

Efeito protetor de produtos naturais sobre o dano hepático induzido pelo paracetamol

ANDRIGO ANTONIO LORENZONI, FABRIELI TATIANE LUSA, ANA PAULA CAVALLI, CARLA VINAGA GNOATO, BEATRIZ FERRARI, PAULO CESAR GRACIANI, LILIAN CAROLINE BOHNEN, CLODOALDO ANTÔNIO DE SÁ, VANESSA DA SILVA CORRALO

vcorralo@unochapeco.edu.br

Resumo

As plantas e os extratos vegetais apresentam grande relevância para o tratamento de diversas enfermidades, sendo cada vez maior o interesse da população e da comunidade científica em alimentos que contenham compostos bioativos (polifenóis e antocianinas), os quais apresentam propriedades antioxidantes, capazes de combater o estresse oxidativo. Estas substâncias estão relacionadas com efeitos benéficos ao organismo, contribuindo para uma contínua melhoria da saúde, incluindo retardo do envelhecimento e prevenção de diversas patologias. As doenças hepáticas são consideradas um problema de saúde pública em todo o mundo, com alta endemicidade, principalmente nos países em desenvolvimento. As lesões geralmente são causadas por produtos químicos e fármacos que quando utilizados demasiadamente, sem o devido controle, resultam no aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs), causando danos ao organismo. Objetivou-se neste estudo avaliar, junto aos principais bancos de dados, o uso de produtos naturais que apresentam atividade hepatoprotetora e antioxidante frente ao dano hepático induzido pelo paracetamol, o principal fármaco analgésico utilizado no Brasil. Os resultados evidenciaram que 17 espécies de plantas apresentaram atividade antioxidante e hepatoprotetora frente ao dano hepático induzido pelo paracetamol, representando fontes alternativas para o tratamento de diversas patologias relacionadas ao dano oxidativo.

Palavras-chave: Produtos naturais; paracetamol; hepatotoxicidade; toxicologia.

Protective effects of natural products against acetaminophen-induced liver damage

Abstract

Plant extracts show potential for use in the treatment of various diseases, and both the public and the scientific community has expressed increased interest in foods containing bioactive compounds (e.g., polyphenols and anthocyanins) due to their antioxidant properties. These substances are associated with beneficial effects on the body, contributing to continuous health improvement, slowing of aging and prevention of diseases. Liver diseases are considered a worldwide public health problem with high endemicity, especially in developing countries. Liver lesions are typically caused by chemicals and drugs that, when used excessively and without proper control, result in an increase in reactive oxygen species (ROS), causing damage to the body. This study reviews database information to evaluate the use of natural products with antioxidant and hepatoprotective activity against liver damage induced by acetaminophen, the main analgesic drug used in Brazil. Our results indicate that 17 plant species show antioxidant and hepatoprotective activity against liver damage induced by acetaminophen, representing potential alternative sources for the treatment of various diseases associated with oxidative damage.

Keywords: Natural products, acetaminophen, hepatotoxicity, toxicology.

INTRODUÇÃO

Casos de hepatotoxicidade medicamentosa ocorrem devido ao uso indiscriminado de medicamentos, principalmente aqueles com status de venda livre, como no caso do paracetamol, o qual possui potencial hepatotóxico quando excedida sua dose terapêutica (WANNMACHER, 2005). É sabido que a hepatotoxicidade promovida por tal fármaco é devido à geração de metabólito reativo altamente instável que desencadeará a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) durante o processo de metabolização hepática (LIMA et al., 2007; FURST & ULRICH, 2010).

Durante esse processo, uma pequena fração deste fármaco sofre N-hidroxilação através do citocromo P-450 formando o metabólito tóxico *n*-acetil-*p*-benzoquinonimina (NAPQI) que irá se ligar a glutathione e, posteriormente será excretado (BELARDINELLI, 2008). Em casos de ingestão de doses elevadas de paracetamol, ocorre saturação das vias de glicuronidação e sulfatação, tendo apenas como via de metabolização o citocromo P-450, principalmente a isoenzima CYP2E1, ocorrendo assim uma diminuição de até 90% nos níveis hepáticos de glutathione com queda das defesas antioxidantes do órgão (BUNCHORNTAVAKUL; REDDY, 2013). A hepatotoxicidade é manifestada quando os níveis de GSH ficam abaixo de 10%.

Além disso, o NAPQI é capaz de se ligar às proteínas mitocondriais, ocorrendo à

formação de oxigênio reativo e peroxinitrito, conduzindo ao colapso dos potenciais de membrana e síntese de ATP, além da fragmentação do DNA nuclear. Com isso, a célula sofre necrose oncótica, liberando seu conteúdo e iniciando uma resposta imune, produzindo mediadores inflamatórios e recrutando macrófagos e neutrófilos hepáticos, numa tentativa de resposta regenerativa (JAESCHKE; BAJT, 2010; BUNCHORNTAVAKUL; REDDY, 2013).

A produção excessiva de EROs durante o metabolismo dos xenobióticos está associada a gênese de diversas enfermidades como câncer, distúrbios cardiovasculares e neurodegenerativas, além do declínio do sistema imune e envelhecimento (SOUSA et al., 2007). Com isso, observa-se um aumento considerável na busca de produtos naturais com propriedades antioxidantes que possuam a capacidade de combater o efeito danoso provocado pelas EROs.

O uso de plantas medicinais e de fitoterápicos representa uma alternativa terapêutica, com resultados satisfatórios, menor custo comparado aos fármacos sintéticos, cujos benefícios se somam aos da terapia convencional (DORNAS et al., 2009). Suas propriedades benéficas e protetoras geralmente estão associadas à presença de uma variedade de componentes químicos, como fenóis, cumarinas, monoterpenos, glicosídeos, alcalóides, xantenos, que atuam auxiliando na prevenção e tratamento de diversas doenças (BHAWNA; KUMAR,

2009). Aliado a isso, o Ministério da Saúde possui um programa e desenvolve diversas ações junto a outros órgãos governamentais e não governamentais para elaboração de políticas públicas voltadas ao desenvolvimento desse setor e à inserção de plantas medicinais e da fitoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS).

Baseado no exposto objetivou-se neste estudo avaliar, junto aos principais bancos de dados, o uso de produtos naturais que apresentam atividade protetora e antioxidante sobre o dano hepático induzido pelo paracetamol de maneira a contribuir para triagem e direcionamento de pesquisas de novos fitoterápicos eficazes.

Para tanto, foram utilizados artigos científicos das bases de dados eletrônicas Science Direct, Scielo (Scientific Electronic Library Online), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), NCBI (National Center for Biotechnology Information) e BIOMED, com delimitação de artigos publicados entre os anos de 2008 a 2013. Nas buscas, os seguintes descritores foram utilizados: "paracetamol", "indutores químicos", "hepatoproteção", "hepatotoxicidade", "produtos naturais". Os critérios de inclusão foram artigos originais ou de revisão publicados nos últimos cinco anos, artigos de livre acesso e disponíveis na íntegra, em versão portuguesa, inglesa, espanhola ou italiana. Foram excluídos da

análise: monografias, teses e dissertações, além de estudos com potencial hepatoprotetor frente ao dano induzido por outra substância ou combinações de produtos naturais e medicamentos sintéticos com ação hepatoprotetora.

PLANTAS

HEPATOPROTETORAS E SEUS MECANISMOS DE AÇÃO

A sensação de mal estar provocada pelo estímulo da dor, embora esta seja leve e em algumas situações breve, torna quase inaceitável o fato de conviver, mesmo que durante um pequeno período, sem um alívio, esperando que a cura ocorra naturalmente. A busca por este alívio provoca, em muitas vezes, a prática da automedicação (SOUZA et al., 2011).

Um dos analgésicos mais utilizados, para o tratamento da dor leve ou moderada é o paracetamol, que quando administrado em doses elevadas pode causar hepatotoxicidade grave (FURST & ULRICH, 2010). Nos Estados Unidos, as intoxicações provocadas pelo paracetamol são a principal causa de transplantes por falência hepática fulminante (OSTAPOWICS et al., 2002).

Neste estudo pode-se verificar que 17 diferentes espécies de plantas foram testadas no período analisado e apresentaram potente atividade protetora contra o dano hepático induzido por paracetamol.

Estudos de Sabir & Rocha (2008) demonstraram o efeito hepatoprotetor do extrato aquoso de *Solanum fastigatum*, planta conhecida como falsa jurubeba, amplamente distribuída no Sul do Brasil. O estudo foi conduzido com a utilização de camundongos, machos, que receberam oralmente paracetamol (250 mg/kg) e diferentes doses do extrato aquoso de *Solanum fastigatum* (100 e 200 mg/kg). Os extratos foram administrados três horas após o paracetamol durante 7 dias consecutivos. Os resultados demonstraram que ambas as doses do extrato foram eficazes em proteger do dano induzido por paracetamol e apresentaram atividade antioxidante. A administração do extrato reduziu os níveis de peroxidação lipídica e restaurou os níveis da enzima superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) além de, reduzir a atividade dos marcadores hepáticos: ALT e AST. Os autores destacam que a atividade protetora da planta pode ser atribuída ao elevado teor de compostos fenólicos e flavonóides (rutina e quercetina) comprovados pela análise fitoquímica. Salienta-se ainda que margem de segurança do extrato pode ser considerado inferior a 4 g/kg, porque esta dose causou um leve aumento nos níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), o que indica um potencial hepatotóxico somente com doses muito elevadas de planta.

A pesquisa de Yuan e colaboradores (2010) utilizando extrato de *Artemisia sacrorum*, planta bastante utilizada no nordeste da China para o tratamento da hepatite, evidenciaram que camundongos (C57BL/6) pré-tratados por via oral com extrato aquoso nas doses de 250 e 500 mg/kg, duas vezes ao dia, durante cinco dias foi capaz de reduzir de forma significativa os níveis séricos de ALT e AST, além de aumentar os níveis de glutathiona reduzida (GSH) hepática, bem como promover o decréscimo nas concentrações de malondialdeído (MDA) hepático e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em modelo de dano induzido por paracetamol na dose de 300 mg/kg (p.o). A GSH, é um tripeptídeo encontrado em diversos tecidos de mamíferos, considerado como principal "scavenger" de radicais livres que, combinado com tióis não-proteicos previne da toxicidade dos radicais livres (HWANG et al., 2008). As análises histológicas mostraram que a administração de paracetamol provocou grave congestão sinusoidal, dilatação da veia central e severa infiltração de células inflamatórias, além de degeneração de hepatócitos. Todos os eventos histológicos foram reduzidos, apresentando hepatócitos bem conservados e menor área de necrose nos animais tratados com o extrato. Além disso, o grupo pré-tratado com o extrato apresentou menor fragmentação do DNA e diminuição na expressão das proteínas caspase-3 e caspase-8, envolvidas no processo de apoptose. Nas

suas conclusões, os autores sugerem que o extrato de *Artemisia sacrorum* apresenta efeitos benéficos na peroxidação lipídica, combatendo o estresse oxidativo, por conter derivados de cumarina, composto com efeito antioxidante.

Salminen e colaboradores (2012), quando investigaram a capacidade protetora do extrato aquoso de *Camellia sinensis* (chá verde) sobre o dano hepático induzido por diferentes doses orais de paracetamol (150, 200 e 300 mg/kg) administrados antes ou após o extrato, evidenciaram que a planta é detentora de tal atividade, devido aos compostos bioativos presentes em sua composição, como catequinas polifenólicas e epigallocatequina galato. Um achado importante foi o fato de que a administração do extrato posteriormente a superdosagem do paracetamol potencializou o dano hepático. Provavelmente, esse efeito está relacionado à depleção dos níveis de GSH encontrados, demonstrando a importância do uso de diferentes protocolos experimentais na investigação dos efeitos farmacológicos das plantas e suas possíveis interações. Os autores salientam ainda que o consumo de chá verde utilizada no estudo (2,7 g/dia para um adulto de 65 kg) resultaria em um possível dano quando esses dois compostos forem utilizados concomitantemente.

Liu e colaboradores (2011) avaliaram o efeito da *Rosa laevigata*, uma árvore com

frutos comestíveis, bastante consumidos na China, utilizados para o tratamento da tosse crônica e dermatopatias. Os camundongos receberam doses variadas do extrato (50, 100 e 200 mg/kg), durante cinco dias, por via oral, sendo que duas horas após a última administração, receberam por via endovenosa 400 mg/kg de paracetamol. Os autores evidenciaram que os animais pré-tratados com a menor dose do extrato aquoso dos frutos da *Rosa laevigata* apresentaram hepatócitos com moderada degeneração gordurosa difusa e pequenos focos de necrose hepatocelular, já nas doses de 100 e 200 mg/kg houve leve congestionamento das veias centrais e leve degeneração gordurosa difusa de hepatócitos. A administração de 200 mg/kg de extrato promoveu redução nos níveis de ALT e AST, bem como restaurou a atividade de SOD e os níveis de GSH. Para os autores, o fato da planta possuir elevados teores de flavonóides explicaria sua atividade hepatoprotetora e antioxidante.

Venkatachalam & Muthukrishnan (2013) demonstraram o efeito hepatoprotetor do extrato etanólico de *Desmodium gangeticum*, planta utilizada como digestiva, antiemética e antiinflamatória. O extrato fora administrado por via oral na dose de 500 mg/kg concomitante com paracetamol (400 mg/kg, p.o) por 28 dias. Os resultados evidenciaram que a administração de paracetamol provocou severa hepatotoxicidade, com

aumento dos níveis de ALT, AST, gama-glutamyl-transferase (GGT), fosfatase alcalina e lactato desidrogenase (LDH), o que foi atenuado pela administração do extrato. Os autores sugerem que a redução das transaminases promovida pela administração do extrato, indica estabilização das membranas, bem como reparação do dano hepático provocado pelo paracetamol.

O extrato aquoso de *Phyllanthus urinaria*, planta bastante estudada devido a seu possível efeito anticancerígeno, foi testada por via oral em diferentes doses (20, 40, 80 e 200 mg/kg) frente ao dano induzido por paracetamol na dose de 550 mg/kg (i.p) em modelo experimental com camundongos C57BL6 (HAU et al., 2009). Neste estudo, a administração do extrato inibiu a hepatotoxicidade provocada pelo paracetamol, além de aumentar a taxa de sobrevivência dos animais. Outro dado a ser destacado, é que o extrato de *Phyllanthus urinaria* contribuiu para reduzir a atividade da enzima CYP2E1 a nível hepático. Os autores sugerem que a presença de ácido gálico na composição do extrato, o qual atua como inibidor da CYP2E1 pode ser responsável, em parte, pela ação terapêutica da planta. Baseado nestes achados, os autores concluíram que o mecanismo protetor da *Phyllanthus urinaria* envolve a regulação do citocromo-P450 e também da enzima CYP2E1. Ressalta-se ainda que a dose utilizada no estudo foi a dose letal de paracetamol sugerindo a elevada

capacidade da planta em proteger da mortalidade e dano hepático.

A atividade hepatoprotetora da *Caralluma umbellata*, uma erva perene e suculenta, foi comprovada por Shanmugam et al. (2013). O pré-tratamento de ratos com extrato etanólico da planta na dose de 200 mg/kg, administrado por via oral, durante 10 dias, seguida pela administração de paracetamol (800 mg/kg, i.p) promoveu a restauração da atividade das enzimas SOD, CAT e glutathione peroxidase (GPx) e redução nos níveis de MDA, além de reduzir os níveis de bilirrubina total, colesterol, ALT, AST e fosfatase alcalina. Os autores concluíram que o extrato apresenta atividade hepatoprotetora por restaurar os níveis das enzimas séricas e prevenir o estresse oxidativo, além de possuir teores de luteolina, um glicosídeo, que pode em parte, estar associado à sua ação hepatoprotetora.

O efeito hepatoprotetor da *Cyathea gigantea*, uma espécie de samambaia encontrada na Índia, Tailândia, Sri Lanka e Nepal foi investigado por Kiran e colaboradores (2012). O extrato metanólico obtido das folhas da planta nas doses de 100 e 200 mg/kg administradas por sete dias (p.o) apresentou atividade hepatoprotetora em um modelo de dano induzido por paracetamol (1 g/kg, p.o) em ratos, provavelmente devido a presença de compostos como triterpenos, esteróis, flavonóides, saponinas e fenóis presentes no extrato. A *Sphaeranthus*

indicus, uma planta distribuída mundialmente e muito utilizada pelos indianos, para o tratamento de doenças do baço, como laxante e digestivo, foi testada por Sundari e colaboradores (2013). Os autores demonstraram que o extrato etanólico administrado por via oral em ratos em doses previamente testadas (200 e 300 mg/kg) promoveram a recuperação dos níveis de GSH e vitamina C, além de praticamente normalizar a atividade da SOD, CAT e GST, sendo que a concentração de 300 mg/kg, tanto do extrato etanólico quanto do aquoso, mostraram os melhores resultados. Com isso, os autores concluíram que o extrato etanólico apresenta boa atividade contra a peroxidação lipídica e ambos possuem taninos, compostos fenólicos, flavonóides, alcalóides, proteínas, aminoácidos e hidratos de carbono, tendo atividade antioxidante e hepatoprotetora frente ao dano induzido por paracetamol (1 g/kg, p.o).

Chavan e colaboradores (2013) avaliaram a atividade hepatoprotetora de três espécies de *Tinospora* (*Tinospora cordifolia*, *Tinospora sinensis* e *Neem guduchi*), planta bastante utilizada para a normalização das funções hepáticas, tratamento da febre, reumatismo crônico e hemorróidas ulceradas. O pré-tratamento de ratos por 15 dias com o extrato das três espécies na dose de 200 mg/kg (p.o) apresentaram atividade protetora sobre o dano hepático induzido por paracetamol (1 g/kg, p.o). A *T. cordifolia* melhorou os

teores de colesterol total, sendo que nos exames histológicos foi demonstrado que os hepatócitos centrolobulares se mostraram inchados, enquanto os periportais estavam normais. Já a *T. Sinensis* apresentou efeito específico sobre a atividade da ALT, fosfatase alcalina e nos níveis de triglicérides, sendo que na avaliação histológica, o fígado apresentou similar grau de normalidade, evidenciando regeneração hepática. Quanto ao efeito produzido pela *Neem guduchi*, esta reduziu a atividade da AST, os níveis de bilirrubina e preservou a arquitetura hepática. Os autores concluíram que as três espécies de *Tinospora* agem em diferentes alvos fisiológicos com mecanismos de ação hepatoprotetores diferentes, variando entre a restauração das transaminases, conteúdo de bilirrubina e controle do perfil lipídico, podendo ser utilizadas, em conjunto, para a formulação de um tônico para o restabelecimento das funções hepáticas. A dose de paracetamol utilizada de forma repetida desenvolve nos animais a potencialidade de desenvolver uma adaptação fisiológica.

Similarmente aos dados descritos acima, outros autores demonstraram o efeito hepatoprotetor do extrato metanólico de *Clitoria ternatea*, extrato etanólico de *Boerhaavia diffusa* e extrato aquoso e metanólico de *Amorphophallus paenifolius* e sugeriram que o efeito hepatoprotetor destas plantas provavelmente esteja relacionado

com seu conteúdo de compostos fenólicos, flavonóides e outros compostos antioxidantes encontrados (NITHIANANTHAM et al., 2013; OLALEYE et al., 2010; HURKADALE et al., 2012). Nestes estudos, os autores utilizaram paracetamol por via oral em diferentes doses (1, 1,5 e 2,5 g/kg, respectivamente) e avaliaram os seguintes parâmetros: AST, ALT, bilirrubina, fosfatase alcalina e lactato desidrogenase (NITHIANANTHAM et al., 2013; OLALEYE et al., 2010; HURKADALE et al., 2012).

A *Melia azedarach* L., conhecida como cinamomo, utilizada para o tratamento da hanseníase e processos inflamatórios, foi objeto de estudo de Ahmed e colaboradores (2011). O extrato metanólico de *Melia azedarach* (500 mg/kg) administrado em ratos durante sete dias, seguida da administração de paracetamol no 5º dia (2 g/kg, p.o) apresentou atividade hepatoprotetora, reduzindo os níveis de AST, ALT e fosfatase alcalina e elevando a atividade das enzimas antioxidantes GPx, GST, SOD e CAT. Ressalta-se que as doses do extrato foram elencadas a partir do teste de toxicidade aguda.

Corroborando, outra planta muito distribuída pela Índia, a *Flacourtia indica*, com propriedades antioxidantes, também demonstrou atividade protetora sobre o dano hepático induzido por paracetamol (3 g/kg, p.o). Neste estudo foram testados três diferentes extratos (metanólico, etil-

acetato e éter de petróleo) na dose de 1,5 g/kg (p.o) em ratos da espécie Long Evans. A administração dos extratos de *Flacourtia indica* restauram parcialmente os níveis das transaminases hepáticas, embora tenha melhorado o aspecto morfológico do fígado, apresentando menor necrose centrolobular e formação de vacúolos, além de menos alterações dos hepatócitos (NAZNEEM et al., 2009).

Estudos de Verma e colaboradores (2013) evidenciaram que o extrato hexânico de *Ageratum conyzoides* (200 mg/kg), planta utilizada em locais como África, Ásia e América do Sul, como antiespasmódica, hemostática, antiasmática e até mesmo, inseticida, foi capaz de aumentar os níveis de tióis totais, GSH e da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). O extrato hexânico de *Ageratum conyzoides* foi administrado em ratos durante sete dias, seguida da administração de paracetamol no 5º dia (3 g/kg, p.o). De fato, estudos têm demonstrado que diferentes espécies de *A. Conyzoides* protegem do estresse oxidativo e alterações bioquímicas induzidas pelo paracetamol.

CONCLUSÃO

A partir desta revisão, pode-se observar a relevância de estudos na área de fitoterapia, pois possuímos uma rica biodiversidade com grande potencial para o desenvolvimento de produtos naturais, que poderiam atuar na terapêutica de

hepatopatias induzidas por paracetamol ou outros xenobióticos. Pois apesar dos grandes avanços na medicina, não há no momento um fármaco disponível que seja suficientemente eficaz para estimular a função hepática, oferecer proteção contra danos causados por agentes tóxicos ou contribuir para a regeneração das células hepáticas. Salienta-se também que apesar da biodiversidade brasileira e ampla utilização de plantas medicinais pela população, poucos estudos envolvendo a pesquisa de efeitos hepatoprotetores de plantas nativas do Brasil foram encontrados, ressaltando a importância de estudos científicos nessa área.

REFERÊNCIAS

- AHMED, M. F.; RAO, A. S.; THAYYLL, H.; AHMED, S. R. Role of *Melia azedarach* leaf extract in Paracetamol Induced Hepatic damage in rats. **Pharmacognosy Journal**, v.3, n.21, p.60-64, 2011.
- BELARDINELLI, M. C. R. **Efeitos da administração da fração mononuclear de células e medula óssea heteróloga em ratos submetidos à lesão hepática aguda provocada por paracetamol.** Porto Alegre, p.454. Tese (Doutorado em Bioquímica) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.
- BHAWNA, S.; KUMAR, S.U. Hepatoprotective activity of some indigenous plants. **International Journal of Pharm Tech Research**, v.1, n.4, p.1330-34, 2009.
- BUNCHORNTAVAKUL, C.; REDDY, R. Acetaminophen-related hepatotoxicity. **Clinical Liver Diseases**, v.17, n.4, p. 587-607, 2013.
- CHAVAN, T. Satwa from three *Tinospora* species exhibits differential hepatoprotective activity against repeated acetaminophen dosing in rats. **Journal of Pharmacy Research**, v. 6, n.1, p.123-28, 2013.
- FURST, D.E.; ULRICH, R.W. Fármacos antiinflamatórios não-esteroides, fármacos anti-reumáticos modificadores da doença, analgésicos não-opioides e fármacos usados no tratamento da gota. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 10. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010, p. 1046.
- HAU, D. K. et al. *Phyllanthus urinaria* extract attenuates acetaminophen induced hepatotoxicity: Involvement of cytochrome P450 CYP2E1. **Phytomedicine**, v.16, n.8, p. 751-760, 2009.
- HWANG, H. J.; KIM, I. H.; NAM, P. J. Effect of a glycoprotein from *Hizikia fusiformis* on acetaminophen-induced liver injury. **Food and Chemical Toxicology**, v.46, n.1, p.3475-81, 2008.
- HURKDALE, P. J.; SHELAR, P. A.; PALLED, S. G.; MANDAVKAR, Y. D.; KHEDKAR, A. S. Hepatoprotective activity of *Amorphophallus paeoniifolius* tubers against paracetamol – induced liver damage in rats. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v.1, n.1, p. S238-S242, 2012.
- JAESCHKE, H.; BAJT, M. L. Mechanisms of acetaminophen hepatotoxicity. **Comprehensive Toxicology**, v.9, p.457-473, 2010.
- KIRAN, P. M.; RAJU, A. V.; RAO, B. G. Investigation of hepatoprotective activity of *Cyathia gigantea* (Wall. ex. Hook.) leaves against paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v.2, n.5, p.352-56, 2012.
- LIMA, C. F.; FERREIRA, M. F.; WILSON, C. P. Drinking of *Salvia officinalis* tea increases CCl₄ – induced hepatotoxicity in mice. **Food and Chemical Toxicology**, v.45, n.3, p.456-464, 2007.

- LIU, Y.; LU, B.; PENG, J. Hepatoprotective activity of the total flavonoids from *Rosa laevigata* Michx fruit in mice treated by paracetamol. **Food Chemistry**, v.125, n.1, p.719-725, 2011.
- NAZNEEN, M. Protective effects of *Flacourtia indica* aerial parts extracts against paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. **JTUSCI**, v.2, p.1-6, 2009.
- NITHIANANTHAM, K.; PING, K. Y.; LATHA, L. Y.; JOTHY, S. L.; DARAH, I.; CHEN, Y.; CHEW, A. L.; SASIDHARAN, S. Evaluation of hepatoprotective effect of methanolic extract of *Clitoria ternatea* (Linn.) flower against acetaminophen-induced liver damage. **Asian Pac J Trop Dis**, v.3, n.4, p.314-319, 2013.
- OLALEYE, M. T.; AKINMOLADU, A. C.; OQUNBOYE, A. A.; AKINDAHUNSI, A. A. Antioxidant activity and hepatoprotective property of leaf extracts of *Boerhaavia diffusa* Linn against acetaminophen-induced liver damage in rats. **Food and Chemical Toxicology**, v.48, n.8-9, p.2200-2205, 2010.
- OSTAPOWICZ, G.; FONTANA, R. J.; SCHIODT, F. V.; LARSO, A.; DAVERN, T. J.; HAN, S. H.; McCASHLAND, T. M.; SHAKIL, A. O.; HAY, J. E.; HYNAN, L.; CRIPPIN, J. S.; BLEI, A. T.; SAMUEL, G.; REISCH, J.; LEE, W. M. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. **Annals of Internal Medicine**, v.137, n.12, p.947-54, 2002.
- SABIR, S. M.; ROCHA, J. B. T. Antioxidant and hepatoprotective activity of aqueous extract of *Solanum fastigiatum* (false "Jurubeba") against paracetamol-induced liver damage in mice. **Journal Ethnopharmacology**, v.120, p.226-232, 2008.
- SALMINEN, W. F.; YANG, X.; SHI, Q.; GREENHAW, J.; DAVIS, K.; ALI, A. A. Green tea extract can potentiate acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. **Food and Chemical Toxicology**, v.50, n.5, p.1439-1446, 2012.
- SHANMUGAM, G.; AYYAVU, M.; RAO, D. M.; DEVARAJAN, T.; SUBRAMANIAM, G. Hepatoprotective effect of *Caralluma umbellata* against acetaminophen induced oxidative stress and liver damage in rat. **Journal of Pharmacy Research**, v.6, p.342-345, 2013.
- SOUSA, C. M. M., et al. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. **Química Nova**, v.30, n.2, p.351-355, 2007.
- SOUZA, L. A. F.; SILVA, C. D.; FERRAZ, G. C.; SOUSA, F. A. E. F.; PEREIRA, L. V. Prevalência e caracterização da prática de automedicação para alívio da dor entre estudantes universitários de enfermagem. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.19, n.2, p.1-7, 2011.
- SUNDARI, K. Hepatoprotective and proteomic mechanism of *Sphaeranthus indicus* in paracetamol induced hepatotoxicity in wistar rats. **Food Bioscience**, v.1, p.57-65, 2013.
- VERMA, P. K. Hepatoprotective mechanisms of *Ageratum conyzoides* L. on oxidative damage induced by acetaminophen in Wistar rats. **Free Radicals and Antioxidants**, v.1, p.1-4, 2013.
- VENKATACHALAM, U.; MUTHUKRISHNAN, S. Hepatoprotective activity of *Desmodium gangeticum* in paracetamol induced liver damage in rats. **Biomedicine & Preventive Nutrition**, v.3, p.273-277, 2013.
- WANNMACHER, L. Paracetamol versus Dipirona: como mensurar o risco? Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Brasília, v. 2, n. 5, p. 1-6, abr. 2005. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/novo_paracetamol.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2013.
- YUAN, H. D.; JIN, G. Z.; PIAO, G. C. Hepatoprotective effects of an active part from *Artemisia sacrorum* Ledeb. against acetaminophen-induced toxicity in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v.127, n.2, p.528-533, 2010.