

O USO DA TOXICOLOGIA CLÍNICA PARA DIAGNOSTICO DE INTOXICAÇÕES MEDICAMENTOSAS, ÊNFASE NO PARACETAMOL

*THE USE OF CLINICAL TOXICOLOGY FOR THE DIAGNOSIS OF DRUG
INTOXICATIONS, EMPHASIS ON PARACETAMOL*

CAMPOS, Gabriela Cristina Cavalcanti Gonçalves¹

CAMPOS, Giulliane Sthéfani²

FERREIRA, Livia Pena³

Resumo

O paracetamol tem efeitos analgésicos e antipiréticos, e está disponível em diversas combinações específicas, sendo que sua venda pode ser feita sem prescrição médica. O risco do uso/consumo deste medicamento de forma inadequada, apesar de ser considerado um medicamento seguro, pode gerar intoxicações graves. Os sinais e sintomas do paciente, sejam eles causados por substâncias químicas tóxicas presentes no ambiente ou administradas com agentes terapêuticos precisam de avaliação de um clínico. A toxicologia clínica auxilia no diagnóstico e tratamento das doenças causadas ou associadas unicamente as substâncias tóxicas. O objetivo deste estudo é informar os riscos do uso indiscriminado do medicamento paracetamol, enfatizando a importância da toxicologia clínica no diagnóstico e tratamento em casos de intoxicação. Um levantamento foi realizado em 11 farmácias da cidade de São Lourenço, na busca de informações sobre o consumo do paracetamol pela população e se sua indicação apresenta ou não orientações de um profissional.

Palavras chave: toxicologia; intoxicação; paracetamol.

Abstract

Paracetamol has analgesic and antipyretic effects, and is available in several specific combinations, and can be sold without a prescription. The risk of improper use / consumption of this medicine, despite being considered a safe medicine, can lead to serious poisoning. The patient's signs and symptoms, whether they are caused by toxic chemicals present in the environment or administered as therapeutic agents, need to be evaluated by a clinician. Clinical toxicology assists in the diagnosis and treatment of diseases caused or associated only with toxic substances. The objective of this study is to inform the risks of the indiscriminate use of the drug paracetamol, emphasizing the importance of clinical toxicology in the diagnosis and treatment in cases of intoxication. A survey was conducted in 11 pharmacies in the city of São Lourenço, in search of information about the consumption of paracetamol by the population and whether or not their indication shows guidelines of a professional.

Keywords: toxicology; intoxication; paracetamol.

Introdução

Os níveis de produtividade humana tiveram um grande aumento devido as exigências do mercado de trabalho, se tornando cada vez mais competitivo, assim as pessoas procuram cada vez mais por soluções rápidas para problemas de saúde.

A procura pelos medicamentos de vendas livre, MIPs (Medicamentos Isentos de Prescrição), também chamados de “over the counter” (sobre o balcão) é a primeira opção da população para resolver os problemas de saúde. Estes podem ser comercializados sem prescrição médica, sendo que se usados de forma irracional podem acarretar sérios agravos à saúde, resultando em possíveis intoxicações, hospitalizações e óbitos. (Pinto et al 2015).

Medicamento é o principal agente tóxico que causa intoxicação em seres humanos no Brasil, ocupando o primeiro lugar nas estatísticas do SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxicos- Farmacológicas) desde 1994, os antigripais, anti-inflamatórios são as classes de medicamentos que mais causam intoxicações em nosso País, cerca de 30% dos casos nos primeiros trimestres dos últimos anos.

De acordo com dados da Organização Mundial de saúde (OMS), “os hospitais gastam de 15% a 20% de seus orçamentos para lidar com os problemas relacionados ao mau uso de medicamentos, que podem levar a importantes agravos à saúde dos pacientes, com relevantes repercussões econômicas e sociais e sendo considerado atualmente um importante problema de saúde pública” (BORTOLETTO e BOCHNER, 1999).

O paracetamol (acetamlnofeno; N – acetil- p aminofenol) é uma alternativa eficaz como analgésico – antipirético mas fraco em efeito anti-inflamatório , embora seja indicado para alívio da dor não é um substituto adequado para o ácido acetilsalicílico ou outros AINes em condições inflamatórias crônicas como artrite reumatóides é bem tolerado e tem baixa incidência de efeitos colaterais gastrintestinais estando disponíveis sem prescrição medica e sendo usado com analgésico caseiro comum entretanto a overdose aguda pode causar lesão hepática grave e o número de envenenamentos acidentais ou deliberados com paracetamol continua crescendo. O uso crônico de menos de 2g/dia não associa tipicamente a função hepática.

O paracetamol foi usado pela primeira vez na medicina por Voln Meringue em 1893. Entretanto, só ganhou popularidade após 1949 quando foi identificado como principal metabólico ativo da acetamelida e da fenacetina.

A toxicologia clinica auxilia na abordagem de casos por intoxicação sendo um mecanismo de suporte para que o paciente apresente uma rápida e boa recuperação. Desenvolve um trabalho de observação a pacientes que ficaram expostos a algum agente tóxico, com o intuito de prevenir, diagnosticar a intoxicação, para assim realizar medidas terapêuticas específicas. (Kent R.Olson et al.)

Sua importância de estudo, pode ser referida tendo em vista a necessidade de trazer conhecimentos e explicações sobre o tema para a sociedade, visto que é um assunto pouco discutido.

Portanto, este trabalho tem o intuito de fazer uma revisão bibliográfica, visando esclarecer as propriedades, farmacocinética, toxicidade, estrutura, vantagens, desvantagens e principais interações medicamentosas que o paracetamol apresenta. Um questionário realizado em 11 farmácias presentes na cidade de São Lourenço complementou os dados, podendo alinhar o foco de uso/consumo deste medicamento pela população local.

Metodologia

Para a pesquisa deste presente estudo foi usado material de ordem bibliográfica, de caráter descritivo e explicativo, pois abrange a leitura, análise e interpretação de textos, artigos científicos, livros e sites; e ainda foi realizada uma pesquisa de campo em 11 farmácias da cidade de São Lourenço para complementação das informações. Foi elaborado um questionário de 6 perguntas, abrangendo informações de caráter investigativo sobre o tema proposto para um levantamento de dados nesta região (figura1). A análise bibliográfica dá suporte a todas as fases de qualquer tipo de pesquisa, uma vez que auxilia na definição do problema, na determinação dos objetivos, na construção de hipóteses, na fundamentação da justificativa da escolha do tema e na elaboração do relatório final. Já a pesquisa auxilia de forma direta e localizada o tema proposto.

E também foram utilizados materiais de pesquisa relevantes nas áreas de toxicologia clínica, fisiologia, farmacologia, patologia. Para base das pesquisas a farmacocinética, a farmacodinâmica, estrutura, história do paracetamol, sua toxicidade e suas interações medicamentosas.

The image shows a questionnaire form titled 'Questionário sobre O uso da toxicologia clínica para diagnóstico de casos por intoxicação por Paracetamol.' The form is from UNISEP, Faculdade de São Lourenço. It includes contact information and six numbered questions with checkboxes for responses. The questions cover the frequency of paracetamol sales, whether they require a prescription, the target audience, the most common formulation, if orientation is given to clients, and the main complaint for purchase.

Faculdade de São Lourenço
UNISEP
Faculdade de São Lourenço
End.: R. Madame Schmidt, 90 – Centro
São Lourenço – MG, 37470-000
Tel.: (35) 3332-3355

Questionário sobre O uso da toxicologia clínica para diagnóstico de casos por intoxicação por Paracetamol.

Farmácia: _____

1. Com que frequência é realizado a venda do paracetamol?
 Muito Pouco

2. Essa venda é com prescrição medica ou não?
 Sim Não

3. Qual o público alvo?
 Feminino Masculino
 Uso pediátrico Jovem / Adulto Idoso

4. Qual o mais vendido?
 Gotas Comprimidos

5. Passam algum tipo de orientação ao cliente?
 Sim Não

6. Qual a principal queixa que o cliente relata para a compra desse medicamento?
 Dor de cabeça Dores Musculares Febre

Figura 1 – Questionário usado para a pesquisa de campo do atual trabalho.

Propriedades farmacológicas

O paracetamol não provoca euforia nem altera o estado de humor do doente. Da mesma forma que os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), não causam problemas de dependência, tolerância e síndrome de abstinência. Ele atua por inibição da cascata do ácido araquidônico, impedindo a síntese das prostaglandinas, mediadores celulares pró-inflamatórios, responsáveis pelas várias manifestações da inflamação, como o aparecimento da dor. Esta substância tem também efeitos antipiréticos, por isso o paracetamol é indicado, por inibir a (COX) cicloxigenase, mas não possui efeito anti-inflamatório significativo.

A biotransformação é via hepática, ocorrendo por meio de três mecanismos: A conjugação com o ácido glicurônico é de 40% a 67%, ocorre por meio da ação da glicuroniltransferase. A sulfatação é de 20% a 46%, reação mediada pela ação da sulfotransferase. E a oxidação que é

de 5% a 15%, ocorre por ação das enzimas do citocromo P450 (CYP450). Os dois primeiros mecanismos, a conjugação e a sulfatação, normalmente produzem metabolitos que não são tóxicos e são excretados pela urina. Porém a oxidação é capaz de produzir um metabolito tóxico conhecido como NAPQI (*N*-acetil-*p*-benzo-quinonaimina) que quando o paracetamol é administrado em doses terapêuticas habituais, se liga com a glutatona e formam conjugados não tóxicos. Quando ocorre a depleção da glutatona, como nos casos de altas doses de paracetamol, alcoolismo e má nutrição, ocorrem então um acúmulo do metabolito de NAPQI, que se liga covalentemente com as moléculas hepáticas, gerando a lesão do tecido hepático (GUIMARÃES, SOARES e CARVALHO, 2015).

Sua forma oral tem excelente biodisponibilidade. As concentrações plasmáticas de pico ocorrem em 30-60 minutos e sua meia-vida no plasma é de cerca de 2 horas após doses terapêuticas. Distribui-se de forma relativamente uniforme por todos os líquidos corporais. A absorção do fármaco com as proteínas do plasma é variável, mas é menor que aquelas que ocorrem com os outros AINES. Nas concentrações observadas durante a intoxicação aguda apenas 20-50% se ligam. Cerca de 90-100% do fármaco podem ser recuperados na urina no primeiro dia de uso terapêutico, primeiramente após a conjugação com o ácido glicurônico (cerca de 60%), o ácido sulfúrico (cerca de 35%) e a cisteína (cerca de 3%); metabolitos hidroxilados e desacetilados já foram detectados em pequenas quantidades. As crianças têm menor capacidade de glicuronidação de fármacos sendo comparadas com adultos. Uma pequena proporção do paracetamol sofre *N*-hidroxilação mediada por CYP, de modo a formar NAPQI, um intermediário altamente reativo e metabolito que normalmente reage com grupos sulfidríla da glutatona (GSH), tornando-se assim inofensivo. Entretanto, após a ingestão de altas doses de paracetamol, o metabolito é formado em quantidades suficientes para provocar a depleção dos GSH hepáticos, contribuindo significativamente para efeitos tóxicos de overdose.

Hepatotoxicidade

Em adultos a hepatotoxicidade ocorre após a ingestão de uma única dose de 10-15 g (150-250 mg/kg) de paracetamol; doses de 20-25 g ou mais são potencialmente fatais. Os sintomas que surgem durante os primeiros dois dias de envenenamento agudo por paracetamol refletem a agressão gástrica (náuseas, dor abdominal e anorexia) e denunciam a potencial seriedade da intoxicação. As transaminases plasmáticas se elevam, as vezes de forma bastante notável, aproximadamente 12-36 horas após a ingestão (Brunton et al, 2007).

Brunton, 2007, pg619, relata que em pacientes alcoólatras os organismos realizam uma indução enzimática de CYP2E1, com isso gerasse NAPBQI em maior quantidade liberada no corpo, gerando danos ainda maiores ao fígado e conseqüentemente outras vias do organismo. As doses indicadas desse medicamento de forma terapêuticas, variam de acordo com a idade do paciente e da questão clínica que tal apresenta. Nosso organismo possui uma forma de combater a produção da enzima CYP2E1. Ele libera a glutatona, uma enzima doadora de elétrons que age de forma atóxica, assim lutando contra a NAPBQI no fígado. Não deve ser utilizada mais que 4000 mg diárias (8 comprimidos de 500 mg). Em crianças com menos de

37 kg a dose limite diária indicada é de 80 mg/kg. Em indivíduos adultos pode ocorrer toxicidade em dose única de 10 - 15 g (20 a 30 comprimidos de 500 mg) (150 – 250 mg/kg) e uma dose de 20 a 25 g (40 a 50 comprimidos de 500 mg) pode levar a fatalidade. De um modo geral, dose considerada sem riscos de intoxicação, são administrações de 3g desse fármaco por dia.

Os sinais clínicos de lesão hepática manifestam-se em 2-4 dias após a ingestão de doses tóxicas, como dor subcostal, hepatomegalia dolorosa, icterícia e coagulopatia. Podem ocorrer lesão renal ou insuficiência franca. As anormalidades das enzimas hepáticas chegam tipicamente ao máximo decorridas 72-96 horas da ingestão. Em casos não fatais, as lesões hepáticas são reversíveis após semanas ou meses (figura 2).

O quadro clínico da intoxicação pelo paracetamol apresenta três etapas bem definidas, podendo chegar a um quarto, resolutivo. Nas primeiras 24 horas, o paciente pode manifestar alguns sintomas como leve mal-estar, náuseas, vômitos, palidez e epigastralgia ou permanecer assintomático. Após 24 a 72 horas, o paciente pode continuar assintomático ou apresentar sintomas semelhantes à primeira etapa, ou ainda manifestar dor no hipocôndrio direito. Nas 72 horas a cinco dias, a manifestação da hepatotoxicidade se apresenta ao nível máximo, podendo se agravar para falência hepática aguda (Brunton et al, 2012).



Figura 2 – Fígado com aparência saudável; no lado direito, órgão semelhante a uma intoxicação por medicamento.

O aparecimento dos sintomas pode variar de pouco significativo a ocasionar quadro de encefalopatia, coma, transtornos de coagulação, esses últimos sintomas vão depender do grau do comprometimento hepático (SEBBEN et al., 2010). Nesta fase é possível também observar, em âmbito laboratorial, alterações de AST e ALT (PINTO et al., 2015). Também se detecta aumento de bilirrubina total e tempo de protrombina. Se a IHA (insuficiência hepática aguda) não levar a óbito, a reversibilidade é total, encontrando o tecido hepático regenerado por completo entre cinco e sete dias podendo chegar a duas semanas (SEBBEN et al., 2010).

É preciso realizar uma análise da concentração sérica de paracetamol para que haja a confirmação do diagnóstico de intoxicação e para avaliar o grau de hepatotoxicidade. Para este diagnóstico utiliza-se o nomograma de Rumack-Matthew (figura 3). Este nomograma relaciona as concentrações plasmáticas de paracetamol, o tempo transcorrido desde a sua ingestão e a probabilidade do risco hepático (SEBBEN et al., 2010; GUIMARÃES, SOARES e CARVALHO, 2015).

Produtos metabólicos como a 3- (cisteína-S-yl) -paracetamol-adulto, são liberados na corrente sanguínea após a lise das células do fígado, os hepatócitos. Deste modo são conhecidas como biomarcadores específicos de hepatotoxicidade e são detectadas em exames como a de cromatografia líquida de alta eficiência. (Galvão et al.2013).

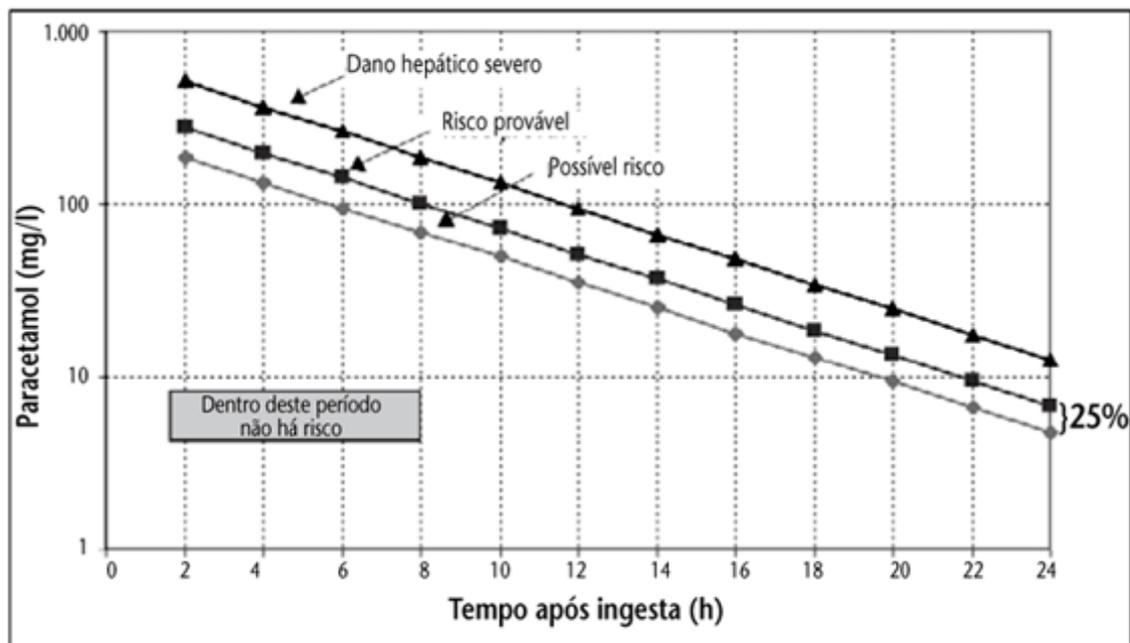


Figura 3 – Nomograma de Rumack-Matthew. É utilizado para indicar a administração do antidoto n-acetilcisteína segundo a concentração plasmática de paracetamol relacionada com o intervalo transcorrido desde a ingestão do medicamento até a coleta do sangue.

Fonte: Nomograma adaptado da American Academy on Pediatrics

De acordo com Guimarães *et al*, quando se conhece a hora da ingestão do medicamento, os níveis da concentração devem ser determinados após quatro horas. Já quando se desconhece a hora da ingestão, assim que o paciente chegar à unidade de saúde deve ser realizado uma determinação plasmática, e outra após quatro horas. A determinação sérica de paracetamol é feita através dos métodos espectrofotométricos e cromatografia líquida de alta eficiência.

O seu uso é indicado para grávidas e lactantes, mas em doses pequenas e por um curto período. O uso em excesso deste medicamento pode gerar no bebe distúrbios de déficit de atenção e hiperatividade, até mesmo autismo. Este medicamento ajuda a aliviar a dor porque se liga a alguns receptores do cérebro, chamados receptores canabinóides, que produzem um efeito de adormecimento dos nervos, aliviando a sensação de dor. Dessa forma, quando a

grávida utiliza o medicamento durante a gravidez, a substância pode também ser absorvida pelo cérebro do bebê, afetando os mesmos receptores, que são responsáveis pelo desenvolvimento e maturação dos neurônios. Quando esses neurônios não se desenvolvem corretamente podem surgir problemas como Autismo ou Hiperatividade, por exemplo (GUIMARÃES, SOARES e CARVALHO, 2015).

Conduta na overdose de paracetamol

A overdose de paracetamol constitui uma emergência médica. Ocorre lesão hepática grave em 90% dos pacientes com concentrações plasmáticas de paracetamol maior 300ug/ ml em 4 horas ou 45 ug/ml 15 horas após a ingestão do fármaco (Brunton et al 2007).

O diagnóstico e o tratamento precoces da overdose de paracetamol são essenciais para otimizar o desfecho. Dos pacientes envenenados que não recebem tratamento específico, talvez 10% desenvolveram lesão hepática grave, dos quais 10 a 20% posteriormente morrem de insuficiência hepática. O carvão ativado, quando dado até 4 horas após a ingestão, diminui a absorção de paracetamol em 50 a 90% e é o método preferido de descontaminação gástrica. (BRUNTON ET AL, 2007)

A N-acetil-cisteína (NAC) é indicada para os que ocorrem risco de lesão hepática. O tratamento com NAC deve ser instituído em casos suspeitos de envenenamento por paracetamol antes mesmo que os níveis sanguíneos estejam disponíveis, sendo interrompido caso os resultados dos ensaios indiquem que o risco de hepatotoxicidade é baixo (Brunton, et al 2012).

Uma dose oral de ataque de 140 mg/kg é ministrada e seguida da administração de 70 mg/kg a cada 4 horas perfazendo 17 doses. Uma dose intravenosa de ataque de 150 mg/kg diluída em 100ml de glicose a 5% e infundidos durante 15 minutos (para aqueles que pesam menos que 20 kg) é seguida por dose intravenosa de 50 mg/kg diluídos em 250 ml de glicose a 5% e infundida durante 4 horas e depois por uma dose intravenosa de 100mg/kg diluídos em 500 ml de glicose a 5% e infundidos durante 6 horas.(BRUNTON ET AL 2012)

Casos clínicos

Paracetamol ou acetaminofeno é atualmente um dos analgésicos-antipiréticos mais utilizados, principalmente em crianças. Porém o fácil acesso ao medicamento e o desconhecimento da população sobre seus efeitos nocivos têm aumentado muito o número de intoxicações por esse medicamento. É um medicamento de venda livre, comercializado na forma de cápsulas, drágeas ou comprimidos de 500 a 1.000 mg cada e também de gotas ou

solução, xarope, pós e pastilhas, sozinho ou em associações. Porém, esse fácil acesso ao paracetamol e o desconhecimento da população sobre seus efeitos nocivos ao organismo têm aumentado muito o número de intoxicações por esse medicamento, sendo a principal causa de intoxicação aguda em crianças. Segundo os dados do Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT/RS), entre os anos 2005 e 2008 foram atendidos mais de 24 mil casos de intoxicação humana por medicamentos, entre eles 1.661 com paracetamol, representando em média 7% do total (Sebben,C.V *et al*).

A farmacocinética e a farmacodinâmica do paracetamol em neonatos e lactentes jovens (menores de um ano) diferem substancialmente de crianças maiores e adultos. Apesar de as taxas de metabolismo do sistema enzimático P-450 CYP2E1 estarem diminuídas e a capacidade de gerar glutatona, aumentadas — conferindo maior proteção após superdosagens —, existe a possibilidade de produção de metabólitos hepatotóxicos (N-acetil-p-benzoquinoneimina) que determinam lise celular, caso se esgotem as reservas de glutatona. A depuração é diminuída e a meia-vida de eliminação é prolongada, recomendando-se posologia distinta pelo risco de toxicidade de doses cumulativas. O presente relato destaca o risco de hepatotoxicidade grave em neonatos após o uso contínuo de paracetamol por mais de dois a três dias (Fabio Bucarechi *et al*).

Fabio Bucarechi relata o caso de um menino, 26 dias, admitido com sangramento intestinal, sinais de choque, discreta hepatomegalia, coagulopatia, acidose metabólica (pH=7,21; bicarbonato: 7,1mEq/L), hipoglicemia (18mg/dL), aumento das aminotransferases séricas (AST=4.039UI/L; ALT=1.087UI/L) e hiperbilirrubinemia (total: 9,57mg/dL; direta: 6,18mg/dL), após uso de paracetamol via oral (10mg/kg/dose a cada quatro horas) por três dias consecutivos (dose total ao redor de 180mg/kg; nível sérico de 36–48 horas após a última dose de 77µg/mL). Além das medidas de suporte, o paciente foi tratado com N-acetilcisteína (infusão intravenosa contínua por 11 dias consecutivos), recebendo alta após 34 dias de internação. O seguimento mostrou recuperação clínica e dos parâmetros laboratoriais da função hepática.

No período de 1997 a 2005, foram registrados, no banco de dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), 137.189 casos de tentativas de suicídio por intoxicação voluntária, sendo os medicamentos o agente mais frequente (57,32%). Segundo esses dados, a frequência do uso de medicamentos é ainda maior quando analisada entre as faixas etárias de 20-29 anos e 30-39 anos. Em relação à letalidade das tentativas de suicídio por ingestão de substâncias químicas, os medicamentos corresponderam a 0,52% assim relatado por Bernardes,S.S *et al*.

Resultados da pesquisa

Com os resultados obtidos através do questionário foi elaborado um gráfico, que apresentou as seguintes conclusões; 91% da população procura paracetamol; 93% do medicamento é vendido sem a prescrição médica e 7% a venda é realizada com a prescrição

médica; o público alvo, são mulheres com 81,8% e apenas 18,2% são homens; 28,6% são de uso pediátrico. Jovens/adultos apresentam consumo de 64,2% e idosos apenas 7,1%; 25% são vendidos em gotas e 75% em comprimidos. 81,2% das farmácias passam algum tipo de orientação ao cliente e apenas 18,8% não passa nenhum tipo de orientação ao paciente.

Ao final do questionário foi perguntada qual a principal queixa que o cliente apresenta na hora da compra do medicamento paracetamol; 27,3% dos clientes compram para alívio de febres, 9% para alívio de dores musculares e 72,7% para alívio de dores de cabeça (figura 4).

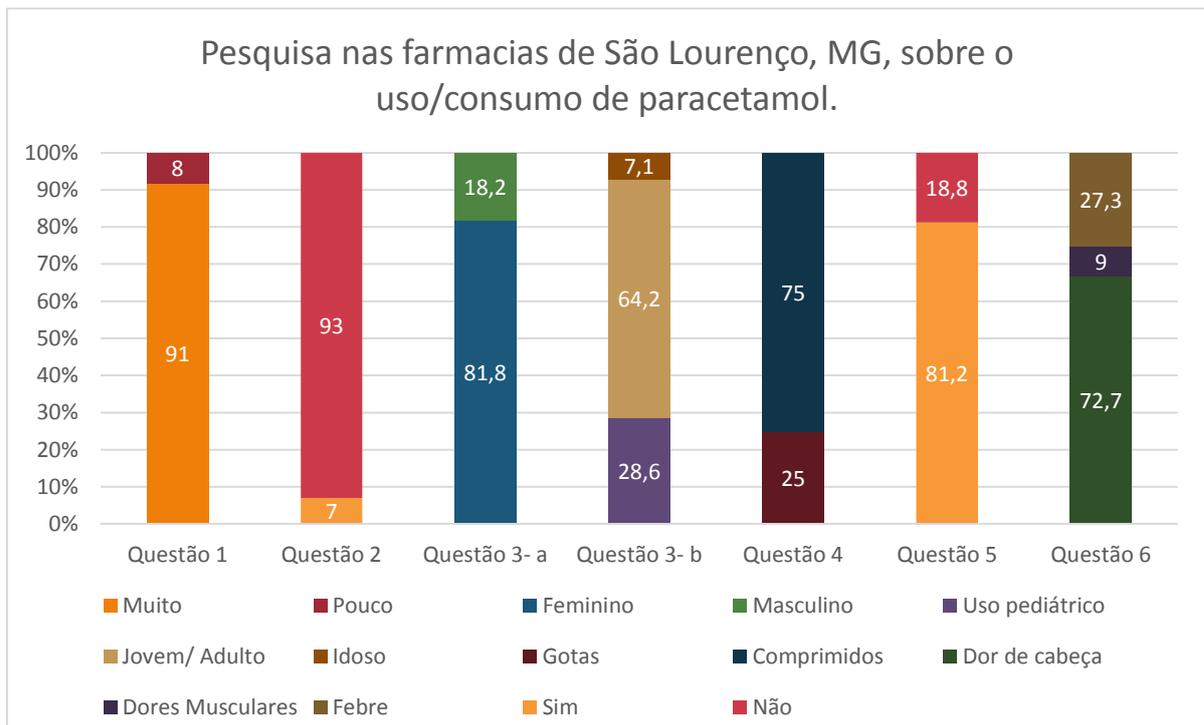


Figura 4 – O gráfico acima apresenta os resultados obtidos através da pesquisa de campo com o questionário da figura 1.

Conclusão

O paracetamol é considerado seguro, quando utilizado em posologias e doses adequadas. Mas seu baixo preço e essa facilidade de aquisição tem provocado o aparecimento de alguns casos de sobre dose. Em contraste, a ingestão de altas doses de paracetamol (acima de 4g/dia) resulta em uma hepatotoxicidade.

As intoxicações medicamentosas possuem um grande impacto socioeconômico nos Serviços de Saúde de países desenvolvidos e em desenvolvimento. Medidas para diminuir o número de casos precisam ser tomadas, envolvendo toda a sociedade. Estratégias específicas

para diminuir os casos de intoxicação incluem: o acompanhamento adequado por um especialista; campanhas educativas sobre a maneira adequada de se armazenar os medicamentos nas residências para manter longe do alcance de crianças; políticas de estímulo a população para a importância do perigo da automedicação. A educação em saúde se mostra a melhor maneira de promover o uso racional de medicamentos e os profissionais de saúde são fundamentais na transmissão dessas informações à população. Cidadãos conscientes dos riscos que os medicamentos trazem são capazes de prevenir acidentes e exigir que o governo cumpra com seu dever constitucional de promoção e proteção a saúde da população.

Referencias

- Araujo, A. C., Bittencourt, M. A., & Brito, A. S. (2013). *Paracetamol, Uma Visão Farmacológica e Toxicológica*. Goiás: Faculdade União de Goyazes.
- Bernardes, S. S., Turini, C. A., & Matsua, T. (2010). Profile of suicide attempts using intentional overdose with medicines, treated by a poison control center in Paraná State, Brazil. *Cad. Saúde Pública*, 26(7):1366-1372.
- Bortoletto, M. E., & Bochner, R. (1999). *Impacto dos Medicamentos nas Intoxicações Humanas no Brasil*. Rio de Janeiro: Cad. Saúde Pública.
- Brunton, L. L., Chabner, B. A., & Knollmann, B. C. (2012). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*. Porto Alegre: AMGH.
- Brunton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. (2007). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill.
- Bucarechi, F., Fernandes, C. B., Branco, M. M., Capitani, E. M., Hyslop, S., Caldas, J. P., . . . Porta, G. (2014). *Acute liver failure in a term neonate after repeated paracetamol administration*. Campinas, Sao Paulo: Rev Paul Pediatr - Intituição: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).
- Craig, C. R., & Stitzil, R. E. (2004). *Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Francischi, J. N. (2005). *A Farmacologia em Nossa Vida*. Belo Horizonte: UFMG.
- Galvão, T. F., Bucarechi, F., Capitani, E. M., Pereira, M. G., & Silva, M. T. (s.d.). *Antídotos e medicamentos utilizados para tratar intoxicações no Brasil: necessidades, disponibilidade e oportunidades*. Rio de Janeiro: Cad. Saude Publica.

- Guimaraes, L. A., Soares, J. E., & Carvalho, T. M. (2015). *Determinação serica de paracetamol por espectrofotometria e cromatografia liquida de alta eficiencia*. Revista Intertox Eco Advisor de toxicologia risco ambiental e sociedade.
- Lopes, J., & Matheus, M. E. (2012). *Risco de hepatotoxicidade do paracetamol (Acetaminophen)*. Rio de Janeiro: Rev. Bras. Farm .
- Olson, K. R., & Organizadores associados, I. B. (2014). *Manual de toxicologia clinica*. Porto Alegre.
- Pinto, N. Q., Silva, G. A., Santos, E. G., & Brito, N. J. (2015). Atuação do profissional farmaceutico frente ao uso indiscriminado de paracetamol como medicamento de venda livre. *Colider - MT. FACIDER Revista Cientifica*, V7; P1.
- Rang, H. P. (2004). *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Elsevier.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2012). *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Elsevier LTDA.
- Sebben, V. C., Lugocho, R. W., Schlinker, C. S., Arbo, M. D., & Vianna., R. L. (2010). Validação de metodologia analitica e estudo de estabilidade para quantificação serica do paracetamol. *Rev. Bras. Patol. Med. Lab.*, 46 (2):143-148.