

Ciência Atual

Revista Científica
Multidisciplinar das
Faculdades São José

2016

Volume 7 | Nº1



FACULDADES
SÃO JOSÉ

ISSN 2317-1499

Mônica Mühlbauer

Doutora em Fisiologia pela UFRJ, Mestre em Fisiologia pela UFPE, Farmacêutica pela UFRGS. Docente das Faculdades São José.

RESUMO

Este estudo visa fazer uma análise comparativa do paracetamol com a classe de fármacos a qual pertence, os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) tradicionais. São abordadas as principais diferenças do paracetamol com seu grupo farmacológico, fazendo uma revisão atualizada do seu mecanismo de ação, metabolismo e efeitos tóxicos.

Palavras-Chave: paracetamol, anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), antitérmico, analgésico.

ABSTRACT

This study aims on doing a comparative analysis of Acetaminophen with the group of drugs in which it belong, the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). It approaches the main differences between Acetaminophen and the other medications in its group, having an updated review of its action mechanism, metabolism and toxic effects.

Keywords: Acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), anti-thermal, analgesic drug.

INTRODUÇÃO

O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno ou N-acetilparaminofenol, foi desenvolvido em 1852 para efeito antitérmico e analgésico. Porém, somente em 1951, a FDA aprovou seu uso, sendo utilizado amplamente no mundo inteiro (VANE e BOTTING, 1995).

Anos depois, foi relatado um caso de intoxicação aguda, o qual acarretou em necrose hepática e morte do paciente. Dessa forma, medidas foram tomadas pela FDA e, somente em 2009, foi estabelecida a necessidade de reduzir a dose diária máxima, que passou de 8 comprimidos de 500mg/dia para 3250mg ao dia (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2011).

Esse fármaco, de grande relevância clínica, vem sendo, atualmente, alvo até mesmo de redes sociais pelo fato de, nos últimos anos, ter sido abordado pela Food and Drug Administration (FDA) a necessidade de redução da sua dose diária por ter alto índice de hepatotoxicidade.

O paracetamol é, farmacologicamente, classificado como um anti-inflamatório não esteroidal (AINE). Entretanto, este fármaco não compartilha os efeitos terapêuticos nem os efeitos colaterais comuns à classe a qual pertence.

Apresenta efeito analgésico e antitérmico, porém não possui propriedade anti-inflamatória, o que já configura um contrassenso semântico considerá-lo um anti-inflamatório não esteroidal (AINE). Em relação aos efeitos colaterais, não interfere com a agregação plaquetária, nem produz efeito ulcerogênico como a classe dos AINEs. Podemos notar, dessa maneira, que o paracetamol, embora seja considerado um AINE, apresenta muitas diferenças com seus supostos congêneres, sugerindo um mecanismo de ação distinto (OUELLET, PERCIVAL, 2001).

Devido ao seu grande efeito analgésico e antitérmico, tem sido amplamente prescrito, assim como usado sem prescrição médica. O paracetamol é um dos analgésicos antitérmicos mais prescritos em todo o mundo e faz parte da composição de várias preparações patenteadas e de venda livre.

Dessa maneira, o presente artigo visa ressaltar e esclarecer informações farmacológicas desse fármaco para um melhor entendimento a respeito do paracetamol com o intuito de favorecer um embasamento para uma prescrição adequada.

MECANISMO DE AÇÃO

Mesmo tendo sido introduzido na prática clínica há mais de um século, o mecanismo de ação do paracetamol continua em debate. Embora ainda seja classificado como um anti-inflamatório não-esteroidal (AINE), este fármaco difere da maioria dos AINEs por apresentar um baixo poder anti-inflamatório e baixa incidência dos efeitos colaterais relacionados à inibição da enzima COX (OUELLET, PERCIVAL, 2001).

A classe farmacológica dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) apresenta efeito analgésico, antitérmico e anti-inflamatório. Esses efeitos são decorrentes de um mecanismo geral comum. Os AINEs são capazes de inibir as enzimas ciclo-oxigenases (COXs), responsáveis pela síntese das prostaglandinas e tromboxano. Os AINEs tradicionais inibem tanto a COX 1 (enzima dita constitutiva por ser encontrada em diversos tecidos do organismo) quanto a COX 2 (enzima dita induzida por mediadores inflamatórios) (CHOI et al., 2001).

A COX 1 é ativada sob condições fisiológicas, por exemplo, nas plaquetas, no endotélio vascular, na mucosa do estômago ou nos rins, resultando na liberação de tromboxano A₂ (TXA₂), prostaciclina (PGI₂) ou prostaglandinas, como a prostaglandina E₂ (PGE₂). A liberação desses eicosanóides é seletivamente inibida por drogas como a aspirina (VANE & BOTTING, 1995; RANG et al., 2011)

Já a síntese da COX 2, em células como macrófagos, é induzida pela liberação de citocinas de um estímulo inflamatório, como exemplo a interleucina-1 (IL-1). A COX 2 converte o ácido aracdônico em prostaglandinas (PGs) envolvidas com o processo inflamatório. A liberação de PGs, juntamente com proteases e outros mediadores inflamatórios (como, por exemplo, radicais livres de oxigênio), resulta em inflamação. (VANE, BOTTING, 1995).

A inibição da síntese de prostaglandinas explica os efeitos terapêuticos e colaterais comuns ao grupo, como efeito antiagregante plaquetário, lesão renal e da mucosa gástrica.

Também já está bem esclarecida a presença de uma terceira forma de COX, a COX3. A COX3 é uma isoforma da COX1, sendo também chamada de COX 1-b (WARNER & MITCHELL, 2002). Já está bem estabelecida a ação inibitória preferencial do paracetamol sobre essa isoforma e sabe-se que essa enzima tem maior expressão no SNC, sugerindo que o paracetamol tem um efeito mais central do que periférico. Assim sendo, ele apresenta grande efeito antitérmico e analgésico (ação central), ausência de efeito anti-inflamatório e de efeitos colaterais comuns ao grupo, como lesão gástrica (uma vez que não existe COX3 na mucosa gástrica, apenas a isoforma COX1-a) (CHANDRASEKHARAN et al., 2002).

A ausência de efeito anti-inflamatório do paracetamol pode ser justificada pela maior inibição, já citada anteriormente sobre a COX3. Além dessa preferência, já está bem elucidado que o efeito inibidor da COX pelo paracetamol ocorre em baixas concentrações de íons peróxidos. Como as áreas inflamadas são ricas em superóxidos, justifica a ausência de efeito anti-inflamatório do fármaco em questão (BOUTAUD et al., 2002).

Todavia os efeitos analgésico e antipirético do paracetamol decorrem de alvos moleculares diferentes da inibição das COXs, de acordo com diversos estudos (REZENDE et al., 2008).

Os efeitos analgésico e antipirético do paracetamol são justificados por meio de seus metabólitos. O paracetamol é metabolizado, principalmente no fígado, à para-aminofenol. Esse, por sua vez, sofre conjugação intracelular com o ácido aracdônico pela ação da amido hidrolase do ácido graxo (FAAH) no Sistema Nervoso Central, gerando N-araquidonoil-fenolamina, mais conhecido como N-acilfenolamina ou AM404 (HÖGESTÄTT et al., 2005; MALLET et al., 2010).

O metabólito ativo AM404 do paracetamol inibe o transportador celular pré-sináptico de anandamida e reduz sua degradação intracelular, resultando em um aumento das concentrações desse endocanabinóide, potencializando, dessa forma, seus efeitos fisiológicos (PINI, et al., 1996; BELTRAMO et al., 1997; PIOMELLI et al., 2000).

A anandamida apresenta tanto atividade analgésica como capacidade de reduzir a temperatura corporal, mediante atuação em receptores canabinóides tipo 1 (CB1). Esses receptores CB1 são metabotrópicos, acoplados à proteína Gi, sendo abundantes no cérebro, assim como no hipotálamo (HOWLETT, 1995).

O mecanismo antitérmico depende do bloqueio da enzima ciclo-oxigenase central (COX3) hipotalâmica, reduzindo a produção de prostaglandinas no hipotálamo anterior. Na febre, os pirogênios exógenos (produtos de bactérias, vírus...) induzem à formação de interleucinas 1 e 6 (pirogênios endógenos). Esses, por sua vez, ativam a enzima fosfolipase A2, ativando a cascata do ácido aracdônico e a formação de prostaglandinas locais. As prostaglandinas se ligam a receptores prostanóides hipotalâmicos e produzem uma elevação do "set point" do termostato hipotalâmico para um nível mais elevado de temperatura. De imediato são acionados os mecanismos de ganho de calor pelo hipotálamo posterior (tremores, vasoconstrição) e a temperatura do paciente se eleva. Com o uso do paracetamol ocorre menor formação de prostaglandina E2, interrompendo os mecanismos de geração e manutenção da febre. Sem prostaglandinas locais o termostato hipotalâmico volta a considerar como normal a temperatura de 37°C e são acionados os mecanismos de perda de calor pelo hipotálamo anterior (sudorese, vasodilatação) (RANG et al., 2011).

Para o efeito antitérmico, além da inibição da COX3 e menor formação de prostaglandinas hipotalâmicas, temos a elevação dos níveis de endocanabinóides (anandamida) que, atuando sobre o receptor CB1, promovem ação antitérmica por inibir também a síntese de prostaglandinas, em especial PGE2 (BONNEFONT et al., 2005).

AM404 também é um potente agonista do canal de íon TRPV1 (receptor de potencial transiente vanilóide 1), um canal iônico permeável a cátions ativado por uma série de estímulos nocivos, como calor, redução de pH e agentes irritantes como a capsaicina, componente ativo das pimentas. O TRPV1 é expresso nos terminais nervosos pós-sinápticos no sistema nervoso central e periféricamente, nas terminações nervosas livres que compõem o nociceptor. Na periferia, esse receptor é responsável pela detecção e transmissão da dor aguda e crônica. Já os localizados no SNC são mais importantes na determinação do efeito do paracetamol (LIAO et al., 2011).

A ativação de TRPV1 produz efeito antinociceptivo por ativar as vias bulbo-espinhais descendentes inibitórias da dor, localizadas na substância cinzenta peri-aquedutal (MALLETT et al., 2010; LIAO et al., 2011).

Segundo Rang et al. (2011), a ativação do receptor vanilóide (TRPV1) localizado no nociceptor, leva a sua dessensibilização. Tal fato corrobora a ação analgésica do paracetamol. Na realidade, não se sabe exatamente a importância do efeito periférico do paracetamol na composição do efeito analgésico.

No SNC, TRPV1 encontra-se expresso em diversas áreas importantes da sinalização nociceptiva, incluindo a substância cinzenta peri-aquedutal. O efeito analgésico do paracetamol é dependente da ativação das vias descendentes da dor, vias serotoninérgicas do sistema de analgesia central na região bulbo-espinhal (TOTH et al., 2005; MAIONE et al., 2006).

A ação central do paracetamol é comprovada pela inibição de TRPV1, corroborando para seu efeito antinociceptivo no sistema nervoso. (MALLETT et al., 2010).

Na projeção central da dor, áreas bulbares e pontinhas são ativadas. São as vias descendentes serotoninérgicas e noradrenérgicas (sistema de analgesia central) que alcançam a medula espinhal, liberando encefalinas e reduzindo a liberação de glutamato, reduzindo a projeção supra-espinhal da dor (STAROWICZ et al., 2007). O AM404 ativa TRPV1 nos terminais glutamatérgicos da substância peri-aquedutal, liberando glutamato, que age em receptores metabotrópicos pós-sinápticos (mGlu5) na região bulbar ventromedial rostral, sendo capaz de “desinibir” as vias bulbo-espinhais inibitórias por agir em receptores CB1 pre-sinápticos em neurônios gabaérgicos. Dessa forma, tem-se ação antinociceptiva. Essa “desinibição” na região peri-aquedutal ativa a via descendente de analgesia, ou seja, o sistema de analgesia central. Dessa maneira, demonstra-se que existe uma interação funcional entre os receptores TRPV1 e CB1, o que explica a ação do paracetamol. Porém, essa conexão entre esses receptores no sistema nervoso é muito complexa, necessitando de mais estudos elucidativos (PALAZZO et al., 2002).

AM404 também inibe os canais de sódio, assim como a lidocaína e procaína, contribuindo para a ação analgésica (CABALLERO et al., 2007).

Adicionalmente, AM404 também é capaz de inibir as ciclo-oxigenases e por conseguinte, a síntese de prostaglandinas nos macrófagos, demonstrando a ação do paracetamol no sistema imunológico. Esse metabólito do paracetamol é um inibidor potente do receptor das células T, inibindo, dessa forma, a ativação das células T. É capaz de inibir tanto a transcrição de interleucina 2 (IL-2), bem como a do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) nas células Jurkat T (uma linhagem de linfócitos T) estimuladas pelas proteínas CD3/CD8, independente da via enzimática amido hidrolase do ácido graxo (FAAH) (CABALLERO et al., 2007).

METABOLISMO DO PARACETAMOL E HEPATOTOXICIDADE

90% do paracetamol sofre metabolismo hepático, sendo conjugado com ácido glicurônico e sulfatado a fim de ser inativado e eliminado. Apenas uma pequena parte é metabolizada pelo citocromo P 450. A conjugação e sulfatação são processos saturáveis e que produzem metabólitos atóxicos que são eliminados pela urina. Já a via oxidativa, via citocromo P 450, produz um metabólito reativo altamente tóxico, N-acetil-paraminobenzoquinonimina (NAPBQI). Em concentrações terapêuticas convencionais, esse composto se conjuga à glutathiona, formando conjugados de cisteína e ácido mercaptúrico e então, eliminados do organismo (PARANÁ, WAKSMAN, 2011).

A glutathiona é produzida pela própria célula hepática e consiste de ácido glutâmico, glicina e cisteína. Vale ressaltar que a ligação com a glutathiona é de fundamental importância para a neutralização do metabólito formado na primeira fase (NAPBQI), já que o mesmo é extremamente hepatotóxico, fazendo uma ligação covalente com a membrana do hepatócito. Quando concentrações maiores de paracetamol são usadas, ocorre esgotamento da glutathiona e o composto tóxico se acumula, resultando em dano hepático.

O álcool é reconhecidamente um fator de risco para a produção de NAPBQI e, portanto, facilitador da lesão hepática induzida pelo paracetamol. Ele ativa a CYP 450 2E1, aumentando a conversão do paracetamol no composto hepatotóxico. Vale ressaltar que a ingestão aguda de álcool não é fator de risco. Ao contrário, a competição do álcool com o paracetamol pelas enzimas do CYP acaba resultando em menor produção de NAPBQI. Entretanto a ingestão alcoólica crônica incrementa a atividade da CYP2E1 e depleta os níveis de glutathiona. Nessa circunstância, a hepatotoxicidade pode ocorrer em menores doses que as previstas.

Sem dúvida, o metabolismo do paracetamol é um aspecto relevante da farmacocinética do paracetamol e merece uma análise mais cuidadosa, uma vez que a hepatotoxicidade é um dos principais efeitos colaterais do paracetamol, merecendo maior atenção e destaque.

O paracetamol, em dose terapêutica, é um produto relativamente seguro, onde os efeitos nocivos são raros, porém em algumas circunstâncias, apresenta importantes hepato e nefrotoxicidade. Uma circunstância favorável à intoxicação é a dose (WANNMACHER, FERREIRA, 2005).

Sendo um medicamento de venda livre no comércio, ocorre frequentemente a auto-medicação e o desrespeito às doses máximas. Existe descrição de dano hepático após consumo diário de 5g de paracetamol (WANNMACHER, FERREIRA, 2005). Em crianças, doses acima de 150 mg/kg de peso (ou maiores de 200 mg/Kg em crianças até 6 anos) podem causar intoxicação. Óbitos são descritos com doses de 15 g, o que corresponde para uma apresentação de 750mg, a ingestão maciça de 20 comprimidos (RUMACK, MATTHEW, 1975; LAVONAS et al., 2010).

A N-acetilcisteína é o antídoto específico do paracetamol e age como um doador de grupo sulfidrílico, substituindo a glutathiona hepática e fazendo com que uma menor quantidade do metabólito tóxico seja produzida (POLSON, LEE, 2005; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2011).

CONCLUSÃO

Atualmente o paracetamol é a droga mais utilizada como antitérmico, além de ser uma das drogas mais prescritas. Apesar de pertencer ao grupo dos AINEs, existem diversas evidências clínicas e farmacológicas que apontam para as diferenças entre o paracetamol e os demais AINEs, a começar pela ausência de efeito anti-inflamatório.

Observa-se diferenças relacionadas ao mecanismo de ação do paracetamol - inibição de isoforma de ciclooxigenase 1b central, aumento da concentração de canabinóide endógeno, ativação de receptores vanilóides, entre outros. A ausência de efeitos sobre a ciclooxigenase 1a e 2 periféricas respondem pela ausência de efeitos lesivos sobre a mucosa gástrica e sobre a agregação plaquetária. Ainda, a seletividade sobre a COX central (COX3) e inativação por superóxidos e peróxidos presentes na área inflamada explicam a ausência de efeito anti-inflamatório.

Contudo, o paracetamol, como analgésico e antitérmico, apresenta uma tolerabilidade melhor que os congêneres, mas que não o isenta, entretanto, de risco.

Além de seu potencial hepatotóxico, situações clínicas, como alcoolismo, hepatites, podem predispor à lesão hepática. Nos EUA, inclusive, as estatísticas mostram que a principal causa de insuficiência hepática aguda é o uso de paracetamol.

Ressalta-se ainda que, no Brasil existem comprimidos de 500 e 750mg, havendo necessidade de maior controle na dose diária total. Para a população pediátrica é usado na dose de 10mg/Kg de 6/6 h ou de 4/4 h, tomando-se o cuidado de não ultrapassar a dose máxima diária de 75mg/Kg/dia. Para adultos não devemos ultrapassar 4g/dia. Utilizamos comprimidos de 500 ou 750 mg de 4/4 ou 6/6 h, respeitando a dose máxima diária (BEASLEY et al., 2008; LAVONAS et al., 2010).

O paracetamol, portanto, é analgésico e antitérmico com indicações apropriadas e que as situações de risco devem ser analisadas antes da sua prescrição, sempre comparando com os outros AINEs, a fim de fazermos a melhor, e mais segura escolha.

BIBLIOGRAFIA

BEASLEY, R.; CLAYTON, T.; CRANE, J.; VON MUTIUS, E.; LAI, C.K.W.; MONTEFORT, S.; STEWART, A. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from phase three of the isaac programme. *The Lancet*, v. 372, n. 9643, p. 1039-1048, 2008.

BELTRAMO, M.; STELLA, N.; CALIGNANO, A.; LIN, S. Y.; MAKRIYANNIS, A.; PIOMELLI, D. Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. *Science*, v. 277, p. 1094 -1097, 1997.

BONNEFONT, J.; CHAPUY, E.; CLOTTE, E.; ALLOUI, A.; ESCHALIER, A. Spinal 5-HT_{1A} receptors differentially influence nociceptive processing according to the nature of the noxious stimulus in rats: effect of WAY-100635 on the antinociceptive activities of paracetamol, venlafaxine and 5-HT. *Pain*, v. 114, p. 482-490, 2005.

BOUTAUD, O.; ARONOFF, D.M.; RICHARDSON, J.H.; MARNETT, L.J.; OATES, J.A. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H(2) synthases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 99, p. 7130 -7135, 2002.

CABALLERO, F.J.; NAVARRETE, C.M.; HESS, S.; FIEBICH, B.L.; APPENDINO, G.; MACHO, A.; MUÑOZ, E.; SANCHO, R. The acetaminophen-derived bioactive N-acylphenolamine AM404 inhibits NFAT by targeting nuclear regulatory events. *Biochemical Pharmacology*, v. 73, n. 7, p. 1013-1023, 2007.

CHANDRASEKHARAN, N.V.; DAI, H.; LAMAR TUREPU ROOS, K.; EVANSON, N.K.; TOMSIK, J.; ELTON, T.S.; SIMMONS, D.L. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, v. 99, n.21, p. 13926 - 13931, October, 2002.

CHOI, S.S.; LEE, J.K.; SUH, H.W. Antinociceptive profiles of aspirin and acetaminophen in formalin, substance P and glutamate pain models. *Brain Research*, v. 921, p. 233-239, 2001.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Department of Health and Human Services. CFR Parts 201 and 343 [Docket No. 1977N-0094L] RIN 0910-AF36 Internal Analgesic, Antipyretic, and Anti-rheumatic Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Proposed Amendment of the Tentative Final Monograph. [base de dados na internet]. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/oc/ohrms/frbydocket.cfm>

HÖGESTÄTT, E.D.; JÖNSSON, B.A.G.; ERMUND, A.; ANDERSSON, D.A.; BJÖRK, H.; ALEXANDER, J.P.; CRAVATT, B.F.; BASBAUM, A.I.; ZYGMUNT, P.M. Conversion of Acetaminophen to the Bioactive N-Acylphenolamine AM404 via Fatty Acid Amide Hydrolase-dependent Arachidonic Acid Conjugation in the Nervous System. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 280, n. 36, p. 31405–31412, 2005.

HOWLETT, A.C. Pharmacology of cannabinoid receptors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, v. 35, p. 607–634, 1995.

LAVONAS, E.J.; REYNOLDS, K.M.; DART, R.C. Therapeutic Acetaminophen Is Not Associated With Liver Injury in Children: A Systematic Review. *Pediatrics*, v. 126, p. 1430-1444, 2010

LIAO, H.T.; LEE, H.J.; HO, Y.C.; CHIOU, L.C. Capsaicin in the periaqueductal gray induces analgesia via metabotropic glutamate receptor-mediated endocannabinoid retrograde disinhibition. *British Journal of Pharmacology*, v. 163, n. 2, p. 330 – 345, 2011.

MAIONE S, BISOGNO T, DE NOVELLIS V, PALAZZO E, CRISTINO L, et al. Elevation of Endocannabinoid Levels in the Ventrolateral Periaqueductal Grey through Inhibition of Fatty Acid Amide Hydrolase Affects Descending Nociceptive Pathways via Both Cannabinoid Receptor Type 1 and Transient Receptor Potential Vanilloid Type-1 Receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 316, p. 969–982, 2006.

MALLET, C.; BARRIÈRE, D.A.; ERMUND, A.; JÖNSSON, B.A.G.; ESCHALIER, A.; ZYGMUNT, P.M.; HÖGESTÄTT, E.D. TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception. *PLoS one*, v. 5, n. 9, p. 1 – 11, 2010.

OUELLET, M.; PERCIVAL, M.D. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 387, p. 273–280, 2001.

PALAZZO E, DE NOVELLIS V, MARABESE I, CUOMO D, ROSSI F, et al. Interaction between vanilloid and glutamate receptors in the central modulation of nociception. *European Journal of Pharmacology*, v. 439, p. 69–75, 2002.

PARANÁ, R; WAKSMAN, J.C. Mecanismos da hepatotoxicidade medicamentosa – Acetaminofen/Paracetamol. *GED gastroenterol. endosc.dig.vol 30(Supl.1):06-47*, 2011

PINI, L.A.; SANDRINI, M.; VITALE, G. The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *European Journal of Pharmacology*, v. 308, p. 31–40, 1996.

PIOMELLI, D.; GIUFFRIDA, A.; CALIGNANO, A.; RODRIGUEZ DE FONSECA, F. Review: The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 21, n. 6, p. 2218 – 2224, 2000.

POLSON, J.; LEE, W.M. The management of acute liver failure. *Hepatology*, p. 1179-1197, 2005.

RANG, H.; DALE, M.M.; RITTER, J.; FLOWER, R.; HENDERSON, G. *Rang & Dale Farmacologia*. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

REZENDE, R.M.; FRANÇA, D.S.; MENEZES, G.B.; REIS, W.G.P. dos; BAKHLE, Y.S.; FRANCISCHI, J.N. Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyrone in a rat model of inflammatory pain. *Br J Pharmacol.*, v.153, n.4, p.760-768, feb., 2008.

RUMACK, B.H.; MATTHEW, H. Acetaminophen Poisoning and Toxicity. *Pediatrics*, v. 55, n. 6, p. 871-876, 1975.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva. Rev. Suplemento Hepatotoxicidade, v.30, supl.1, p. 6-47, 2011.

STAROWICZ, K.; MAIONE, S.; CRISTINO, L.; PALAZZO, E.; MARABESE, I. ET AL. Tonic endovanilloid facilitation of glutamate release in brainstem descending antinociceptive pathways. *The Journal of Neuroscience*, v. 27, p. 13739–13749, 2007.

TOTH A, BOCZAN J, KEDEI N, LIZANECZ E, BAGI Z, et al. Expression and distribution of vanilloid receptor 1 (TRPV1) in the adult rat brain. *Brain Res Mol Brain Res.*, v. 135, p.162–168, 2005.

VANE, J.R.; BOTTING, R.M. A better understanding of anti-inflammatory drugs based on isoforms of cyclooxygenase (COX-1 and COX-2). *Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research*, v. 23, p.41-48, 1995.

WANNMACHER, L; FERREIRA, M.B.C. Paracetamol versus Dipirona: como mensurar o risco? Uso racional de medicamento. v. 2, n.5, 2005.

WARNER, T.D.; MITCHELL, J.A. Cyclooxygenase-3 (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 99, p.13371-13373, 2002.



www.saojose.br | (21) 3107-8600

Av. Santa Cruz, 580 - Realengo - Rio de Janeiro