

Falência hepática aguda em neonato de termo após ingestão de doses repetidas de paracetamol

Acute liver failure in a term neonate after repeated paracetamol administration

Fábio Bucarechi¹, Carla Borrasca Fernandes², Máira Migliari Branco², Eduardo Mello De Capitani³, Stephen Hyslop⁴, Jamil Pedro S. Caldas⁵, Carolina Araújo Moreno⁶, Gilda Porta⁷

RESUMO

Objetivo: A hepatotoxicidade grave induzida pelo paracetamol é muito rara em neonatos. Relata-se o caso de um neonato de termo que desenvolveu falência hepática aguda após o uso de paracetamol.

Descrição do caso: 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.

Comentários: 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.

Palavras-chave: acetaminofen; falência hepática; recém-nascido; N-acetilcisteína.

ABSTRACT

Objective: Severe hepatotoxicity caused by paracetamol is rare in neonates. We report a case of paracetamol-induced acute liver failure in a term neonate.

Case description: A 26-day-old boy was admitted with intestinal bleeding, shock signs, slight liver enlargement, coagulopathy, metabolic acidosis (pH=7.21; bicarbonate: 7.1mEq/L), hypoglycemia (18mg/dL), increased serum amino-

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil

¹Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil

²Centro de Controle de Intoxicações da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil

³Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil

⁴Departamento de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil

⁵Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital da Mulher Professor Doutor José Aristodemo Pinotti da Unicamp, Campinas, SP, Brasil

⁶Programa de Genética Perinatal do Hospital da Mulher Professor Doutor José Aristodemo Pinotti da Unicamp, Campinas, SP, Brasil

⁷Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Endereço para correspondência:

Fábio Bucarechi
Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 – Cidade Universitária Zeferino Vaz
CEP 13083-887 – Campinas/SP
E-mail: bucaret@fcm.unicamp.br

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 1/4/2013

Aprovado em: 19/5/2013

transferase activity (AST=4,039IU/L; ALT=1,087IU/L) and hyperbilirubinemia (total: 9.57mg/dL; direct: 6.18mg/dL) after receiving oral paracetamol (10mg/kg/dose every 4 hours) for three consecutive days (total dose around 180mg/kg; serum concentration 36–48 hours after the last dose of 77µg/mL). Apart from supportive measures, the patient was successfully treated with intravenous N-acetylcysteine infusion during 11 consecutive days, and was discharged on day 34. The follow-up revealed full recovery of clinical and of laboratory findings of hepatic function.

Comments: The paracetamol pharmacokinetics and pharmacodynamics in neonates and infants differ substantially from those in older children and adults. Despite the reduced rates of metabolism by the P-450 CYP2E1 enzyme system and the increased ability to synthesize glutathione — which provides greater resistance after overdoses —, it is possible to produce hepatotoxic metabolites (N-acetyl-p-benzoquinone) that cause hepatocellular damage, if glutathione sources are depleted. Paracetamol clearance is reduced and the half-life of elimination is prolonged. Therefore, a particular dosing regimen should be followed due to the toxicity risk of cumulative doses. This report highlights the risk for severe hepatotoxicity in neonates after paracetamol multiple doses for more than two to three days.

Key-words: acetaminophen; liver failure; infant, newborn; N-acetylcysteine.

Introdução

O paracetamol (N-acetil-p-aminofenol) é um analgésico e antipirético amplamente utilizado em crianças, sendo raras as exposições tóxicas em neonatos. As exposições tóxicas podem ocorrer por via transplacentária, decorrentes de ingestões intencionais de overdoses de paracetamol por mães nas 24 horas que precedem o parto⁽¹⁻³⁾, devido a erros de dosagem isolada oral⁽⁴⁾ ou intravenosa (propacetamol, pró-fármaco do paracetamol e não disponível no Brasil)^(5,6), em geral, na ordem de dez vezes a dose terapêutica, ou devido a doses repetidas por via oral⁽⁷⁾.

A hepatotoxicidade grave induzida pelo paracetamol, com ou sem falência hepática aguda, praticamente não é descrita no período neonatal. Em uma revisão de 97 casos de falência hepática aguda em pacientes com idade <17 anos, em duas unidades regionais de referência de transplante hepático em Pediatria no Reino Unido (1991–2000), não houve casos de falência hepática por medicamentos no grupo neonatal (n=17; doenças metabólicas — dez casos; doenças infecciosas — sete

casos). No entanto, o paracetamol foi o principal medicamento associado à falência hepática (14 em 19 casos), principalmente no grupo etário maior de cinco anos (n=11), resultando em sete óbitos⁽⁸⁾. Outro estudo analisou uma série de 51 crianças e adolescentes que evoluíram com hepatotoxicidade induzida por paracetamol (45 por overdose isolada e seis por doses repetidas e cumulativas), todos com níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST) ou alanino aminotransferase (ALT) >1.000UI/L, sendo que 11 evoluíram com falência hepática (encefalopatia e/ou coagulopatia). Destes, seis foram submetidos a transplante hepático — dois sobreviveram — e os outros cinco que aguardavam o transplante faleceram. O paciente mais jovem dessa série tinha dez meses de idade⁽⁹⁾.

Em extensa revisão efetuada por Arana *et al*, referente ao período de 1978 a 2001, nenhum caso de intoxicação por paracetamol por administração direta em neonatos havia sido relatado⁽¹⁰⁾. Em 2007, Walls *et al* descreveram o primeiro caso de falência hepática em um neonato de termo com quatro dias de vida após o uso de paracetamol via oral por três dias consecutivos (peso de 3,1kg; 26mg/kg/dose a cada quatro horas no primeiro dia; 13mg/kg/dose a cada quatro horas no segundo e terceiro dias; dose total acumulada de aproximadamente 312mg/kg), prescrito como analgésico no pós-operatório de uma postectomia realizada no primeiro dia de vida, detectando-se nível sérico de paracetamol de 109,8µg/mL, 16 horas após a última dose administrada. O paciente apresentou recuperação completa após infusão contínua intravenosa de N-acetilcisteína por 36 horas, evoluindo sem sequelas⁽⁷⁾.

Neste trabalho, descreveu-se um novo caso de falência hepática em neonato de termo após ingestão de doses repetidas de paracetamol, tratado de forma bem sucedida com N-acetilcisteína.

Descrição do caso

Menino com 26 dias de vida, pesando 3125g, filho de pais não consanguíneos, encaminhado da unidade de emergência local onde permanecera internado por 24 horas com história de irritabilidade, recusa alimentar havia quatro dias, vômitos frequentes havia um dia, distensão abdominal e desconforto respiratório leve. O parto (cesárea por iteratividade) foi sem intercorrências, com o recém-nascido pesando 3160g, medindo 48cm, apresentando Boletim de Apgar 8 e 10 (1º e 5º minutos) e exame físico compatível com de 39 semanas e três dias. A mãe, de 38 anos, apresentava antecedente de dez gestações (duas cesáreas), reclusão em penitenciária desde o quinto mês de gestação e antecedente de perda de guarda

dos nove filhos vivos por negligência associada à dependência química (*crack*). Antes da internação, a criança estava em aleitamento exclusivo, sob cuidado materno em um alojamento conjunto no presídio. A mãe referiu ter administrado paracetamol por via oral (10mg/kg/dose a cada quatro horas por três dias consecutivos — dose total aproximada de 180mg/kg, seguindo antiga prescrição médica para outro filho), alegando que, havia uma semana, a criança estava chorosa e “febril”. Relatou também o uso concomitante de paracetamol durante cinco dias para alívio de odontalgia (doses e frequência de uso não obtidas).

À admissão (D1), a criança estava afebril, com sinais de choque (frequência cardíaca – FC=183bpm, enchimento capilar lento, pulsos finos, pressão arterial inaudível e rendilhado cutâneo), icterícia, hepatomegalia e sangramento digestivo alto volumoso. Os principais achados laboratoriais obtidos nas primeiras 24 horas de internação incluíram coagulopatia (razão normalizada internacional – RNI, tempo de tromboplastina parcial ativado – TTPA e tempo de trombina – TT incoaguláveis), acidose metabólica (pH 7,21; bicarbonato 7,1mEq/L; lactato 4,3mmol/L), hipoglicemia (18mg/dL), AST – 4.039UI/L, ALT – 1.087UI/L e hiperbilirrubinemia (bilirrubina total – 9,57mg/dL; direta — 6,18mg/dL). Durante a internação, houve queda progressiva dos níveis de hemoglobina: D1 – 10,6g/dL; terceiro dia de internação (D3) – 8,0g/dL. A concentração sérica de paracetamol (aproximadamente 36–48 horas após a última dose administrada) foi de 77µg/mL (faixa terapêutica de 10–20µg/mL, método espectrofotométrico). Considerando a possibilidade de consumo pela mãe e a passagem pelo leite materno, realizou-se a triagem de drogas recreativas (cocaína, canabinoides, metanfetamina e anfetaminas) por imunocromatografia na urina do paciente, com resultado negativo. As hemoculturas coletadas à admissão também foram negativas.

As medidas de suporte incluíram reposição volêmica, correção da hipoglicemia, transfusões seriadas de plasma fresco congelado, dobutamina, ventilação mecânica, antibioticoterapia empírica (ampicilina e amicacina em D1-D3, enquanto se aguardava finalização da triagem infecciosa) e transfusão de concentrado de hemácias (D3). Após a confirmação laboratorial da exposição tóxica ao paracetamol, iniciou-se o protocolo de infusão intravenosa contínua de N-acetilcisteína em 21 horas (150mg/kg em 60 minutos; 50mg/kg em quatro horas; 100mg/kg em 16 horas)⁽¹¹⁾, mantida em 6,25mg/kg/hora até o D11. Diante da gravidade do caso e da possibilidade de evolução para transplante hepático, transferiu-se o paciente para a unidade de referência regional no D3, onde ficou por 19 dias. Durante a evolução, houve queda progressiva das aminotransferases e melhora da coagulação, suspendendo-se a infusão de N-acetilcisteína no D11. Como complicação, desenvolveu infecção hospitalar por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (D20), tratada com vancomicina. Na Tabela 1, estão sumarizados os principais resultados laboratoriais realizados durante os 34 dias de internação.

Na triagem de doenças metabólicas que podem cursar com falência hepática no período neonatal, a análise do perfil de acilcarnitinas em D2 evidenciou redução da carnitina livre sérica (5,03mol/L; valores de referência: 17,8–51,8mol/L), com valores dentro da normalidade tanto em material obtido no teste de triagem neonatal quanto em dosagens realizadas após resolução do quadro (D30 e D180). A investigação para galactosemia, tirosinemia e acidemia orgânica foi negativa. Os exames sorológicos pré-natais para a pesquisa de HIV, toxoplasmose, sífilis, hepatite B e C também foram negativos. O seguimento ambulatorial realizado durante um ano revelou completa recuperação clínica-laboratorial e desenvolvimento neuropsicomotor adequado.

Tabela 1 - Principais achados laboratoriais durante a internação

Dia (D)	D1	D2	D3	D4	D5	D7	D8	D9	D11	D12	D30
ALT (VR<45UI/L)	1087	633	339	240	168	107	87	82	79	115	67
AST (VR<60UI/L)	4039	1.169	319	101	47	34	37	52	94	124	62
Bilirubina total (VR<1,0mg/dL)	9,6	NR	19,9	26,0	23,3	NR	14,0	11,7	9,4	NR	2,6
Bilirubina direta (VR<0,3mg/dL)	6,2	NR	18,5	18,4	19,8	NR	8,1	6,6	7,1	4,7	2,1
Paracetamol (FT: 10–20µg/mL)	77	NR	NR	NR	11	NR	NR	NR	NR	NR	NR
RNI (VR<1,2)	INC	7,9	2,6	2,8	3,3	2,8	NR	1,8	1,4	1,27	1,4
Amônia (VR=79–150µg/dL)	NR	308	367	410	234	289	NR	241	NR	53	NR
Albumina (VR=2,5–5,5g/dL)	NR	2,4	2,0	2,2	2,3	2,2	2,1	2,2	NR	NR	NR

ALT: alanino aminotransferases; AST: aspartato aminotransferases; VR: valores de referência; FT: faixa terapêutica; RNI: razão normalizada internacional; NR: exame não realizado; INC: incoagulável

Discussão

De maneira geral, o tempo de pico da absorção do paracetamol após a ingestão é rápido (30–45 minutos), com ação analgésica e antipirética atingida com concentrações séricas de 10 e de 4–18 µg/mL, respectivamente, inclusive em crianças. Cerca de 90% do paracetamol é conjugado no fígado (glucoronidação – 40–67%; sulfatação – 20–46%), formando-se metabólitos inativos eliminados na urina. Aproximadamente 5–15% do medicamento é oxidado no CYP2E1 e, em menor extensão, no CYP2A6, no CYP1A2 e no CYP3A4, resultando na formação do metabólito tóxico N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQUI), que rapidamente se combina com a glutatona, transformando-se em conjugados de cisteína e mercaptatos não tóxicos eliminados na urina. A ação hepatotóxica do paracetamol associa-se basicamente à atividade do sistema enzimático CYP2E1 e à produção do NAPQUI⁽¹²⁾. Em superdosagens com repercussão clínica, por overdoses isoladas ou após doses supraterapêuticas, as taxas máximas de glucoronidação e de sulfatação são atingidas e a disponibilidade de glutatona é insuficiente para metabolizar o NAPQUI. Em seguida, o NAPQUI livre liga-se covalentemente às proteínas hepáticas do grupo cisteína, desencadeando hepatotoxicidade e morte celular^(12,13). Produtos de proteína-paracetamol, como a 3-(cisteína-S-yl)-paracetamol-aduto, são liberados no sangue após a lise do hepatócito. São mensuráveis por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção eletroquímica, podendo ser usados como biomarcadores específicos de hepatotoxicidade, mesmo com vários dias após a exposição⁽¹³⁾. Estudo em adultos que evoluíram com falência hepática induzida por overdoses de paracetamol mostra correlação positiva entre a concentração sérica dos adutos de proteína-paracetamol e a gravidade da hepatotoxicidade, podendo ser detectada até 12 dias após a ingestão⁽¹³⁾.

Em contraste, a farmacocinética e a farmacodinâmica do paracetamol em neonatos e em lactentes jovens (menores de um ano) diferem substancialmente de crianças maiores e de adultos. A conjugação com glucoronídeos é imatura, enquanto a sulfatação é bem desenvolvida, consistindo na principal via de metabolização^(1,2,10,14). A depuração do paracetamol em neonatos de termo é diminuída e a meia-vida de eliminação é prolongada quando comparada à de adultos (aproximadamente 3,5 *versus* 1,9–2,2 horas), recomendando-se posologia distinta (20mg/kg/dose, a cada oito horas, com máximo de 48 horas de uso), pelo risco de toxicidade de doses cumulativas^(10,14). Além disso, a meia-vida de eliminação do

paracetamol pode se prolongar ainda mais após múltiplas doses, em pacientes intoxicados e nos que desenvolvem falência hepática^(2,10,12,14). Apesar de as taxas de metabolismo do CYP2E1 estarem diminuídas e a capacidade de gerar glutatona, aumentada, conferindo maior proteção após overdoses isoladas, os neonatos também podem produzir metabólitos tóxicos (NAPQUI)^(1,10,14), desencadeando-se hepatotoxicidade e lise celular, caso se esgotem as reservas de glutatona^(10,12,14). Cabe salientar que produtos de proteína-paracetamol também podem ser usados como biomarcadores específicos de hepatotoxicidade em crianças, principalmente para auxiliar o diagnóstico de falência hepática aguda de causa indeterminada⁽¹⁵⁾.

Mesmo considerando-se os antecedentes da mãe, que poderiam gerar dúvidas sobre a real dose administrada, o uso contínuo da medicação por três dias, as possíveis doses adicionais transferidas pelo leite materno e o alto nível sérico detectado de paracetamol estabelecem nexos causais entre o uso prolongado da droga e a falência hepática. Reforçando esses achados, Penna e Buchanan descreveram, em sua revisão, os casos de dois lactentes jovens, de seis e sete semanas de vida, que também desenvolveram hepatotoxicidade grave após ingerirem doses repetidas de paracetamol (aproximadamente 100mg/kg/dia/dois dias e 60mg/kg/dia/seis dias, respectivamente)⁽¹⁶⁾.

A N-acetilcisteína é o antídoto de eleição no tratamento das intoxicações por paracetamol, sendo um precursor da glutatona reduzida que, ao ser administrada precocemente, pode evitar a lesão hepática induzida pelo paracetamol, restaurando os níveis de glutatona^(11,12,17). Quando se conhece o momento da exposição, a administração de N-acetilcisteína está formalmente indicada após a ingestão de overdoses isoladas de paracetamol, quando os níveis séricos, preferencialmente obtidos entre quatro e oito horas da ingestão, estão acima da linha de risco de hepatotoxicidade no nomograma de Rumack-Matthew, mesmo sem evidências clínicas ou laboratoriais de lesão hepática^(11,12). Quando se desconhece o momento da exposição ou não é possível obter a concentração sérica dentro de oito horas da exposição, porém a dose estimada de ingestão está acima de 200mg/kg nas últimas 24 horas (ou ≥10g em adolescentes e adultos), o uso de N-acetilcisteína também é indicado, sendo a decisão de suspensão do tratamento baseada na evolução clínica e laboratorial^(11,12,17,18).

Outras situações mais complexas envolvem a indicação de N-acetilcisteína após o uso prolongado ou supraterapêutico de paracetamol, quando a avaliação do risco estratificado de

hepatotoxicidade pelo nomograma de Rumack-Matthew não é possível^(11,12,17-19). De maneira geral, recomenda-se o uso de N-acetilcisteína quando a concentração sérica de paracetamol está acima de 10µg/mL ou AST > 50UI/L^(11,12,19). Em pacientes com falência hepática, como o descrito, a N-acetilcisteína também atua possivelmente como antioxidante, melhorando o estado hemodinâmico, o consumo de oxigênio e o edema cerebral⁽¹⁷⁾. Pacientes com falência hepática induzida por paracetamol, seja por overdoses isoladas, seja por doses supraterapêuticas, devem receber N-acetilcisteína intravenosa até que a encefalopatia se resolva ou apresentem melhora significativa nos resultados da ALT, da RNI e da creatinina ou até o transplante hepático^(11,17). No presente caso, a infusão intravenosa contínua de N-acetilcisteína mostrou-se efetiva, segura e sem efeitos adversos, mesmo em uso prolongado.

Apesar de estudos em modelos experimentais sugerirem que a deficiência de carnitina, como causa ou consequência, possa se associar à hepatotoxicidade desencadeada pelo paracetamol⁽²⁰⁾, com os dados disponíveis no presente relato (uma única medida durante o curso da falência hepática) seria especulativo inferir essa associação. Estudos clínicos são necessários para definir e caracterizar essa associação de modo mais preciso. No entanto, pode-se inferir que a triagem laboratorial, a evolução e o seguimento ambulatorial praticamente afastam a possibilidade de doenças genéticas associadas a alterações no transporte e no ciclo da carnitina, que podem evoluir com falência hepática⁽²¹⁾.

É possível concluir que o uso contínuo de paracetamol pode ocasionar hepatotoxicidade grave em neonatos. A posologia específica para neonatos de termo e prematuros deve ser seguida, evitando-se o uso contínuo por mais de dois a três dias^(10,14).

Referências bibliográficas

- Lederman S, Fysh WJ, Tredger M, Gamsu HR. Neonatal paracetamol poisoning: treatment by exchange transfusion. *Arch Dis Child* 1983;58:631-3.
- Roberts I, Robinson MJ, Mughal MZ, Ratcliffe G, Prescott LF. Paracetamol metabolites in the neonate following maternal overdose. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:201-6.
- AW MM, Dhawan A, Baker AJ, Mieli-Vergani G. Neonatal paracetamol poisoning. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F78.
- Isbister GK, Bucens IK, Whyte IM. Paracetamol overdose in a preterm neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F70-2.
- De la Pintiére A, Beuchée A, Bétrémieux PE. Intravenous propacetamol overdose in a term newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F351-2.
- Nevin DG, Shung J. Intravenous paracetamol overdose in a preterm infant during anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2010;20:105-7.
- Walls L, Baker CF, Sarkar S. Acetaminophen-induced hepatic failure with encephalopathy in a newborn. *J Perinatol* 2007;27:133-5.
- Lee WS, McKiernan P, Kelly DA. Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:575-81.
- Mahadevan SB, McKiernan PJ, Davies P, Kelly DA. Paracetamol induced hepatotoxicity. *Arch Dis Child* 2006;91:598-603.
- Arana A, Morton NS, Hansen TG. Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:20-9.
- Howland MA, Hendrickson RG. Antidotes in depth. N-acetylcysteine. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 500-7.
- Hendrickson RG. Acetaminophen. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 483-99.
- James LP, Letzig L, Simpson PM, Capparelli E, Roberts DW, Hinson JA *et al.* Pharmacokinetics of acetaminophen-protein adducts in adults with acetaminophen overdose and acute liver failure. *Drug Metab Dispos* 2009;37:1779-84.
- Anderson BJ, van Lingen RA, Hansen TG, Lin YC, Holford NH. Acetaminophen developmental pharmacokinetics in premature neonates and infants: a pooled population analysis. *Anesthesiology* 2002;96:1336-45.
- James LP, Alonso EM, Hynan LS, Hinson JA, Davern TJ, Lee WM *et al.* Detection of acetaminophen protein adducts in children with acute liver failure of indeterminate cause. *Pediatrics* 2006;118:e676-81.
- Penna A, Buchanan N. Paracetamol poisoning in children and hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:143-9.
- Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med* 2008;359:285-92.
- Dart RC, Erdman AR, Olson KR, Christianson G, Manoguerra AS, Chyka PA *et al.* Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44:1-18.
- Daly FF, O'Malley GF, Heard K, Bogdan GM, Dart RC. Prospective evaluation of repeated supratherapeutic acetaminophen (paracetamol) ingestion. *Ann Emerg Med* 2004;44:393-8.
- Arafa HM. Carnitine deficiency: a possible risk factor in paracetamol hepatotoxicity. *Arch Toxicol* 2009;83:139-50.
- Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C:77-85.