

Paracetamolo e osteoartrosi: “facciamo il punto”

Alberto Magni¹, Diego Fornasari², Francesco Lapi³, Pierangelo Lora Aprile⁴

¹ Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze; ² Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università di Milano; ³ Istituto di Ricerca Health Search, Firenze; ⁴ Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze

Paracetamol and osteoarthritis: state of art

Summary. Paracetamol is an analgesic drug included in the World Health Organization List of Essential Medicines, for its recognized role in the management of pain. The aim of this article is to evaluate the consistency of scientific research data discouraging the use of paracetamol in the patient with osteoarthritis, giving an original contribution to the current debate through research data conducted within Italian General Medicine by the Italian Society of General Medicine and Primary Care, in collaboration with the Health Search Research Institute.

Introduzione

Recentemente la Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri ha istituito un gruppo di lavoro per la creazione di un “portale antibufale” destinato a contrastare le *fake news* in ambito sanitario. Il paracetamolo è stato oggetto (e lo è tutt’ora) di attenzione da parte dei *media* che lo descrivono “farmaco poco efficace” e soprattutto “poco sicuro”. Oltre al ben noto rischio epatico (per una selezionata popolazione di soggetti con insufficienza epatica o a rischio per le abitudini legate all’assunzione di alcolici) viene affermato negli articoli di riviste a grande diffusione che l’assunzione di paracetamolo aumenta il rischio, nei bambini nati da madri che hanno fatto uso di paracetamolo in gravidanza, di infertilità, di sindromi con deficit della attenzione e iperattività e di asma. L’assunzione a lungo termine di paracetamolo sarebbe correlato con l’aumento di infarto, ictus, sanguinamenti gastro-intestinali. Peraltro gli articoli insistono sull’inefficacia nel controllare il dolore da osteoartrosi e addirittura come terapia sintomatica della sindrome influenzale. Per il vero queste riviste rendono ragione dei loro *scoop* citando risultati di alcune recenti metanalisi, pubblicate su riviste scientifiche. Tali dati sembrerebbero confermare che, il farmaco ritenuto il “più innocuo” tra i farmaci, tanto da esse-

re consigliato a mamme in gravidanza e lattanti non è poi così sicuro e nemmeno poi tanto efficace, soprattutto nel paziente con osteoartrosi, per il quale alcune linee guida ancora lo consigliano come farmaco di prima scelta. “*Molti esperti oggi pensano che il paracetamolo non dovrebbe essere un farmaco ammesso per l’uso umano. Il mondo è cambiato*” – affermano Brune et al. in una recente pubblicazione ¹. Lo scopo di questo articolo è quello di valutare la consistenza dei dati delle ricerche scientifiche a sfavore dell’uso di paracetamolo nel paziente con osteoartrosi portando un contributo originale al dibattito in corso attraverso i dati di una ricerca condotta nell’ambito della Medicina Generale Italiana dalla Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie in collaborazione con l’Istituto di Ricerca Health Search.

Serendipity: la storia

La fortuna di fare felici scoperte per puro caso e, anche, il trovare una cosa non cercata e imprevista mentre se ne sta cercando un’altra viene comunemente chiamata *serendipity* ed è questo il caso del paracetamolo. Nel 1886 due giovani ricercatori tedeschi (A. Cahn e P. Hepp), studiando l’effetto del naftalene per combattere i vermi intestinali, si trovarono di fronte ad un composto dalle eccezionali proprietà antipiretiche, che chiamarono per l’appunto “antifebrina”. Nel

contempo Carl Duisberg, Direttore della Bayer, ordinò ai suoi ricercatori di approfondire le proprietà del paranitrofenolo (di cui aveva grandi quantitativi in magazzino) e nel 1887 nasce Phenac (fenacetina) ugualmente efficace all’acetanilide. Ben presto si scoprì che né l’acetanilide, né la fenacetina erano il principio attivo contro la febbre, ma un loro derivato che per l’appunto venne chiamato *para-acetylaminophenolo* (nome con il quale continua a essere conosciuto nei paesi anglosassoni) o più sinteticamente in Europa “paracetamolo”. Come si evincerà in questo articolo il paracetamolo non è il principio attivo, ma una serie di suoi metaboliti. Peraltro nello stesso anno Felix Hofmann, chimico della Bayer, acetilò l’acido salicilico e la morfina regalando alla umanità due molecole destinate a contribuire a scrivere, nel bene e nel male, la storia della medicina: l’aspirina e l’eroina.

Osteoartrosi e paracetamolo

L’osteoartrosi (OA) è la più comune patologia a carico delle articolazioni e rappresenta una delle principali cause di disabilità correlate a sintomatologia dolorosa con un netto impatto sulla qualità della vita dei pazienti che ne sono affetti ². La prevalenza dell’osteoartrosi è maggiore nella popolazione ultracinquantenne e nel sesso femminile; secondo un rapporto ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica) la prevalenza nella

popolazione ultrasessantacinquenne in Italia risulta superiore al 50%³.

Il dolore è il sintomo principale che caratterizza la patologia ed è il problema più frequente riportato dal paziente al momento della visita con il medico di medicina generale (MMG); il dolore è evocato principalmente dal carico sull'articolazione e dalla sua assenza a riposo. Viene definito come dolore nocicettivo meccanico – strutturale a soglia normale; dal punto di vista patogenetico il dolore è infatti caratterizzato dalla stimolazione dei recettori subcondrali esposti a uno stimolo meccanico poiché non più protetti dalla cartilagine articolare (tessuto privo di terminazioni dei nocicettori). Tale dolore pertanto non è caratterizzato da flogosi tissutale e conseguente sensibilizzazione del nocicettore, ma da un'alterata meccanica articolare che determina l'esposizione dei nocicettori allo stimolo algico. Possono tuttavia presentarsi nel paziente episodi di riacutizzazione correlati a flogosi tissutale (*flares*) che determinano un peggioramento della sintomatologia caratterizzato da dolore a riposo e peggioramento del dolore al carico articolare; in questi casi al dolore nocicettivo meccanico strutturale si associa il dolore nocicettivo di tipo infiammatorio che determina una sensibilizzazione del recettore periferico con diminuzione della soglia. In un progetto di Audit condotto nel *setting* della Medicina Generale la prevalenza di dolore meccanico strutturale nei pazienti in cui è stato tipizzato il dolore è risultata del 33,48%; nel progetto è emerso come le caratteristiche del dolore e la tipizzazione dello stesso siano di fondamentale importanza per l'impostazione di una corretta terapia del dolore correlato ad osteoartrosi⁴. La terapia farmacologica rappresenta la più comunque terapia prescritta dal MMG per il paziente con OA e diverse linee guida indicano come terapia di prima linea per il trattamento del dolore correlato a OA il paracetamolo; in un paziente con diagnosi di dolore meccanico strutturale non è infatti appropriato l'utilizzo di anti infiammatori non steroidei⁵⁻⁹.

Meccanismo d'azione del paracetamolo

Il paracetamolo viene generalmente classificato tra i farmaci antinfiammatori non

steroidi (FANS), sebbene la sua azione inibitoria sulle COX-1 e COX-2, bersagli molecolari comuni a tutti i FANS tradizionali e COXIB, sia estremamente modesta in vivo da non giustificare gli effetti antinfiammatori del farmaco. D'altra parte la mancanza di azione antinfiammatoria e anti-piastrinica, e l'assenza di effetti avversi tipici dei FANS, lesività gastro-duodenale e aumentato rischio cardiovascolare, devono essere considerati ulteriori elementi per escludere un effetto sulle COX, rilevante terapeutamente quantomeno per quanto riguarda il dolore. In vitro, il paracetamolo inibisce principalmente la COX-2, con una potenza che è 5 volte inferiore a quella dell'ibuprofene. I FANS inibiscono le COX interferendo con l'utilizzazione dell'acido arachidonico, substrato essenziale per la sintesi della PGG2 che successivamente viene trasformata in PGH2. La sintesi della PGH2 è quindi un processo in due fasi mediato dal medesimo enzima che possiede sia un'attività ciclossigenasica che un'attività perossidasi. Le due attività sono anche correlate funzionalmente tra loro, nel senso che l'attività perossidasi garantisce la presenza nel sito ciclossigenasico di una tirosina in posizione 385 in forma di radicale, che è necessaria alla produzione della PGG2. Il paracetamolo interferisce con la formazione e il mantenimento di questa tirosina in forma radicale, con un meccanismo quindi diverso rispetto ai FANS. Tuttavia la PGG2 è un inibitore del paracetamolo. Pertanto, quando molto acido arachidonico viene liberato dalle membrane cellulari e viene trasformato massivamente in PGG2, gli effetti del paracetamolo sono nulli: è quello che succede in periferia nei tessuti infiammati e che spiega perché il paracetamolo non abbia attività antinfiammatoria. Viceversa, quando la produzione e utilizzazione di acido arachidonico è modesta, il paracetamolo è in grado di inibire parzialmente le COX-2 anche in vivo: è quello che accade nei capillari ipotalamici durante la risposta febbrile, in cui una parte dell'attività antipiretica del paracetamolo è dovuta a questo meccanismo.

Negli ultimi anni la ricerca sperimentale e clinica ha chiarito importanti aspetti del meccanismo d'azione del paracetamolo per quanto riguarda i suoi effetti analgesici. Prima di tutto il paracetamolo agisce

nel sistema nervoso centrale (SNC) e produce analgesia principalmente attraverso alcuni suoi metaboliti che si formano in questa sede, con particolare riferimento all'AM404¹⁰. L'AM404 si forma direttamente dal paracetamolo nel midollo spinale e in alcune aree sovraspinali e cerebrali per azione dell'enzima FAAH, lo stesso enzima che inattiva l'anandamide, il più importante cannabinoide endogeno. L'AM404 è un inibitore del trasportatore per la ricaptazione dell'anandamide, che a livello delle corna posteriori del midollo spinale provoca analgesia¹¹. Prolungando la persistenza nella sinapsi dell'anandamide, si potenzia il suo effetto analgesico. L'AM404 è anche un potente agonista del TRPV1, un canale ionico noto principalmente per essere presente nei terminali periferici delle fibre nocicettive dove risponde ad incrementi di temperatura, a partire da 43° e abbassamenti di pH. Il TRPV1 è però anche espresso nei neuroni del grigio periacqueduttale che inviano fibre discendenti serotoninergiche che direttamente o attraverso l'attivazione di interneuroni oppioidegici o GABAergici modulano negativamente la sinapsi spinale, limitando l'ascesa verso il talamo di impulsi nocicettivi. L'AM404 attivando il TRPV1 depolarizza i neuroni serotoninergici delle vie discendenti aumentandone l'attività¹². Questo spiega in maniera definitiva il dato farmacologico che il blocco dei recettori 5-HT3 spinali inibisce parte dell'azione analgesica del paracetamolo: perché questi recettori sono primariamente stimolati dalla serotonina liberata dalle vie discendenti attivate dall'AM404. Quindi i meccanismi analgesici del paracetamolo sono sostanzialmente correlati al potenziamento dell'attività di meccanismi preposti a generare analgesia fisiologicamente.

Un altro metabolita del paracetamolo che è stato studiato principalmente perché responsabile dell'epatotossicità del farmaco è il NAPQI. Il NAPQI rappresenta circa il 10% dei metaboliti del paracetamolo e si forma per azione di citocromi presenti non solo nel fegato ma anche nei neuroni e nelle cellule gliali. A livello centrale il NAPQI si lega e attiva un'altra classe di canali ionici, i TRPA1. I TRPA1 sono presenti in periferia sui terminali dei nocicettori, ma sono anche espressi sui terminali spinali. La loro attivazione provoca un modesto ingres-

so di calcio e sodio che hanno l'effetto di depolarizzare la membrana pre-sinaptica ad un valore di potenziale non compatibile con l'apertura dei canali al calcio voltaggio-dipendenti, rendendo quindi più difficile il rilascio di neurotrasmettitore¹³.

Per quanto riguarda gli effetti antipiretici del paracetamolo, è largamente diffusa l'idea che l'inibizione della COX-2 nelle cellule endoteliali dei capillari ipotalamici giochi un ruolo fondamentale. Come descritto, a questo livello il contenuto di acido arachidonico è sufficientemente basso per evitare l'inibizione del paracetamolo. Il fatto che a questo livello sia l'ibuprofene che il paracetamolo agiscono sul medesimo bersaglio molecolare, sebbene con meccanismo diverso, giustificerebbe la mancanza di un vantaggio clinico nel co-somministrare i due farmaci a scopo antipiretico. Viceversa, la diversità e complementarità dei meccanismi d'azione di ibuprofene e paracetamolo nel trattamento del dolore spiegano la sinergia che si realizza nella co-somministrazione dei due farmaci a scopo analgesico. Ritornando agli effetti antipiretici, numerose evidenze sperimentali hanno tuttavia dimostrato che altri mediatori endogeni hanno un ruolo importante, al punto che oggi distinguiamo risposte febbrili correlate all'azione delle COX e quindi alla sintesi di prostaglandine e risposte indipendenti da tali meccanismi. Tra i diversi mediatori non relati alle prostaglandine, si è andato affermando il ruolo delle endoteline e degli oppioidi endogeni¹⁴, sul quale il paracetamolo potrebbe operare, sebbene i meccanismi molecolari non siano ancora stati definiti.

Farmacocinetica del paracetamolo

Il paracetamolo è un farmaco relativamente idrosolubile che viene rapidamente e facilmente assorbito nel digiuno. La sua concentrazione plasmatica massima a seguito di una dose orale viene raggiunta in circa 30-60 minuti, ma bisogna ricordare che la concentrazione plasmatica del paracetamolo fornisce solo un'informazione approssimativa sulla risposta terapeutica, in quanto il farmaco deve passare la barriera ematoencefalica e raggiungere il sistema nervoso centrale, dove agisce. Un tema molto discusso è quello del metabolismo

del paracetamolo poiché una quota pari a circa il 10% della dose somministrata viene convertita in un metabolita epatotossico, il NAPQI, che deve essere neutralizzato attraverso la coniugazione con il glutatone. Nel soggetto normale adulto, dosaggi di 3 g/die sono assolutamente tollerati, raggiungendo la dose francamente tossica intorno agli 8-9 g. È evidente che nel paziente con epatite, cirrosi, nell'alcolista, nel soggetto malnutrito si possa realizzare una progressiva deplezione di glutatone, determinandosi un abbassamento della dose di paracetamolo tollerata¹⁵. Nell'adulto il dosaggio ottimale di paracetamolo nel trattamento del dolore è di 3 g/die, suddiviso in tre dosi. Il trattamento deve essere protratto per almeno 3 giorni, dopo i quali sarebbe opportuna una rivalutazione da parte del medico. Il farmaco, se necessario, può essere somministrato nell'adulto per lunghi periodi di tempo (settimane), senza particolari problematiche. Nel paziente anziano, il controllo periodico delle transaminasi potrebbe essere opportuno. Per quanto riguarda l'azione antipiretica, è noto che la dose di paracetamolo richiesta è più bassa. Si può pertanto utilizzare il dosaggio di 500 mg da ripetersi non prima di 4 ore, fino ad un massimo di 6 somministrazioni, per un totale di 3 g/die.

Sicurezza ed efficacia del paracetamolo

Recentemente il ruolo del paracetamolo nel trattamento dell'osteoartrite è oggetto di dibattito e in particolare si sta riconsiderando il suo ruolo come agente di prima linea nella terapia del dolore da OA alla luce di alcune evidenze sull'aumento del rischio cardiovascolare e di eventi avversi gastrointestinali, epatici e renali correlati all'impiego della molecola¹⁶.

In particolare una metanalisi di Roberts pubblicata sulla rivista *Annals of the Rheumatic Disease* pone forte dubbi sulla sicurezza del paracetamolo e riporta una correlazione dose-risposta tra paracetamolo somministrato alle dosi standard per l'analgesia e eventi avversi (spesso osservati anche con i FANS) quali aumento della mortalità, eventi avversi cardiovascolari, gastrointestinali e renali¹⁷.

A distanza di un anno dalla pubblicazione, esperti italiani, sulla stessa rivista hanno

effettuato una revisione critica dei dati presentati nel lavoro evidenziando notevoli criticità: bassa qualità degli studi inclusi, non evidenza di una chiara correlazione dose-effetto e importanti bias di confondimento (es. il paracetamolo è stato preferenzialmente prescritto a pazienti più gravi o più fragili che, quindi, hanno prognosi peggiore)¹⁸.

Nell'ambito delle cure primarie italiane è stato osservato il rischio di eventi cardiovascolari acuti in 36.754 pazienti con osteoartrite in trattamento incidente con FANS tra l'1 gennaio 2002 e il 30 giugno 2012 e con almeno un anno di storia clinica registrata nel Database Health Search (HSD). Sono state individuate tutte le prescrizioni di paracetamolo e paracetamolo-codeina somministrate per via orale a partire dalla data di entrata fino alla data indice. L'uso di paracetamolo o di paracetamolo-codeina è stato definito "corrente", "recente" o "passato" qualora l'ultima prescrizione fosse stata fatta, rispettivamente, nei giorni da 0 a 90, da 91 a 180 e da 181 a 365 giorni antecedenti la data indice. Lo studio ha dimostrato che l'uso corrente (OR 1,22, 95% IC 0,96-1,55), recente (OR 1,12, 95% IC 0,80-1,55) o passato (OR 1,13, 95% IC 0,86-1,48) di paracetamolo e paracetamolo-codeina non presenta alcuna associazione significativa di eventi cardiovascolari acuti¹⁹.

Una recente revisione sistematica della letteratura apparsa sul *British Medical Journal* supporta la riconsiderazione delle raccomandazioni per l'utilizzo di questo farmaco nella pratica clinica in pazienti con lombalgia e artrosi dell'anca o del ginocchio in considerazione della scarsa efficacia del farmaco²⁰. Esistono pertanto in letteratura risultati contrastanti sulla sicurezza dell'impiego di paracetamolo e sulla sua efficacia. Nel 2017 sono stati pubblicati i risultati di uno studio osservazionale condotto nel setting delle Cure Primarie con l'obiettivo di valutare l'efficacia dell'utilizzo regolare di paracetamolo e di paracetamolo-codeina nel ridurre la prescrizione di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) come terapia di salvataggio²¹. La popolazione oggetto dello studio osservazione è stata estratta dal database *Health Search Database*; la coorte di pazienti dello studio è costituita da adulti con età maggiore di 18 anni e almeno una prescrizione di para-

cetamolo o paracetamolo-codeina per OA nel periodo 1 gennaio 2001-31 dicembre 2013. La popolazione così identificata è stata di 40026 pazienti (69% donne, età media $68 \pm 13,57$). È stato utilizzato come esito la prescrizione di almeno una confezione di FANS correlata al problema OA nella popolazione considerata, quale indicatore di riacutizzazione di malattia osteoartrosica. Lo studio riporta che il 73,9% dei pazienti della coorte ha assunto in maniera regolare paracetamolo o paracetamolo-codeina, I risultati dello studio dimostrano come i pazienti affetti da OA che hanno assunto con regolarità paracetamolo o paracetamolo-codeina (*Variable Medication Possession Ratio*, VMPP, $\geq 50\%$) hanno un rischio inferiore di ricevere una prescrizione di FANS per OA dell'11% (OR = 0,89; 95% IC 0,83-0,95). In altre parole, questo risultato dimostra come un paziente con terapia continuativa (i.e. aderente) con paracetamolo o paracetamolo-codeina ricorra meno frequentemente all'utilizzo di FANS verosimilmente correlato alle riacutizzazioni infiammatorie che caratterizzano la patologia.

Conclusioni

Paracetamolo è un farmaco analgesico iscritto nella Lista dei Medicinali Essenziali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, per il suo riconosciuto ruolo nella gestione del dolore²². Per la gestione del paziente con dolore osteoarticolare lieve-moderato, paracetamolo è ritenuto l'analgesico di prima scelta.

Il paracetamolo rappresenta per le sue caratteristiche un farmaco appropriato nel trattamento del dolore nocicettivo meccanico strutturale a soglia normale in cui non è indicato l'impiego di FANS che agiscono a livello del nocicettore periferico.

Studi condotti nel *real world* delle Cure Primarie evidenziano come paracetamolo e paracetamolo-codeina rappresentino farmaci con un buon profilo di sicurezza ed efficacia nel trattamento del paziente con OA. Nel 2015 è stato rinfrancato il profilo di sicurezza cardiovascolare di paracetamolo e paracetamolo-codeina su una coorte di quasi 37.000 pazienti con osteoartrite in carico alle Cure Primarie italiane¹⁹. Tuttavia negli ultimi anni, alcune evidenze hanno posto in dubbio la sicurezza di paracetamolo, sebbene una metanalisi¹⁷ sia

stata oggetto di una revisione critica, che ne ha svelato i numerosi bias metodologici. Pertanto, le evidenze sono contrastanti e insufficienti per trarre delle conclusioni valide, tali da variare il consenso sul buon profilo di tollerabilità di paracetamolo.

L'aderenza terapeutica rimane un pilastro fondamentale per garantire l'efficacia e ridurre il rischio di insuccesso terapeutico. Infatti, l'uso regolare di paracetamolo e paracetamolo codeina ha determinato una riduzione del ricorso a FANS dell'11%²¹.

Il dibattito sul tema ha incentivato la Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie a promuovere uno studio osservazionale prospettico in Medicina Generale sull'efficacia della terapia analgesica nel paziente con osteoartrite dell'anca e del ginocchio.

Bibliografia

- 1 Brune K, Renner B, Tieggs G. *Acetaminophen/paracetamol: a history of errors, failures and false decisions*. Eur J Pain 2015;19:953-65.
- 2 Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. *Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II*. Arthritis Rheum 2008;58:26-35.
- 3 Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). *Sanità e salute. Rapporto nazionale. 2014*. www.istat.it. Last accessed: March 3, 2017.
- 4 Magni A, Ventriglia G, Lora Aprile P. *Progetto TESEO*. Rivista SIMG 2014;(5):8-13.
- 5 Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. *EULAR recommendations 2003: an evidence-based approach to the management of knee osteoarthritis – Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT)*. Ann Rheum Dis 2003;62:1145-55.
- 6 Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. *EULAR evidence-based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)*. Ann Rheum Dis 2005;64:669-81.
- 7 Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. *Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society*. Ann Intern Med 2007;147:478-91.
- 8 Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. *American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee*. Arthritis Care Res 2012;64:465-74.
- 9 McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC,

et al. *OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis*. Osteoarthritis Cartilage 2014;22:363-88.

- 10 Anderson BJ. *Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action*. Paediatr Anaesth 2008;18:915-21.
- 11 Beltramo M, Stella N, Calignano A, et al. *Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition*. Science 1997;277:1094-7.
- 12 Mallet C, Barrière DA, Ermund A, et al. *TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception*. PLoS One 2010;5(9). pii: e12748.
- 13 Andersson DA, Gentry C, Alenmyr L, et al. *TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol*. Nat Commun 2011;2:551.
- 14 Zampronio AR, Soares DM, Souza GE. *Central mediators involved in the febrile response: effects of antipyretic drugs*. Temperature (Austin) 2015;2:506-21.
- 15 Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, et al. *Acetaminophen from liver to brain: new insights into drug pharmacological action and toxicity*. Pharmacol Res 2016;109:119-31.
- 16 NICE. *OA: care and management*. National Institute of Health and Clinical Excellence. 2008. www.nice.org.uk/ Guidance/CG177 Last accessed: March 3, 2017.
- 17 Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et al. *Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies*. Ann Rheum Dis 2016;75:552-9.
- 18 Battaggia A, Lora Aprile P, Cricelli I, et al. *Paracetamol: a probably still safe drug*. Ann Rheum Dis 2016;75:e57.
- 19 Roberto G, Simonetti M, Piccinni C, et al. *Risk of acute cerebrovascular and cardiovascular events among users of acetaminophen or an acetaminophen-codeine combination in a cohort of patients with osteoarthritis: a nested case-control study*. Pharmacotherapy 2015;35:899-909.
- 20 Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. *Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials*. BMJ 2015;350:h1225.
- 21 Vannacci A, Lombardi N, Simonetti M, et al. *Regular use of acetaminophen or acetaminophen-codeine combinations and prescription of rescue therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based study in primary care*. Curr Med Res Opin 2017;33:1141-8.
- 22 WHO Model List of Essential Medicines. 20th List - March 2017.