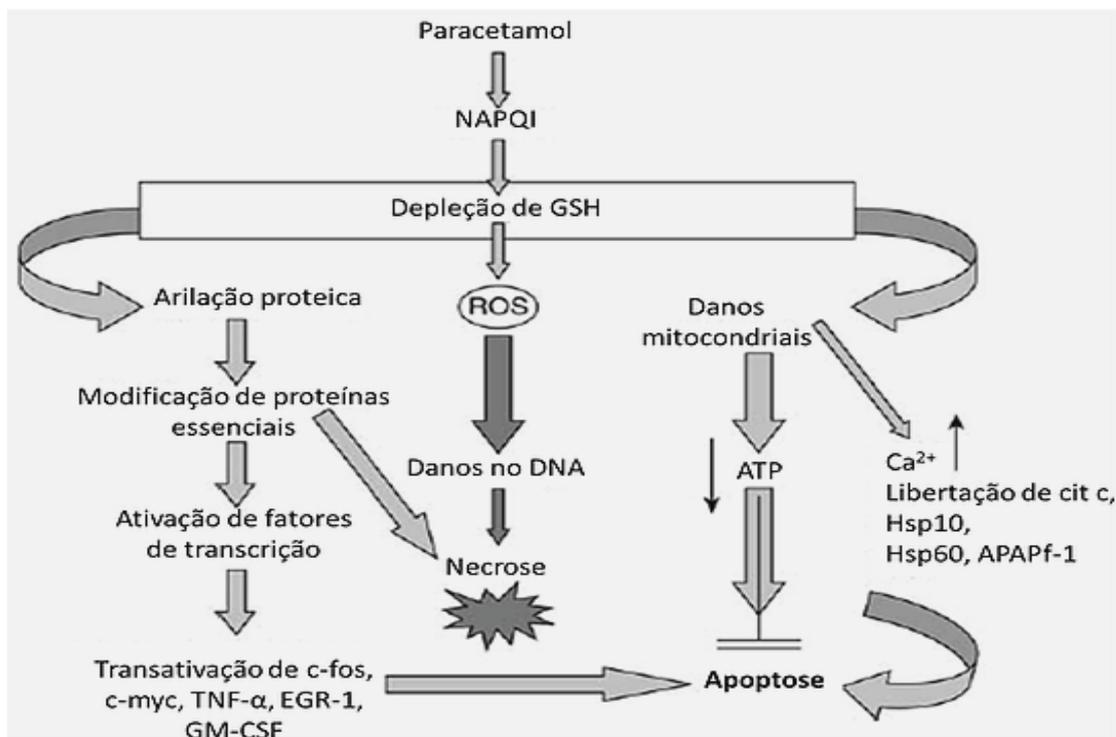


Figura 2- A cascata de eventos que ocorre no fígado após uso de dose tóxica.
Fonte: TIMBRELL, 2009.

Fatores que influenciam a hepatotoxicidade

Crianças e adultos apresentam metabolismo diferenciado. Em recém-nascidas e jovens crianças, a principal via de metabolização se dá através da sulfatação, enquanto nos adultos ocorre através da glicuronização e oxidação através das enzimas do citocromo p450. A intoxicação por paracetamol ocorre com menos frequência em crianças, porém doses acima de 140mg/kg podem ser tóxicas, mas dificilmente fatal. Essa diferença metabólica existente entre as crianças e os adultos está relacionada ao tamanho do fígado e a efetividade das enzimas. O Volume do fígado em relação ao Corpo pesa duas vezes mais do que um uma criança de 14 anos. A secreção tubular e a reabsorção são imaturas no nascimento, no entanto sua maturidade é alcançada durante o primeiro ano de vida, atingindo posteriormente a capacidade do adulto (MUNDI et. al., 2015).

Embora as taxas de metabólicas do CYP 2 e 1 estejam diminuídas no recém-nascido em decorrência do órgão imaturo, a síntese e o armazenamento da glutathiona estão elevadas, proporcionando maior proteção após doses excessivas de paracetamol. Contudo os recém-nascidos também podem gerar metabólitos tóxicos (NAPQI), resultando na hepatotoxicidade e morte celular, caso os estoques de glutathiona se tornem escasso (BUCARETCH et. al., 2014).

Apesar da intoxicação por paracetamol acometer com mais frequências indivíduos entre 15 e 24 anos de idade, a insuficiência hepática fulminante e óbito são vistos com mais frequência em indivíduos igual ou acima de 40 anos. Por esta razão devem ser considerados como “alto de risco”, principalmente quando está atrelado a outros fatores como abuso de álcool (SCHMIDT, 2005).

Experimento com roedores mostrou que quando o etanol é metabolizado junto com o paracetamol, age como um inibidor competitivo mediado pelas enzimas do citocromo P450 especialmente CYP1e2. Há

evidências limitadas que toxicidade hepática pode ser reduzida após co-ingestão de álcool em humanos, embora isso seja questionado. Apesar da exposição aguda ao etanol reduzir a lesão hepática causada pelo paracetamol, o uso crônico do álcool pode aumentar a ativação metabólica e a toxicidade deste fármaco em roedores. Os mesmos efeitos também podem ocorrer em seres humanos, embora isso também seja controverso. Ainda que, a toxicidade possa aumentar após sobredosagem de paracetamol concomitante com álcool, não está claro que a toxicidade possa ocorrer após doses terapêuticas (MCGILL; HARTMUT, 2013).

A variabilidade genética é outro fator que pode levar alguns indivíduos a um risco maior de desenvolver lesão hepática causada pelo paracetamol, culminado em insuficiência hepática aguda (ALF). Podemos incluir os genes responsáveis por codificar as enzimas importantes que participam do processo de eliminação do paracetamol tais como: as UDP-glucuronosiltransferases (UGT) e as sulfotransferases (SULT), assim como as enzimas citocromo P450 (CYP) responsáveis pela conversão do paracetamol no metabolito tóxico NAPQI (COURT et. al., 2014).

Polimorfismo presentes nas enzimas que compõem o CYP450 favorece a redução, ausência ou aumento do metabolismo de uma determinada droga. Assim, podemos observar a existência de diferentes grupos de indivíduos e classificá-los de acordo com seu perfil metabólico para uma determinada enzima do sistema CYP450: os metabolizadores lentos (MLs), que possuem características autossômicas recessivas; os metabolizadores rápidos (MRs), que apresenta atividade enzimática normal ou aumentada com características autossômicas dominantes e um subgrupo de metabolizadores ultra-rápidos para CYP2D6. Este último por apresentar um perfil metabólico aumentado necessita de doses medicamentosas acima das doses terapêuticas para alcançar o efeito desejado (AUDI; PUSSI, 2000).

Vários agentes farmacológicos como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, isoniazida e halotano estimulam a atividade das enzimas do CYP favorecendo a hepatotoxicidade pelo paracetamol quando a isoniazida é administrada simultaneamente com paracetamol, identifica-se uma redução na produção de NAPQI. Contudo, o efeito inibitório da isoniazida ocorre por inibição competitiva pelo CYP2E1 quando ambas as drogas administradas ao mesmo tempo. (LOPES; MATHEUS, 2012).

Situações como essa se agravam quando jejum, anorexia e desnutrição estão presentes. Sendo estes fatores de risco importante para o surgimento de hepatotoxicidade, pois induz a atividade do CYP2E1 favorecendo a diminuição dos níveis de glutathione aumentando a toxicidade do paracetamol. O Jejum também depleta os níveis de glicogênio nos hepatócitos, reduzindo a glicuronização do paracetamol (SANTOS, 2014).

Papel da GSH no processo de intoxicação e detoxicação

Como descrito no capítulo anterior a glutathione (GSH) apresenta papel importante no processo de desintoxicação do paracetamol após ingestão de doses terapêuticas, formando conjugados atóxicos de cisteína e ácidos mercaptúrico (SEBEN et al., 2010).

A GSH é o principal antioxidante endógeno mais abundante, responsável pela manutenção do equilíbrio oxidativo celular (DEAN et. al., 2011). Está localizada no citosol das células na gama de 1-10 mM. A concentração de GSH

na maioria das células é de aproximadamente 1-2 mM, já nos hepatócitos, essa concentração pode atingir cerca de 10 mM. A mesma desempenha diferentes funções nos compartimentos celulares. Nas mitocôndrias, regula apoptose versus necrose, enquanto no núcleo, está envolvida no processo de divisão celular (FORMAN; ZHANG; RINNA, 2009).

Além disso, a GSH participa ativamente da biotransformação e eliminação de xenobióticos, como co-fator das reações catalisadas por enzimas e na defesa das células contra o estresse oxidativo. Esta molécula é um tri-peptídeo encontrado em todo corpo constituído por ácido glutâmico, cisteína e glicina, sintetizada pelas células através de aminoácidos. A síntese da GSH ocorre intracelularmente pela ação de duas enzimas γ -glutamil cisteína sintetase e a glutathione sintetase. A primeira catalisa ligação peptídica entre os aminoácidos glutâmicos e cisteína formando (γ -L-glutamil-L-cisteína) e a segunda promove a ligação da glicina ao dipeptídeo anteriormente formado. Ambas as reações necessitam ATP e Mg^{+2} (HUBER; ALMEIDA; FÁTIMA, 2008).

A GSH faz parte de um sistema de defesa antioxidante do organismo, protegendo-o contra possíveis danos provocados por espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS). Estas espécies reativas resultam do metabolismo normal das células e em proporções adequadas possibilita a geração de ATP (energia), por meio da cadeia transportadora de elétrons; fertilização; ativação de genes; e participação de mecanismos de defesa durante o processo de infecção. No entanto, quando produzido em excesso tornam-se prejudiciais lesando lipídios, proteínas e ácidos nucléicos causando disfunção celular (NETO, 2010).

Normalmente o sistema de defesa antioxidante é dividido em enzimático e não-enzimático. Fazem parte do sistema enzimático as enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx). Estas por sua vez atuam prevenindo ou controlando a formação de radicais livres e espécies não-radicais, impedindo, a ocorrência de danos oxidativos sobre as células. Já o sistema de defesa não-enzimático inclui, principalmente, as substâncias antioxidantes vindas da dieta, entre elas: vitaminas, minerais e compostos fenólicos. O ácido ascórbico (vitamina C), o α -tocoferol e β -caroteno, precursores das vitaminas E e A, também tem ação antioxidante. Em relação aos minerais podemos citar o zinco, cobre, selênio e o magnésio (BARBOSA et al., 2010).

A GSH pode está presente nas células sob a forma de glutathione reduzida ou monomérica (90% da GSH está disponível em condições normais), oxidada ou dimérica (GSSG) e na forma conjugada ou (GS-R). A GSH está presente em elevadas concentrações nos rins e fígado, pois tem papel importante na desintoxicação e neutralização de xenobióticos, associando-se a compostos tóxicos facilitando assim sua eliminação (NETO, 2010).

Características Clínicas da intoxicação causada por Paracetamol

As características clínicas decorrentes da intoxicação causada por paracetamol evoluem em quatro fases: A primeira fase varia desde assintomáticos nas primeiras 24 horas ou com leve mal-estar, náuseas, vômitos, palidez e dor na região epigástrica. Na fase II Nas horas seguintes entre 24 e 72 o quadro pode permanecer assintomático ou iniciar com dor no quadrante superior direito (SISAMÓN, 2003). Na fase III ocorre expressão máxima da hepatotoxicidade podendo culminar em falência hepática aguda, observada

entre o período de 72 horas e os 5 dias seguintes. Já na fase IV pode ocorrer recuperação ou insuficiência hepática completa. Embora o desenvolvimento de insuficiência renal seja raro, a relatos. A depender da intensidade da intoxicação e do comprometimento hepático, complicações como encefalopatia, coma e transtornos de coagulação podem aparecer. Nesse período também ocorre o maior pico de elevação das transaminases hepáticas, bilirrubina total e tempo de protrombina (TP). Em casos persistentes de insuficiência hepática o indivíduo pode evoluir para o óbito, ao contrário, ocorrerá redução da lesão hepática sem sequelas anatômicas e funcionais (SEBBEN et al.2010).

O diagnóstico precoce é fundamental para suspensão do agente agressor, evitando evolução do quadro para formas mais graves. Assim exames laboratoriais podem ser realizados para quantificar a concentração sérica de paracetamol das principais enzimas envolvidas nesse processo, como a alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). A obtenção da amostra deve ser efetuada 4 horas após a administração, na qual se observa elevação das mesmas, atingindo níveis maiores que 10.000 UI/L. São dosadas também bilirrubina, albumina, pré-albumina, glicemia, amilase e coagulograma. O diagnóstico também pode de ser feito utilizando, biomarcador específico acetaminofem-cisteína (APAP-CYS), quando níveis séricos de paracetamol são indetectáveis e a lesão hepática está instalada (LOPES et al. 2012).

Acetaminofeno-cisteína (APAP-CYS)

Foi descoberto o aparecimento de acetaminofeno-cisteína (APAP-CYS) após ingestão supratrapêutica como também terapêutica de acetaminofeno em pacientes saudáveis e em pacientes com lesões hepáticas. Estudos experimentais evidenciaram que acetaminofeno-cisteína (APAP-CYS) pode ser detectado no soro durante alguns dias após exposição aguda de APAP, sendo indicado para fins de diagnóstico. Esta substancia é originado no interior dos hepatócitos e lançada na corrente sanguínea após necrose celular resultante de intoxicação aguda por acetaminofeno (HEARD et al.,2011).

Recentemente foi descoberto que os adultos de APAP-proteína podem ser mensurados no soro de indivíduos mesmo após doses terapêuticas de APAP, contrariando a afirmação anteriormente descrita. Com o surgimento de técnicas mais sensíveis e precisas, tem sido proposta a utilização de APAP-CYS sérico como um marcador de diagnóstico após sobredosagem de APAP, como também em casos de lesão hepática quando não se conhece sua etiologia (GILL; JAESCHKE, 2013; HEARD et al.,2011).

Antes disso, o diagnóstico era baseado na medição do APAP soro, aliado com o histórico exato do paciente. Como o APAP sérico apresenta um tempo curto de meia-vida, tem dificultado o diagnóstico preciso. Além disso, para que este parâmetro pudesse ser usado de forma segura seria fundamental que o paciente imediatamente após ingestão fosse encaminhado ao centro de tratamento, para uma avaliação precoce do tempo de ingestão de APAP. Como os adutos de APAP-proteína permanecem por um período relativamente maior no soro, esta seria de fato uma alternativa melhor de escolha tanto para quanto para crianças e adultos (GILL; JAESCHKE, 2013; HEARD et al.,2011).

Como os adutos APAP-CYS podem ser detectados no soro após doses terapêuticas, foi sugerido uma combinação de concentração de APAP-CYS de $\geq 1,1 \mu\text{m}$ e de ALT $> 1000 \text{ U / L}$ como marcador de lesão hepática por envenenamento por paracetamol, no entanto não temos conhecimento como a

polifarmácia e várias co-morbidades podem afetar este parâmetro (GILL; JAESCHKE, 2013).

A análise da concentração sérica de paracetamol além de confirma o diagnóstico, avalia o risco de hepatotoxicidade, o qual indicará o melhor antídoto a ser administrado (n-acetilcisteína). Para esse fim, emprega-se nomograma de Rumack-Matthew, que tem por objetivo indicar se o antídoto deve ser administrado ou não de acordo com a concentração plasmática de paracetamol, levando em consideração o intervalo de tempo decorrido desde a ingestão do fármaco até a coleta sanguínea (SEBBEN, et al. 2010).

É importante ressaltar que a medição da concentração de paracetamol só deve ser realizada a partir de 4 h após a ingestão, pois medição realizada antes desse tempo poderá resultar em interpretações incorretas. Em situações contrárias, onde não se sabe exatamente a hora em que foi ingerido o medicamento, será realizada uma coleta de sangue ao chegar à unidade de atendimento e outras quatro horas depois (GUIMARÃES et al. 2015).

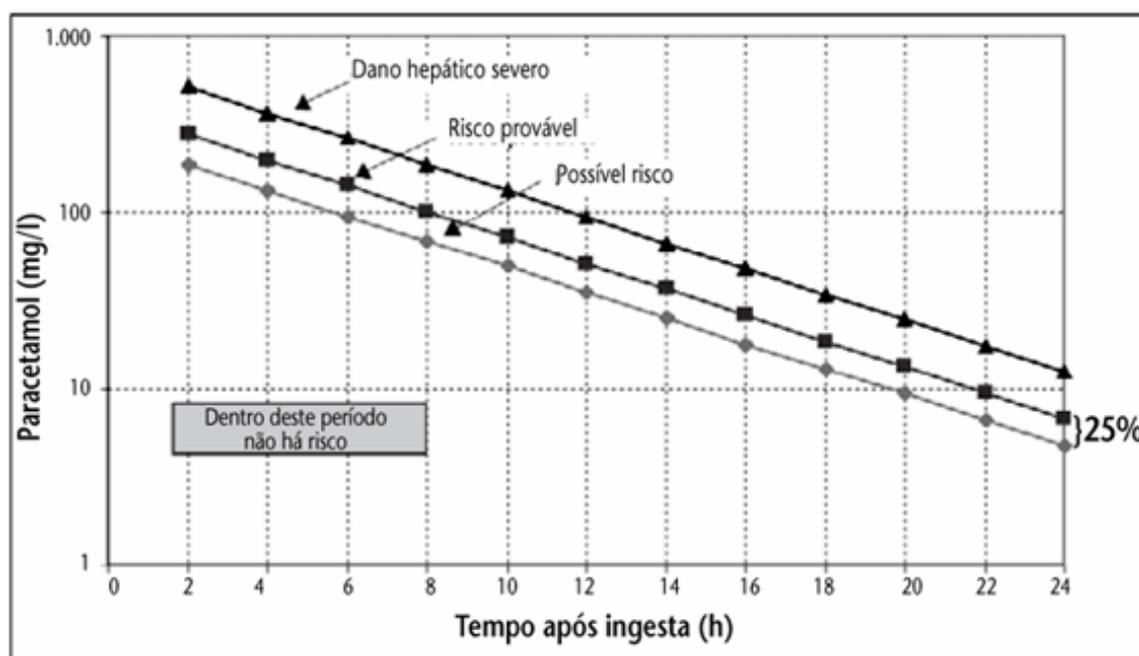


Figura 3 – Ilustração do Nomograma de Rumack-Matthew.

Fonte: TERRES, 2015.

A princípio o nomograma foi proposto e estabelecido por B.H. Rumack e H. Matthew fundamentado em um estudo retrospectivo de ingestão aguda envolvendo paracetamol. O mesmo mostra a relação existente entre a concentração sanguínea do fármaco e o risco de Hepatotoxicidade. A toxicidade hepática é predita em pacientes com concentração sanguínea de paracetamol igual 6,25 µg/ml 24 h após ingestão ou uma linha limiar de 200 quando plotado no nomograma. Após o nomograma ser introduzido nos EUA, a Food and Drug Administration (FDA) insistiu em reduzir em 25% o limiar de tratamento por motivos de segurança. Posteriormente, foi estabelecida uma linha limiar de 150 com concentração sanguínea de 4,7 µg/ml em 24 h após a ingestão, passando a ser considerado como o limite de tratamento. Desse modo, o tratamento NAC deve ser precocemente iniciado quando o indivíduo apresentar níveis de paracetamol igual ou superior a esse limiar. Vários estudos mostraram o

benefício que NAC proporciona, reduzindo em menos de 0,5% a mortalidade mesmo após quadros graves de intoxicações (MUND et al., 2015).

Terapêutica com N-acetilcisteína

Há mais de três décadas a N- acetilcisteína (NAC) tem sido utilizada no tratamento de sobredosagem de paracetamol. Atua como precursor antioxidante da glutathione restabelecendo as reservas intracelulares nos hepatócitos, permitindo a destoxificação do composto eletrófilo N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI). Apesar de a NAC ser usada como terapia padrão no tratamento de intoxicação causada por paracetamol, suas aplicações clínicas se estenderam, e atualmente também tem sido usada como mucolítica e no tratamento do HIV, doença pulmonar obstrutiva crônica e nefropatia induzida por contraste (DEAN, et. al., 2011).

NAC é obtida através da acetilação do aminoácido L-cisteína, a qual apresenta em sua composição o tiol sulfidril (SH). Sua forma estrutural além de interagir com radicais livres por meio do SH, possibilita facilmente sua passagem através das membranas biológicas. No meio intracelular NAC é desacetilada, fornecendo o aminoácido L-cisteína para síntese de GSH (KELLY, 1998).

A acetilcisteína é logo absorvida pelo trato gastrointestinal, atingindo seu pico plasmático trinta minutos após sua administração de acordo com dose terapêutica estabelecida. Ainda não está bem elucidado o mecanismo pelo qual a NAC funciona no envenenamento com paracetamol. Na tentativa de explicar este fenômeno, foram propostos quatro mecanismos os quais se destacam: atividade intracelular de NAC como substituto para glutathione, sua ligação com metabólitos tóxicos inativando-o e posteriormente eliminando seus efeitos tóxicos; estimula a biossíntese de GSH; reage com o metabólito tóxico através de grupamentos de SH exercendo sua ação como molécula antioxidante; atua diminuindo os efeitos resultante resposta inflamatória no fígado (MAHMOUDI et al., 2015).

Suas propriedades farmacológicas estão relacionadas à sua capacidade de exercer ação semelhante à GSH, reagindo com radicais livres por meio de grupamentos sulfidril (SH) ou doando substrato para produção da GSH (DIDONÉ et al. 2002).

A aplicação terapêutica de NAC em situações de overdose com paracetamol teve sua origem na Inglaterra em 1970. Vários estudos posteriores suportam que NAC atua eficazmente nessa condição. Os primeiros experimentos foram feitos em animais para avaliar se o NAC produzia ação preventiva ou indutora de hepatotoxicidade. Posteriormente foi feito um ensaio randomizado, no qual analisaram a eficácia de NAC no tratamento de pacientes com insuficiência hepática fulminante induzida por acetaminofeno. Depois de serem realizados vários ensaios com NAC, concluiu-se que o mesmo apresentava resultados futurísticos. Investigações subsequentes em humanos se limitaram apenas a estudos observacionais, devido às implicações éticas (ALGREN, 2008).

Um dos maiores estudos multicêntrico nacional foi realizado entre o período de 1976 a 1985 com objetivo de avaliar a eficácia terapêutica com N-acetilcisteína. Foi visto que pacientes submetidos à terapêutica com NAC num período 8-10 horas após ingestão de paracetamol apresentaram menor possibilidade de desenvolver hepatotoxicidade comparando com dos pacientes que receberam NAC entre 10-24 horas. Pacientes que iniciaram tratamento com

NAC entre 16-24 a desenvolveram também hepatotoxicidade. Não ocorreu nenhum óbito nos pacientes que receberam NAC no período 8-10 horas, porém uma morte foi relatada após o paciente ser tratado dentro das 16 horas (SMILKSTEIN et al., 1988).

Antes de NAC ser considerado o antídoto de escolha para tratar pacientes intoxicado por paracetamol, a L-metionina era utilizado para este fim. Posteriormente após vários experimentos a NAC provou ser mais eficaz no tratamento de envenenamento causado por paracetamol quando comparada L-metionina. Além disso, a NAC estava disponível em diferentes dosagens comerciais e era facilmente administrada (ALGREN, 2008).

Formulação e dosagem recomendada

Atualmente a NAC é amplamente utilizada como antídoto de escolha para tratamento de overdose decorrente da ingestão aguda ou crônica de paracetamol. NAC se encontra disponível nas formas farmacêutica tanto oral quanto intravenosa. Em consonância com os protocolos aprovados pela FDA a aplicação terapêutica de NAC oral deve ser administrada com uma dose de ataque inicial de 140 mg/kg de peso corporal, com doses de manutenção de 70 mg/kg, sendo esta repetida a cada 4 horas totalizando 17 doses. Já a dose de carga intravenosa (IV) é de 150 mg/kg com durabilidade de 15 a 60 minutos, seguida de uma infusão de 12,5 mg/kg a cada hora durante um período de 4 horas e por fim uma infusão de 6,25 mg/kg por hora durante um período de 16 horas. A dose não requer ajuste indivíduos portadores de insuficiência renal (em diálise) ou hepática (HEARD, 2008).

Diferente do adulto crianças que pesem menos de 30 kg a terapia IV (solução) requer uma adaptação (a uma concentração final de 40 mg / ml), visto que uma quantidade aumentada de fluido não é preciso. O fabricante do NAC IV recomenda que seja administrado com dextrose a 5%, embora a solução salina também possa ser viável (ALGREN, 2008).

CONCLUSÃO

O paracetamol é um dos fármacos mais utilizado no mundo e tornou-se um dos mais populares analgésicos e antipiréticos, consumido diariamente por milhões de pessoas. Em doses terapêuticas, o acetaminofeno (APAP) é um analgésico seguro e eficaz no combate a dor e a febre. No entanto, a sobredosagem de APAP pode causar lesão hepática grave culminado em insuficiência desse órgão. O APAP é a droga mais comumente usada nos Estados Unidos e desde então, a overdose por APAP tornou-se a causa mais comum de insuficiência hepática. Além dos estados EUA outros Países ocidentais também compartilham desse problema.

No Brasil, embora não tenha notificação compulsória de intoxicação pelo paracetamol pelo sistema nacional de notificação como (SINITOX), seu uso indiscriminado tem se tornado uma prática crescente. Por ser um medicamento de baixo custo e livremente comercializado sem prescrição médica, o torna um atrativo para os usuários deixando-os cada vez mais vulneráveis ao consumo de altas dosagens. Por este motivo vem sendo indicado como um dos principais agentes causadores de overdose acidental ou intencional principalmente em crianças e adultos.

O responsável pelo desenvolvimento da toxicidade é o metabolito altamente reativo N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI) formado após sofrer metabolismo hepático por meio da via oxidativa, com participação das enzimas do citocromo p450. Após ingestão de baixas doses de paracetamol o NAPQI é primordialmente desintoxicado pela GSH, transformando-o em um metabolito inofensivo. A GSH é amplamente distribuída pelo organismo, mas encontrado em grandes quantidades no fígado, justificando sua ação. No entanto, em casos de sobredosagem, ocorrerá esgotamento da mesma, permitindo que o NAPQI livre faça ligação covalente com macromoléculas desencadeando a apoptose das células hepáticas, culminado em necrose tecidual e insuficiência desse órgão. Situações como esta se agravam quando existem outros fatores envolvidos como uso crônico de álcool, jejum prolongado, tabagismo, uso concomitante com outros fármacos, idade, fatores genéticos e entre outros.

Nesse contexto é fundamental proporcionar aos pacientes com quadros de intoxicação, medidas terapêuticas imediatas com o intuito de reverter o quadro. O diagnóstico terá como base a análise laboratorial dos principais biomarcadores de função hepática (ALT e AST), ALP, GGT e bilirrubina. Atrelado a esses pode ser dosado o tempo de protrombina. Outro marcador específico que vem ganhando espaço para detectar o envenenamento pelo paracetamol e o APAP-CYS sérico. Diferente dos demais marcadores o APAP-CYS sérico pode ser usado como um marcador de diagnóstico em casos de sobredosagem de APAP como também em situações de lesão hepática quando não se conhece a causa. Além disso, o APAP-CYS pode ser medido no soro de pacientes alguns dias após intoxicação por APAP.

Assim, a obtenção dos níveis séricos de paracetamol, dentro 4-24 horas, permite fazer uma análise da gravidade do envenenamento baseado no nomograma de Rumack-Matthew, ferramenta crucial para avaliar o risco ou grau de lesão hepática, como também indicar o tratamento com N-acetilcisteína (NAC). Este antídoto (NAC) atua como precursor antioxidante da glutathiona, restaurando as reservas intracelulares nos hepatócitos e consequentemente desintoxicação do metabólito tóxico NAPQI. Por este motivo é considerada a droga (NAC) de excelência no tratamento da toxicidade do paracetamol em todo o mundo. No mais, a identificação imediata de pacientes com quadros de intoxicação aguda após consumo de doses elevadas de paracetamol, é essencial para reduzir a morbidade e mortalidade desses pacientes.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, et al. Acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice occurs with inhibition of activity and nitration of mitochondrial manganese superoxide dismutase, **J Pharmacol Exp Ther**, v. 337, n.1, p.110-118, Abril 2011.

AQUINO, D. S. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? **Ciência & Saúde Coletiva**, v.13, p.733-736, 2008.

ARAÚJO, G. V. et al. Paracetamol e asma: evidências atuais. **Braz J Allergy Immunol**, v. 1, n. 6, p. 297-304, 2013.

AUDI, E. A.; PUSSI, F. D. Isoenzimas do CYP450 e biotransformação de drogas. **Acta Scientiarum**, v. 22, n.2, p.599-604, 2000.

BARBOSA, et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Rev. Nutr**, v.23, n.4, Campinas Jul/Aug. 2010.

BARNES, P. J. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. **Clinical Science**, v. 94, n.6, p.557-572, Junho 1998.

BUCARETCHI, et al. Falência hepática aguda em neonato de termo após ingestão de doses repetidas de paracetamol, **Rev Paul Pediatr**, v. 32, n.1, 2014.

CLARIA, J.; TITOS, E. Células Kupffer. **Gastroenterologia e hepatologia**, v.27, n.4, p. 73-264, Abril 2004.

COURT, M. H. et al. Candidate gene polymorphisms in patients with acetaminophen-induced acute liver failure. **Drug Metab Dispos**, v.42, n.1, p. 28-32, 2014.

DEAN; GIORLANDO; BERK. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and mechanisms of action. **J Psychiatry Neurosci**, v. 36 n. 2 p.78–86.2011.

DIDONÉ, E. C. et al. N-acetilcisteína diminui a congestão hepática na lesão de isquemia e reperfusão - estudo experimental. **Rev. Col. Bras. Cir**, v.29, n.4, Rio de Janeiro, 2002.

FORMAN, H. J.; ZHANG, H.; RINNA, A. Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. **Mol Aspects Med**. v. 30, p. 1-12, Aug. 2009.

GIL, A. C. Métodos e técnicas de pesquisa social. **Delineamento da Pesquisa**. In:_____ Pesquisa Bibliográfica. 5ª. ed. São Paulo 1999.p. 65-66.

GUIMARÃES L. A. F.; SOARES, J. E. S.; CARVALHO, T. M. J. P. Determinação sérica de paracetamol por espectrofotometria e cromatografia líquida de alta eficiência. **Revista Intertox-EcoAdvisor de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 2, p. 08-25, jun. 2015.

HABENSCHUS, M. D. **Estudos de inibição das enzimas do citocromo p450 pelo produto natural (-) grandisina utilizando microssomas hepáticos de humanos**. 2016. 59 fs. Dissertação (Mestrado em ciências) Faculdade de Filosofia. Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

HARTMUT, J. Toxicidade hepática pela exposição axenobióticos. In: KLAASSEN; CURTIS. **Fundamentos em toxicologia de Casarett e Duoll**. 2ª. ed. Porto Alegre. 2012. P.180-190.

HEARD, K. J. et al. Adducts of acetaminophen-cysteine during therapeutic dosage and after overdose. **BMC Gastroenterology**, 2011.

HEARD, K. J. Acetylcysteine for Acetaminophen Poisoning. **N Engl J Med.** V. 359, n. 3, p. 285–29, junho, 2008.

HINSON, J. A. Nitrotyrosine–Protein Adducts in Hepatic Centrilobular Areas following Toxic Doses of Acetaminophen in Mice. **Chem Res Toxicol.**, v.11, n.6, Junho 1998.

HINSON, J. A. et al. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: role of metabolic activation, reactive oxygen/nitrogen species, and mitochondrial permeability transition. **Rev. Drug Metab**, v.36, n. 4, p. 22-805, 2004.

HUBER; ALMEIDA; FÁTIMA. Glutathiona e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. **Quím. Nova**, v.31 n.5, São Paulo, 2008.

JAMES, L. P.; MAYEUX, P. R.; HINSON, A. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity. **Drug Metabolism and Disposition**, v.31, n. 12, p. 1499-1506, 2003.

JESUS, G. C.; SOUSA, H. H. B. A.; BARCELOS, R. S. S. Principais patologias e biomarcadores das alterações hepáticas. **Estudos, Goiânia**, v. 41, n. 3, p. 525-537, jul. /set. 2014.

KELLY, G. Clinical Applications of N-acetylcysteine. **Altern Med Rev.** 1998.

LEMOES, 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, Abril 2014.

LI, K. K.; LIU, L.; ODOULI, R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. **BMJ**, London, v. 327, n. 7411, p. 368-372, 2003.

LIMDI, J. K.; HYDE, G.M. Evaluation of abnormal liver function tests, **Postgrad Med J**, v.79, p. 307-312, 2003.

LOPES, J.; MATHEUS, M. E. Risco de Hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem). **Rev. Bras. Farm**, Rio de Janeiro, 2012.

MALLEY, G. F. et al. Acetaminophen-cysteine-derived proteins can be detected after repeated supratherapeutic intake of paracetamol in the absence of hepatotoxicity. **J Med Toxicol**, v.3, p. 317-320, 2015.

MARTINELLO, T. **Desenvolvimento de comprimidos de paracetamol de 500mg fabricados por compressão direta utilizando o planejamento estatístico de mistura.** 2005. 59 f. Dissertação (Mestrado em Fármaco e Medicamentos Área de Produção e Controle farmacêuticos) Faculdade de Ciências farmacêuticas Universidade de São Paulo, 2005.

MCGILL, M. R. et al. The mechanism underlying acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans and mice involves mitochondrial damage and nuclear DNA fragmentation. **J Clin Invest**, v. 122, n. 4, p. 1574-1583, 2012.

MCGILL, M. R; JAESCHKE, H. Metabolism and acetaminophen disposition: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. **Pharm Res**. v. 30, n.9, p. 2174-2187 setembro, 2013.

MINCIS, M.; MINCIS, R. Enzimas hepáticas: aspectos de interesse prático. **Rev. Brasileira de Medicina**, p. 56-60, 2006.

MOURA, L. C. L. **Processos Inflamatórios**. Disponível em <<http://www.ufjf.br/deptopatologia/files/2011/08/Processos-Inflamatorios-Revisado.pdf>>. Acesso em: 21 mar. 2017.

MOURA, M. R. L; REYES, F. G. R. Interação fármaco-nutriente: uma revisão Drug-nutrient interaction: a review, **Rev. Nutr.**, v.15, n. 2, Campinas Maio/Agosto, 2002.

MUND, et al. Paracetamol as a toxic substance for children: aspects of legislation in selected countries. **Journal of Occupational Medicine and Toxicology**, 2015.

MURI, E. M. F; SPOSITO, M. M. M; METSAVAHT, L. Anti-inflamatórios não-esteroidais e sua pharmacologic local. **ACTA FISIATR**, v. 16, n. 4, p. 186-190, 2009.

NETO, A. S. S. R. **Glutathione**: Envolvimento em defesa antioxidante, regulação de morte celular programada destoxificação de drogas. 2010. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Faculdade Ciências da Saúde, Porto 2010.

OGA, S. Fundamentos de Toxicologia. **Toxicocinética**. In: OGA et al. Biotransformação. 4ª. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. p.12-15.

PARANÁ, R. Mecanismo de hepatotoxicidade medicamentosa: O exemplo do acetaminofem/Paracetamol, **Rev. Suplemento Hepatotoxicidade**, Fevereiro de 2011.

SANTOS, D.B. A. **O paracetamol mata? Hábitos de consumo na população portuguesa**. 2014. 114fs. Dissertação (Mestrado em Medicina Legal) Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto, 2014.

SANTOS, F. M. **Potencial terapêutico da s-nitrosoglutathione (GSNO) na insuficiência hepática aguda experimental induzida por paracetamol**. Dissertação (Mestrado em Patologia) Centro de Pesquisa Goncalo Moniz, Salvador, 13 de agosto de 2012.

SANTOS, L. O. **Estudo Comparativo entra as técnicas de Voltametria em pulso diferencial, Espectrofotometria no ultravioleta e visível e**

Cromatografia líquida de alta eficiência como metodologias analíticas no doseamento da substância química Paracetamol. 2003. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 28 de agosto de 2003.

SANTOS; MORAES. **Hepatotoxicidade por Paracetamol.** Monografia (Graduação de Farmácia) FAPI Faculdade de Pindamonhangaba, São Paulo 2014.

SILVA, F. F.V. **Prostaglandina E2 inibe a diferenciação de células Th 17 no contexto de fagocitose de células apoptóticas infectadas.** 2015. 174fs. Tese (Doutorado em Imunológica Básica e Aplicada) Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, 2015.

SCHMIDT, L. E. Age and paracetamol self-poisoning. **Gut**, v. 54, n. 5, p. 686-690, 2005.

SEBEN, V. C et al. Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica de paracetamol, **Bras Patol Med Lab**, v. 46, n. 2, p. 143-148, abril 2010.

SILVA, J. M et al. Anti-inflamatórios não-esteroides e suas propriedades gerais, **Rev. Científica do ITPAC**, Araguaína, v.7, n.4, Pub.5, Outubro 2014.

SISAMÓN, I. A. Acerca de La hepatotoxicidade paracetamol, **Rev. del Hospital Privado de Comunidad**, v. 6, nº 2, 2003.

SMILKSTEIN, M. J. et al. Efficacy of Oral N-Acetylcysteine in the Treatment of Acetaminophen Overdose. **Engl J Med**, V. 319, p.1557-1562, 1988.

TERRES, D. R. Potencial toxicológico de medicamento de venda livre: ênfase no paracetamol, **FACIDER Rev. Científica**, Colider, n. 08, 2015.

TIMBRELL, J. Principles of Biochemical Toxicology. **Informa Healthcare**, v. 4, p. 313-321, 2009.

TOSTES, R. **Aula sobre inflamação.** Universidade Federal do Paraná - Campus Palatina, 2011. Disponível em <<https://pt.slideshare.net/raytostes/aula-de-inflamacao>>. Acesso em 12 abril de 2017.