Pesquisa Multidisciplinar em Saúde

Edição XII

CAPÍTULO 6

PARACETAMOL: IMPACTO DA HEPATOTOXICIDADE E IMPLICAÇÃO PARA A SAÚDE

Pedro Cravo Melo[1]
Rafael Dutra Seadi[1]
Heitor Wermann[1]
Lucas Santos Garcez[1]
Lucas Gustavo Araújo Guimarães[1]
Leonardo Enrique Storch[1]
Timóteo Moreira[1]
Antônio Py Laste[1]
Arthur Bertuol Maurer[1]
Henrique da Rocha Froncheti[1]
Pedro Henrique Tedesco Brum[1]
Felipe Gropelli[1]
Gustavo Vianna Raffo[1]
Pablo Jhuan Heringer Bernardino[1]
Gustavo Gabriel de Oliveira[1]

[1]Discente - Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Palavras-chave:*Paracetamol; Hepatotoxicidade; N-Acetilcisteína.*

DOI **10.59290/978-65-6029-172-0.6**

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O paracetamol, acetaminofeno, é um dos medicamentos amplamente utilizados em todo o mundo, principalmente devido às suas propriedades analgésicas e antipiréticas. Introduzido no mercado na década de 1950, o paracetamol rapidamente ganhou popularidade como uma alternativa segura e eficaz à aspirina, especialmente por não causar os mesmos efeitos adversos gastrointestinais associados aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (BLIEDEN *et al*., 2014).

A relevância do paracetamol no tratamento de condições como dor e febre é indiscutível. Ele é comumente prescrito para uma ampla variedade de condições, incluindo cefaleias, artralgias, mialgias, e como antipirético em infecções virais e bacterianas. Devido à sua segurança percebida, o paracetamol é frequentemente o analgésico de escolha para crianças, idosos, e indivíduos com condições médicas que contraindicam o uso de AINEs. Sua acessibilidade e a disponibilidade em várias formas farmacêuticas, desde comprimidos e xaropes até supositórios e formulações intravenosas, contribuem para sua ampla utilização em contextos hospitalares e domiciliares (BLIEDEN *et al*., 2014).

No entanto, apesar de sua segurança em doses terapêuticas, o paracetamol também é o medicamento mais frequentemente associado a casos de intoxicação, tanto acidentais quanto intencionais. No cenário global, o número de intoxicações por paracetamol tem aumentado, refletindo o crescimento geral do uso de medicamentos e a facilidade de acesso a fármacos sem prescrição médica (BLIEDEN *et al*., 2014).

Dada a prevalência do paracetamol e os riscos significativos associados ao seu uso indevido, é essencial uma compreensão aprofundada dos mecanismos de toxicidade, estratégias de prevenção e abordagens de tratamento.

Este estudo tem como objetivo explorar esses aspectos em detalhes, oferecendo uma visão abrangente sobre a hepatotoxicidade induzida por paracetamol e as medidas necessárias para minimizar seus riscos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de 20/08/2024 a 25/08/2024, por meio de pesquisas na base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: "Acetaminophen"[Mesh] AND "Acetaminophen/ toxicity"[Mesh]. Desta busca foram encontrados 1939 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: Artigos nos idiomas português e inglês publicados no período de 2000 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo livros e documentos, ensaio clínico, meta-análise, ensaio clínico randomizado controlado, revisão, revisão sistemática, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: Artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 16 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando farmacologia, metabolismo, mecanismo de hepatotoxicidade, fatores de risco e populações vulneráveis, epidemiologia, apresentação clínica, prognóstico, diagnóstico, tratamento, prevenção e perspectivas da hepatotoxicidade induzida por paracetamol.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Farmacologia do paracetamol

Embora seu mecanismo de ação não seja completamente compreendido, acredita-se que ele atue predominantemente no sistema nervoso central (SNC). O paracetamol exerce seus efeitos analgésicos e antipiréticos através da inibição da ciclo-oxigenase (COX), uma enzima chave na via de síntese de prostaglandinas. Diferente dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), o paracetamol apresenta uma seletividade relativa para a COX-2 e pouca ação periférica, o que explica a ausência de efeitos anti-inflamatórios significativos e a menor incidência de efeitos adversos gastrointestinais (BRUNTON *et al.*, 2018).

O paracetamol pode inibir a síntese de prostaglandinas através da inibição da COX-3, uma isoforma da ciclo-oxigenase que é expressa predominantemente no SNC (BOTTING *et al.*, 2000). A redução na produção de prostaglandinas no hipotálamo, em particular, resulta em uma diminuição da febre, enquanto a redução na síntese de prostaglandinas nos neurônios sensoriais contribui para o alívio da dor (GRAHAM *et al.*, 2005). Além disso, o paracetamol pode modular as vias serotoninérgicas e canabinóides no SNC, contribuindo para seus efeitos analgésicos (HÖGESTÄTT *et al.*, 2005).

Metabolismo do paracetamol

O metabolismo do paracetamol ocorre predominantemente no fígado, onde cerca de 90% da dose administrada é metabolizada por meio de conjugação com ácido glucurônico e sulfato, formando metabólitos não tóxicos que são excretados na urina. Uma pequena fração do paracetamol, de 5% a 10%, é metabolizada pelas enzimas do citocromo P450, especificamente a CYP2E1, CYP1A2 e CYP3A4, resultando na formação de um metabólito reativo, N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI). Em condições normais, o NAPQI é rapidamente detoxificado pela glutationa, formando um conjugado inofensivo que é excretado na urina (BRUNTON *et al.*, 2018).

Após o metabolismo hepático, os metabólitos do paracetamol são predominantemente excretados pelos rins. Cerca de 90-100% da dose administrada é eliminada na urina dentro de 24 horas, principalmente na forma de conjugados de glicuronídeo e sulfato. Apenas uma pequena quantidade de paracetamol é excretada de forma inalterada. A meia-vida de eliminação do paracetamol é geralmente de 2 a 3 horas em indivíduos saudáveis, mas pode ser prolongada em casos de insuficiência hepática ou renal (BRUNTON *et al.*, 2018).

A eliminação renal do paracetamol é um processo passivo que não depende de transportadores ativos renais, e sua taxa de excreção pode ser alterada por fatores que influenciam o fluxo sanguíneo renal ou a função renal. Em pacientes com insuficiência renal grave, a excreção dos metabólitos pode ser retardada, o que pode aumentar o risco de toxicidade, especialmente em casos de superdosagem crônica (BRUNTON *et al.*, 2018).

Hepatotoxicidade induzida por paracetamol - Mecanismo

O NAPQI é extremamente hepatotóxico, mas em doses terapêuticas, é rapidamente neutralizado pela glutationa, um antioxidante intracelular crucial, formando conjugados não tóxicos que são eliminados. No entanto, em casos de sobredosagem de paracetamol, as reservas de glutationa são rapidamente depletadas, permitindo que o NAPQI se acumule e cause danos significativos aos hepatócitos. Esse dano é mediado por mecanismos como a formação de adutos proteicos, disfunção mitocondrial e es-

tresse oxidativo, culminando em necrose centro lobular do fígado (BRUNTON *et al*., 2018).

O NAPQI também pode induzir a formação de peroxinitrito, um radical livre altamente reativo que agrava o estresse oxidativo e promove a apoptose e necrose das células hepáticas (JAMES *et al.*, 2003). Além disso, a depleção de glutationa e a formação subsequente de subprodutos proteicos resultam em disfunção mitocondrial, contribuindo para a falência hepática aguda (FHA) observada em casos graves (JAESCHKE *et al*., 2012).

Fatores de risco e populações vulneráveis

A hepatotoxicidade induzida por paracetamol pode ocorrer mesmo em doses terapêuticas em indivíduos com fatores de risco adicionais. O consumo crônico de álcool, por exemplo, induz a expressão de CYP2E1, aumentando a produção de NAPQI, enquanto ao mesmo tempo esgota as reservas de glutationa. Isso torna os alcoólatras crônicos particularmente vulneráveis à hepatotoxicidade, mesmo com doses de paracetamol que são consideradas seguras para a população em geral (ZIMMERMAN, 2000).

Outros fatores de risco incluem desnutrição, que reduz as reservas hepáticas de glutationa, doenças hepáticas pré-existentes e o uso concomitante de outros medicamentos hepatotóxicos, como certos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (ANAND *et al*., 2020).

Crianças e adolescentes são particularmente vulneráveis a overdoses não intencionais, muitas vezes devido ao uso inadequado de combinações de medicamentos que contêm paracetamol. Nessas populações, os sintomas iniciais de intoxicação, como náuseas, vômitos e dor abdominal, podem ser inespecíficos, retardando o diagnóstico e o tratamento adequado (ANAND *et al.*, 2020).

Epidemiologia

Nos países ocidentais, como os Estados Unidos e o Reino Unido, o paracetamol é responsável por cerca de 50% dos casos de IHA (ANAND *et al.*, 2020). Essa condição é frequentemente associada à overdose, seja intencional ou acidental. Nos Estados Unidos, estima-se que aproximadamente 30.000 hospitalizações anuais ocorram devido à toxicidade por paracetamol, com uma mortalidade associada de cerca de 500 mortes por ano. A alta prevalência de intoxicações reflete o amplo acesso ao medicamento e a falta de conscientização sobre seus riscos quando usado em doses elevadas ou por períodos prolongados (ANAND *et al.*, 2020).

Por outro lado, em países como a Índia, a hepatotoxicidade por paracetamol é significativamente menos comum. No cenário indiano, as causas mais frequentes de insuficiência hepática aguda incluem hepatites virais, especialmente as causadas pelos vírus da hepatite A e E, e o uso de medicamentos antituberculose, que são responsáveis por uma grande proporção dos casos de lesão hepática induzida por drogas (ANAND *et al.*, 2020). O paracetamol raramente é identificado como causa de IHA, representando menos de 1% dos casos de insuficiência hepática aguda induzida por droga (ANAND *et al.*, 2020).

Apresentação clínica

Os sintomas clínicos variam amplamente, dependendo da quantidade de paracetamol ingerida e do tempo decorrido desde a ingestão. Inicialmente, os pacientes podem apresentar sintomas inespecíficos como náuseas, vômitos, mal-estar e desconforto abdominal. Esses sintomas podem levar a um atraso no diagnóstico, uma vez que são comuns a outras condições menos graves e podem não alertar imediata-

mente para uma toxicidade hepática (TITTARELLI *et al*., 2017).

À medida que a toxicidade progride, sinais laboratoriais de lesão hepática tornam-se evidentes, incluindo elevações significativas nas transaminases hepáticas (ALT e AST), níveis de bilirrubina e tempo de protrombina prolongado. Em casos mais graves, a insuficiência hepática aguda pode se desenvolver, caracterizada por icterícia, coagulopatia, encefalopatia hepática e, eventualmente, falência hepática fulminante. A gravidade da apresentação clínica depende da quantidade de paracetamol ingerida, do tempo de reconhecimento da intoxicação e da administração oportuna de tratamentos como a N-acetilcisteína (NAC), que pode prevenir a progressão da toxicidade hepática se administrada precocemente (TITTARELLI *et al.*, 2017).

Casos fatais de hepatotoxicidade por paracetamol geralmente ocorrem em situações de sobredosagem maciça ou quando o diagnóstico e tratamento são atrasados. A taxa de mortalidade é significativamente maior em pacientes que desenvolvem insuficiência hepática fulminante, especialmente se não houver acesso a transplante hepático. Assim, o reconhecimento precoce dos sinais clínicos e a intervenção médica rápida são essenciais para reduzir a morbidade e mortalidade associadas à toxicidade por paracetamol (TITTARELLI *et al.*, 2017).

Prognóstico

O prognóstico da hepatotoxicidade induzida por paracetamol depende do tempo de intervenção e da gravidade da lesão hepática. Os critérios do King's College para insuficiência hepática aguda, como INR > 6,5; creatinina > 300 μmol/L e encefalopatia de grau III ou IV, são utilizados para avaliar a necessidade de transplante hepático (TITTARELLI *et al.*, 2017).

Fatores adicionais, como acidose metabólica persistente, níveis elevados de lactato e hipoglicemia, também são indicadores prognósticos críticos. Estudos recentes indicam que a intervenção precoce com NAC, mesmo em casos de IHA não induzida por paracetamol, pode melhorar significativamente o prognóstico, reforçando a importância de seu uso em todos os casos suspeitos de IHA (ONODERA *et al.*, 2010).

Diagnóstico

O diagnóstico da intoxicação por paracetamol envolve a identificação da exposição ao medicamento por meio da anamnese, a avaliação da gravidade da intoxicação e a definição do tempo desde a exposição. O sucesso na gestão de uma overdose de paracetamol depende da rapidez com que o diagnóstico é estabelecido, permitindo a intervenção terapêutica oportuna (BATEMAN, 2019).

O processo começa com uma avaliação detalhada da história clínica, incluindo a quantidade ingerida, o tempo desde a ingestão e a presença de comorbidades que possam predispor à hepatotoxicidade. A história clínica deve abordar a possibilidade de ingestão repetida ou crônica de doses supra terapêuticas, que pode não ser imediatamente evidente. A intoxicação crônica com doses repetidas é particularmente desafiadora, pois os sintomas podem ser inespecíficos e o reconhecimento da toxicidade pode ser retardado (BATEMAN, 2019).

Exames laboratoriais e biomarcadores

O diagnóstico laboratorial envolve a medição dos níveis séricos de paracetamol, que é fundamental para determinar o risco de hepatotoxicidade. A ferramenta central para essa avaliação é o nomograma de Rumack-Matthew. Esse nomograma, desenvolvido na década de 1970, continua sendo um guia confiável para a

decisão terapêutica. O nomograma se baseia em dois parâmetros principais: O nível sérico de paracetamol e o tempo decorrido desde a ingestão. Se os níveis séricos estiverem acima da linha de 150 mg/L no intervalo de 4 a 24 horas após a ingestão, o risco de hepatotoxicidade é considerado elevado, e a administração de NAC deve ser iniciada imediatamente. Contudo, o uso do nomograma apresenta limitações, especialmente em casos de overdose crônica ou em cenários onde a ingestão de paracetamol ocorreu em múltiplas doses ao longo de um período (YOON *et al.*, 2016).

Além dos níveis de paracetamol, é essencial avaliar a função hepática através da medição das transaminases (AST, ALT), bilirrubina e INR (International Normalized Ratio). Elevações nas transaminases acima de 1000 U/L são indicativas de lesão hepática grave e são critérios diagnósticos para hepatotoxicidade induzida por paracetamol. O INR elevado pode indicar comprometimento da função sintética do fígado, sugerindo uma lesão hepática mais avançada (YOON *et al.*, 2016).

N-acetilcisteína: O tratamento primário

A NAC é o antídoto de escolha para o tratamento da hepatotoxicidade por paracetamol. Ela age principalmente ao restaurar os níveis de glutationa no fígado, permitindo a desintoxicação do metabólito tóxico NAPQI, que é responsável pela lesão hepática. A eficácia da NAC é maior quando administrada precocemente, idealmente dentro das primeiras 8 a 10 horas após a ingestão (DART *et al.*, 2023).

A dose inicial deve ser administrada assim que possível. A prática padrão envolve uma dose de ataque de 150 mg/kg administrada ao longo de 60 minutos, seguida por doses de manutenção. A duração do tratamento deve ser guiada por critérios laboratoriais e clínicos, como a normalização dos níveis de acetaminofeno, ALT/AST e INR, e não por um período fixo de tempo. Isso é particularmente importante em casos de ingestão maciça ou quando substâncias ingeridas concomitantemente retardam a absorção do paracetamol (DART *et al.*, 2023).

A infusão de NAC deve continuar até que critérios de interrupção claros sejam atendidos, incluindo uma concentração de acetaminofeno inferior a 10 μg/mL, INR inferior a 2,0, transaminases em declínio (Pelo menos 25-50% do pico) e o paciente clinicamente estável. A interrupção prematura do NAC é um erro potencialmente fatal, especialmente em casos de absorção prolongada ou co-ingestão de retardadores de absorção, estes sendo, principalmente, agonistas opióides e anticolinérgicos (DART *et al*., 2023).

Descontaminação gastrointestinal

A descontaminação gastrointestinal com carvão ativado é recomendada para pacientes que se apresentam dentro de 4 horas após a ingestão de uma dose potencialmente hepatotóxica de paracetamol. O carvão ativado pode reduzir significativamente a absorção do paracetamol se administrado dentro dessa janela de tempo. No entanto, sua administração deve ser evitada em pacientes com risco de aspiração ou que não podem ter proteção de via aérea (DART *et. al.* 2023)

Eliminação extracorpórea

Em casos de ingestão muito grande de paracetamol, especialmente quando os níveis séricos ultrapassam 900 μg/mL associados a acidose metabólica ou alteração do estado de consciência, a hemodiálise pode ser considerada como uma medida adicional ao tratamento com NAC (GOSSELIN, 2014). A hemodiálise ace-

lera a remoção do paracetamol e pode ser vital em casos de toxicidade extrema. Durante a hemodiálise, a infusão de NAC intravenosa deve ser mantida em uma taxa de pelo menos 12,5 mg/kg por hora (DART *et al*., 2023).

Transplante hepático

Para pacientes que não respondem ao tratamento com NAC e continuam a mostrar sinais de insuficiência hepática fulminante, como encefalopatia ou falência multiorgânica, a consulta com uma equipe de transplante hepático deve ser considerada. O transplante hepático pode ser a única opção de tratamento viável em casos de hepatotoxicidade severa que progride apesar das intervenções terapêuticas agressivas (DART *et al*., 2023).

Prevenção da hepatotoxicidade por paracetamol

A prevenção desta condição é multifacetada, envolvendo estratégias que variam desde a educação do público até intervenções farmacológicas e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

A educação do público é uma das ferramentas mais eficazes na prevenção da hepatotoxicidade por paracetamol. Muitas intoxicações ocorrem devido ao uso inadvertido de doses supra terapêuticas ou ao desconhecimento da presença de paracetamol em medicamentos combinados. Campanhas de conscientização que informam sobre a dosagem segura, os riscos de sobredosagem e a importância de evitar a combinação de múltiplos produtos contendo paracetamol são fundamentais (ALBERTI *et al.*, 2006).

A regulamentação do acesso ao paracetamol é outra estratégia preventiva crítica. Em muitos países, houve a introdução de restrições quanto à quantidade máxima de paracetamol disponível em uma única compra e a obrigatoriedade de embalagens blister, que dificultam a ingestão acidental de grandes quantidades. Essas medidas resultaram em uma redução significativa no número de intoxicações graves e fatalidades associadas ao paracetamol (ALBERTI *et al.*, 2006).

Perspectivas

A hepatotoxicidade induzida por paracetamol permanece um desafio crítico na medicina moderna, especialmente devido à sua prevalência como causa de insuficiência hepática aguda. Embora os avanços nas estratégias de prevenção e tratamento possam mitigar alguns riscos, o futuro oferece tanto promessas quanto incertezas.

Nos últimos anos, houve um avanço significativo na identificação de biomarcadores que podem prever a suscetibilidade individual à hepatotoxicidade por paracetamol. Estudos recentes destacam o potencial de biomarcadores como microRNAs (miRNAs), incluindo o miR-122, que tem demonstrado correlação precoce com lesões hepáticas induzidas por paracetamol, muitas vezes antes mesmo da elevação das aminotransferases (YOON *et al.*, 2016). O uso combinado de biomarcadores, como GLDH, K18 e HMGB1, também mostrou promessas em prever não apenas a ocorrência, mas a gravidade das lesões hepáticas (YOON *et al.*, 2016).

A pesquisa continua a explorar alternativas e complementos à terapia de NAC. A descoberta de inibidores de CYP2E1, a enzima responsável pela bioativação do paracetamol em seu metabólito tóxico, apresenta uma potencial linha de defesa adicional. O uso de fomepizole, por exemplo, tem mostrado reduzir a formação de NAPQI e pode vir a ser uma terapia adjuvante útil em casos graves (DART *et al.*, 2023).

Além disso, o desenvolvimento de novas moléculas capazes de neutralizar os efeitos do NAPQI diretamente ou proteger as mitocôndrias do estresse oxidativo também está em andamento. As terapias antioxidantes que vão além da simples reposição de glutationa, como a utilização de moduladores de ROS (espécies reativas de oxigênio), estão sendo estudadas para evitar o colapso mitocondrial que frequentemente leva à falência hepática em casos de overdose de paracetamol (JAESCHKE *et al.*, 2012).

Finalmente, as futuras terapias deverão enfrentar o crescente problema da polimedicação, onde a combinação de múltiplos medicamentos pode exacerbar o risco de DILI (Lesão Hepática Induzida por Drogas), incluindo a hepatotoxicidade por paracetamol. A pesquisa futura precisará abordar como essas interações complexas podem ser gerenciadas e como os sistemas de saúde podem adaptar-se a um cenário em constante mudança de riscos medicamentosos.

CONCLUSÃO

A hepatotoxicidade induzida por paracetamol é um desafio significativo na medicina, representando uma das principais causas de insuficiência hepática aguda. Este capítulo destacou os mecanismos de toxicidade, as manifestações clínicas e a importância do diagnóstico precoce e tratamento adequado, com o uso de N-acetilcisteína sendo crucial para melhorar os desfechos dos pacientes. A prevenção é multifacetada, envolvendo educação pública, regulamentação do uso de medicamentos e o desenvolvimento de novas formulações que reduzam o risco de toxicidade.

Apesar dos avanços, o controle da hepatotoxicidade por paracetamol exige vigilância contínua. A implementação de políticas eficazes, o uso de tecnologias emergentes para monitoramento e a conscientização sobre os riscos do paracetamol são fundamentais para mitigar os casos de intoxicação. O futuro trará desafios e oportunidades para melhorar a segurança e a eficácia no uso deste medicamento amplamente utilizado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTI, K.G.M.M. *et al*. The metabolic syndrome - A new worldwide definition. Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 8, p. 23-28, 2006. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8.

ANAND, C.A. *et al.* Consensus statement on acute liver failure (Part 1): Epidemiology, pathogenesis, presentation and prognosis. Journal of Clinical and Experimental Hepatology, v. 10, n. 4, p. 339-376, 2020. doi:10.1016/j.jceh.2020.04.012.

BATEMAN, D.N. & DEAR, J.W. Acetylcysteine in paracetamol poisoning: A perspective of 45 years of use. Toxicology Research, v. 8, n. 4, p. 489-498, 2019. doi: 10.1039/c9tx00002j.

BLIEDEN, M. *et al*. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. Expert Review of Clinical Pharmacology, v. 7, n. 3, p. 341-348, 2014. doi:10.1586/17512433.2014.904744.

BOTTING, R.M. Mechanism of action of acetaminophen: Is there a cyclooxygenase 3? Clinical Infectious Diseases, v. 31, p. S202-S210, 2000. doi: 10.1086/317520.

BRUNTON, L.L. *et al*. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.

DART, R.C. *et al.* Management of acetaminophen poisoning in the US and Canada: A consensus statement. JAMA Network Open, v. 6, n. 8, p. e2327739, 2023. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.27739.

GOSSELIN, S. *et al*. Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: Recommendations from the EXTRIP workgroup. Clinical Toxicology, v. 52, n. 8, p. 856–867, 2014. doi: 10.3109/15563650.2014.946994.

GRAHAM, G.G. & SCOTT, K.F. Mechanism of action of paracetamol. American Journal of Therapeutics, v. 12, n. 1, p. 46-55, 2005. doi:10.1097/00045391-200501000-00008.

HÖGESTÄTT, E.D. *et al*. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine, AM404, explains its analgesic effects. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 102, n. 9, p. 3099-3104, 2005. doi: 10.1074/jbc.M501489200.

JAESCHKE, H. *et al*. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: Lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity. Drug Metabolism Reviews, v. 44, n. 1, p. 88-106, 2012. doi: 10.3109/03602532.2011.602688.

JAMES, L.P. *et al*. A. Acetaminophen-induced hepatotoxicity. Drug Metabolism and Disposition, v. 31, n. 12, p. 1499-1506, 2003. doi: 10.1124/dmd.31.12.1499.

ONODERA, M. *et al*. Differential evaluation of hepatocyte apoptosis and necrosis in acute liver injury. Hepatology Research, v. 40, n. 6, p. 605-612, 2010. doi: 10.1111/j.1872-034X.2010.00648.x.

YOON, E. *et al*. Acetaminophen-Induced hepatotoxicity: A comprehensive update. Journal of Clinical and Translational Hepatology, v. 4, n. 2, p. 131-42, 2016. doi: 10.14218/JCTH.2015.00052.

ZIMMERMAN, H.J. Hepatotoxicity: The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. doi: https://doi.org/10.1016/S0016-5085(00)70192-2.