

EFEITOS TOXICOLÓGICOS CAUSADOS PELO USO ABUSIVO DE PARACETAMOL

TOXICOLOGICAL EFFECTS CAUSED BY EXCESSIVE USE OF PARACETAMOL

MEREGE, L. M. O.; GUIDONI, C. M.

Especialização em Farmacologia e Farmacoterapia – Faculdades Integradas de Ourinhos

RESUMO

Introdução. O paracetamol possui propriedades analgésicas, antitérmicas e antipiréticas. É um medicamento de venda livre, sendo um dos mais vendidos no mercado. Porém, esse fármaco pode ser tóxico se for utilizado indevidamente, ultrapassando as doses terapêuticas recomendadas. **Objetivo.** Descrever as propriedades e efeitos toxicológicos causados pela intoxicação por paracetamol. **Metodologia.** Trata-se de uma revisão narrativa dos efeitos toxicológicos do uso de paracetamol. Foram pesquisados os efeitos tóxicos causados pelo uso do paracetamol nas bases de dados MICROMEDEX® e TOXBASE®, artigos científicos, livros e guidelines. **Resultados e discussão.** De forma geral, as doses terapêuticas do paracetamol não devem ultrapassar 4g/dia. A dose tóxica é igual ou superior a 150mg/kg em crianças e a partir de 7,5g para adultos. A suscetibilidade à hepatotoxicidade é aumentada pelo consumo de álcool, idade, etnia e interações medicamentosas. O carvão ativado é utilizado em casos de intoxicação. Em pacientes com risco de lesão hepática, é necessário a administração de acetilcisteína. **Conclusão.** Foi possível observar que o paracetamol quando utilizado em doses terapêuticas é seguro, porém, ao ser utilizado em altas doses pode apresentar graves riscos à saúde.

Palavra-chave: Paracetamol. Intoxicação.

ABSTRACT

Introduction. Paracetamol has analgesic, antipyretic and antipyretic properties. It is a counter medicine, one of the most sold in the market. However, this drug can be toxic if used improperly, exceeding the recommended therapeutic doses. **Goal.** Describe the properties and toxicological effects caused by acetaminophen poisoning. **Methodology.** This is a narrative review of the toxicological effects of paracetamol use. They searched the toxic effects caused by the use of paracetamol in databases MICROMEDEX® and TOXBASE®, scientific articles, books and guidelines. **Results and discussion.** In general, the therapeutic doses of paracetamol should not exceed 4 g / day. The toxic dose is less than 150mg / kg in children and for adults from 7.5g. The susceptibility to hepatotoxicity is increased by alcohol consumption, age, ethnicity and drug interactions. Activated carbon is used in cases of poisoning. In patients at risk of liver damage, the acetylcysteine is required. **Conclusion.** It was observed that paracetamol when used in therapeutic doses is safe, however, when used in high doses can have serious health risks.

Palavra-chave: Acetaminophen. Intoxication.

INTRODUÇÃO

O paracetamol (Acetaminofeno) foi sintetizado na Alemanha em 1878 por Morse. Contudo em 1949 foi introduzido como agente terapêutico, sendo reconhecido como principal metabólito ativo da Fenacetina e Acetanilida, de analgésicos e antipiréticos, (COSTA, 2009).

Em 1955, o paracetamol tornou-se marcante como analgésico e antipirético, quando lançado nos EUA como Tylenol®. Possui propriedades antipiréticas e analgésicas, porém sem propriedades anti-inflamatórias significativas (COSTA, 2009).

Evidências mostraram que o paracetamol atua por inibição da síntese de prostaglandina (mediadores celulares pró-inflamatório, responsáveis pelo aparecimento da dor) sendo seletivo para a ciclooxigenase-2 (COX-2), também podendo inibir a ciclooxigenase-1 (COX-1) se os níveis de peróxidos forem reduzidos. Essa afirmação permite a compreensão da eficácia do paracetamol como antipirético sem atividade gastrotóxica e antiplaquetária associadas. Já a fraca atividade antiinflamatória deste fármaco poderia ser explicada pela redução da sua ação sobre a COX-2 na presença de altas concentrações de peróxidos no tecido, como verificado nas lesões inflamatórias (HINZ; CHEREMINA; BRUNE, 2007).

É um medicamento de venda livre, sendo comercializado na forma de cápsulas, drágeas ou comprimidos e também na forma de gotas, xarope e injetáveis, além de ser associado a outros princípios ativos. O fácil acesso ao paracetamol e o desconhecimento da população sobre seus efeitos nocivos ao organismo, leva a um aumento no número de intoxicações por esse fármaco. Por ser um dos fármacos mais utilizados mundialmente, é a principal causa de falência hepática, quando utilizado em superdoses tanto acidental como intencional (FLEXA; SILVA, 2012).

No Brasil, recomenda-se o uso de paracetamol devido aos efeitos adversos, comparando a outros analgésicos, a melhor tolerabilidade digestiva em relação aos AINEs e o baixo custo, desde que sejam amplamente difundidas as pró-doses e as doses máximas diárias permitidas (COSTA, 2009).

De forma geral, o paracetamol é considerado um fármaco seguro. Quando administrado em doses terapêuticas, pode-se verificar um leve aumento das enzimas hepáticas na ausência de icterícia, sendo reversível ao suspender a utilização desse fármaco. O risco de toxicidade do paracetamol é maior entre idosos, desnutridos e alcoolistas crônicos (COSTA, 2009; FLEXA; SILVA, 2012).

Falência hepática aguda (FHA) é quando os sintomas duram no máximo 26 semanas, em pacientes sem cirrose pré-existente, ocorrendo principalmente adultos jovens. O paracetamol ainda é o líder das causas de FHA nos EUA, nos países da Europa Ocidental e Austrália, porém mais de 50% dos casos têm sua origem desconhecida (OLIVEIRA; ROCHA; ABREU, 2014).

A dose terapêutica convencional varia de 325 a 1000mg em adultos, não podendo ultrapassar 4000mg ao dia. Em crianças, a dose terapêutica é de 10mg/kg, não utilizando mais que 5 doses em 24 horas (GOODMAN et al., 2010).

As intoxicações por medicamentos são indiscutivelmente, o maior percentual de notificações de agravo à saúde, registrados nos grandes centros urbanos, representando cerca de 40 a 70% do total de casos e com elevado número de mortes ou complicações clínicas graves (BORTOLETTO; BOCHNER, 1999).

De acordo com o Sistema Nacional de Intoxicações Tóxico – Farmacológicas (SINITOX), foram registrados entre 1993 e 1996 no Brasil, 217.512 casos de intoxicação humana, totalizando 1.483 óbitos, sendo que os principais agentes tóxicos foram os medicamentos, ou seja, no conjunto de 13 agentes tóxicos, os medicamentos correspondem a 62% das tentativas de suicídio registradas nesse período (BORTOLETTO; BOCHNER, 1999).

Segundo Revista Brasileira de Toxicologia, de 2001, foi registrado que as intoxicações e reações adversas por medicamentos ocorrem geralmente com analgésicos como a dipirona, os salicilatos e o paracetamol, como responsáveis por mais de 10% do total de casos ocorridos nas principais cidades brasileiras. Mostrou também que nas crianças de 1 a 4 anos são frequentes os acidentes com AAS e AINES, e nos adultos é grande a incidência de tentativa de suicídio por medicamentos psicotrópicos e até mesmo dipirona e paracetamol, sendo muito frequente no sexo feminino (RODRIGUES, 2001).

Já em 2010, foram registrados 89.375 casos de intoxicações ocorridas no Brasil, sendo que 26,9% são causados por medicamentos. Dos 24.050 casos de intoxicações por medicamentos, 67 levaram a óbito (CIM, 2013).

Crianças acima de 1 ano e abaixo de 5 anos representaram 27,8% dos casos e pacientes abaixo de 10 anos totalizaram 37,8% de todos os casos de intoxicação por medicamento (CIM, 2013).

Em idosos, os medicamentos também são os agentes intoxicantes mais prevalentes e a maioria dos casos estão relacionados ao uso terapêutico (CIM, 2013).

Segundo o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), os analgésicos é a classe mais envolvida em mortes não intencionais por intoxicação em 2007 (CIM, 2013).

Um estudo mais recente foi realizado em 2013, mostrando mais uma vez que os medicamentos estão em primeiro lugar no quadro de agentes causadores de intoxicação, com 11.985 casos registrados (SINITOX, 2009).

ESTUDO DE CASOS

Segundo estudo retrospectivo, realizado em 746 pacientes com intoxicação grave por paracetamol, a insuficiência hepática ocorreu mais frequentemente na faixa etária entre 15-24 anos, mas a morte sobreveio preponderantemente naqueles acima de 40 anos. Assim, a idade aparece como fator de risco independente para letalidade em intoxicação por paracetamol (OLIVEIRA; ROCHA; ABREU, 2014).

Larson et al. evidenciou que o paracetamol foi o responsável por 42% de todos os casos de Falência Hepática Aguda (FHA) nos EUA. A utilização deste medicamento por idosos, alcoolistas e aqueles que tomam overdoses com intenção suicida, seriam situações apontadas como de alto risco para precipitação de FHA (OLIVEIRA; ROCHA; ABREU, 2014).

Um estudo transversal realizado em 2010 no Brasil com 789 universitários detectou a prevalência de 86% de automedicação, cujos medicamentos mais usados foram em ordem decrescente paracetamol, dipirona, ácido acetilsalicílico, fitoterápicos e chás (OLIVEIRA; ROCHA; ABREU, 2014).

Estudo multicêntrico prospectivo em 22 centros de transplante dos EUA demonstrou que o paracetamol causou 42% dos casos de FHA naquele país. Nesse estudo foi considerada como dose tóxica de paracetamol ingestão maior ou igual a 4 g/dia; porém, 7% dos que tiveram FHA ingeriram menos que 4 g/dia. Do total de pacientes que tiveram FHA devido ao Paracetamol, 65% sobreviveram sem transplante, 27% morreram sem transplante e 8% se submeteram ao transplante, dos quais 29% morreram em até três semanas. Outros dados interessantes desse estudo mostram que 44% usaram o paracetamol com intenção de suicídio (OLIVEIRA; ROCHA; ABREU, 2014).

Uma revisão sistemática comparando estudos retrospectivos e prospectivos com o objetivo de verificar se o uso de dose terapêutica do paracetamol causaria FHA, concluiu que nos estudos prospectivos houve leve aumento dos níveis séricos de enzimas hepáticas, mas FHA e óbitos não foram encontrados. Já os estudos retrospectivos mostraram além de maior elevação dos níveis de enzimas hepáticas, 0,06% de óbitos. Analisando esses dados, verifica-se que em doses terapêuticas e

com uso racional, o paracetamol é droga segura como referido anteriormente (OLIVEIRA; ROCHA; ABREU, 2014).

O objetivo de trabalho concentrou em descrever os efeitos toxicológicos causados pelo uso abusivo de paracetamol através de revisão bibliográfica.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa dos efeitos toxicológicos do uso de paracetamol. Foram pesquisados os efeitos tóxicos causados pelo uso do paracetamol nas bases de dados MICROMEDEX®, TOXBASE® e SINITOX, artigos científicos, livros e guidelines.

Resultados e Discussão

Toxicocinética e Metabolismo

No plasma, a concentração terapêutica está na faixa de 10 a 20 µg/ml e pequenas doses de paracetamol são rapidamente absorvidas, porém a absorção de doses mais elevadas varia conforme com o esvaziamento intestinal, a presença de alimento e a hora do dia. A biodisponibilidade é de 70 a 90 %. A meia-vida plasmática é de 1,5 a 3,0 horas em adultos e de cerca de 5,0 horas em recém-nascidos (GOODMAN et al., 2003).

Como o paracetamol é dependente do esvaziamento gástrico, sua farmacocinética pode ser alterada por medicamentos que alterem esse fator. Em estudos realizados, foi identificado alguns compostos que são capazes de contribuir para a hepatotoxicidade de paracetamol, porém não ocorreu com doses terapêuticas (FLEXA; SILVA, 2012).

A maior parte da droga segue mecanismo de metabolização da sulfatação e da glucoronização. Uma pequena parte sofre metabolização através do citocromo P-450. Este último caminho criará um composto eletrofílico reativo, chamado NAPQI. Quando o NAPQI se acumula acaba por se ligar a moléculas proteicas do hepatócito, causando lesão direta. Em dosagens terapêuticas, esta é uma droga segura, mas em doses supraterapêuticas, especialmente em pacientes alcoolistas ou em uso de outros medicamentos (fenitoína, cumarínicos, etc) pode causar toxicidade com doses menores (PARANÁ, WAKSMAN, 2011).

Podem também ocorrer interações medicamentosas potencializando o efeito do paracetamol, e com isso, aumentando o risco hepático. Essas interações podem

ocorrer com o uso de diflunisal (derivado do ácido salicílico) que aumenta a concentração sanguínea do paracetamol; contraceptivos orais e antiácidos reduzem o efeito terapêutico do paracetamol; a administração concomitante de paracetamol com zidovudina (antiviral) leva a potencialização da toxicidade de ambas; fenobarbital e isoniazida aumentam o efeito terapêutico, devendo ser evitado o uso concomitante (ALVES; FRANCELINO, 2004).

Crianças (< 5 anos) são menos propensas a desenvolver níveis tóxicos de paracetamol ou hepatotoxicidade após ingestão aguda em relação aos adultos. (MICROMEDEX, 2016).

A associação entre uso de paracetamol e doença renal crônica, toxicidade gastrointestinal e asma pode ser atribuída de acordo com alguns estudos de casos e controles. Os menores efeitos gastrointestinais e a segurança em pacientes asmáticos suscetíveis a ácido acetilsalicílico parecem ocorrer por conta da seletiva inibição da via de síntese de prostaglandinas. As reações de hipersensibilidade são raras, embora urticária seja apresentada em pacientes ocasionais. A análise realizada em alguns estudos que associaram dano hepático a paracetamol mostrou que as doses reportadas como terapêuticas estavam em nível plasmático tóxico (FLEXA; SILVA, 2012).

Como as prostaglandinas são citoprotetoras do estômago e sintetizadas pela combinação da COX-1 e COX-2, a inibição de ambas as vias é estabelecida como a maior causa da toxicidade gastrointestinal superior. Com isso, o paracetamol assemelha-se aos inibidores seletivos da COX-2 (celecoxib e etoricoxib) ao contrário dos AINES não seletivos. Como possui uma boa tolerância gastrointestinal, o paracetamol é o analgésico mais adequado para pacientes com história de úlcera péptica (GRAHAM et al, 2013).

Este medicamento atravessa a barreira placentária e os níveis sanguíneos fetais serão provavelmente tão elevados quanto os da mãe (FLEXA; SILVA, 2012). A ingestão de doses recomendadas não parece apresentar um risco para o feto ou lactente. Em estudos de fertilidade animal, houve um aumento da porcentagem de espermatozoides anormais na descendência masculina, o que sugere a possibilidade de toxicidade acetaminofeno cumulativo após uso crônico da droga perto do limite superior da dosagem diária (FLEXA; SILVA, 2012).

O paracetamol pode causar necrose hepática 2 a 3 dias após a ingestão e os testes de função hepática começam a se alterar após 12 a 34 horas (MICROMEDEX,

2016). A hepatotoxicidade relacionada a metabólitos ativos e outros fatores apresenta uma considerável variação individual e está associada à superdosagem absoluta (foi vista com dose única de 10 a 15 gramas) acidental ou deliberada. A ideia de que doses próximas às terapêuticas possam causar lesões hepáticas em pacientes hepatopatas e alcoolistas não encontra fundamento em literatura metodologicamente mais confiável. Ademais, a revisão da dose tóxica é realizada constantemente pelas sociedades científicas internacionais, e a cada período observa-se uma redução nesta dosagem. (FLEXA; SILVA, 2012).

A suscetibilidade à hepatotoxicidade é aumentada pelo consumo de álcool, idade, etnia e interações medicamentosas com outros fármacos lesivos ao fígado, mas, mesmo na presença desses fatores, é rara com doses terapêuticas. A associação entre uso de paracetamol e lesão hepática foi descrita em séries de casos retrospectivas e relatos de casos, usualmente não em doses terapêuticas. Essas descrições eram muitas vezes incompletas e contraditórias (FLEXA; SILVA, 2012).

Em caso de sobredosagem, as vias metabólicas normais estão sobrecarregadas, e o acetaminofeno é metabolizado por citocromo P450 2E1 (CYP2E1) a um metabólito reativo. Este metabólito pode ser desintoxicado por conjugação com a glutatona, mas quando os sítios de glutatona hepáticas estão esgotados, o metabólito se liga a macromoléculas no hepatócito causando morte celular e hepática necrose (MICROMEDEX, 2016).

Com intoxicação/exposição

A intoxicação por paracetamol raramente é mortal nas crianças que não atingiram a puberdade, por razões que não se compreendem bem. As crianças com mais de 12 anos, tal como os adultos, correm o risco de sofrer uma lesão hepática por overdose (ALVES; FRANCELINO, 2004).

Para diagnosticar a intoxicação e/ou exposição por paracetamol, podem ser feitos vários exames complementares, como por exemplo, a dosagem sérica do paracetamol, na qual a obtenção da amostra deve ser efetuada 4 horas após a administração; transaminases, onde níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) se elevam após a administração de paracetamol, atingindo níveis maiores que 10.000 UI/L; bilirrubina; albumina, onde

os níveis de concentração da albumina caem e permanecem baixos durante a falência hepática; glicemia; amilase e coagulograma (MATHEUS; LOPES, 2012).

A intoxicação pode ser classificada como:

Leve a moderada toxicidade: No primeiro dia após a ingestão, os pacientes podem não apresentar sintomas, ou só desenvolver náuseas, vômitos e dor abdominal. Podendo desenvolver elevação de transaminase (ALT, AST), cerca de 24 horas após a ingestão, que pode variar de leve a acentuado (superior a 10.000 unidades internacionais/L) com outros sinais ou sintomas (SMITH et al.; 2008).

Toxicidade grave: Ocorre insuficiência hepática, incluindo coagulopatias. Os pacientes também podem apresentar lesão renal, overdose maciça (concentração sérica inicial maior do que 500 mcg/mL) podendo levar à coma, hiperglicemia e acidose láctica. Em pacientes que sobrevivem à overdose, tanto retorno de função hepática e como renal podem voltar ao normal (SMITH et al.; 2008).

Pacientes podem apresentar lesão significativa do fígado e até mesmo insuficiência hepática (INR superior a 1,5, acidose ou encefalopatia) após uma ingestão de acetaminofeno aguda, superior a 36 horas. Com isso deve-se administrar acetilcisteína intravenosa para todos os pacientes que ingeriram dose tóxica. Os pacientes com encefalopatia hepática, acidose ou coagulopatia significativa (INR maior do que 5) devem ser avaliados para transplante hepático (SMITH et al.; 2008).

As intoxicações causadas por doses elevadas de paracetamol podem ocasionar também distúrbios cardiovasculares, neurológicos, gastrointestinais e endócrinos (MATHEUS; LOPES, 2012).

Desintoxicação

Pré-hospitalar: O esvaziamento gástrico pode ser realizado até 1 hora após a ingestão. O carvão ativado é muito utilizado, adsorvendo o fármaco no trato gastrointestinal. Dados retrospectivos sugerem que a administração de carvão ativado até 2 horas pós-ingestão, diminui a proporção de pacientes que irão necessitar de terapia com acetilcisteína (MICROMEDEX, 2016; SMITH et al.; 2008).

Antídoto

É necessário administrar a acetilcisteína em qualquer doente com risco de lesão hepática (tanto na concentração de acetaminofeno no soro acima da linha possível de toxicidade como na concentração sérica não disponível ou o tempo de

ingestão não conhecida), e em pacientes que apresentam lesão hepática e uma história de overdose de paracetamol (SMITH et al.; 2008).

Oral: 140 mg/kg da dose de ataque, seguida de 70 mg/kg de 4/4 horas em 17 administrações. Segundo o FDA (Food and Drug Administration), o protocolo é por 72 horas (17 doses de manutenção); no entanto, muitos toxicologistas encerram a terapia precoce em pacientes que não desenvolvem toxicidade e continuam a terapia além de 72 horas para pacientes que desenvolvem toxicidade significativa (SMITH et al.; 2008).

Intravenoso: 150 mg/kg de infusão durante 60 minutos, seguido por 50 mg/kg de infusão ao longo de quatro horas, seguido por infusão de 6,25 mg/kg durante 16 horas. No entanto, muitos toxicologistas recomenda verificar transaminases séricas e concentração de acetaminofeno no soro antes de parar a terapia. Se as transaminases estão elevadas, ou se a concentração de acetaminofeno no soro é ainda detectável, a infusão de manutenção é continuada (SMITH et al.; 2008).

Eliminação forçada

Hemodiálise: Elimina o acetaminofeno, mas não é utilizada rotineiramente, uma vez que a acetilcisteína é o antídoto mais utilizado e eficaz (SMITH et al.; 2008).

CONCLUSÃO

O paracetamol quando utilizado em doses terapêuticas é seguro, atuando como antitérmico e analgésico, porém, ao ser utilizado em altas doses pode apresentar graves riscos à saúde, não sendo conhecidos pela população. A dose tóxica é igual ou superior a 150mg/kg em crianças e a partir de 7,5g para adultos. O atendimento especializado e ágil contribui no atendimento do paciente intoxicado.

Cabe aos profissionais de saúde conhecer melhor e informar os pacientes sobre os efeitos tóxicos deste medicamento tão usado e a correta utilização para evitar possíveis intoxicações, assim como entrar em contato com um Centro de Informação Toxicológica para obter as orientações para o tratamento da intoxicação.

REFERÊNCIAS

ALVES, A. V.; FRANCELINO, E. V. **Paracetamol: Riscos de Hepatotxicidade e Interações Medicamentosas**. Ceará. 2004.

BORTOLETTO, M. E.; BOCHNER, R. Impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas no Brasil. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro. 15(4): 859-869. 1999.

CIM. **Centro de informação sobre medicamento do Conselho Regional de Farmácia do Estado do Paraná**. Ed. 01. 2013.

COSTA, O. V. **Multiplicidade estrutural do paracetamol no estado sólido**. Dissertação de pós-graduação. Universidade Católica de Goiás. 83 p. 2009.

FLEXA, L. A.; SILVA, G. H. Estudo da ação hepatoprotetora da quercetina em modelo experimental de lesão hepática por paracetamol em ratos. **Anais...** do XVII Encontro de Iniciação Científica. Campinas. 2012.

GOODMAN, L. S.; G.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **GOODMAN & GILMAN: As bases farmacológicas da terapêutica**. 10 ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, seção IV, p. 450-478, 2003.

GOODMAN, L. S. G., HARDMAN J.G., LIMBIRD L.E. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2010. 1821p.

GRAHAM, G. G., et al. **The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings**. *Inflammopharmacology*, 21,p. 201-32. 2013.

HINZ, B.; CHEREMINA, O.; BRUNE, K. Acetaminophen (Paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. **The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal**, v. 22, n. 2, p. 389-390, 2007.

MATHEUS, M. E.; LOPES, J. Riscos de hepatotoxicidade do paracetamol (acetaminofem). **Rev. Bras. Farm.** Rio de Janeiro. v. 93, n. 4, p. 411 – 414, 2012.

MICROMEDEX®. Toxicology details. **Acetaminophenacute**. Gerenciamentos do POISINDEX®. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com>. 18/03/2016

OLIVEIRA, A. V. C.; ROCHA, F. T. R.; ABREU, S. R. O. Falência hepática aguda e automedicação. **ABCD Arq Bras Cir Dig** Artigo de Revisão. 27(4):294-297. 2014.

PARANÁ, R.; WAKSMAN, J. C. Mecanismo de hepatotoxicidade medicamentosa: o exemplo do acetaminofen/paracetamol. **GED. Gastroenterol. endosc.** Dig 2011: 30 (supl. 1): 06 – 47.

RODRIGUES, M. A. Intoxicações e Reações Adversas Causadas por Medicamentos. **Rev. Bras. Toxicologia**, 14 ed. 2001.

SINITOX – Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Rio de Janeiro. 2009.

SMITH, S. W.; et al. **Acetaminophen Overdose with Altered Acetaminophen Pharmacokinetics and Hepatotoxicity Associated with Premature Cessation of Intravenous N-Acetylcysteine Therapy**. Published Online. *Pharmacother*; 42:1333-9. 2008.