

Os usos Clínicos do Paracetamol: uma visão crítica

Solange A. M. Coutinho¹

Denise R. S. Chagas²

Mônica Mühlbauer³

Resumo: O presente artigo propõe uma análise dos usos clínicos do paracetamol na atualidade, posicionando-o de forma crítica e comparativa aos outros analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios não-esteroidais. As importantes diferenças do paracetamol com seu grupo farmacológico são pontuadas. As mais modernas visões sobre o mecanismo de ação desse fármaco de grande relevância clínica, também foram discutidas. Abordamos ainda o real impacto na aplicação clínica do seu baixo índice terapêutico, produção de metabólitos ativos e hepatotoxicidade.

Introdução

O N-acetilparaminofenol, ou paracetamol ou acetaminofeno, sintetizado em 1852 por Gerhard, é um analgésico antitérmico do grupo da acetanilida. Sua ação antipirética foi descoberta, acidentalmente, em 1886 por Cahn e Hepp, e o composto passou a se chamar antifebrina.

Sua primeira utilização em Medicina foi em 1893 por Von Mehring, mas só se popularizou mesmo em 1949. Em 1951 a Food and Drug Administration (FDA) liberou o seu uso.

Em 1950 já era utilizado universalmente como analgésico e antipirético, porém, somente 73 anos depois da primeira descrição como medicamento, foi descrito um caso de intoxicação aguda com relato de necrose hepática severa e evolução para o óbito.

Em 1997, a FDA chama a atenção para o baixo índice terapêutico do fármaco. Em junho de 2009, foi considerado o seu potencial hepatotóxico, agravado pelo uso concomitante de álcool e a necessidade de estabelecimento

¹ Solange de Azevedo Mello Coutinho. Profa. Responsável pela disciplina de Farmacologia (básica e clínica) da Escola de Medicina Souza Marques. Mestre em Farmacologia pela UFRJ.

² Denise Ribeiro Santos das Chagas. Professora de Farmacologia (básica e clínica) da Escola de medicina Souza Marques. Médica anesthesiologista da secretaria estadual de saúde. Especialista em Farmacologia UFRJ.

³ Mônica Mühlbauer. Professora de Farmacologia (básica e clínica) da Escola de Medicina Souza Marques. Doutora em Fisiologia endócrina pela UFRJ.

de limites rígidos de dose, sendo estabelecida a dose máxima diária em 4000mg (8 comprimidos de 500mg/dia). Nesse mesmo ano já havia a intenção de reduzir a dose máxima diária de 4000 para 3250 mg.

Em 2011, a FDA indica a necessidade de reduzir a concentração dos comprimidos de paracetamol para 325mg (ao invés de 500mg) dando um prazo até janeiro de 2014 para que os laboratórios fizessem essa correção e, que o potencial de lesão hepática, fosse claramente indicado na bula. Ressalta também a necessidade da indicação clara da presença de paracetamol em formulações com vários fármacos.

O paracetamol é, farmacologicamente, classificado como pertencente ao grupo dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Entretanto, logo que começamos a estudar seus efeitos, verificamos que ele não compartilha os efeitos terapêuticos nem os efeitos colaterais comuns ao grupo. Apresenta efeito analgésico e antitérmico, porém é destituído de propriedades antiinflamatórias, o que já configura um contrassenso semântico considerá-lo um AINE. Por outro lado, não interfere com a agregação plaquetária, nem produz efeito ulcerogênico. Fica evidente que o paracetamol apresenta muitas diferenças com seus supostos congêneres, sugerindo um mecanismo de ação distinto.

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. Devido ao seu grande efeito analgésico e antitérmico, tem sido intensamente prescrito tanto na população adulta como pediátrica, assim como usado sem prescrição. O presente artigo visa trazer informações farmacológicas que possibilitem um embasamento para uma prescrição racional.

Mecanismo de Ação

O paracetamol (acetaminofeno) foi introduzido na prática clínica há mais de um século e o seu mecanismo de ação continua em debate. Embora ainda seja classificado como um 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.

Esse grupo farmacológico, exerce seu efeito analgésico, antitérmico e anti-inflamatório, por um mecanismo geral comum – a inibição das enzimas ciclo-oxigenases (COXs), que sintetizam as prostaglandinas. A maioria dos AINEs usados na atualidade inibe tanto a COX 1 (constitutiva) quanto a COX2

(induzida). 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 (Fig.1).

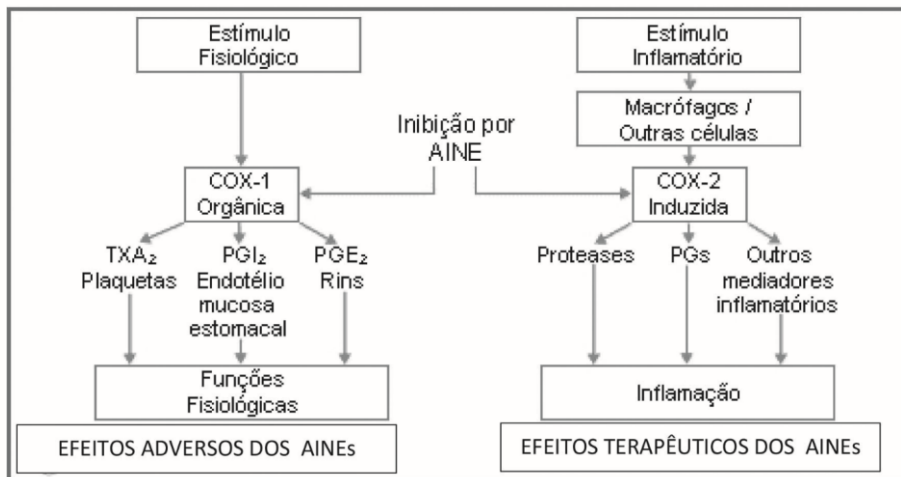


Fig.1 - Relação entre as vias de formação dos eicosanóides através da COX-1 e COX2. Sob condições fisiológicas, a ativação da COX-1, por exemplo em plaquetas, endotélio vascular, mucosa do estômago ou rins, resulta na liberação de tromboxano A2 (TXA2), prostaciclina (PGI2) ou prostaglandina E (PGE2). A liberação destes eicosanóides é seletivamente inibida por drogas como aspirina. O estímulo inflamatório libera citocinas, como por exemplo a interleucina-1 (IL-1), que induz a síntese de COX2 em células como macrófagos, resultando na liberação de prostaglandinas (PGs). A liberação de PGs juntamente com proteases e outros mediadores inflamatórios (como por exemplo radicais livres de oxigênio), resulta em inflamação. A via da COX-2 pode ser interrompida em diversos níveis por antagonistas ou anticorpo para citocinas e mitógenos inibidores da indução de COX2 (exemplo: glicocorticóides), ou inibidores seletivos de COX-2. Fonte: adaptado de Vane & Botting, 1995.

Já é fato a existência de uma terceira forma de COX, a COX3. A COX3 é uma isoforma da COX1, sendo também chamada de COX 1-b. Esta enzima é gerada a partir do “splicing” alternativo do intron-1 pré-RNA mensageiro da COX 1 (Fig.2). Está bem estabelecida a ação inibitória preferencial do paracetamol sobre essa isoforma. Essa enzima tem maior expressão no SNC, o que sugere que o paracetamol teria 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 (não existe COX3 na mucosa gástrica).

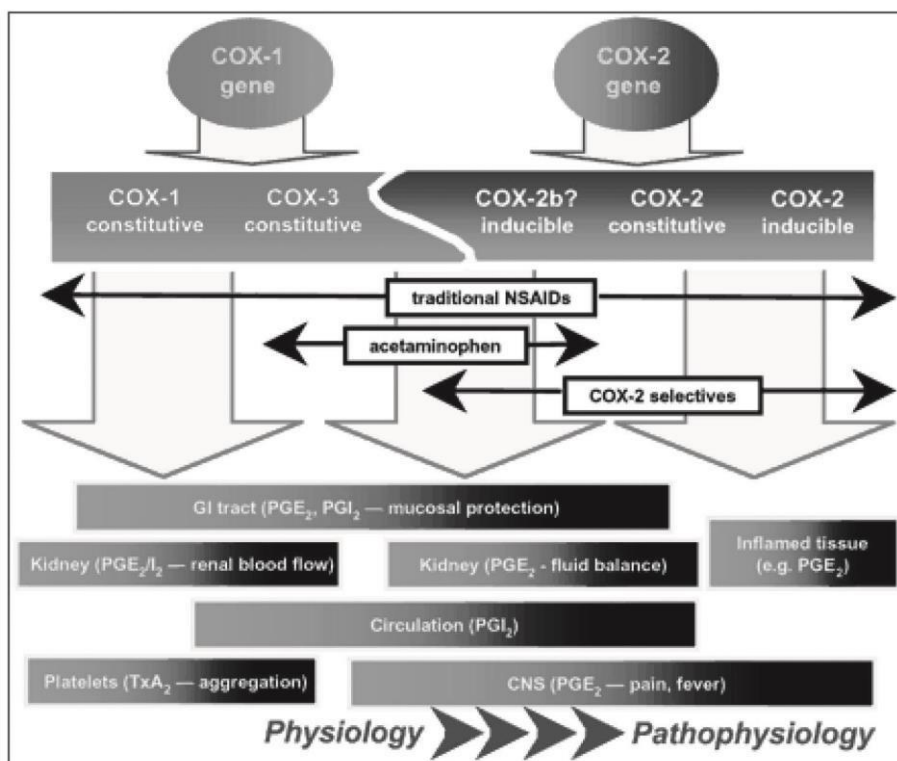


Fig.2 - Evidência de várias isoformas da enzima ciclo-oxigenase e suas localizações. É ainda demonstrada a ação inibitória preferencial do paracetamol sobre a COX3. Fonte: T.D. Warner et al., Proc Natl Acad Sci, 99:13371-3, 2002.

A ausência de efeito anti-inflamatório do paracetamol é objeto de muita curiosidade. Além da já citada maior inibição sobre a COX3, já está bem elucidado que o efeito inibidor da COX ocorre em baixas concentrações de íons peróxidos. Desse modo, a inibição da COX dependente de peróxido pode ser um fator que explica a ausência de efeito anti-inflamatório do fármaco em questão, já que as áreas inflamadas são ricas em superóxidos.

Diversos estudos demonstram que os efeitos analgésico e antipirético do paracetamol se devem a alvos moleculares diferentes da inibição das COXs.

Evidências recentes apontam para o fato de que os efeitos analgésico e antipirético do paracetamol são justificados por meio de seus metabólitos, o p-aminofenol, que, após ser desacetilado, sofre conjugação intracelular com o ácido aracdônico pela ação da amido hidrolase do ácido graxo (FAAH) no sistema nervoso, gerando N-araquidonoil-fenolamina, mais conhecido como N-acilfenolamina ou AM404.

Esse metabólito ativo, considerado por muitos como um canabinóide, é capaz de aumentar os níveis na fenda sináptica do endocanabinóide anandamida. AM404 inibe a recaptação celular de anandamida pré-sináptica, reduzindo assim, sua degradação intracelular, aumentando sua permanência junto aos órgãos efetores. Através dos receptores canabinóides tipo 1 (CB1), esse canabinóide apresenta tanto atividade analgésica como capacidade de reduzir a temperatura corporal. Esses receptores CB1 são metabotrópicos, acoplados à proteína Gi, sendo abundantes no cérebro, assim como no hipotálamo.

No hipotálamo, a ação da anandamida nos receptores CB1 inibe a síntese de prostaglandinas, em especial PGE2, apresentando assim, efeito antipirético. Os efeitos do metabólito do paracetamol sobre os endocanabinóides (anandamida) são ilustrados na figura 3.

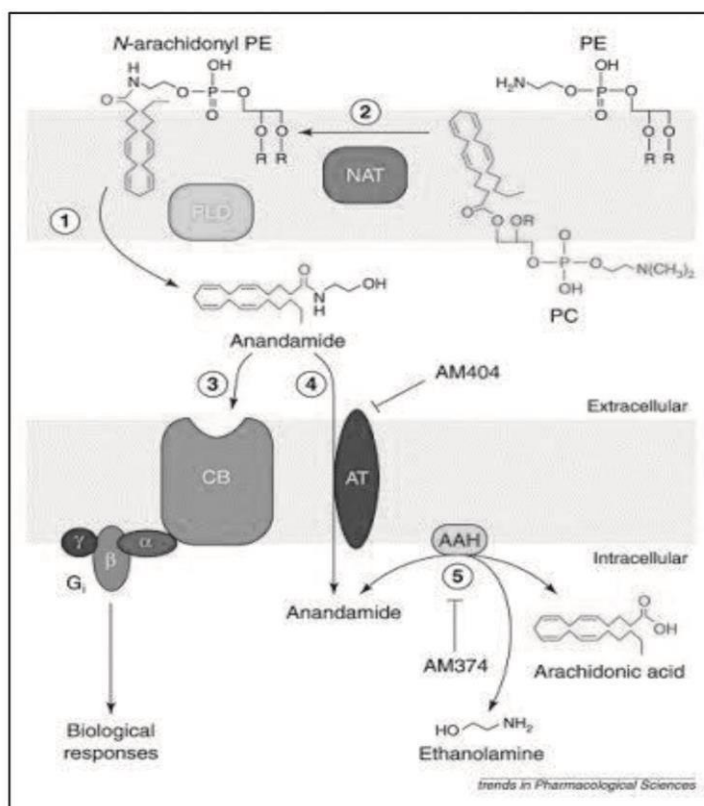


Fig. 3 - Os fosfolípidios da membrana celular sintetizam a anandamida, um endocanabinóide derivado do ácido aracdônico. Após liberada, ela atua em receptores canabinoides metabotrópicos, acoplados à proteína G, a fim de traduzir o sinal

biológico. Liga-se à um carreador de captação para ser metabolizada e para o término de seu efeito. O metabólito AM404 do paracetamol inibe o transportador de anandamida, resultando em aumento das suas concentrações, potencializando seus efeitos fisiológicos. Fonte: Piomelli, D.; Giuffrida, A.; Calignano, A.; Rodriguez de Fonseca, F. 2000. Trends in Pharmacological Sciences, vol.21, n. 6, p. 2218 – 224.

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 (Fig. 4). Este receptor é responsável pela detecção e transmissão da dor aguda e crônica. O TRPV1 é expresso nos terminais nervosos pós-sinápticos no sistema nervoso central e periféricamente, nas terminações nervosas livres que compõem o nociceptor. Os localizados no SNC são mais importantes na determinação do efeito do paracetamol. As ações periféricas decorrem do aumento das concentrações do endocanabinóide anandamida que modula negativamente a captação do sinal algogênico pelo nociceptor. Também a ação agonista do receptor vanilóide (TRPV1) localizado no nociceptor, com a posterior dessensibilização do mesmo, contribuem para a ação analgésica. Não é sabido exatamente a importância do efeito periférico do paracetamol na composição do efeito analgésico apresentado pelo fármaco (Fig.5).

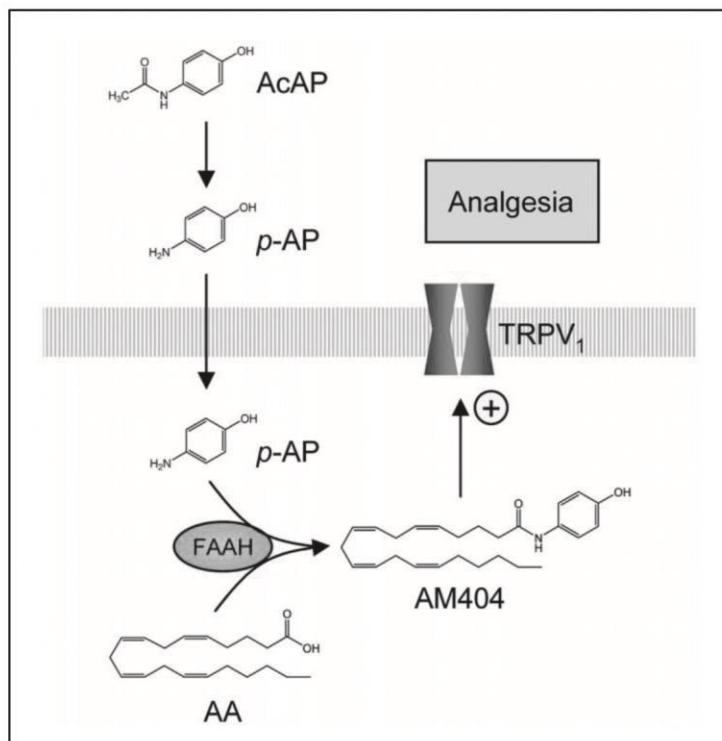


Fig. 4 - Paracetamol (AcAp) é metabolizado à para- aminofenol (pAP), principalmente no fígado. Esse é conjugado com o ácido aracdônico nas células do SNC contendo FAA (hidrolase de ácidos graxos), levando por fim à formação de AM404, metabólito ativo do paracetamol. O AM404 ativa o receptor vanilóide, atuando por dentro da célula. A ativação de TRPV1 produz efeito antinociceptivo por ativar as vias bulbo-espinhais descendentes inibitórias da dor, localizadas na substância cinzenta peri-aquedutal. Fonte: Mallet et al., 2010.

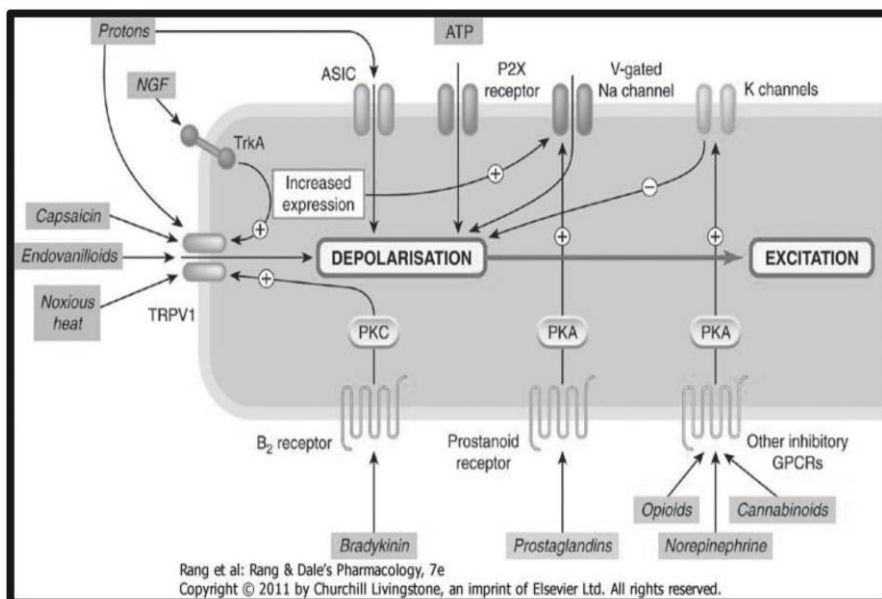


Fig. 5 - NOCICEPTOR - modulação positiva e negativa da dor. Mostra a presença de receptores canabinóides modulando negativamente a transmissão da dor e os receptores TRPV1 (receptor de potencial transiente vanilóide 1) ativado pela capsaicina e temperatura elevada. A ativação dos receptores vanilóides leva à dessensibilização dos mesmos. Fonte: Rang and Dale's Pharmacology 7ªed. 2011.

TRPV1 encontra-se expresso em diversas áreas importantes da sinalização nociceptiva no cérebro, incluindo a substância cinzenta periaquedutal. O efeito analgésico do paracetamol é dependente da ativação de vias serotoninérgicas do sistema de analgesia central na região bulbo-espinhal (vias descendentes da dor) (Fig. 6).

A atuação de AM404 nos receptores TRPV1 corrobora para seu efeito antinociceptivo no sistema nervoso. A inibição de TRPV1 é capaz de inibir tal efeito da administração oral de paracetamol, comprovando sua ação central.

AM404 ativa TRPV1 nos terminais glutamatérgicos da substância periaquedutal, 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.

AM404 também inibe os canais de sódio, assim como a lidocaína e procaína, contribuindo para a ação analgésica.

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. Inibe tanto a transcrição de interleucina 2 (IL2), 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).

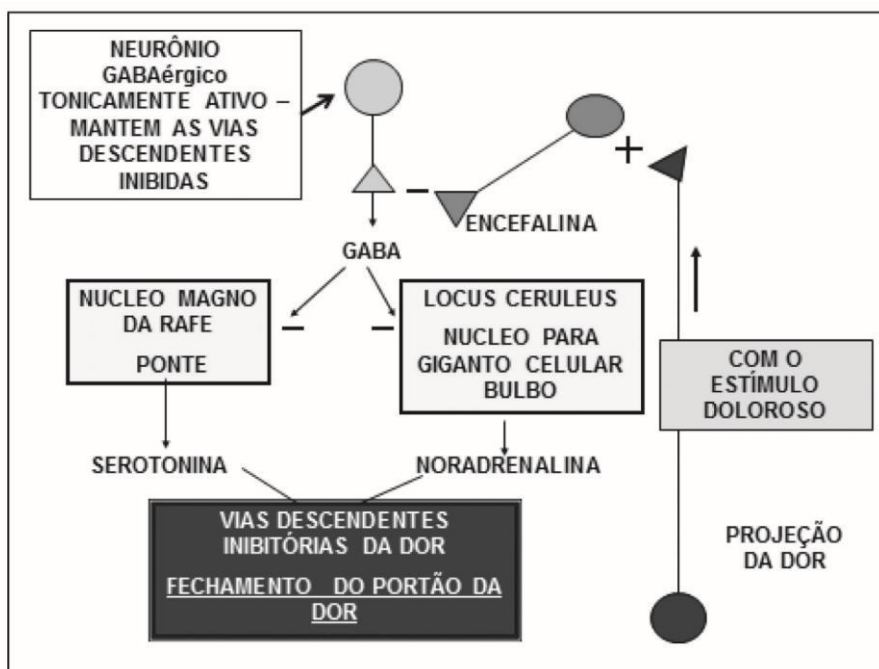


Fig. 6 - Vias descendentes analgésicas. Sistema analgésico central. Na projeção central da dor, áreas bulbares e pontinas são ativadas. São as vias descendentes serotoninérgicas e noradrenérgicas que alcançam a medula espinhal, liberando encefalinas e reduzindo a liberação de glutamato, reduzindo a projeção supraespinhal da dor. Fonte: autoras

Farmacocinética

O paracetamol é bem absorvido pelo trato gastrointestinal, sendo sua biodisponibilidade entre 60 à 95%. A eliminação faz-se por via renal. Atravessa a barreira hematoencefálica e placentária.

O tempo de meia-vida do produto é de 1 à 4h em dose terapêutica, porém pode aumentar significativamente, sendo 7h e meia em pacientes com dano hepático, o que pode predispor á intoxicação. O tempo até o efeito terapêutico máximo é de 1 a 3h, com tempo de concentração máxima igual a meia hora a 2h. A ligação a proteínas é de 10% a 30%, podendo chegar a 50% em casos de doses maiores.

O metabolismo é hepático pelas enzimas do citocromo P450 (CYP1A2). Os processos de biotransformação incluem a conjugação com ácido glicurônico (40% a 67%), sulfatação (20% a 46%, principalmente em crianças) e oxidação (5% a 15%). Enquanto conjugação e sulfatação são processos saturáveis e que produzem metabólitos atóxicos que são eliminados pela urina, a via oxidativa produz um metabólito reativo altamente tóxico, (Nacetil-p-benzoquinoneína, NAPBQI). Em concentrações terapêuticas convencionais, esse composto se une à glutathione formando conjugados de cisteína e ácido mercaptúrico e então eliminados do organismo.

Sem dúvida, o aspecto mais relevante da farmacocinética do paracetamol é o seu metabolismo e merece uma análise mais cuidadosa.

Metabolismo do Paracetamol e Hepatotoxicidade

O estudo do metabolismo do paracetamol tem grande relevância clínica. 90% do paracetamol sofre metabolismo hepático, sendo conjugado com ácido glicurônico e sulfatado a fim de ser inativado e eliminado. Uma pequena parte será metabolizada pelo citocromo P 450. Na primeira fase dessa metabolização, ocorre uma hidroxilação com a formação de N-acetilparaminobenzoquinona-imina (NAPBQI). Na segunda fase, ocorre reação de conjugação com a glutathione. A glutathione é produzida pela própria célula hepática e consiste de ácido glutâmico, glicina e cisteína. Há que se observar, que a ligação com a glutathione 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 glutathione 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 (Fig.7).

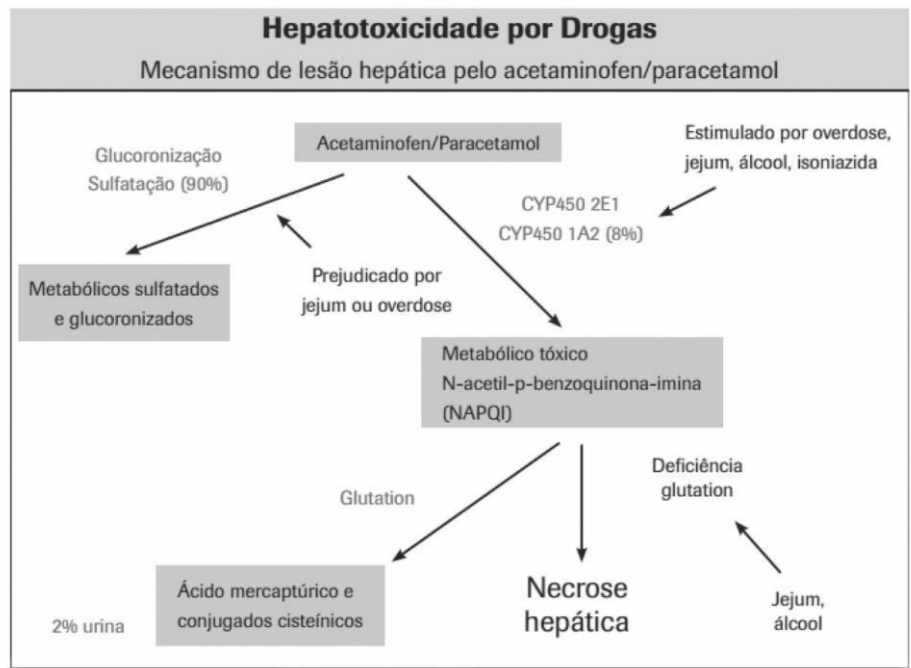


Fig. 7 - Vias metabólicas do Paracetamol e lesão hepática. Fonte: *GED gastroenterol. endosc.dig. 2011; 30(Supl.1):06-47 Mecanismos da hepatotoxicidade medicamentosa – Acetaminofen/Paracetamol.*

Intoxicação pelo Paracetamol

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. Sendo um medicamento de livre comércio, ocorre frequentemente a automedicação e o desrespeito às doses máximas. As doses tóxicas são, nos adultos, de 6 a 7,5 g, porém existe descrição de dano hepático após consumo diário de 5g. 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.

A intoxicação pelo paracetamol obedece à uma sequência. As fases características da intoxicação pelo paracetamol, encontram-se descritas na tabela 1.

Tabela 1

| |
|---|
| <i>Primeira fase</i> |
| A primeira fase vai dos primeiros minutos após a ingestão do medicamento e pode durar entre 12 a 24h, onde o paciente normalmente refere manifestações gastrointestinais como náuseas e vômitos, anorexia. Alguns pacientes podem não apresentar manifestações clínicas neste período. |
| <i>Segunda fase</i> |
| Nessa fase ocorre toxicidade hepática clínica e laboratorial e pode apresentar sintomatologia mais evidente: Com frequência os pacientes apresentam dor no hipocôndrio direito, elevação de enzimas hepáticas e bilirrubinas, prolongamento do tempo de protrombina (TP) e trombocitopenia. Em alguns casos a função renal começa a ser comprometida. Podem ocorrer manifestações cardíacas. |
| <i>Terceira fase</i> |
| As manifestações clínicas de hepatotoxicidade aguda lembram hepatites virais sem reações tóxicas representadas pela febre. Podemos ter alterações da coagulação sanguínea com manifestação de sangramentos, icterícia, náusea e vômitos, insuficiência renal, alterações cardíacas principalmente em segmento ST e onda T encefalopatia hepática, alterações urinárias principalmente com anúria, evolução com diminuição do nível de consciência até coma e finalmente óbito |
| Quarta fase |
| Se o paciente sobrevive à terceira fase, esta fase evolui com a completa resolução do quadro de disfunção hepática que ocorre entre 4 dias e 2 semanas aproximadamente. |

Tabela 1 – Evolução, em fases, da intoxicação pelo paracetamol. Fonte: Autoras.

Diagnóstico Laboratorial da Intoxicação

O método laboratorial de maior importância na intoxicação pelo paracetamol é a dosagem sanguínea do medicamento, pois com ela poderemos utilizar o nomograma de Rumack-Matthew para avaliar e calcular o risco

toxicológico do paciente. Normalmente a primeira dosagem é feita na quarta hora após a ingestão do produto para medir o nível plasmático após completa absorção e distribuição do medicamento. Se o tempo de ingestão é desconhecido, normalmente faz uma dosagem na entrada e repete a dosagem em 2 e 4 horas após a ingestão. A relação entre o nível plasmático é demonstrada na figura 8.

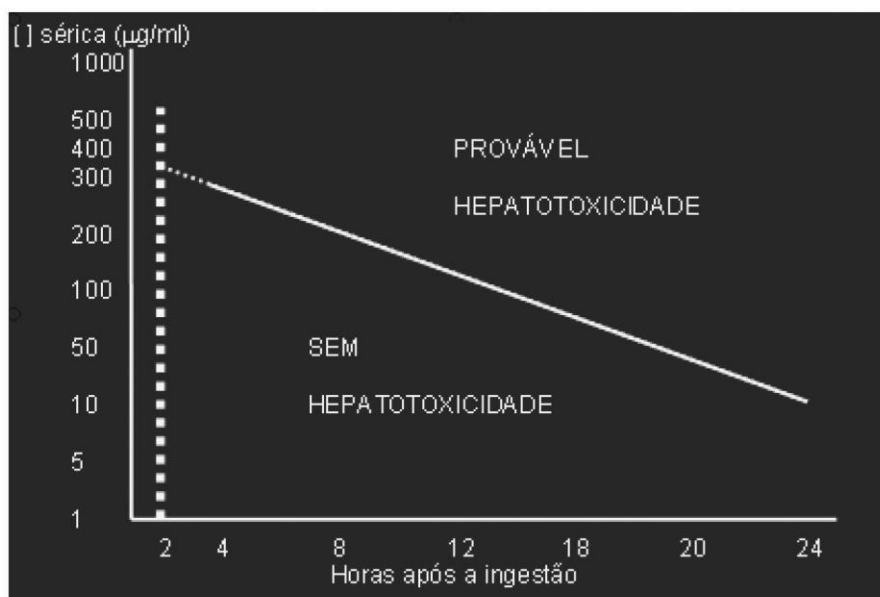


Fig 8 - Relação entre o nível plasmático de paracetamol e o tempo decorrido após a administração por via oral. No nomograma, o eixo vertical refere-se ao valor do nível sanguíneo de paracetamol e, o eixo horizontal, ao tempo decorrido da intoxicação em horas. Quando a interseção das retas que passam pelos pontos marcados sobre cada um dos eixos incidir na área abaixo da linha em diagonal, isto significa que o paciente não irá apresentar sintomas ou, se apresentar, estes serão leves. Ao contrário, a interseção acima da linha em diagonal, corresponde a um risco elevado de toxicidade hepática do paracetamol e o paciente necessita de internação hospitalar. Fonte: (Rumack, BH; Matthew, H (1975). "Acetaminophen poisoning and toxicity". *Pediatrics* 55 (6): 871-6...)

Podemos encontrar, nessa medição, concentrações terapêuticas de 10 – 20 µg/mL em 4h. Se encontrarmos 120 µg/mL em 4h ou 30 µg/mL em 12 horas significa dano hepático mínimo ou ausente; se encontrarmos 300 µg/mL em 4 horas ou 45 µg/mL em 15h significa que temos concentrações tóxicas/letais.

Outros exames podem ajudar na avaliação de risco, no controle e evolução do paciente durante a intoxicação, como provas de função hepática como AST

(TGO) que devem ser repetidos a cada 24 horas por 3 dias; TGP (transaminase glutâmico pirúvica) se ocorrer da AST vir alterada, neste caso repetir a cada 24 horas ou mais; provas de função renal como ureia e creatinina, principalmente se o resultado da AST for superior a 1000 UI/L ou se o tempo de protrombina estiver aumentado; hemograma completo com plaquetas, gasometria, eletrólitos e glicemia no caso de haver evidência de insuficiência hepática; outros testes de avaliação hepática como por exemplo fosfatase alcalina, gama GT (GGT), bilirrubinas e DHL, não são absolutamente necessários se houver a certeza da intoxicação por paracetamol; em relação á amilase, eletrocardiograma e outros exames podem ter indicação, dependendo da gravidade e apresentação dos casos.

Tratamento

Após medidas iniciais, devemos diminuir a exposição do paciente ao paracetamol através de lavagem gástrica. A lavagem gástrica tem importância fundamental se ela for realizada nas primeiras 4 horas após a ingestão, já que nesse período ocorre a absorção do medicamento.

Existem dois esquemas de administração venosa da N-acetilcisteína: o esquema americano de aporte em 48h, e o europeu, em 20 horas.

O **esquema europeu** de administração venosa em 20 horas também é utilizado no Canadá e consiste em:

- uma dose inicial de 150 mg/kg diluídos em 200mL de solução de glicose a 5%, transfundido em 15min;
- uma dose de manutenção de 50mg/kg em 500 mL de solução de glicose a 5%, transfundida em 4h;
- uma dose de 100 mg/kg diluída em 1000 mL de solução de glicose a 5%, transfundida em 16h (o que corresponde à uma velocidade de infusão de 6,25 mg/Kg/h).

O total de N-acetilcisteína administrado é de 300 mg/kg ao longo das 20h.

O **esquema americano** de administração venosa em 48 horas consiste em:

- uma dose inicial de ataque de 140mg/kg diluído em solução de glicose a 5%, transfundida em 1 hora;
- e doses consecutivas de 70mg/kg diluídas em solução de glicose a 5%, a cada 4 horas.

O total de N-acetilcisteína administrado é de 980 mg por kg em 48 horas.

Administração oral de N-acetilcisteína (EUA) - o esquema de administração oral de N-acetilcisteína realizado nos EUA consiste em:

- uma dose inicial de ataque de 140 mg/kg diluídos em 200mL de solução de glicose a 5%;
- dose de manutenção de 70 mg/kg diluído em solução de glicose a 5% a cada 4 horas em 17 doses consecutivas ou até zerar o nível sérico de acetaminofen.

Convém diluir em água, suco de frutas ou bebidas gaseificadas para tornar a medicação mais palatável e aceita com mais facilidade. Se ocorrer vômitos dentro da primeira hora de administração da N-acetilcisteína, a dose deve ser repetida. Deve ser utilizada sonda nasogástrica e/ou anti-eméticos em caso de vômitos persistentes.

Existem vantagens e desvantagens nos esquemas propostos por via oral e por via venosa:

- via oral: o aparecimento de sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia ulterior é frequente, atingindo 50% dos pacientes tratados, mas a possibilidade de reações alérgicas é muito menor;
- administração venosa: ocorrem reações alérgicas frequentes, do tipo anafilactóide, com broncoespasmo, erupção cutânea e hipotensão, que podem causar o óbito. As mesmas doses administradas mais lentamente poderiam
- diminuir as reações de hipersensibilidade.

Considerações sobre o tratamento da intoxicação:

- O uso do carvão ativado é controverso, pois ele aparentemente reduz a absorção do paracetamol apenas na primeira hora após a ingestão. Porém ainda é indicado até que estudos mais aprofundados possam avaliar melhor a ação do antídoto, mas é importante que se for feito, que seja removido por lavagem gástrica se a opção por administração do antídoto seja por via oral.
- A proteção do hepatócito da lesão causada pelo metabólito do paracetamol, o N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI), se dá pela redução e conjugação com a glutathione e excreção pela urina, na forma de ácido mercaptúrico ou de conjugados de cisteína. Contudo, após uso de doses elevadas de paracetamol, onde a glutathione é rapidamente reduzido a menos que 30% da sua concentração normal, o metabólito

tóxico não conjugado pode estabelecer ligações covalentes com proteínas e causar necrose hepática.

- A remoção extra-corpórea do paracetamol por hemodiálise reduz o tempo de meia-vida do produto, mas não existe evidência que altere o curso clínico da intoxicação. A hemoperfusão permanece no âmbito experimental, e a diálise peritoneal não tem indicação. As medidas gerais de controle de sintomas e suporte são importantíssimas, como nos outros casos.
- A N-acetilcisteína é o antídoto específico do paracetamol e age como um doador de grupo sulfidríla, substituindo a glutatona hepática e fazendo com que uma menor quantidade do metabólito tóxico seja produzida. A administração de N-acetilcisteína tem indicação quando os níveis de paracetamol estão acima da linha de toxicidade (diagonal) do nomograma de Rumack-Matthew ou quando os níveis plasmáticos de paracetamol não forem disponíveis. Esta conduta terapêutica tem maior benefício se iniciado até 8h após a exposição, levando-se em consideração o tempo de meia-vida do paracetamol, inclusive quando já há dano hepático. Em casos graves, é indicado iniciá-la mesmo depois de 24h de evolução. O tratamento pode ser suspenso se as dosagens seriadas de paracetamol sanguíneo mostrarem níveis abaixo da linha de toxicidade.
- Administração endovenosa de N-acetilcisteína - atualmente, além da apresentação para administração por via oral em envelopes com 100, 200 e 600mg, de xarope com 20 e 40mg/mL e de comprimidos efervescentes com 600mg, dispõe-se de ampolas de 3mL com 300mg de N-acetilcisteína, que permitem uma melhor condução terapêutica.

Fatores de Risco para a Intoxicação pelo Paracetamol

As situações de risco que favorecem a toxicidade do paracetamol encontram-se listadas na tabela 2. Crianças com menos que 5 anos de idade são mais resistentes à hepatotoxicidade pelo paracetamol em decorrência da menor produção de NAPQI. Nessa faixa etária temos maior metabolização por sulfatação e glicuronização. Adultos tem aumento da via metabólica pelo CYP, aumentando a hepatotoxicidade. Há evidências de que algumas características genéticas podem predispor à toxicidade. Polimorfismos ocorrem nas isoenzimas do CYP contribuindo tanto para um aumento como para uma redução da metabolização de um determinado composto. O alcoolismo é um

dos principais fatores de risco para a toxicidade hepática. 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 NAPQI. Entretanto a ingestão alcoólica crônica incrementa a atividade da CYP2E1 e depleta os níveis de glutatona. Nessa circunstância a hepatotoxicidade pode ocorrer em menores doses que as previstas. Existem evidências de hepatopatia grave associada às doses menores que 4g/dia, em pacientes etilistas crônicos. A dose de paracetamol segura em etilistas seria de 2g/dia. A desnutrição por qualquer causa, leva também à maior predisposição à hepatotoxicidade, pois nesses casos ocorre depleção dos níveis de glutatona. Lembrar da frequente associação de desnutrição e AIDs, anorexia nervosa e alcoolismo. Vários fármacos podem estimular a atividade da CYP incrementando os níveis de NAPQI. Isoniazida, e halotano aumentam o CYP2E1 e a fentoína, fenobarbital e carbamazepina aumentam o CYP3A4. Inibidores da ECA e bloqueadores de receptor de angiotensina II, fibratos e estatinas são protetores contra a intoxicação. O paracetamol aumenta o INR (Índice nacional randomizado) em pacientes usando warfarin. O uso de aminas simpaticomiméticas aumenta a letalidade do paracetamol. O tabagismo tem sido relacionado ao risco de intoxicação com paracetamol. O tabaco contém produtos indutores do CYP1A2 e aumenta o metabolismo oxidativo, representando um fator de risco independente para a letalidade da intoxicação. Grande questão envolve o uso de paracetamol em hepatopatas. Vários estudos mostram que o uso de até 4g/dia, mesmo em hepatopatas, não está comumente associado à toxicidade. O uso de doses maiores entretanto, está associado à progressão para insuficiência hepática grave, bem como maior mortalidade.

Há evidências de que em algumas infecções virais os níveis de glutatona se encontram reduzidos, favorecendo o efeito hepatotóxico do paracetamol. Admite-se que na infecção pelo vírus da dengue, os pacientes tenham uma hepatite viral, o que predispõe à toxicidade. As evidências, embora advindas de estudos observacionais descritivos, são suficientes para incluir a infecção pelo vírus da dengue como uma causa de hepatite aguda.

Podemos inferir, que o risco de lesão hepática está relacionado a fatores ligados ao paciente e fatores ligados à forma de administração. O risco aumenta com doses mais elevadas. e/ou quando se toma múltiplas doses e excede a dose máxima atual de 4 gramas/dia. Seria conveniente pontuar que muitas formulações existentes no mercado contem paracetamol associado a descongestionantes sistêmicos, anti-histamínicos entre outras, favorecendo que a dose máxima diária seja excedida de forma inadvertida.

Importante ressaltar que a dose máxima pode ser menor se considerarmos a coexistência de fatores de risco para a intoxicação.

| CONDIÇÕES DE RISCO AUMENTADO PARA A TOXICIDADE DO PARACETAMOL |
|--|
| Fatores Ligados ao Paciente |
| 1. Alcoolismo |
| 2. Desnutrição |
| 3. Infecção Viral |
| 4. Lesão Hepática Ou História Familiar De Lesão Hepática |
| 5. Volume Intravascular Reduzido/ Desidratação |
| 6. Diabetes Mellitus |
| 7. Jejum Prolongado/Desnutrição |
| 8. Tabagismo |
| 9. Genética |
| 10. Idade |
| Fatores Ligados à Forma de Utilização |
| 1. Exceder A Dose Máxima Diária |
| 2. Múltiplas Doses |
| 3. Interações Medicamentosas |

Tabla 2. Algumas condições que favorecem a toxicidade do paracetamol. Fonte: Autoras.

Na caixa 1 está sendo lembrada a determinação da FDA para informações que devem estar contidas nas bulas dos medicamentos que contenham paracetamol.

Este produto pode causar doença hepática grave ou mesmo fatal. A chance é maior se você:

- **Usar este medicamento na dose máxima recomendada (4 gramas/dia) por 5 ou mais dias consecutivos.**
- **Usar este medicamento simultaneamente com outros medicamentos contendo acetaminofen.**
- **Usar este medicamento simultaneamente com determinados medicamentos (isoniazida, fenobarbital, varfarina).**
- **Usar este medicamento na dose máxima recomendada (4 gramas/dia) quando a ingestão alimentar está prejudicada ou restrita.**
- **Usar este medicamento em dose superior a 2 gramas/dia se ingerir bebida alcoólica.**
- **Tiver hepatopatia importante.**

*Caixa 1 – Recomendações da FDA para constar na bula do paracetamol. Fonte: Lee. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration²¹ 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; Required Warnings and Other Labeling.
Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/oc/ohrms/frb/ydocket.cfm>.*

Outras Reações Adversas

Outras reações adversas incluem a asma e reações alérgicas cutâneas até anafilaxia. Pesquisas indicam que o paracetamol usado na infância, principalmente, mas não exclusivamente, no primeiro ano de vida, está associado a um maior risco de asma em crianças e adultos. Os pesquisadores apontam para uma associação entre o uso de paracetamol e o desenvolvimento de asma, rinoconjuntivite e eczema.

As reações alérgicas também podem ocorrer quando do uso de paracetamol. São raras, geralmente benignas, podendo, porém, evoluir para

formas graves, como a síndrome de Stevens Johnson e a necrólise epidérmica tóxica. As crianças são mais comumente afetadas, assim como pacientes com história prévia de atopia ou reação alérgica aos salicilatos.

As alterações hematológicas são bem raras (<1/10000) e com preendem a trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica e metemoglobinemia. Essas alterações estão relacionadas com a dose e a administração prolongada.

O uso de associação de paracetamol com AINEs deve ser evitada pelo risco aumentado de lesão renal.

Segurança na Gestação e Lactação

O paracetamol é seguro na amamentação, pois, embora possa ser encontrado no leite materno, não alcança níveis clinicamente importantes. Quanto à gestação, parece ser seguro, não apresentando efeito teratogênico, apesar de passar a barreira placentária na sua forma não conjugada. Alguns autores ainda são inquietos com a questão da possível toxicidade materna e fetal do paracetamol. Há relatos de maior incidência de asma brônquica em crianças, nas quais a mãe teria usado paracetamol. Há ainda alguns relatos isolados de aumento da incidência de parto prematuro, tromboembolismo materno, pré-eclâmpsia em mães que usaram paracetamol. Entretanto, o paracetamol representa uma alternativa para gestantes e em lactantes.

Indicações Terapêuticas

O paracetamol é indicado para o alívio sintomático da dor de pequena e média intensidade e para reduzir a temperatura em pacientes com febre. Carece de efeito anti-inflamatório, o que limita seu uso em patologias onde a inflamação é exuberante.

Dentro de um cenário de abundância de possibilidades de escolha, impossível definir as indicações terapêuticas do paracetamol sem fazer uma análise comparativa com os AINEs mais usados para alívio da dor e febre, como o ácido acetilsalicílico e a dipirona.

A eficácia analgésica é similar à do ácido acetilsalicílico. As duas maiores vantagens do paracetamol são a ausência de efeitos lesivos à mucosa gástrica e alterações na agregação plaquetária. Assim sendo, representa uma alternativa terapêutica, quando o ácido acetilsalicílico não for aconselhável ou for contraindicado, como por exemplo, enfermidade do trato gastrointestinal superior (doença ulcerosa péptica, gastrite, refluxo gastresofágico), asma brônquica,

história de hipersensibilidade a ácido acetilsalicílico e em crianças com menos de 12 anos em que há maior risco de intoxicação e de aparecimento de Síndrome de Reye na vigência de varicela ou influenza. Também se prefere usar paracetamol em idosos mais suscetíveis à gastropatia analgésica determinada por ácido acetilsalicílico e, em pacientes que usam anticoagulantes, hemofílicos ou pacientes com outros problemas que predisponham a hemorragias. Paracetamol pode ser usado em crianças, gestantes e idosos. Como já foi assinalado, em puérperas é o mais indicado por não acarretar efeitos indesejáveis no lactente.

Comparado aos pirazolônicos, temos que considerar que a dipirona tratase de um fármaco que teve seu uso abolido em mais de 30 países, por conta de seus efeitos adversos tipo B (graves e que põem em risco a vida do paciente), mesmo em doses terapêuticas. Pode levar à vasculite de início agudo ou insidioso, mas de difícil controle, aumento do risco de tumor de Wilms, tumor renal maligno mais frequente em criança, agranulocitose, que apesar de rara, pode ser fatal em 10% dos acometidos. A dipirona tem um mecanismo de ação comum aos AINES, entretanto, com forte efeito inibitório sobre a COX3. A dipirona seria segura para uso parenteral em dose única, em situações emergenciais. Causa efeito vasodilatador podendo produzir queda da pressão arterial.

Existe muita polêmica no que se refere ao uso de paracetamol como analgésico e antitérmico em casos de dengue. As informações obtidas na literatura, são baseadas em observações e condutas individuais. Os defensores da indicação se apoiam nas características específicas do paracetamol, principalmente a ausência de interferência com a coagulação sanguínea. A controvérsia nasce da observação de que a infecção pelo vírus da dengue colocaria o paciente em risco maior de hepatotoxicidade. Estudos mais aprofundados são necessários para chegarmos à uma conclusão com maior embasamento.

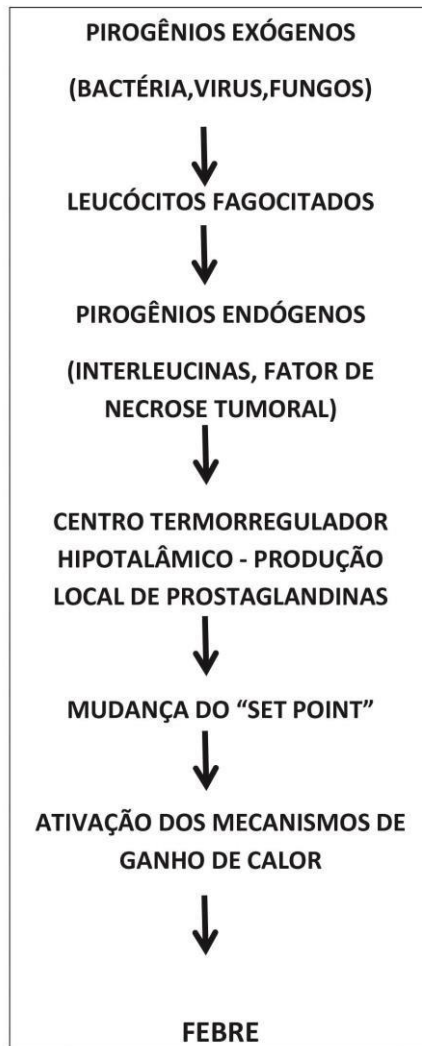
Ressaltamos que no Brasil existem comprimidos de 500 e 750mg, havendo necessidade de maior controle na dose diária total. Há uma tendência para indicar a redução da concentração para 350 mg/comprimido, como já vem sendo praticado em alguns países.

Na atualidade, o paracetamol é a droga mais usada como antitérmico. 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.

O mecanismo antitérmico depende do bloqueio da enzima ciclooxigenase central (COX3) hipotalâmica, reduzindo a produção de prostaglandinas no hipotálamo anterior. Na febre, os pirogênicos exógenos (produtos de bactérias, vírus...) induzem à formação de interleucinas 1 e 6 (pirogênicos endógenos). Esses, por sua vez, ativam a enzima fosfolipase A2, ativando a cascata do ácido aracônico 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) (Fig.9).

Os efeitos específicos do paracetamol participam do efeito antitérmico, produzindo a elevação dos níveis de endocanabinóides (anandamida), que, atuando sobre o receptor CB1, promovem hipotermia. Contribuem também para o efeito antitérmico as ações sobre o receptor TRPV1, como descrito anteriormente (mecanismo de ação do paracetamol).



*Fig. 9 - Papel das prostaglandinas na patogênese da febre.
Fonte: Autoras*

Associações Contendo Paracetamol:

CAFEÍNA - A cafeína atua no sistema nervoso como estimulante, e associada ao paracetamol promove uma ação mais acelerada e eficaz do analgésico.

CODEÍNA - A codeína que é um correspondente do metil-éster da morfina, é utilizada como analgésico de ação central. A associação de

codeína com paracetamol, potencializa o efeito analgésico de ambas as substâncias.

TRAMADOL - A associação do paracetamol com tramadol, analgésico sintético de ação central, também proporciona uma melhoria na ação do medicamento além de promover um prolongamento na duração analgésica.

Conclusão

O paracetamol é uma das drogas mais prescritas na atualidade. Considerado como pertencente ao grupo dos AINEs, muitas vezes é tratado como semelhante. Entretanto, várias evidências clínicas e farmacológicas apontam para as diferenças entre o paracetamol e os demais AINEs, a começar pela ausência de efeito anti-inflamatório. Em relação ao mecanismo de ação, que acaba refletindo na utilização clínica, podemos observar as diferenças relacionadas ao paracetamol – inibição de isoforma de ciclooxigenase 1b central, aumento da concentração de canabinoide 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 e inativação por superóxidos e peróxidos presentes na área inflamada explicam a ausência de efeito anti-inflamatório. Diante desse perfil, situamos o paracetamol como analgésico antitérmico com uma tolerabilidade melhor que os congêneres, mas que não o isenta, entretanto, de risco. Sabemos do potencial hepatotóxico de seus metabólitos e das situações clínicas que podem predispor à lesão hepática, como alcoolismo, hepatites, entre outras. Temos que ressaltar que estatísticas americanas mostram que a principal causa de insuficiência hepática aguda é o uso de paracetamol. Podemos concluir que o paracetamol 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.
- BOUDAUD, 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.
- CALLAI, D. S. **Intoxicações e Exposições por Paracetamol: Análise de seis anos de registros do Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina – CIT/ SC.** Universidade Federal de Santa Catarina, SC, p.3-8, 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.
- FERRO, L.B.; ALMEIDA, C.A.S. **Toxicidade dos anti-inflamatórios não-hormonais.** *Ambulatório Geral e Unidade de Reumatologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-SP*, v. 27, n. 3, p.183-189, 2005.
- FIGUEIRÓ-FILHO, E.A.; COELHO, R.L.; BREDA, I.; CARVALHO, M.H.B.; ZUGAIBE, M.M.; MELO JR., E.F.; SIMÕES, R. **Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Gestação e Analgesia.** Diretrizes Clínicas na Saúde Complementar, jan., 2011.
- 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
- LEE. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration 21 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; Required Warnings and Other Labeling. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/oc/ohrms/frbydocket.cfm>.
- 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.
- LOPES, A. C. **Diagnóstico e Tratamento.** v. 3, Barueri-SP: Manole, 2007.
- 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):0647, 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.

- REBORDOSA, C.; KOGEVINAS, M.; HORVÁTH-PUHÓ, E.; NØRGÅRD, B.; MORALES, M.; CZEIZEL, A.E. et al. **Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities.** Am J Obstet Gynecol., v.198, n. 178, p.1-7, 2008.
- 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 dipyron 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.
- SEBBEN, V. C. et al. **Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica de paracetamol.** J. Bras. Patol. Med. Lab. Porto Alegre-RS, v. 46, n. 2 , p. 143-148, abr., 2010.
- 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. 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.