

**PRODUTOS ANTIOXIDANTES COM ATIVIDADE CONTRA A
HEPATOTOXICIDADE INDUZIDA PELO ACETAMINOFENO EM *ENSAIOS IN
VIVO*: UMA REVISÃO SISTÊMICA DE LITERATURA**

Emerson Gabriel de Lima Macedo¹
Vilmair Zancanaro²
Claudriana Locatelli^{3*}

¹ Graduando do Curso de Graduação em Medicina na Universidade Alto Vale do Rio do Peixe - UNIARP

² Docente do Curso de Graduação em Farmácia e do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Alto Vale do Rio do Peixe - UNIARP

³ Docente do Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Sociedade da Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP

*claudriana@uniarp.edu.br

RESUMO

As substâncias antioxidantes são adquiridas de forma dietética ou por meio da síntese endógena pelo ser humano, possui o principal efeito de evitar o estresse oxidativo, garantindo que a necrose celular não ocorra de maneira desordenada. O acetaminofeno é um dos analgésicos mais usado no mundo, contudo, em casos de exposição prolongada ou em doses superiores a 4 g em 24 horas pode ocasionar a intoxicação promovendo um dano em diversos órgãos especialmente no fígado. O objetivo desse trabalho consiste em realizar uma revisão sistemática sobre o efeito de substâncias com possível potencial antioxidante utilizadas no tratamento da hepatotoxicidade induzida pelo acetaminofeno. Até o presente momento, muitas substâncias encontradas e pesquisadas possuem efeito antioxidante e apresentam em estudos *in vivo* efeito hepatoprotetor, no entanto, ainda se faz necessário a comprovação em estudos clínicos de seus efeitos hepatoprotetores. Além disso, falta um direcionamento nas pesquisas se os efeitos apresentados são na prevenção ou tratamento da hepatotoxicidade induzida pelo acetaminofeno.

Palavras Chave: Antioxidantes; Acetaminofen; Estresse Oxidativo; Hepatotoxicidade.

ANTIOXIDANT PRODUCTS WITH ACTIVITY AGAINST HEPATOTOXICITY INDUCED BY ACETAMINOFENE IN *IN VIVO* TESTS: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Antioxidant substances are acquired in a dietary manner or through endogenous synthesis by humans, has the main effect of preventing oxidative stress, ensuring that cell necrosis does not occur in a disordered manner. Acetaminophen is one of the most widely used painkillers in the world, however, in cases of prolonged exposure or in doses greater than 4 g in 24 hours it can cause intoxication promoting damage to several organs, especially in the liver. The objective of this work is to carry out a systematic review on the effect of substances with possible

antioxidant potential used in the treatment of acetaminophen-induced hepatotoxicity. Many substances found and researched have an antioxidant effect and have in vivo studies hepatoprotective effect, however, it is still necessary to prove in clinical studies of their hepatoprotective effects. In addition, there is a lack of direction in the research if the effects presented are in the prevention or treatment of hepatotoxicity induced by acetaminophen.

Key words: Antioxidants; Acetaminophen; Oxidative Stress; Hepatotoxicity.

PRODUCTOS ANTIOXIDANTES CON ACTIVIDAD CONTRA LA HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR ACETAMINOFENO EN PRUEBAS IN VIVO: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

RESUMEN

Las sustancias antioxidantes se adquieren de forma dietética o mediante síntesis endógena por el ser humano, tiene como principal efecto prevenir el estrés oxidativo, asegurando que la necrosis celular no se produzca de forma desordenada. El acetaminofén es uno de los analgésicos más utilizados en el mundo, sin embargo, en casos de exposición prolongada o en dosis superiores a 4 g en 24 horas puede provocar intoxicación favoreciendo daños en varios órganos, especialmente el hígado. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática sobre el efecto de sustancias con posible potencial antioxidante utilizadas en el tratamiento de la hepatotoxicidad inducida por acetaminofén. Hasta la fecha, muchas sustancias encontradas e investigadas tienen efectos antioxidantes y tienen efectos hepatoprotectores en estudios in vivo, sin embargo, aún es necesario demostrar en estudios clínicos sus efectos hepatoprotectores. Además, hay una falta de dirección en la investigación si los efectos presentados están en la prevención o el tratamiento de la hepatotoxicidad inducida por acetaminofén.

Palabras clave: antioxidantes; Paracetamol; Estrés oxidativo; Hepatotoxicidad.

INTRODUÇÃO

Os antioxidantes são substâncias encontradas em muitos vegetais constituintes da dieta humana, que em menores concentrações que as do substrato oxidável, seja capaz de inibir ou tardar a oxidação da substância de uma maneira eficaz. Tais compostos podem agir pela via direta ou não-enzimática, irão neutralizar a ação dos radicais livres, ou a via indireta, o que culmina no auxílio dos sistemas enzimáticos que realizam a neutralização dos radicais livres¹.

Os componentes antioxidantes possuem a principal função de impedir que o estresse oxidativo ocorra, devido o metabolismo do nitrogênio e do oxigênio passarem a produzir espécies reativas. A toxicidade dessas espécies reativas é a aceitação de elétrons extras em sua respectiva camada de valência, o que gera a capacidade de ligações com componentes celulares por reações químicas. Por conseguinte, alterações bioquímicas nesses componentes e uma possível lesão celular².

O estresse oxidativo é uma condição metabólica, a qual ocorre quando há uma descompensação na produção de radicais livres e possíveis produtos enzimáticos ou substâncias antioxidantes que consigam inibir ou retardar a lesão celular. Em decorrência de tal fato, se essa comorbidade prolongar continuamente é possível o desenvolvimento de enfermidades degenerativas e ou crônicas, por exemplo doenças endócrinas, oncológicas e cardiovasculares³.

Outro fator de interesse é a atual relação entre a hepatotoxicidade propiciada pelo acetaminofeno, esta evidencia um dano no fígado causado pela administração em elevadas doses de acetaminofeno, pois, apesar de seu mecanismo de ação ainda não ser totalmente conhecido, sabe-se que sua principal via metabólica é a hepática, ocasionando assim a

hepatotoxicidade. Ademais, essa via é subdividida em três mecanismos, os quais seriam: glicuronização, sulfatação e oxidação, sendo a oxidação a que produz metabólitos altamente tóxicos, provocando uma lesão hepatocelular, e as demais produtos atóxicos⁴.

Sendo assim, a forma mais comum de hepatotoxicidade é a *overdose*, ocasionada em média quando a ingestão do medicamento é superior a 4 gramas em adultos e até 150 mg/kg em crianças em um período de 24 horas⁵.

O mecanismo de toxicidade ocorre, quando o medicamento é ingerido em doses significativas, que podem provocar uma lesão hepatocelular, levando tanto a intoxicação aguda quanto a crônica. Estas manifestações clínicas podem evoluir prejudicando e lesionado não somente o fígado, como também o rim e, conseqüentemente, as funções renais⁶. Os efeitos tóxicos, são causados pela ação do N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), o qual é um metabólito gerado pela enzima do citocromo P450 isoforma CYP2E1. A glutatona possui a função de conjugar e detoxificar o NAPQI, porém, quando há uma ingestão de doses altas do medicamento, ocorre uma depleção nos estoques de glutatona desta forma o metabólito fica livre para se ligar aos hepatócitos e ocasionar os danos hepáticos⁵.

Um dos agentes antioxidantes, que atuam de forma análoga à glutatona é a N-acetilcisteína (NAC), a qual reage com os radicais livres dos grupos sulfidril, que doa o elétron transformando-se em cistina, ou como substrato da síntese de glutatona hepática. Dessa forma, a NAC ajudar no tratamento das lesões formadas a partir de radicais livres no fígado, tais como a hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol⁷.

Assim, este trabalho teve como objetivo principal realizar uma revisão sistemática sobre os antioxidantes utilizados no tratamento da hepatotoxicidade induzida pelo acetaminofeno em estudos pré-clínicos.

METODOLOGIA

Com o intuito de alcançar o objetivo proposto foi realizado uma revisão sistemática usando a metodologia indicada pelo Cochrane handbook for *systematic review*⁸, por meio de pesquisas bibliográficas na literatura, utilizando as bases eletrônicas Scielo®, Science Direct® e Medline® via PubMed®. Buscaram-se artigos de revistas e jornais científicos indexados que fossem referentes ao assunto, abrangendo o período de 2015 a 2020, com a finalidade de utilizar somente artigos recentes, tanto da língua inglesa quanto da portuguesa. Para tal finalidade, utilizaram-se as palavras-chave da língua inglesa: *antioxidant, acetaminophen, hepatotoxicity, treatment, in vivo*. Para a busca de artigos nacionais, foram utilizadas as mesmas palavras-chave, mas na língua portuguesa: *antioxidante, acetaminofeno, hepatotoxicidade, tratamento, in vivo*.

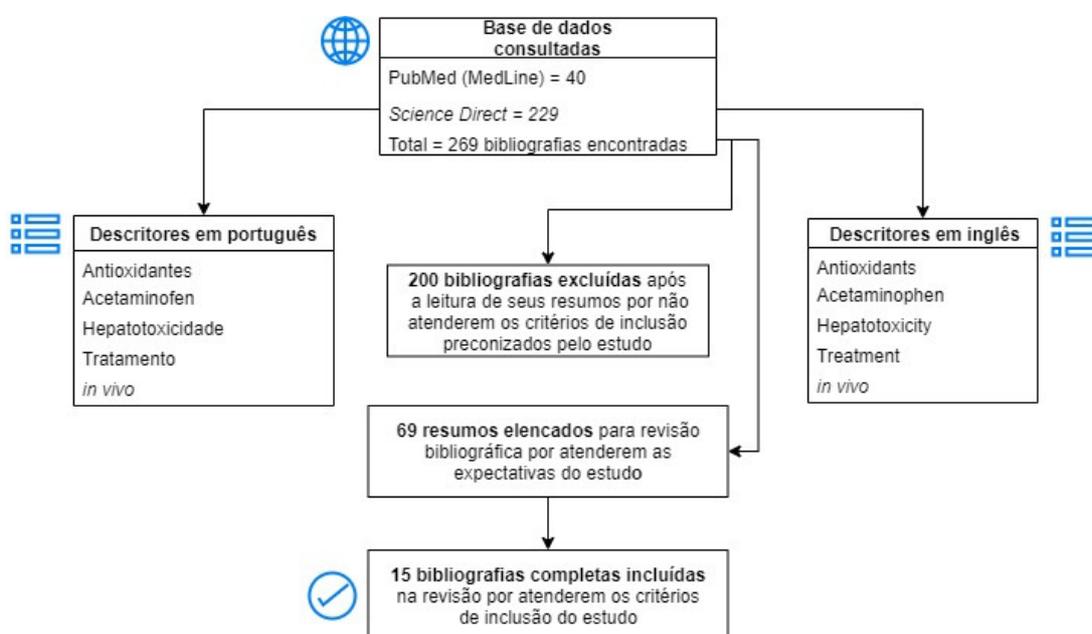
A partir disso a busca nas bases de dados selecionadas ocorreram de março a maio de 2020. Para a inclusão dos artigos, foram empregados os critérios: estudos realizados em animais de laboratório com indução de dano hepático provocado pelo acetaminofeno e tratados com substâncias antioxidantes, sendo caracterizados como estudos pré-clínicos, com metodologia claramente descrita publicados na língua inglesa, portuguesa ou espanhola, com textos disponíveis na íntegra. Foram excluídos estudos clínicos realizados em pacientes intoxicados e tratados com substâncias antioxidantes, com metodologia que não estivesse claramente definida e que somente estivesse disponível o resumo. Após a consulta às bases de dados e a aplicação das estratégias de busca, foram identificados estudos que apresentavam duplicidade entre as bases. Foram lidos todos os resumos resultantes. Nos casos em que a leitura do resumo não era suficiente para estabelecer se o artigo deveria ser incluído, considerando-se os critérios de inclusão definidos, o artigo foi lido na íntegra para determinar sua elegibilidade. Quando o resumo era suficiente, os artigos eram selecionados e então obtida a versão integral para confirmação de elegibilidade e inclusão no estudo. Em seguida, procedeu-se à análise crítica

dos dados obtidos, os quais foram apresentados por distribuição de frequência e tabulados.

RESULTADOS

Ao realizar as pesquisas foram encontrados na base de dados *PubMed* quarenta bibliografias, que desse total, cinco atenderam criteriosamente cada critério requisitado. Em seguida, da base de dados *Scielo* nenhum trabalho atendia os critérios de inclusão. Por último da base de dados *ScienceDirect* foram encontrados duzentos e vinte e nove trabalhos, desses, após uma criteriosa seleção de bibliografias que favoreceriam a formação dessa revisão, dez foram selecionados. Em somatória do encontrado em todas as três bases de dados foram selecionados quinze artigos que atendiam todos os critérios de inclusão.

Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos para revisão sistemática de literatura sobre o tratamento com possíveis substâncias antioxidantes perante a intoxicação por acetaminofeno.



Fonte: autores. 2020.

Foi analisado cada artigo e seus principais achados elencados em: amostra e sua quantidade, a dose de acetaminofeno utilizada, o tempo de intoxicação até a coleta do sangue dos animais para a análise, o tempo de tratamento seja ele anterior ou posterior a intoxicação e por último os resultados. Na tabela 1 são apresentados os principais achados dos artigos selecionados nesta pesquisa.

Tabela 1. Resultados de pesquisas com substâncias antioxidantes utilizadas no tratamento de hepatotoxicidade induzida pelo acetaminofeno em testes *in vivo*.

Autor/Código identificador da pesquisa clínica	Amostra	Dose de Acetaminofeno	Duração da Intoxicação	Tratamento	Resultados
SINGH, et al. 2016.	Extrato etanólico de frutos de <i>Solanum xanthocarpum</i> (200 e 400mg/kg) e de <i>Juniperus communis</i> (200 e 400mg/kg).	Junto com o acetaminofeno (250mg/kg) foi administrado azitromicina (200mg/kg).	7 dias.	O tratamento foi simultâneo com a intoxicação durando 7 dias a mais totalizando um tratamento de 14 dias.	O tratamento crônico do extrato de <i>Solanum xanthocarpum</i> e <i>Juniperus communis</i> atenuou de maneira significativa e dependente da dose a toxicidade hepática normalizando os fatores bioquímicos. Além disso, ambos os extratos possuem potencial hepatoprotetor contra a toxicidade hepática induzida pelos medicamentos.
BAALI, et al., 2016.	Extratos polifenólicos de <i>Genista quadriflora Munby</i> (300 mg/kg).	1000mg/kg.	24 horas após o pré-tratamento.	Pré-tratados com extratos da <i>Genista quadriflora Munby</i> durante 10 dias.	A administração preventiva de extratos polifenólicos de <i>Genista quadriflora Munby</i> exerce uma influência hepatoprotetora durante a intoxicação por acetaminofeno.
ABDELAZIZ, et al., 2017.	Celastrol (2mg/kg) com <i>Brilliant Blue G</i> (50mg/kg). O Celastrol foi extraído das folhas de <i>Celustrus scandens</i> e <i>Tripterygium wilfordii</i> .	500mg/kg.	24 horas após o pré-tratamento.	2 horas antes da intoxicação por acetaminofeno	A necrose e a apoptose celular foram impedidas com a administração do medicamento, também foi capaz de aumentar o nível de proliferação da expressão nuclear de hepatócitos.
BANDEIRA, et al., 2017.	Licopeno (100mg/kg).	500mg/kg.	12 horas após o pré-tratamento.	Pré-tratamento de 14 dias antes da intoxicação por acetaminofeno	O licopeno melhorou o desequilíbrio redox provocado pela intoxicação, diminuiu espécies reativas de ácido tiobarbitúrico, comprovando ação antioxidante, possível influenciador de eventos inflamatórios.
DA SILVA, et al., 2017.	Acetato de etila extraído de folhas de <i>Vernonia condensata</i> (50, 100 e 200 mg/kg).	3000mg/kg.	24 horas após o pré-tratamento.	Pré-tratamento de 7 dias antes da intoxicação por acetaminofeno	O acetato de etila foi capaz de inibir todas as alterações bioquímicas agudas causadas pela intoxicação. A ação anti-inflamatória do acetato de etila pode ser devida à sua atividade antioxidante ou à sua capacidade de inibir as citocinas

						pró-inflamatórias.
KOCA-CALISKAN, et al. 2018.	<i>Cuscuta arvensis</i> Beyr (250mg/kg).	850mg/kg.	Após dose única de acetaminofeno a intoxicação continuou durante 5 dias.	Após a dose de acetaminofeno foi administrado durante 7 dias as doses.	3	O tratamento com <i>Cuscuta</i> impediu significativamente a inibição da atividade da SOD e CAT causada pela toxicidade do APAP em comparação com o grupo APAP.
LAKSHMI, et al. 2018.	Extrato das sementes (400mg/kg) e de casca (400mg/kg) de <i>Acacia catechu</i> .	750mg/kg.	24 horas.	1 hora antes da intoxicação foi inoculado oralmente a droga feita a partir dos substratos da planta.		O extrato de semente de <i>Acacia catechu</i> é um agente mais promissor para proteger o fígado da hepatotoxicidade induzida por APAP.
PAPACKOVA, al. 2018.	Silimarina (100 mg/kg)	300mg/kg.	12 horas.	Pré-tratamento 3 dias antes da intoxicação.	3	Presença baixa de marcadores da lesão hepática, resultados não muito conclusivos.
XU, et al. 2018.	Extrato das folhas de <i>Panax Quinquefolius</i> (250mg/mg).	250mg/kg.	24 horas.	Pré-tratamento 7 dias antes da intoxicação.	7	Ocorreu a inibição do estresse oxidativo que seria efetuado pela intoxicação.
WANG, et al. 2018.	<i>Hippophae rhamnoides</i> L. (100 e 200mg/kg).	300mg/kg.	16 horas.	O pré-tratamento durou 30 dias antes da intoxicação.		O pré-tratamento com <i>Hippophae rhamnoides</i> L. levou à diminuição dos níveis de alanina aminotransferas (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Diminuiu as lesões hepáticas, ou seja, a <i>Hippophae rhamnoides</i> L. alivia a hepatotoxicidade induzida por acetaminofeno.
ZHAO, et al. 2019.	Fisetina (10, 20 e 40mg/kg).	400mg/kg.	24 horas.	O pré-tratamento durou 7 dias antes da intoxicação.		A fisetina pode reverter a toxicologia induzida por acetaminofeno. Além disso, a fisetina preveniu a hepatotoxicidade induzida por acetaminofeno, regulando o metabolismo da glutathione e a expressão de sinais antioxidantes relacionados.
HUSSAIN, et al. 2019.	Extratos das folhas de <i>Cinnamomum zeylanicum</i> (200mg/kg).	200mg/kg.	8 horas após o pré-tratamento.	Pré-tratamento durante 14 dias antes da intoxicação por acetaminofeno.		Apresenta um potencial de substância antioxidantes e diminuiu consideravelmente as lesões provocadas pela intoxicação.

DE SOUZA, et al. 2019.	Acetato de etila extraídos de <i>Solanum paniculatum</i> L. (300 mg /kg).	600mg/kg.	19 horas.	O tratamento iniciou 60 minutos após a intoxicação.	Um medicamento fitoterápico promissor para prevenir e tratar o envenenamento por acetaminofeno e também apresenta propriedades analgésicas.
DOGARU, et al. 2020.	Cúrcuma lipossolúvel (2mg/100g).	250mg/kg.	24 horas após o pré-tratamento.	O tratamento iniciou 30 minutos antes da intoxicação.	Foi obtida uma melhora no estresse oxidativo e aliviou a inflamação provocada pela intoxicação por acetaminofeno.
EL-BOSHY, et al. 2020.	Vitamina D (1000 ui / kg/dia).	1200mg /kg.	Após a única dose de acetaminofeno a intoxicação continuou durante 5 dias.	Após a dose da droga foi administrado durante 5 dias as doses específicas de vitamina D.	Foi encontrado a presença de marcadores antioxidantes e anti-inflamatórios.

Fonte: autores, 2020.

É evidente que nos artigos expostos pela tabela, todos apresentaram uma atuação antioxidante no combate a intoxicação pelo acetaminofeno, entretanto, algumas substâncias obtiveram maior destaque do que outras possuindo uma maior relevância científica no momento.

A partir disso, onze trabalhos foram realizados com a elaboração dos extratos retirados de plantas, enquanto o restante foi realizado com substâncias químicas prontas para o uso sem a adição de outro produto natural ou meio de produção.

A dose de acetaminofeno utilizada nas pesquisas em sua maioria seguiu um padrão correspondente, com no mínimo a utilização de 200mg/kg até o máximo de 3000mg/kg. Ademais, a diferença entre o tempo da duração da intoxicação pela droga possuiu uma diferença bastante elevada, que foram entre o tempo de 12 horas até uma duração máxima de 7 dias. Outrossim, em sua maioria ocorreram pré-tratamento com as substâncias, sendo apenas quatro produções bibliográficas que realizaram o tratamento após a intoxicação. Por último, todas as substâncias apresentaram relativo potencial antioxidante perante uma intoxicação induzida pelo acetaminofeno.

DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática de literatura comprovou que em todos os trabalhos revisados houve uma determinada redução do estresse oxidativo causada pela intoxicação por acetaminofeno. A intoxicação hepática não é provocada pelo acetaminofeno em si, mas por seus metabólitos tóxicos, como os radicais livres que atuam diretamente na membrana lipídica dos hepatócitos. Assim, no caso do acetaminofeno que normalmente é administrado como analgésico ao ser induzido gera alguns desses metabólitos tóxicos, como por exemplo, a N-acetil-p-benzo-quinona (NAPQI) que é neutralizada por agentes antioxidantes. Contudo, ao se realizar uma *overdose* do medicamento, o sistema antioxidante hepático não consegue suprimir a quantidade de metabólitos tóxicos, o que proporciona um estresse oxidativo⁹.

Na atualidade, há diversas farmacoterapias que atuam na proteção hepática e impedem que os problemas por intoxicação se prolonguem, porém há diversas plantas medicinais convencionais e até mesmo as plantas comestíveis não convencionais (PANCs) que atuam como protetores hepáticos antes ou depois da intoxicação⁹.

Em consonância nesse trabalho foi encontrado muitas substâncias com bastante potencial antioxidante que atuaram de maneira significativa em alguns casos antes da realização da intoxicação pela droga, como em outros casos ocorreu depois da intoxicação o tratamento com a amostra selecionada. Entre as substâncias mais conhecidas que foram trabalhadas nessa revisão são: a vitamina D¹⁰, o licopeno¹¹ e a silimarina¹², por outro lado as outras substâncias são bastante conhecidas em sua respectiva região de origem, o que gera a necessidade por mais pesquisas com essas plantas não muito estudadas. Ao levar em consideração das substâncias mais estudados, a silimarina, o licopeno e a vitamina D ativam meios antioxidantes comuns, todas ativaram atividade enzimáticas que se associaram com o sistema do citocromo P-450 e impediram a continuação da toxicidade, a principal diferença entre os estudos foi que a vitamina D foi administrada aos animais após a intoxicação pela droga, além de tudo por sua complexidade formação esteroideal ativou outras isoformas reativas que trabalham em sua via de ativação iniciando primeiramente em colesterciferol e convertido em calcifediol dentro do fígado, o que afetou os níveis hepáticos de 25-hidroxilase (Cyp2R1) e esterol mitocondrial 27-hidroxilase (Cyp27a1). Enquanto isso tanto a silimarina, quanto o licopeno tiveram principalmente atuações nos níveis do controle da glutathiona com o objetivo de reduzir os níveis

de NAPQI, por conseguinte ao final dos testes todas as três substâncias citadas tiveram resultados bastante promissores na via do controle tanto de glutathione, quanto na redução dos níveis do metabólito tóxico gerado pela biotransformação do acetaminofeno.

Em consideração a metabolização do acetaminofeno e sua regulação por substâncias químicas já elaboradas foi observado que a fisetina¹³ e a cúrcuma lipossolúvel¹⁴, por mais que houve uma grande diferença de tempo no pré-tratamento de ambas, com a fisetina de uma duração de sete dias antes da realização e da cúrcuma apenas trinta minutos antes da intoxicação, ambas obtiveram resultados interessantes. A Fisetina preveniu a intoxicação por acetaminofeno, da expressão de sinais antioxidantes e regularizou o metabolismo da glutathione. Outrossim, a cúrcuma lipossolúvel possuiu um efeito similar também preveniu a intoxicação pela droga, por redução da oxidação, o que controlou o estresse oxidativo e além disso proporcionou uma melhora na inflamação após a intoxicação.

Os estudos realizados com os extratos das plantas *Celustrus scandens*¹⁵, *Tripterygium wilfordi*¹⁵, *Panax Quinquefolius*¹⁶ e *Cuscuta arvensis* Beyr¹⁷ conseguiram de maneira similar evitar que o estresse oxidativo gerado pelos metabólitos do medicamento efetuasse uma cascata de inflamação e, por consequência, diversas necroses e apoptoses celulares, o que garante a essas quatro plantas caráter antioxidante e possivelmente atuação na regulação da continuação do estresse oxidativo.

Além de garantir efeitos antioxidantes, outros estudos apresentaram indícios que comprovaram a efetuação de agentes anti-inflamatórios no fígado dos animais testados, *Hippophae rhamnoides*¹⁸, *Solanum xanthocarpum*¹⁹, *Juniperus communis*¹⁹, *Cinnamomum zeylanicum*²⁰, *Solanum paniculatum*²¹ e *Vernonia condensata*⁹ apresentaram essas características por conseguirem inibir citocinas pró-inflamatórias.

Por outro lado, os estudos realizados com as plantas *Acacia catechu*²² e *Genista quadriflora*²³ evidenciaram que sua administração antes da intoxicação pelo acetaminofeno conseguiram realizar um efeito de hepatoproteção impedindo a prolongação do estresse oxidativo e de uma biotransformação rápida dos metabólitos tóxicos gerados pela droga.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De uma forma geral, todas as substâncias listadas são de essencial importância para possíveis futuras pesquisas e estudos com seres humanos, principalmente os extratos das folhas, sementes e casca das plantas que foram citadas. Por sinal, em questão das plantas que se encontram e são cultivadas popularmente no Brasil que foram estudadas e selecionadas nessa revisão são: *Vernonia condensata*, conhecida como boldo-baiano; *Solanum paniculatum*, popularmente chamado de jurubeba; *Cinnamomum zeylanicum*, a qual faz parte das plantas que se produzem a canela.

Por conseguinte, seria de importância maiores estudos sobre essas três plantas para aprofundar mais o conhecimento de seus efeitos antioxidantes, para o uso no futuro como medicamentos com essa ação e por serem plantas encontradas no Brasil seu estudo seria facilitado e caso seus efeitos em humanos forem satisfatoriamente conclusivos a comercialização seria mais barata.

Desse modo, é pertinente correlacionar as plantas citadas anteriormente com outras que possuem efeito antioxidante e são utilizadas atualmente como, por exemplo, *Rosmarinus officinalis* L., popular alecrim, que possui atividade oxidante devido aos compostos fenólicos. Além deste, pode-se citar também o *Ocimum basilicum* L., conhecido manjericão; o *Origanum vulgare* L., apreciado orégano; o *Thymus vulgaris* L., familiar tomilho e a *Salvia officinalis* L., renomada sálvia. Ademais, a *Allium cepa*, conhecida como cebola, teve reconhecido seu efeito antioxidante, porém, somente no plasma e, alguns países consideram o chá verde, científico *Camellia sinensis* com o mesmo potencial.

REFERÊNCIAS

1. Barbosa Kiriaque Barra Ferreira, Costa Neuza Maria Brunoro, Alfnas Rita de Cássia Gonçalves, De Paula Sérgio Oliveira, Minim Valéria Paula Rodrigues, Bressan Josefina. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev. Nutr.* 2010. Aug; 23(4): 629-643. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>
2. André L. B. S. Barreiros, Jorge M. DavidI, Juceni P. David. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Química Nova*, 29(1), 113-123. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000100021>
3. Marco Túlio Gomes Campos, Fabíola de Oliveira Paes Leme. Estresse oxidativo: fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial. *Pubvet* 12 (2017): 139. Disponível em: <https://doi.org/10.22256/pubvet.v12n1a10.1-8>
4. Juliana Lopes, Maria Eline Matheus. Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem). *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 93, n. 4, p. 411-414, 2012. Disponível em: <https://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2012-93-4-3.pdf>
5. Ariane Lombarde Vieira, Gustavo Galvão França. As consequências no consumo indiscriminado do paracetamol e orientação farmacêutica à promoção ao uso racional. *Revista Acadêmica Oswaldo Cruz*. São Paulo, v. 6, n. 6, p. 1-12, 2015. Disponível em: http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_6_Ariane_vieira.pdf
6. Carla Helfenstein Zanardo, Natalie Duran Rocha, Lucas Spadari Maggioni, Izabela Lucchese Gavioli. Intoxicação por Paracetamol. *Acta méd.(Porto Alegre)*, 6-6. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/880510/intoxicacao-por-paracetamol.pdf>
7. Didoné Eduardo Chaise, Cerski Carlos Thadeu, Kalil Antonio Nocchi. N-acetilcisteína diminui a congestão hepática na lesão de isquemia e reperfusão: estudo experimental. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2002 Aug; 29(4): 191-196. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-69912002000400002>
8. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org.
9. Jucélia Barbosa da Silva, Renata de Freitas Mendes, Vívian Tomasco, Nicolás de Castro Campos Pinto, Luiz Gustavo de Oliveira, Matheus Nehrer Rodrigues et al. New aspects on the hepatoprotective potential associated with the antioxidant, hypocholesterolemic and anti-inflammatory activities of *Vernonia condensata* Baker. *Journal of ethnopharmacology*, v. 198, p. 399-406, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2017.01.039>
10. Mohamed El-Boshya, Mohammad A. BaSalamahc, Jawwad Ahmada, Shakir Idrisa, Amani Mahbuba, Abdelghany H. Abdelghanya et al. Vitamin D protects against oxidative stress, inflammation and hepatorenal damage induced by acute paracetamol toxicity in rat. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 141, p. 310-321, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.06.030>
11. Ana Carla Balthar Bandeira, Rafaella Cecília da Silva, Joamyr Victor Rossoni Júnior, Vivian Paulino Figueiredo, André Talvani, Silvia Dantas Cangussú et al. Lycopene

- pretreatment improves hepatotoxicity induced by acetaminophen in C57BL/6 mice. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 25, n. 3, p. 1057-1065, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.12.018>
12. Zuzana Papackova, Marie Heczkova, Helena Dankova, Eva Sticova, Alena Lodererova, Lenka Bartonova et al. Silymarin prevents acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *PloS one*, v. 13, n. 1, p. e0191353, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191353>
13. Zhao Licong, Zhang Jiaqia, Pan Lingyuna, Chen Longa, Wang Yua, Liu Xinhua et al. Protective effect of 7, 3', 4'-flavon-3-ol (fisetin) on acetaminophen-induced hepatotoxicity in vitro and in vivo. *Phytomedicine*, v. 58, p. 152865, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152865>
14. Gabriela Dogaru, Adriana Elena Bulboaca, Dan Gheban, Paul Mihai Boarescu, Vasile Rus, Dana Festila, Adela-Viviana Sitar-Taut et al. Effect of Liposomal Curcumin on Acetaminophen Hepatotoxicity by Down-regulation of Oxidative Stress and Matrix Metalloproteinases. *in vivo*, v. 34, n. 2, p. 569-582, 2020. Disponível em: [doi:10.21873/invivo.11809](https://doi.org/10.21873/invivo.11809)
15. Heba A. Abdelaziz, Mohamed E. Shaker, Mohamed F. Hamed, Nariman M. Gameil. Repression of acetaminophen-induced hepatotoxicity by a combination of celastrol and brilliant blue G. *Toxicology Letters*, v. 275, p. 6-18, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.04.012>
16. Xing-Yue Xu, Zi Wang, Shen Ren, Jing Leng, Jun-nan Hu, Zhi Liu, Chen Chen, Wei Li. Improved protective effects of American ginseng berry against acetaminophen-induced liver toxicity through TNF- α -mediated caspase-3/-8/-9 signaling pathways. *Phytomedicine*, v. 51, p. 128-138, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.234>
17. Ufuk Koca-Caliskan, Ismet Yilmaz, Asli Taslidere, Funda N. Yalcin, Ceylan Aka, Nazim Sekeroglu. *Cuscuta arvensis* Beyr “dodder”: in vivo hepatoprotective effects against acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Journal of medicinal food*, v. 21, n. 6, p. 625-631, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.0139>
18. Xue Wang, Jingran Liu, Xiaohui Zhang, Shimin Zhao, Kai Zou, Jiming Xie et al. Seabuckthorn berry polysaccharide extracts protect against acetaminophen induced hepatotoxicity in mice via activating the Nrf-2/HO-1-SOD-2 signaling pathway. *Phytomedicine*, v. 38, p. 90-97, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.11.007>
19. Hem Singh, Atish Prakash, A.N. Kalia, Abu Bakar Abdul Majeed. Synergistic hepatoprotective potential of ethanolic extract of *Solanum xanthocarpum* and *Juniperus communis* against paracetamol and azithromycin induced liver injury in rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, v. 6, n. 4, p. 370-376, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2015.07.005>
20. Zulfia Hussain, Junaid Ali Khan, Arfa Arshad, Palwasha Asif, Haroon Rashid, Muhammad Imran Arshad. Protective effects of *Cinnamomum zeylanicum* L.(Darchini) in acetaminophen-induced oxidative stress, hepatotoxicity and nephrotoxicity in mouse model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 109, p. 2285-2292, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.123>

21. Gabriela R. de Souza, Ana Cecilia A.X. De-Oliveira, Vitor Soares, Lucas F. Chagas, Nancy S. Barbi, Francisco José Roma Paumgarten et al. Chemical profile, liver protective effects and analgesic properties of a *Solanum paniculatum* leaf extract. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 110, p. 129-138, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.036>
22. Lakshmi Thangavelu , Sri Renukadevi Balusamy, Senthilkumar Sivanesan, Haribalan Perumalsamy , Parameshwari R, Vijayaraghavan Rajagopalan et al. Seed and bark extracts of *Acacia catechu* protects liver from acetaminophen induced hepatotoxicity by modulating oxidative stress, antioxidant enzymes and liver function enzymes in Wistar rat model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 108, p. 838-844, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.077>
23. Nacera Baali, Zahia Belloum, Samiya Baali, Beatrice Chabi, Laurence Pessemesse, Gilles Fouret et al. Protective activity of total polyphenols from *Genista quadriflora* Munby and *Teucrium polium geyrii* Maire in acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Nutrients*, v. 8, n. 4, p. 193, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu8040193>