

Revisando a farmacologia do paracetamol - estudos têm mostrado envolvimento de vias canabinóide em seu efeito

DOL — Dor On Line · Boletim Científico sobre Dor · ISSN 2446-6670

Novos indícios sobre a farmacologia peculiar do analgésico mais popular e largamente utilizado no mundo, o N-acetil-para-aminofenol (paracetamol), resultaram em uma revisão de sua ação farmacológica publicada no periódico CNS Reviews. O artigo revisa as características básicas do medicamento, também conhecido como acetaminofeno nos EUA, e apresenta os últimos resultados concernentes às pesquisas sobre seu mecanismo de ação. Pertencente à família dos analgésicos anilínicos, o paracetamol é usado em várias preparações contra cefaleias e como antipirético. Entretanto, apesar de sua eficácia nestes quadros, sua atividade anti-inflamatória e anti-reumática é desprezível. Com relação à eficácia analgésica, o paracetamol é equivalente à aspirina, embora seus níveis plasmáticos necessários para exercer ação analgésica sejam muito maiores dos que para exercer a ação antipirética. O mecanismo de ação antipirético do paracetamol é a inibição da síntese de prostanoídes pela enzima ciclooxigenase (COX) presente no cérebro, de modo que a variante COX-3 estaria envolvida neste mecanismo. Este efeito sofre a interferência de peróxidos, o que poderia justificar a ausência de atividade anti-inflamatória, já que, em tecidos inflamados, a concentração destes metabólitos é muito alta. Entretanto, uma prova definitiva de que seus efeitos analgésicos e antipiréticos sejam dependentes da inibição da COX ainda não foi determinada. A investigação do mecanismo de ação do paracetamol no sistema nervoso central cresceu muito na

última década do século XX, envolvendo trabalhos que mostravam a ativação das projeções serotoninérgicas descendentes espinais pelo medicamento, levando à analgesia, e que o bloqueio de receptores opioides do tipo kappa (k) no córtex frontal prevenia a anti-hipernocicepção do paracetamol. Propostas diferentes também sugeriram a inibição da produção de óxido nítrico, além de ação sobre receptores para N-metil-D-aspartato (NMDA) e substância P, como mecanismos de efeito da droga. Atualmente, outra via foi incluída nestas propostas para explicar o efeito analgésico do paracetamol. Ele agiria como uma pró-droga (um doador de uma estrutura para a formação de um endocanabinoide), ativando efeitos mediados por receptores do tipo CB-1 e explicando alguns dos efeitos peculiares do paracetamol. A partir do metabolismo no fígado, o paracetamol deacetilado (p-aminofenol) é convertido pela enzima FAAH (fat acid amide hidrolase) em N-araquidonoilfenolamina (AM404). Este metabólito é uma N-acilamina bioativa do mesmo grupo da anandamida (um canabinoide endógeno) e sua produção consome o ácido araquidônico, substrato necessário à formação de prostanoídes. Além disso, este endocanabinoide AM404 é também um potente ativador de receptores vaniloides do subtipo I (TRPV1) e também um inibidor celular do uptake de anandamida. No entanto, a ativação direta dos receptores CB-1 é pouco provável, já que sua constante de afinidade pelo receptor é 1000 vezes menor do que a constante para a anandamida. Além destes efeitos, após a ingestão de paracetamol e demais analgésicos anilínicos, muitas vezes é também observada uma sensação de relaxamento, euforia e tranquilidade, a qual pode ser comparada à administração aguda de agonistas canabinoides. Estes e outros dados relevantes têm sido relacionados ao efeito analgésico do paracetamol e são discutidos pelos autores da revisão. Autores e procedência do estudo: Alfio Bertolini (1), Anna Ferrari (1), Alessandra Ottani (2), Simona Guerzoni (1), Raffaella Tacchi (1), Sheila Leone (3) – (1) Division of Toxicology and Clinical Pharmacology, University of Modena and Reggio Emilia, Italy; (2) Department of Biomedical Sciences, Section of Pharmacology, University of Modena and Reggio

Emilia, Italy; (3) Section of Pharmacology and Pharmacognosy, Department of Pharmacological Sciences, University of Chieti "G. D'Annunzio," Italy. Referência: Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. CNS Drug Reviews, Vol. 12, No. 3-4, 2006.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/revisando-a-farmacologia-do-paracetamol-estudos-tem-mostrado-envolvimento-de-vias-canabinoide-em-seu-efeito · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL - DOR ON LINE