

FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA E AUTOMEDICAÇÃO

Acute liver failure and self-medication

André Vitorio Câmara de **OLIVEIRA**, Frederico Theobaldo Ramos **ROCHA**, Sívio Romero de Oliveira **ABREU**

Trabalho realizado no Centro Universitário Cesmac, Maceió, AL, Brasil.

RESUMO – Introdução: Automedicação não responsável refere-se ao uso de medicamentos em altas doses, sem parâmetros racionais e associada frequentemente ao álcool. Ela pode levar à interações medicamentosas danosas ao fígado, podendo causar falência hepática. **Objetivo:** Alertar sobre o quanto a prática da automedicação não responsável pode levar falência hepática aguda. **Método:** Foram utilizadas as bases Medline via PubMed, Cochrane Library, SciELO e Lilacs, e informações adicionais em sites institucionais de interesse cruzando os descritores acute liver failure[tiab] AND acetaminophen[tiab]; self-medication[tiab] AND acetaminophen[tiab]; acute liver failure[tiab] AND dietary supplements[tiab]; self-medication[tiab] AND liver failure[tiab]; e self-medication[tiab] AND green tea[tiab]. Na Lilacs e SciELO utilizou-se o descritor automedicação em português e espanhol. Do total pesquisado selecionou-se 27 artigos e cinco sites relacionados especificamente ao objetivo desta revisão. **Conclusões** - Legislação e fiscalização deficientes e informações pouco acessíveis à população favorecem ao aparecimento de casos de falência hepática medicamentosa em diversos países. Na lista de medicamentos liberados que merecem maior atenção e cuidado, encontraram-se alguns fitoterápicos utilizados com o objetivo de emagrecer, e o analgésico paracetamol. Recomenda-se que organismos nacionais de farmacovigilância intensifiquem a fiscalização e melhor orientem suas populações no consumo de medicamentos aparentemente inofensivos, limitando a sua venda produtos ou exigindo receita médica para liberação.

DESCRIPTORIOS - Educação em saúde. Doença hepática induzida por drogas. Insuficiência hepática. Medicamentos sem prescrição.

Correspondência:

André Vitorio Câmara de Oliveira
E-mail: andrecirurgia@gmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 16/01/2014
Aceito para publicação: 08/05/2014

HEADINGS - Health education. Drug-induced liver injury. Hepatic insufficiency. Non-prescription drugs.

ABSTRACT – Introduction: Not responsible self-medication refers to drug use in high doses without rational indication and often associated with alcohol abuse. It can lead to liver damage and drug interactions, and may cause liver failure. **Aim:** To warn about how the practice of self-medication can be responsible for acute liver failure. **Method** - Were used the Medline via PubMed, Cochrane Library, SciELO and Lilacs, and additional information on institutional sites of interest crossing the headings acute liver failure [tiab] AND acetaminophen [tiab]; self-medication [tiab] AND acetaminophen [tiab]; acute liver failure [tiab] AND dietary supplements [tiab]; self-medication [tiab] AND liver failure [tiab] and self-medication [tiab] AND green tea [tiab]. In Lilacs and SciELO used the descriptor self medication in Portuguese and Spanish. From total surveyed were selected 27 articles and five sites specifically related to the purpose of this review. **Conclusions** - Legislation and supervision disabled and information inaccessible to people, favors the emergence of cases of liver failure drug in many countries. In the list of released drugs that deserve more attention and care, are some herbal medicines used for the purpose of weight loss, and acetaminophen. It is recommended that institutes of health intensify supervision and better orient their populations on drug seemingly harmless, limiting the sale of products or requiring a prescription for release them.

INTRODUÇÃO

A automedicação é entendida como a seleção e uso de medicamentos para a manutenção da saúde e tratamento de sintomas sem prescrição, orientação ou acompanhamento médico¹. Essa é prática que ocorreu na maioria das civilizações e países desde a antiguidade. No papiro de Ebers, escrito por volta de 2000-1500 a.C. no antigo Egito, encontram-se códigos de cerca de 900 remédios dos mais variados, desde vegetais, animais e minerais, os quais as pessoas se utilizavam na época².

Automedicação não responsável refere-se ao uso de medicamentos em altas doses, sem parâmetros racionais, ou ainda nas doses preconizadas, porém associadas ao álcool ou múltiplas medicações sem orientação médica³. Isso leva a interações medicamentosas danosas ao fígado, podendo causar falência hepática e necessidade de transplante⁴.

Falência hepática aguda (FHA) é descrita como síndrome caracterizada pelo rápido desenvolvimento de dano hepático, diminuição da metabolização hepática de enzimas e medicamentos, e clinicamente por encefalopatia e coagulopatia. Historicamente as hepatites virais estão entre as causas mais comuns nos países em desenvolvimento, enquanto intoxicação medicamentosa predomina nos EUA e Europa⁴.

A automedicação é geralmente praticada com medicamentos chamados over-the-counter (OTC), remédios liberados para venda sem receita médica, em geral, analgésicos, antitérmicos, anti-inflamatórios não hormonais, descongestionantes nasais, laxantes e antieméticos⁵⁻⁸. Além destes, os fitoterápicos, remédios à base de plantas, também são vendidos e usados livremente⁵⁻⁹. Merecem destaque como potencialmente hepatotóxicos o analgésico paracetamol e os fitoterápicos *Kava-kava*,

Aloe vera, *Poejo* e *Camellia sinensis*⁹⁻¹⁶.

A Organização Mundial de Saúde apoia os países no sentido de garantir o acesso equitativo a medicamentos essenciais seguros e eficazes, e na promoção de sua prescrição e uso racional³. No entanto em muitos países, particularmente naqueles em desenvolvimento e em situação de pobreza, legislação e fiscalização são deficientes ou simplesmente não existem e muitos óbitos devido a FHA medicamentosa podem estar ocorrendo sem a devida notificação e esclarecimento do caso^{5,8}.

Larson et al. evidenciou que o paracetamol foi o responsável por 42% de todos os casos de FHA nos EUA¹⁴. 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^{14,17,18}.

O uso indiscriminado de medicamentos fitoterápicos com falsa ideia de que sejam inofensivos, ou com desejo obsessivo de emagrecer, seja por ingenuidade seja por propagandas enganosas, completariam outras motivações que têm levado muitas pessoas à lesões hepáticas graves⁹⁻¹³.

O objetivo desta revisão é alertar sobre o quanto a prática da automedicação não responsável pode levar à FHA, podendo culminar em transplante hepático ou mesmo óbito.

MÉTODOS

No período de 12/06/2013 a 02/07/2013 foram realizadas buscas nas bases Medline via PubMed, Cochrane Library, Lilacs e SciELO. Adicionalmente foram pesquisados dados em sites institucionais de interesse como Organização Mundial de Saúde, U.S. Food and Drug Administration, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Fundação Oswaldo Cruz e Confederación Farmacéutica Argentina. Os seguintes descritores foram pesquisados: acute liver failure[tiab] AND acetaminophen[tiab] que apresentou 293 artigos; self-medication[tiab] AND acetaminophen[tiab] que apresentou 14 artigos; acute liver failure[tiab] AND dietary supplements[tiab] que apresentou 10 artigos; self-medication[tiab] AND liver failure[tiab] que apresentou três artigos; e self-medication[tiab] AND green tea[tiab] que apresentou dois artigos. Em todas as buscas foram aplicados filtros para seres humanos, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. Na Lilacs e SciELO utilizaram-se os descritores automedicação e automedicación, sendo aplicado o filtro palavras do título, que resultou em 117 e 44 artigos, respectivamente.

Dos artigos investigados com os descritores acima, foram selecionados uma revisão sistemática, dois estudos de coorte prospectivos, sendo um multicêntrico, cinco estudos transversais, dois retrospectivos, nove relatos de caso e oito comentários de especialistas, os quais se relacionavam especificamente ao tema.

RESULTADOS

Automedicação na atualidade

Há na atualidade interessante debate internacional sobre automedicação^{5,19}. Os defensores da prática argumentam que ela pode ser segura com algumas drogas restritas, se pacientes receberem informação correta por farmacêuticos treinados para orientar adequadamente nas farmácias. Já os opositores justificam-se dizendo que seria como deixar passageiros de um avião no comando do voo, enquanto os pilotos descansam. Os pacientes iriam se autodiagnosticar baseados apenas nos sintomas, sem levar em consideração outras nuances que médicos utilizam como exame físico e resultados dos exames complementares. Para a Associação Médica Americana, informações médicas no computador não

são o mesmo que cuidados pessoais de um médico. Os riscos do consumo de medicamentos sem receita médica incluem falha para detectar progressão de doenças ou da necessidade de mudança na dosagem¹⁹.

Em que pese a Organização Mundial de Saúde apoiar a automedicação responsável e racional com medicamentos eficazes e seguros³, carência de informação acessível ao grande público sobre possíveis riscos e interações medicamentosas ocorre em grande parte do mundo em desenvolvimento. Não há em muitos países africanos e da América Latina política de divulgação ostensiva sobre aspectos importantes dos medicamentos OTC, como posologia máxima permitida e efeitos colaterais^{5,8}. Outro fato é que esses medicamentos podem ser vendidos em qualquer quantidade para um mesmo paciente, o que é situação de gravidade para pessoas que tomam medicações com intenções suicidas ou mesmo ingenuamente¹⁸.

Segundo a Confederación Farmacéutica Argentina, a automedicação provoca a morte de aproximadamente 700 pessoas/ano por 100.000 internações hospitalares naquele país, sendo o abuso de medicamentos a segunda causa de intoxicação atendida nos hospitais argentinos. Numa recente pesquisa, perto de 82% dos entrevistados de Buenos Aires e Córdoba referiram que tomam medicamentos de venda livre, porém mais da metade desconheciam efeitos adversos dos mesmos²⁰. Na Argentina, tanto paracetamol como medicamentos fitoterápicos, são vendidos livremente e sem limites de quantidade por pessoa.

No México existe grande necessidade atual de ações que fortaleçam a regulação e fiscalização das farmácias e legislação que promova o uso adequado de medicamentos OTC. A finalidade de prover estas ações é oferecer ao usuário de medicamentos ferramentas para que tome decisões responsáveis sobre sua saúde, protegendo-o de riscos potenciais derivados do autoconsumo de medicamentos⁵.

No Brasil ocorre panorama que merece precaução, já que uma lista de 73 medicamentos genéricos, muitos deles OTC, é disponibilizada gratuitamente ou com descontos de até 90% à população, através do programa oficial Farmácia Popular²¹. Nessas farmácias não se destacam possíveis riscos, efeitos colaterais ou interações medicamentosas desses produtos. Para comunicar algum problema, o Ministério da Saúde brasileiro disponibiliza o número 136, tipo de ouvidoria, e alguns informes no portal ANVISA. A recente medida do órgão oficial brasileiro permite que todas as farmácias comercializem medicamentos OTC em gôndolas fora do balcão e sem limites de quantidade. Como atenuante, obriga farmácias a fixarem cartazes com as seguintes orientações: "Medicamentos podem causar efeitos indesejados. Evite a automedicação. Informe-se com o farmacêutico"^{21,22}.

Entretanto, segundo o Conselho Federal de Medicina, essa medida induz a população à automedicação e ao uso irracional de medicamentos, onerando o sistema de saúde com o aumento de internações evitáveis por intoxicações medicamentosas, construindo junto à opinião pública a ideia de que esses medicamentos não fazem mal²².

Dados atualizados disponíveis do Brasil através do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) mostram que em 2010, 24.056 pessoas sofreram intoxicação medicamentosa. Dessas, 2,72% foram devido à automedicação. Porém, os dados não referem os medicamentos implicados na casuística. No SINITOX, tópicos como tentativa de suicídio, abuso de medicamentos, uso indevido de medicamentos e automedicação são enquadrados separadamente, como situações independentes. Reunidas, essas situações correspondem a 45% dos casos de intoxicação medicamentosa²³. O ideal seria que os dados fossem mais específicos e esclarecedores sobre tipos de medicamentos e desfechos causados pelos mesmos, como por exemplo, falência hepática aguda.

Um estudo transversal realizado em Campinas, São Paulo entre 2008 e 2009 com 1.515 idosos, detectou-se que 9% da amostra tinham a prática da automedicação. Os medicamentos mais utilizados foram em ordem decrescente dipirona, ácido acetilsalicílico, diclofenaco, *Ginkgo biloba* e paracetamol¹. Já outro estudo transversal realizado em 2010 também no Brasil com 789 universitários detectou prevalência de 86% de automedicação, cujos medicamentos mais usados foram em ordem decrescente paracetamol, dipirona, ácido acetilsalicílico, fitoterápicos e chás⁷. Entre estudantes universitárias da área de enfermagem, a automedicação em situações de dor ocorreu em 38,8% dos casos²⁴ e entre adultos de baixa renda no município de São Paulo, 27% a 32% tinham essa prática²⁵. Em todos esses estudos, a automedicação aumentou progressivamente com a ampliação da renda.

Na Austrália, um estudo de coorte prospectivo entre 1992 e 2004, avaliou 2.087 idosos e detectou prevalência de 35,5% de automedicação, sendo os medicamentos mais utilizados as vitaminas e minerais, e logo depois o paracetamol⁶.

Na África, um estudo transversal realizado em Assendabo, Etiópia, com 1.257 pessoas detectou 39% de automedicação, e destes, 80,6% não tinham informações sobre reações adversas e outros potenciais efeitos deletérios dos medicamentos utilizados. Os autores desse estudo sugerem como fundamental a aplicação de regulamentos na distribuição de medicamentos e a oferta de educação em saúde⁸.

Falência hepática aguda medicamentosa

Ao longo dos anos várias drogas têm sido implicadas com falência hepática aguda em diversos relatos. Nem todas, porém, estão relacionadas com automedicação. Dos medicamentos de venda restrita com receita médica, destacam-se o ácido valpróico²⁶, a isoniazida²⁷, a associação clavulanato/amoxicilina²⁸, amiodarona²⁹ e os anti-tireoideanos metimazol e propiltiouracil³⁰.

Dentre os medicamentos utilizados como automedicação e relacionados com hepatopatias, merecem destaque o analgésico paracetamol e alguns fitoterápicos, todos de venda livre (Tabela 1).

TABELA 1 - Principais substâncias relacionadas com falência hepática aguda e automedicação

Substâncias	Autor e ano	Desenho do estudo
Paracetamol	Larson et al. (2005) ¹⁴ ; Sass et al. (2005) ¹⁶ ; Dart et al. (2007) ¹⁵ ; Bernal et al. (2010) ³² ; Rhodes et al. (2011) ¹⁸ .	Coorte prospectivo multicêntrico; revisão sistemática; relatos de casos; opiniões de especialistas
<i>Camellia sinensis</i> (em cápsulas)	Gloro et al. (2005) ¹³ ; Molinari et al. (2006) ¹² ; García-Cortés et al. (2008) ⁹ ; Krishna et al. (2011) ¹¹ .	Relatos de casos; opiniões de especialistas
<i>Rhamnus purshianus</i> e isoflavonas (Fitosoja® e Biosoja®)	García-Cortés et al. (2008) ⁹ .	Relatos de casos; opiniões de especialistas
Ácido linoleico conjugado	Nortadas et al. (2012) ¹⁰ .	Relato de caso
Ácido úsnico (Somalyz® e Lipolyz®)	Krishna et al. (2011) ¹¹ .	Relato de caso

Paracetamol ou N-(4-hidroxifenil)etanamida é geralmente droga segura quando utilizada dentro das doses recomendadas em indivíduos previamente saudáveis. No entanto, tem índice terapêutico estreito e é hepatotóxico dose-dependente. O risco de toxicidade do paracetamol é consideravelmente maior entre idosos, desnutridos e alcoolistas crônicos^{14,15}. O FDA permite a livre comercialização

de paracetamol em farmácias e supermercados, em apresentações de 650 mg para cada comprimido, e sem limite de quantidade da medicação por indivíduo³¹. No Brasil ocorre situação semelhante, com apresentações de 500 mg a 750 mg por comprimido, também vendidas sem restrições de quantidade por paciente²¹.

Falência hepática aguda é descrita em geral quando os sintomas duram no máximo 26 semanas, em pacientes sem cirrose pré-existente, atingindo principalmente adultos jovens. O paracetamol ainda é o líder das causas de FHA nos EUA, bem como na maioria dos países da Europa Ocidental e Austrália, porém mais de 50% dos casos têm origem desconhecida³². Não foram encontrados dados estatísticos oficiais e mesmo em institutos não governamentais sobre incidência e casuística de FHA nos países da América Latina.

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. Os autores sugerem que esses dados ainda não representam a verdadeira incidência de FHA na população em geral, pois muitos pacientes não são encaminhados aos centros de transplante por falta de diagnóstico, prognóstico pobre (idosos, pessoas com câncer) ou casos subnotificados¹⁴.

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 óbitos¹⁵. Analisando esses dados, verifica-se que em doses terapêuticas e com uso racional, o paracetamol é droga segura como referido anteriormente. O perigo é o seu uso não responsável, não racional, o que nos estudos prospectivos seria antiético pesquisar.

Outra classe de medicamentos que merece destaque em relação à FHA são os fitoterápicos. Em grande estudo retrospectivo realizado na Espanha em 2006, com dados coletados desde 1994 do Registro Espanhol de Hepatotoxicidade, de 521 casos de lesões hepáticas graves, 2% foram devidas a remédios naturais e suplementos dietéticos, sendo a planta mais envolvida a *Camellia sinensis*, usada com o objetivo de emagrecimento. A maioria dos pacientes usou essa substância por período médio de 79 dias e procurou ajuda médica devido ao aparecimento de icterícia. Não houve óbitos nesse estudo⁹.

Na Espanha, a baixa incidência de FHA devida ao paracetamol, diferentemente da maioria dos países ocidentais, deve-se ao fato de que naquele país esse medicamento tem venda controlada¹⁷. Atualmente tanto Espanha, como França e Reino Unido, limitam o tamanho do pacote e restringem a quantidade comprada de paracetamol por cada paciente^{16,17}. Ainda assim, no Reino Unido o paracetamol é responsável por aproximadamente 500 óbitos anuais e causa 57% dos casos de FHA³².

Contudo em relação aos medicamentos ditos naturais, apesar dos cuidados das agências de farmacovigilância, tem sido praticamente impossível o controle dessas substâncias, vendidas livremente em farmácias e lojas de produtos dietéticos e naturais. Alguns fatores que podem contribuir para a hepatotoxicidade de remédios naturais incluem a não identificação de componentes do produto, a seleção de partes inapropriadas da planta, a contaminação no preparo

ou o armazenamento inadequado⁹.

A epidemia de obesidade promoveu o crescimento de uma série sofisticada de produtos dietéticos, suplementos e medicamentos ditos naturais, a maioria sem comprovação ou com pouca evidência científica^{6,9-12}. Dentre os relatos sobre medicamentos dietéticos e naturais causando FHA, merecem destaque o ácido linoléico conjugado¹⁰, ácido úsnico¹¹ e o extrato de chá verde (*Camellia sinensis*)^{12,13} todos usados como emagrecedores em forma de pílulas. Tanto na Espanha como na França, foi removido do mercado o produto "Exólise", a base de extrato de chá verde em pílulas^{9,12,13}.

Nos EUA essas substâncias não são reguladas como medicamentos pelo FDA, e sim como alimentos ou suplementos dietéticos³¹, favorecendo o consumo dos mesmos. O Brasil também segue essa orientação, e medicamentos naturais são vendidos livremente em farmácias, supermercados e lojas de produtos dietéticos.

Portanto faz-se necessário maior número de estudos sem conflitos de interesse para que se verifique a real incidência de FHA nos países da América Latina e sua relação com os medicamentos de venda livre.

DISCUSSÃO

ALF devido à auto-medicação é uma possibilidade real em muitas áreas, incluindo nos países desenvolvidos como os EUA. O maior problema detectado é o uso irresponsável de medicamentos por parte da população, o resultado de má divulgação sobre os riscos, efeitos colaterais e interações medicamentosas. É provável que uma campanha de publicidade ostensiva sobre tais aspectos da auto-medicação, além de limitação na quantidade de vendas desses medicamentos para cada paciente, pode ajudar no controle e redução dos casos de intoxicação por drogas, lesão hepática e insuficiência hepática aguda. Esses autores sugerem que a OMS e as agências nacionais de monitoramento de medicina tomem tais medidas, intensificando a disseminação de conhecimento medicinal e controle de vendas de auto-medicação.

CONCLUSÕES

Legislação e fiscalização deficientes e informações pouco acessíveis à população favorecem ao aparecimento de casos de falência hepática medicamentosa em diversos países. Na lista de medicamentos liberados que merecem maior atenção e cuidado, encontraram-se alguns fitoterápicos utilizados com o objetivo de emagrecer, e o analgésico paracetamol. Recomenda-se que organismos nacionais de farmacovigilância intensifiquem a fiscalização e melhor orientem suas populações no consumo de medicamentos aparentemente inofensivos, limitando a sua venda ou exigindo receita médica para liberação.

REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage na internet]. Medicamentos. [acesso em 2012 dez 16]. Disponível em: <http://www.anvisa.org.br>
2. Akbal E, Batgi H, Koçak E, Canatan T, Köklü S. Low-dose amiodarone-induced fatal liver failure. *Drug Chem Toxicol*. 2013; 36(2): 261-2.
3. Antoniuk SA, Bruck I, Hönnicke LR, Martins LTF, Carreiro JE, Cat R. Insuficiência aguda hepática associada ao ácido valproico na infância: relato de três casos. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. [online]. 1996; 54(4): 652-54. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X1996000400015>.
4. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376(9736): 190-201.
5. Confederación Farmacéutica Argentina [homepage na internet]. Automedicación. [acesso em 2013 jan 12]. Disponível em: <http://www.cofa.org.ar/?p=1718>
6. Correa da Silva MG, Soares MC, Muccillo-Baisch AL. Self-medication in university students from the city of Rio Grande, Brazil. *BMC Public Health*. 2012 mai [acesso em 2012 set 16]; 12(1):339. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/339>
7. Dart RC, Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy* 2007; 27(9):1219-30.
8. Exposição de medicamentos: Medida da ANVISA banaliza o consumo. *Jornal Medicina/CFM*. 2012 ago. n.211. p.9.
9. Fonseca-Neto, OCL. Falência hepática fulminante: etiologia, manejo e indicação para o transplante de fígado. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2008; 21(4): 201-4.
10. Fundação Oswaldo Cruz [homepage na internet]. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. [acesso em 2013 jan 13]. Disponível em: <http://www.sinitox.icict.fiocruz.br>
11. García-Cortés M, Borraz Y, Lucena MI, et al. Liver injury induced by "natural remedies": an analysis of cases submitted to the Spanish Liver Toxicity Registry. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008; 100(11): 688-95.
12. Goh LY, Vitry AJ, Semple SJ, Esterman A, Luszcz MA. Self-medication with over-the-counter drugs and complementary medications in South Australia's elderly population. *BMC Complement Altern Med*. 2009 nov [acesso em 2012 set 16]; 9:42. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/9/42>
13. Krishna YR, Mittal V, Grewal P, Fiel MI, Schiano T. Acute liver failure caused by 'fat burners' and dietary supplements: A case report and literature and literature review. *Can J Gastroenterol*. 2011; 25(3): 157-60.
14. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: Results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42(6): 1364-72.
15. Larson AM. Diagnosis and management of acute liver failure. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010; 26: 214-21.
16. Leake CD. The History of Self-Medication. *Ann New York Acad Sci*. 1965; 120(3): 815-822.
17. Molinari M, Watt KDS, Kruszyna T, Nelson R, Walsh M, Huang W et al. Acute liver failure induced by green tea extracts: Case report and review of the literature. *Liver Transpl*. 2006; 12: 1892-5.
18. Nortadas R, Barata J. Fulminant hepatitis during self-medication with conjugated linoleic acid. *Ann Hepatol*. 2012; 11(2): 265-7.
19. Oliveira MA, Francisco PMSB, Costa KS, Barros MBA. Self-medication in the elderly population of Campinas, São Paulo State, Brazil: prevalence and associated factors. *Cad. Saúde Pública* 2012 [acesso em 2012 set 10]; 28(2): 335-345 Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2012000200012>
20. Organização Mundial de Saúde [homepage na internet]. Medicamentos. [acesso em 2012 dez 16]. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/en/index.html>
21. Pereira RM, Tresoldi AT, Hessel G. Insuficiência hepática pelo uso de isoniazida: relato de caso. *Arq. Gastroenterol*. [online]. 2000; 37(1): 72-75. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-2803200000100014>.
22. Rhodes R, Aggarwal S, Schiano TD. Overdose with suicidal intent: Ethical considerations for liver transplant programs. *Liver Transpl*. 2011; 17(9): 1111-16.
23. Sass DA, Shakil AO. Fulminant hepatic failure. *Liver Transpl*. 2005; 11(6): 594-605.
24. Schmid B, Bernal R, Silva NN. Automedicação em adultos de baixa renda no município de São Paulo. *Rev. Saúde Pública* [periódico na internet]. 2010 dez [citado 2013 jul 05]; 44(6): 1039-45. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102010000600008&lng=pt.
25. Suleman S, Ketsela A, Mekonnen Z. Assessment of self-medication practices in Assendabo town, Jimma zone, southwestern Ethiopia. *Res Social Adm Pharm*. 2009; 5(1): 76-81.
26. U.S. Food and Drug Administration [homepage na internet]. Drugs. [acesso em 2013 jul 02]. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
27. Vela JF, Moncasi PS, Redondo GS, Villalba PF, Algorta IM. Insuficiência hepática secundária a hepatitis por amoxicilina-ácido clavulânico. *An. Med. Interna (Madrid)*. [online]. 2002; 19(10); Cartas al director. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4321/SO212-71992002001000020>.
28. Wirtz VJ, Dreser A, Leyva R. El debate sobre la automedicación. *Salud Pública Méx*. 2009 [acesso em 2012 set 10]; 51(3): 179-180. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-36342009000300004>
29. Woodward C. A move toward self-medication in the United States. *Can Med Assoc J*. 2012; 184(10): 1130-1. doi: 10.1503/cmaj.109-4220.

VERIFICAR REFERÊNCIAS NO PORTUGUÊS