



FARMÁCIA

ERIKA GONTIJO MEDEIROS

**INTOXICAÇÃO HEPÁTICA: uma revisão de literatura sobre
os analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não
hormonais**

PATOS DE MINAS

2011

ERIKA GONTIJO MEDEIROS

INTOXICAÇÃO HEPÁTICA: uma revisão de literatura sobre os analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não hormonais

Artigo apresentado à Faculdade Patos de Minas como requisito parcial para a conclusão do curso de graduação em Farmácia.

Orientador: Professor Bernardo Augusto de Freitas Dornelas.

PATOS DE MINAS

2011

**612.354 MEDEIROS, Erika Gontijo
M488i**

Intoxicação Hepática: uma revisão de literatura sobre os analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não hormonais

Érika Gontijo Medeiros

Orientador: Prof. Bernardo Augusto de Freitas Dornelas

Patos de Minas: [s.n.], 2011

25p

Monografia de Graduação – Faculdade Patosde Minas - FPM

Curso de Bacharel em Farmácia

1. O fígado 2. Antiinflamatórios não-esteróides - AINES 3. AINES e intoxicação hepática. Erika Gontijo Medeiros II. Título

Dedico este trabalho aos meus pais, Geraldo Medeiros e Silda Gontijo Medeiros, ao meu marido Jay, que me apoiaram nesta caminhada e acreditaram em meu potencial.

Agradeço primeiramente a Deus, pelo dom da vida, pela minha família, amigos, colegas e ao meu orientador Bernardo Augusto de Freitas Dornelas.

INTOXICAÇÃO HEPÁTICA: uma revisão de literatura sobre os analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não hormonais

Erika Gontijo Medeiros¹

Bernardo Augusto de Freitas Dornelas²

RESUMO

Embora todos os medicamentos possuam uma ação benéfica relativamente específica, a maioria deles, mesmo administrados nas doses corretas, podem igualmente originar vários efeitos secundários adversos principalmente a nível hepático, de maior ou menor envergadura. Entre os medicamentos mais amplamente utilizados por adultos e crianças, estão os analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não hormonais, também conhecidos como AINEs. Associados a automedicação inadequada, tal como a prescrição errônea, pode ter como consequência efeitos indesejáveis, enfermidades iatrogênicas e mascaramento de doenças evolutivas, representando, portanto, problema a ser prevenido. Este trabalho se propõe a fazer uma revisão de literatura sobre os analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não hormonais que possam contribuir para a intoxicação hepática. Foram utilizados artigos dos bancos de dados eletrônicos Scielo, Google Acadêmico e Bireme nos últimos dez anos, relacionados à temática proposta. Também foram consultados livros, textos recentes e artigos considerados relevantes para realização dessa revisão. Para maior entendimento, o desenvolvimento do artigo foi dividido em 3 partes: o fígado, enfocando sua importância orgânica e a patogenia das doenças hepáticas, a qual nos remete uma variedade de lesões patológicas neste; uma segunda caracterizando os AINEs, suas principais reações adversas e sua importância histórica; e finalmente a terceira parte, mesclando os principais AINEs como o ácido acetilsalicílico, tido como protótipo de muitos fármacos, amplamente utilizado e provavelmente subestimada sua toxicidade e o paracetamol, que em doses terapêuticas é considerado seguro, porém dosagem excessiva aguda provoca lesão hepática fatal. O diclofenaco, antiinflamatório amplamente empregado em artrite reumatóide e osteoartrite está envolvido em anormalidades das provas de função hepática, devendo como recomendação monitorá-las. Não existe nenhum AINE melhor para todos os pacientes, mas sim mais apropriado para determinado indivíduo.

¹ Aluna do 8º período do Curso de Farmácia da Faculdade Patos de Minas – FPM. E-mail: erikafarmafpm@yahoo.com.br

² Orientador e docente do Curso de Farmácia da FPM. E-mail:bernardofarma@yahoo.com.br

Palavras-Chave: AINEs. Problema hepático. Intoxicação.

ABSTRACT

While all drugs have a beneficial effect relatively specific, most of them, even if administered in correct doses, can also lead to various adverse side effects primarily in the liver, greater or smaller. Among the drugs most widely used by adults and children, are analgesics, antipyretics and nonsteroidal inflammatory, also known as AINEs. Associated with inadequate self-medication as the prescription wrong, could result in undesirable effects and iatrogenic diseases masquerading progressive diseases, thus representing the problem to be prevented. This work intends to do a literature review of analgesics, antipyretics and nonsteroidal anti-inflammatory that may contribute to liver toxicity. We used articles from electronic databases Scielo, Google Scholar and Bireme in the last ten years, related to the proposed theme. Were also consulted books, recent texts and articles considered relevant for conducting this review. For better understanding, the development of the product was divided into 3 parts: the liver, focusing on its importance and organic pathogenesis of liver disease, which refers to a variety of pathological lesions in this; AINEs featuring a second, its principal adverse reactions and its historical importance, and finally the third part, mixing the main AINEs like aspirin, taken as a prototype of many drugs, widely used and probably underestimated toxicity and paracetamol, which at therapeutic doses is considered safe, but overdose causes acute liver damage fatal. Diclofenac, an anti-inflammatory widely used in rheumatoid arthritis and osteoarthritis is involved in abnormalities of liver function tests, and monitor them as a recommendation. There is no best AINE for all patients, but more appropriate for a given person.

Keywords: AINEs. Liver problem. Intoxication.

INTRODUÇÃO

São inúmeros os fármacos utilizados na prática clínica que têm sido implicados na etiopatogenia de lesões hepáticas (DELGADO et al, 1999)

Os efeitos benéficos esperados de muitos medicamentos empregados rotineiramente na clínica podem ser limitados devido às reações colaterais indesejáveis (BERTOLAMI, 2005), especialmente a agressão ao fígado.

A lesão hepática induzida por droga pode parecer relativamente rara no contexto das doenças hepáticas. Todavia, são frequentes nos centros de referência para doenças do fígado. Além disso, contribui significativamente para a morbimortalidade por doença hepática, sendo também a causa principal de remoção de drogas do mercado, após as fases clínica e pós-clínica (PARANÁ & WAKSMAN, 2011).

O dano hepático induzido por medicamentos normalmente se reflete em alterações bioquímicas, transitórias ou persistentes (DELGADO et al, 1999), podendo ter característica hepatocelular, o que se traduzirá por aumento das transaminases oxaloacética e pirúvica (TGO e TGP), ou colestático, o que levará ao aumento de bilirrubinas (particularmente da direta, da fosfatase alcalina e da gama-glutariltransferase (G-GT) (BERTOLAMI, 2005).

Entre os medicamentos mais amplamente utilizados por adultos e crianças, estão os analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não hormonais, com ou sem prescrição médica (BRICKS, 1998).

A maioria dos indivíduos saudáveis, quando ingere doses habituais de analgésicos antitérmicos e antiinflamatórios por um período de tempo não muito prolongado, raramente apresenta reações anormais a esses fármacos e, por serem considerados seguros, muitos destes medicamentos são comercializados sem necessidade de receita médica (BRICKS, 1998).

Devido ao fato da não exigência da receita médica, esses medicamentos são constantemente empregados na automedicação.

A automedicação que é tida como especialmente preocupante no Brasil, sendo bastante discutida na cultura médico-farmacêutica. Arrais et al (1997) refere-se a automedicação como “uma necessidade, e inclusive de função complementar aos sistemas de saúde, particularmente em países pobres”. De acordo com o citado acima, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou diretrizes para a avaliação dos medicamentos que poderiam ser empregados em automedicação. Segundo esse informe, tais medicamentos devem ser eficazes, confiáveis, seguros e de emprego fácil e cômodo (ARRAIS et al, 1997).

A automedicação inadequada, tal como a prescrição errônea, pode ter como consequência efeitos indesejáveis, enfermidades iatrogênicas e mascaramento de doenças evolutivas, representando, portanto, problema a ser prevenido. É evidente que o risco dessa prática está correlacionado com o grau de instrução e informação dos usuários sobre medicamentos, bem como com a acessibilidade dos mesmos ao sistema de saúde. Certamente a qualidade da oferta de medicamentos e a eficiência do trabalho das várias instâncias que controlam este mercado, também exercem papel de grande relevância nos riscos implícitos na automedicação (ARRAIS et al, 1997).

Em países desenvolvidos, o número de medicamentos de venda livre tem crescido nos últimos tempos, assim como a disponibilidade desses medicamentos em estabelecimentos não farmacêuticos, o que favorece a automedicação. Nesses países, no entanto, os nítidos controles estabelecidos pelas agências que regulam, e o envolvimento crescente dos farmacêuticos com a orientação dos usuários de medicamentos, tornam menos problemática a prática da automedicação. Já no Brasil onde, cerca de 80 milhões de pessoas são adeptas da automedicação, a má qualidade da oferta de medicamentos, o não-cumprimento da obrigatoriedade da apresentação da receita médica, quando necessária e a carência de informação e instrução na população em geral justificam a preocupação com a qualidade da automedicação praticada no País (ARRAIS et al, 1997).

Apesar da relativa segurança e do amplo uso de analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios, Bricks (1998) cita, “não se pode esquecer que qualquer medicamento pode causar efeitos indesejáveis, e que as crianças assim como as pessoas idosas são mais sensíveis que os adultos aos efeitos tóxicos dos medicamentos”.

A ingestão acidental de doses excessivas de analgésicos antitérmicos e antiinflamatórios pode causar eventos adversos com significativa morbidade e, algumas vezes, com risco potencial de morte. Eventualmente, mesmo nas doses habitualmente recomendadas, podem ocorrer reações anafiláticas ou anafilactóides, e o uso crônico destes fármacos também pode acarretar diversas manifestações indesejáveis (BRICKS, 1998).

Os antibióticos assim como os analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios são os principais grupos de medicamentos associados a reações adversas a drogas, entretanto, quando se considera a gravidade das reações, o

segundo grupo em muitos estudos, constituem a primeira causa de hospitalização por reação adversa grave a medicamentos. As taxas de internação hospitalar atribuídas à toxicidade destes fármacos variam entre 2,5% e 38% (BRICKS, 1998).

Infelizmente, existe uma falta de consciência generalizada sobre os riscos dos medicamentos, sendo considerados inofensivos muitas vezes (BRICKS, 1998).

As hepatites medicamentosas consistem numa reação inflamatória do fígado, desencadeada pela ingestão de certos tóxicos ou de fármacos diversos. Diante deste fato, este trabalho tem por objetivo apresentar uma revisão de literatura sobre os analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não-hormonais (AINEs) que possam causar efeitos tóxicos ao fígado, além de conhecer os principais aspectos do alto índice de intoxicação destes fármacos; obtenção de informações sobre o aspecto fisiológico e patológico da intoxicação hepática medicamentosa, instrumentalizando os profissionais e acadêmicos de saúde, em especial o farmacêutico, para que possa ter conhecimento de rápido alcance e de confiança em relação às principais classes de medicamentos que causam intoxicação hoje no Brasil.

METODOLOGIA

A revisão da literatura consiste num resumo crítico de pesquisa sobre tópico de interesse, geralmente preparado para colocar um problema de pesquisa num contexto, ou para identificar as falhas em estudos anteriores, de modo a justificar uma nova investigação (TOBAS; GESTEIRA & TAKAHASHI, 2007).

Na operacionalização desta revisão, foram abordadas as etapas de seleção da questão temática, estabelecendo os critérios para esta seleção, representação das características da pesquisa, análise dos dados coletados na revisão e apresentação da revisão.

Foi realizada uma revisão de literatura do tema proposto no banco de dados via internet compreendido pelo Google Acadêmico, Medline e Scielo nos últimos 10 anos e referência de livros-textos considerados como base para a compreensão do assunto.

Logo, se buscou o refinamento da pesquisa, com a finalidade de tornar a busca mais específica e voltada ao objetivo deste estudo.

1- O FÍGADO

Este se localiza bem protegido pelas costelas inferiores, no quadrante superior direito do abdome (GABOARDI, 2011). De importância vital para o organismo humano, está envolvido em diversas tarefas orgânicas, entre elas, o metabolismo de fármacos.

Ao nível dos mamilos aproximadamente, situa-se sua borda superior. Ele entra em contato direto com o diafragma. Apresenta dois lóbulos, sendo o direito com aproximadamente 6 vezes as dimensões do esquerdo, e 8 segmentos possuindo suprimento sanguíneo e canais biliares independentes (GABOARDI, 2011).

O fígado tem duplo suprimento sanguíneo: a veia porta recebe sangue venoso procedente dos intestinos responsável por 80% do suprimento hepático, e a artéria hepática que recebe sangue arterial do baço. A drenagem venosa é feita pelas veias hepáticas direita e esquerda (GABOARDI, 2011).

Está organizado em estruturas tridimensionais chamadas lóbulos hepáticos. O fígado humano contém milhares de lóbulos, compreendido entre 50.000 a 100.000 (GABOARDI, 2011).

Em microscopia eletrônica, pode visualizar a unidade funcional do fígado, denominada de hepatócitos, representando cerca de 60% deste, irradiado e entrelaçado de forma ordenada.

Segundo Gaboardi (2011), cerca de 1.000mL de sangue por minuto fluem da veia porta através dos sinusóides hepáticos e 400 mL flui da artéria hepática para os sinusóides, o que o torna um órgão vital e indispensável ao organismo.

A função hepática pode ser descrita pela somatória de ações que o órgão desempenha no metabolismo. O fígado é responsável por mais de 500 funções mantenedoras da vida, compreendidas entre as principais:

- metabolismo de aminoácidos: no interior do fígado são oxidados os aminoácidos da dieta e o nitrogênio removido desses aminoácidos são excretados na urina sob a forma de uréia;
- metabolismo de proteínas: a síntese protéica é realizada predominantemente no fígado. Cerca de 50g/dia são produzidas: albumina, fibrinogênio, transferrina ceruloplasmina, haptoglobina, lipoproteínas, alfa e beta-globulinas;
- metabolismo dos carboidratos: conversão da galactose e frutose em glicose, armazenamento do glicogênio e gliconeogênese;
- metabolismo das gorduras: degradação de ácidos graxos para compostos menores que podem ser utilizados na produção de energia; síntese de triglicérides; síntese de outros lipídeos, especialmente colesterol e fosfolipídeos;
- armazenamento de vitaminas: a vitamina estocada em maior quantidade é a vitamina A, mas grandes quantidades de vitamina D e B12 também são normalmente armazenadas;
- armazenamento de ferro: com exceção do ferro da hemoglobina, a maior parte do ferro no corpo é armazenado no fígado sob a forma de ferritina;
- síntese de fatores de sistema da hemostasia: fibrinogênio, protombina, fatores V, VII, IX e X, proteína C e S e plasminogênio;
 - depuração de fatores ativados do sistema da hemostasia;
- metabolismo de drogas: numerosas drogas e outros compostos são metabolizados no fígado podendo ser excretado pela urina ou pela bile;
- síntese de sais biliares: importante na síntese do colesterol. Também tem ação detergente na formação de micelas, agindo na absorção intestinal de gorduras;
- metabolismo de bilirrubinas: essencial na regulação na síntese da heme, constituintes dos citocromos e da hemoglobina (GABOARDI, 2011).

No processo de depuração e biotransformação de substâncias xenobióticas (compostos estranhos ao organismo), o fígado fica exposto a uma grande variedade de agentes químicos e metabólicos potencialmente tóxicos: alcalóides vegetais e micotoxinas de ocorrência natural, substâncias químicas industriais e, mais comumente, agentes farmacológicos usados no tratamento das doenças (GOLDMANA; AUSIELLO & KEMPER, 2005). As manifestações de doença hepática tóxica e medicamentosa constituem também um amplo espectro de alterações clínicas, laboratoriais e histopatológicas e de prognósticos praticamente tão extensos quanto a gama inteira de distúrbios hepatobiliares agudos e crônicos. A gravidade pode variar, tendo num extremo as anormalidades assintomáticas nas provas de função hepática e, no outro, a necrose hepática.

1.1- Patogenia da Doença Hepática

A ocorrência de hepatopatia medicamentosa e tóxica, raramente provém de uma substância química original. Mais comumente, um ou mais metabólitos tóxicos formados pelas enzimas metabolizadoras do sistema hepático, denominadas de citocromo P-450, constituem os agentes causais imediatos. Segundo Wyngaarden; Smith Junior e Bennett (2006) a biotransformação dos medicamentos constituir uma exigência comum na patogenia de muitos tipos diferentes de lesão hepática medicamentosa. “A suscetibilidade individual à lesão produzida por alguns medicamentos é bastante variável”. No entanto de acordo com Goldmana; Ausiello e Kemper (2005), os agentes potencialmente hepatotóxicos são divididos convencionalmente em duas categorias com base na previsibilidade com que provocam doença hepática: hepatotoxinas intrínsecas e hepatotoxinas idiossincráticas.

As hepatotoxinas intrínsecas produzem tipicamente lesão hepática aguda após um período latente relativamente curto (em geral de alguns dias) de uma forma previsível e dose-dependente que é bastante independente dos fatores de suscetibilidade do hospedeiro (GOLDMANA; AUSIELLO & KEMPER, 2005). Muitas drogas intrínsecas hepatotóxicas foram excluídas do arsenal clínico, porém alguns agentes continuam sendo usados na prática clínica como é o caso do paracetamol/acetaminofeno.

Na maioria dos casos os metabólitos tóxicos formados a partir do composto original pelas enzimas metabolizadoras citocromo P-450, produzem lesão hepática por modificação covalente das macromoléculas hepáticas, ou através da geração de espécies reativas de oxigênio e da subsequente peroxidação dos lipídios da membrana celular (GOLDMANA; AUSIELLO & KEMPER, 2005).

Em outro extremo, as hepatotoxinas idiossincráticas produzem doenças hepáticas de um modo infrequente e imprevisível após um período latente variável, muitas vezes após vários meses de administração do fármaco. Um grande número de agentes terapêuticos consegue produzir reações hepatotóxicas idiossincráticas numa pequena proporção dos pacientes que os recebem, como por exemplo a fenitoína e clorpromazina. Em determinado indivíduo, o polimorfismo genético nas enzimas metabolizadoras aumenta a atividade das vias subsidiárias que formam metabólitos tóxicos e, desta forma, aumenta o risco de intoxicação grave pelos fármacos que são processados em parte através dessas vias. Na doença hepática medicamentosa idiossincrática, febre, artralgia, erupção e eosinofilia costumam ser

proeminentes, indicativas de um mecanismo baseado na hipersensibilidade (GOLDMANA; AUSIELLO & KEMPER, 2005).

Medicamentos e toxinas produzem uma grande variedade de lesões patológicas no fígado. Alguns agentes podem lesar o fígado por várias maneiras, como no exemplo mencionado por Goldmana; Ausiello e Kemper (2005), ao qual a isoniazida pode produzir hepatite focal inespecífica, lesão semelhante à hepatite viral aguda ou hepatite ativa crônica, enquanto os anticoncepcionais orais podem causar colestase ou adenoma de células hepáticas, além de implicar em trombose da veia hepática.

2- ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES - AINES

Uma das necessidades mais antigas da humanidade se deve ao fato do uso de substâncias químicas para melhorar a dor e a inflamação. Com o isolamento da salicilina e a demonstração de seus efeitos antipiréticos em 1829 por Leraux (MONTEIRO et al, 2008), um longo caminho de pesquisa veio sendo trilhado.

O salicilato de sódio, um dos primeiros fármacos analgésico, foi usado para tratar a febre reumática como agente antipirético (antitérmicos) e no tratamento da gota. O enorme sucesso do fármaco levou à produção do ácido acetilsalicílico (AAS) anos mais tarde. Como cita Viegas Junior; Bolzani e Barreiro (2006), as propriedades terapêuticas do AAS levaram os laboratórios de pesquisa da Bayer a elegerem o AAS como um novo produto a ser lançado no mercado para competir com outros salicilatos, o que ocorreu a partir de 1897 sob o nome de Aspirina®. Após mais de 100 anos de sua descoberta, o AAS ainda é um importante fármaco e continua sendo alvo de inúmeras pesquisas sobre sua aplicação terapêutica.

Os antiinflamatórios, analgésicos e antipiréticos formam um grupo heterogêneo de compostos que frequentemente não estão relacionados do ponto de vista químico (apesar de a maioria consistir em ácidos orgânicos), mas que, entretanto, compartilham a capacidade de suprimir os sinais e sintomas da inflamação (GOODMAN, 2003). Contudo repartem também alguns efeitos colaterais. O protótipo é o ácido acetilsalicílico, e por esse motivo, esses compostos muitas

vezes são designados como agentes semelhantes ao ácido acetilsalicílico, sendo também frequentemente denominados antiinflamatórios não-esteróides ou AINE (KATZUNG, 2006), abreviatura que será utilizado no decorrer deste artigo para referenciar a esses fármacos.

Os AINEs são responsáveis por numerosas reações adversas no mundo inteiro e estão incluídos nos relatos de mortes causadas por fármacos. RANG et al (2004) nos comenta que, embora isso possa ser devido, em parte, ao uso extenso dos AINEs por indivíduos idosos, a toxicidade inerente desses fármacos constitui, claramente, um fator contribuinte.

Quando se utilizam AINEs clássicos em doenças articulares que, em geral, necessitam de doses mais elevadas e por um período de tempo contínuo e prolongado, pode-se verificar uma alta incidência de efeitos colaterais, particularmente no trato gastrointestinal, mas também no fígado, rim, baço, sangue e medula óssea. Segundo Katzung (2006), pode-se verificar a ocorrência de hepatotoxicidade com qualquer AINE.

Como o ácido acetilsalicílico, que é o AINE original, apresenta diversos efeitos adversos, foram desenvolvidos muitos outros AINEs na tentativa de melhorar a eficácia deste e diminuir a sua toxicidade (KATZUNG, 2006).

Os AINEs são, em sua maioria, altamente metabolizados, alguns nos mecanismos de fase I e de fase II, e outros por glicuronidação direta (fase II) apenas. O metabolismo da maioria dos AINEs ocorre, em parte, através das famílias CYP3A ou CYP2C das enzimas P-450 no fígado. Embora a excreção renal seja a via mais importante de eliminação final, quase todos os AINEs sofrem graus variáveis de excreção e reabsorção linear (circulação êntero-hepática) (KATZUNG, 2006).

3- AINES E INTOXICAÇÃO HEPÁTICA

As intoxicações e as reações adversas por medicamento ocupam os primeiros lugares nos levantamentos dos centros de controle de toxicologia e farmacovigilância de todo o país.

Elevações de transaminases são comumente associadas com o uso de AINEs, entretanto, insuficiência hepática é muito rara. Pacientes com artrite reumatóide quando comparados com pacientes com osteoartrite, ambos em uso de AINEs, têm um risco dez vezes maior de injúria hepática aguda segundo Monteiro et al (2008). Exposição concomitante com outras medicações hepatotóxicas provavelmente aumentam o risco de dano hepático.

3.1 - Os Salicilatos

Apesar da síntese e introdução de muitos fármacos novos, o ácido acetilsalicílico continua sendo o analgésico, antipirético e antiinflamatório mais amplamente prescrito mundialmente, constituindo o padrão para a comparação e avaliação dos outros. Segundo Goodman (2003), nos EUA, são consumidas quantidades enormes desse medicamento e algumas estimativas calculam que a quantidade alcance 30 toneladas por ano. Derivados menos irritantes têm sido obtidos por alterações químicas diversas em sua molécula.

Os salicilatos têm muitas aplicações sistêmicas e poucas indicações locais. Várias dessas aplicações baseiam-se na tradição e nos resultados empíricos, mais que numa clara compreensão dos mecanismos do benefício terapêutico. Os salicilatos são comumente utilizados no tratamento da inflamação numa ampla variedade de contextos, incluindo artrite reumatóide e outros tipos de artrite, lesão muscoesquelética e febre reumática aguda (GOODMAN, 2003). Com frequência, o tratamento é sintomático para aliviar a febre, a dor e outros sinais de inflamação.

O ácido acetilsalicílico é facilmente disponível em farmácias e drogarias por não necessitar de apresentação de receituário na maioria das vezes, e a possibilidade de mau uso deste fármaco e conseqüente intoxicação podem estar subestimadas, podendo constituir uma causa comum de envenenamento em crianças, que pode ser fatal. Este envenenamento ou a hepatotoxicidade reversível é frequentemente observados em crianças com doenças reumáticas e em adultos com lúpus eritematoso ou artrite reumatóide. Esses fármacos não deveriam ser considerados como remédios caseiros inofensivos, por estarem implicados em diversas reações adversas.

Os salicilatos, devido ao seu uso crônico, podem com frequência causar elevação das enzimas hepáticas e causar lesão ao tecido do fígado. Em geral segundo Goodman (2003), a lesão hepática é observada em pacientes tratados com altas doses de salicilatos, que resultam em concentrações plasmáticas superiores a 150 µg/mL. Tripathi (2006) nos comenta a constatação da elevação dos níveis séricos de transaminases, indicando lesão hepática em crianças com artrite reumatóide sob tratamento com o AAS. A lesão não é um efeito agudo, tipicamente, o início é observado depois de vários meses de tratamento. No entanto não há sintomas, porém, alguns pacientes queixam-se de desconforto abdominal no quadrante superior direito e hipersensibilidade; os níveis séricos das enzimas hepatocelulares estão elevados e em cerca de 5% dos pacientes podendo-se observar hepatomegalia, anorexia e náusea, mas é rara a ocorrência de icterícia franca (GOODMAN, 2003). Em comum, a lesão é reversível com a supressão do salicilato. Por esse e por outros motivos, a restrição de salicilatos tem sido recomendada para pacientes com hepatopatia crônica e pacientes etilistas. Evidências epidemiológicas referenciam o uso de salicilatos como importante fator potencializador na patogênese da lesão hepática grave.

3.2- Derivados do *Para*-Aminofenol: Paracetamol

O paracetamol, denominado também como acetaminofeno ou *N*-acetil-*p*-aminofenol, se constitui em um analgésico e antitérmico semelhante aos outros antiinflamatórios não esteroidais, constituindo uma alternativa eficaz para o ácido acetilsalicílico devido as suas clássicas reações adversas, como intolerância gastrointestinal. Esta condição destaca o paracetamol como importante analgésico caseiro. No entanto sua atividade antiinflamatória é fraca não sendo utilizado para esta indicação clínica. Contudo muitos prescritores parecem desconhecer a fraca atividade antiinflamatória do paracetamol.

Segundo Goodman (2003), a dosagem excessiva aguda provoca lesão hepática fatal e o número de auto-envenamento e suicídios com paracetamol vem aumentando de forma alarmante nos últimos anos, apesar de no Brasil não existirem dados precisos das intoxicações por este fármaco e de suas consequências.

Quando administrado em doses terapêuticas causam poucos efeitos colaterais (SILVA, 2002), porém, pode-se verificar algumas vezes um discreto aumento das enzimas hepáticas (KATZUNG, 2006), sendo este aumento muitas vezes reversível com a suspensão da droga.

Ocorre quadro de intoxicação grave quando há a ingestão de superdosagem de paracetamol particularmente importante em crianças de pouca idade que apresentam baixa capacidade de conjugação hepática com o glicuronídeo segundo Tripathi (2006). No entanto Goodman (2003) comenta que “o uso crônico de menos de 2g/dia não se associa tipicamente a disfunção hepática”.

Em adultos, pode ocorrer hepatotoxicidade após a ingestão de uma dose única de 10-15g (150-250mg/Kg) de paracetamol, enquanto doses de 20-25g ou mais são potencialmente fatais (GOODMAN, 2003). Em contrapartida, relatado por Katzung (2006), a ingestão de apenas 15g de paracetamol já pode ser potencialmente fatal, sendo a morte causada por hepatotoxicidade grave com necrose centrolobular, algumas vezes associada à necrose tubular renal aguda.

Os alcoólatras podem apresentar hepatotoxicidade com doses muito menores, até mesmo na faixa terapêutica, devido à capacidade de indução das enzimas metabolizados, aumentando a formação de intermediários tóxicos do paracetamol.

Os sintomas que surgem durante os primeiros 2 dias de envenenamento agudo por paracetamol refletem a agressão gástrica (náuseas, dor abdominal e anorexia) e denunciam a potencial seriedade da intoxicação. As transaminases plasmáticas se elevam, às vezes de forma bastante notável, aproximadamente 12 a 36 h após a ingestão. Os sinais clínicos de lesão hepática manifestam-se em 2 a 4 dias após a ingestão de doses tóxicas, como dor subcostal direita, hepatomegalia dolorosa, icterícia e coagulopatia[...]. as anormalidades das enzimas hepáticas chegam tipicamente ao máximo decorridos 72 a 96 h da ingestão (GOODMAN, 2003, p. 620).

Cerca de 10% dos pacientes intoxicados que não recebem tratamento específico desenvolvem lesão hepática grave, desses, 10-20% acabam morrendo de insuficiência hepática. A insuficiência hepática fulminante é uma indicação para o transplante de fígado. Pode ocorrer também insuficiência renal aguda em alguns pacientes.

A biopsia do fígado e estudo *post-mortem* revela extensiva necrose centrolobular com reação inflamatória e preservação da área periporta. Nos casos

não-fatais, as lesões hepáticas são reversíveis no decorrer de um período de semanas ou meses (GOODMAN, 2003).

Ocorre lesão hepática grave (com níveis de atividade da aspartato aminotransferase acima de 1.000 UI/L de plasma) em 90% dos pacientes com concentrações plasmáticas de paracetamol superiores a 300 µg/mL no decorrer de 4h ou a 45 µg/mL no espaço de 15h após a ingestão do fármaco. Pode-se prever a ocorrência de lesão hepática mínima quando a concentração de paracetamol for inferior a 120 µg/mL no transcorrer de 4h ou a 30µg/mL 12h após a sua ingestão. A gravidade potencial da necrose hepática também pode ser prevista pela meia-vida do paracetamol determinada no paciente, sendo os valores de mais de 4h, indicam a ocorrência de necrose, enquanto os valores de mais de 12h sugerem a probabilidade de coma hepático (GOODMAN, 2003; TRIPATHI, 2006).

O diagnóstico precoce é fundamental no tratamento da dosagem excessiva de paracetamol e existem métodos disponíveis para a rápida determinação das concentrações plasmáticas do fármaco. Entretanto, por mais rápido que possa ser estes métodos, não se deve adiar o tratamento se a história do paciente sugerir uma dose excessiva significativa.

A terapia de suporte vigorosa é essencial quando a intoxicação é grave. O tratamento inicial do intoxicado visa primordialmente a evitar a contínua absorção da droga, seja através de indução dos vômitos por manobra mecânica ou por lavagem gástrica, seguida da aplicação de suspensão de carvão ativado, de preferência no decorrer de 4h após a ingestão do fármaco.

A utilização de hemoperfusão e hemodiálise segundo Silva (2002), no tratamento de intoxicados por paracetamol, são desapontadores em relação aos resultados obtidos.

O principal antídoto consiste na administração de compostos sulfidrílicos, que provavelmente atuam em parte pela reposição das reservas hepáticas de glutathione (GOODMAN, 2003). A *N-acetilcisteína* é considerada a droga preferida para o tratamento de intoxicações pelo paracetamol (SILVA, 2002; TRIPATHI, 2006) mostrando-se eficaz quando administrada por via oral ou intravenosa. Dispõe-se de forma intravenosa na Europa, onde é considerada como tratamento de escolha. Quando administrada por via oral, a solução de *N-acetilcisteína* (que tem odor e sabor desagradável) é diluída em água ou refrigerante para se obter uma solução a 5% que deve ser consumida até 1h após sua preparação (GOODMAN, 2003). Esse

fármaco é recomendado se tiverem decorrido menos de 36h desde a ingestão do paracetamol, administrando uma dose de ataque oral de 140mg/Kg, seguida de 70mg/Kg a cada 4h, até completar 17 doses (GOODMAN, 2003; KATZUNG, 2006). O tratamento com *N*-acetilcisteína é mais eficaz quando iniciado menos de 10h após a ingestão do fármaco (GOODMAN, 2003). O tratamento pode ser interrompido se as dosagens do nível plasmático de paracetamol indicarem que o risco de hepatotoxicidade é pequeno.

3.3- Indometacina, Sulindaco

A indometacina foi o resultado de uma pesquisa laboratorial para o desenvolvimento de fármacos com propriedades antiinflamatórias. Foi introduzida em 1963 para o tratamento da artrite reumatóide e de doenças relacionadas. Apesar de ser amplamente utilizada e eficaz, de acordo com Fries et al (2003), sua toxicidade frequentemente limita seu uso.

A indometacina tem propriedades antiinflamatórias e analgésico-antipiréticas proeminentes, semelhantes às dos salicilatos.

Numa percentagem muito alta (35-50%) dos pacientes que tomam doses terapêuticas convencionais de indometacina, verifica-se o aparecimento de sintomas indesejáveis, e cerca de 20% devem interromper o tratamento. Os efeitos adversos estão, em sua maioria, relacionados com a dose.

Com a indometacina, as anormalidades hepáticas são raras (GOODMAN, 2003; KATZUNG, 2006), embora tenha sido relatados alguns casos fatais de hepatite e de icterícia.

O sulindaco é essencialmente um pró-fármaco. Pouca ou nenhuma da atividade antiinflamatória se deve ao composto original, o sulfóxido de sulindaco, e a maior parte de sua atividade farmacológica residem no seu metabólito sulfeto.

Exibe as atividades clássicas dos AINEs. Em todos os testes, a potência desse fármaco equivale a menos da metade da potência da indometacina.

Com o sulindaco, a incidência de toxicidade seja menor do que a da indometacina, as reações adversas ao sulindaco são comuns, porém, as elevações transitórias das enzimas hepáticas no plasma são menos comuns (GOODMAN,

2003). Além disso, está algumas vezes associado com lesão hepática colestática, que desaparece ou torna-se branda com a interrupção do fármaco (KATZUNG, 2006).

3.4- Diclofenaco

O diclofenaco é um antiinflamatório aprovado para várias indicações nos EUA. Exerce atividades analgésicas, antipiréticas e antiinflamatórias. Trata-se de um inibidor da ciclooxigenase cuja potência é significativamente maior do que a da indometacina, do naproxeno ou de vários outros agentes.

Exerce efeitos colaterais em cerca de 20% dos pacientes e aproximadamente 2% interrompem a terapia por esse motivo. Em cerca de 15% dos casos, ocorrem elevações da atividade das aminotransferases hepáticas no plasma (GOODMAN, 2003; SILVA, 2002; KATZUNG, 2006; TRIPATHI, 2006) mais comumente com este fármaco do que com outros AINEs. Embora sejam habitualmente moderados, esses valores podem aumentar mais de 3 vezes numa pequena percentagem de pacientes – frequentemente os que estão sendo tratados para a osteoartrite. Em geral, as elevações das aminotransferases são reversíveis (TRIPATHI, 2006), mas segundo Silva (2002), pode evoluir mais raramente para a hepatite tóxica com ou sem icterícia. De acordo com o mesmo autor, como precaução, deve-se avaliar a atividade das transaminases durante as oito semanas iniciais do tratamento, interrompendo-o nos casos de persistência de valores enzimáticos anormais ou de surgimento de sintomas.

Outro membro dessa família do ácido fenilacético de AINE, o bronfenaco, foi retirado do mercado em virtude de sua associação a lesões hepáticas graves e irreversíveis em alguns pacientes. Por conseguinte, as atividades das aminotransferases devem ser determinadas durante as primeiras 8 semanas de terapia e o diclofenaco deve ser interrompido se os valores anormais persistirem ou se surgirem outros sinais ou sintomas.

Já com o NAPROXENO, segundo Goodman (2003) e Silva (2002) foram relatados alguns casos de icterícia.

3.5- Derivados do Oxicam

O piroxicam e o tenoxicam pertencem a uma série de N-carboxamidas heterocíclicas que recentemente foi designada pelo Committee of United States Approved Names - USAN como Oxicam (SILVA, 2002).

Os efeitos gastrointestinais são os mais frequentes, atingindo 16% dos pacientes tratados, entretanto, elevações de transaminases têm sido também constatadas com esses fármacos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todos os AINEs possuem eficácia aproximadamente igual, com poucas exceções. Por conseguinte, os AINEs tendem a ser diferenciados com base na sua toxicidade e no custo. Alguns autores, utilizando um índice de toxicidade, estimaram que a indometacina, a tolmetina e o meclofenamato estão associados a maior toxicidade, enquanto o salsalato, a aspirina e o ibuprofeno são menos tóxicos de maneira geral. Nesta análise os inibidores seletivos da COX-2 não foram incluídos.

O diclofenaco e o sulindaco estão associados a mais anormalidades das provas de função hepática do que outros AINEs.

Deste modo recomenda-se a dosagem das enzimas e testes de função hepáticas oito semanas após o início da terapia crônica com AINE. A monitorização sintomática não é suficiente já que sintomas hepáticos são raros. Os AINEs devem ser suspensos nas seguintes situações: aumento das aminotransferases maior que três vezes o valor de normalidade, queda sérica da albumina (sugestivo de defeito de síntese induzido pela droga) ou se o tempo de protrombina estiver prolongado.

No entanto, a escolha de um AINE requer uma consideração de sua eficácia, custo, segurança e numerosos fatores pessoais (por exemplo, outras drogas que também estão sendo administradas, doenças concomitantes, obediência ao esquema terapêutico, cobertura pelo plano de saúde), de modo que não existe

nenhum AINE “melhor” para todos os pacientes. Entretanto, pode haver um ou dois AINEs mais apropriados para determinado indivíduo.

REFERÊNCIAS

ARRAIS, Paulo Sérgio D.; COELHO, Helena Lutécia L.; BATISTA, Maria do Carmo D. S.; CARVALHO, Marisa L.; RIGHI, Roberto E.; ARNAU, Josep Maria. Perfil da automedicação no Brasil. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, v. 31, n. 1, fev. 1997.

BERTOLAMI, Marcelo Chiara. Mecanismos de hepatotoxicidade. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. São Paulo, v. 85. supl. 5, p. 09 – 14, out. 2005.

BRICKS, Lucia Ferro. Analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não hormonais: Toxicidade – Parte I. **Revista de Pediatria**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 126-136, 1998.

DELGADO, Cláudia; COELHO, Margarida; DOMINGOS, Manuel; COLAÇO, Isabel; VELOSO, Barros. Hepatite tóxica medicamentosa. **Medicina Interna**. Lisboa, v. 6, n. 2. 1999.

FRIES et al. **The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs**. 36 ed. Estados Unidos. 1993. 297 p.

GABOARDI, Marília. Aparelho Digestivo (Sistema Digestório) Fígado. Disponível em: <[http:// www.portaldahepatite.com/index2.php](http://www.portaldahepatite.com/index2.php)>. Acesso em: 9 mai. 2011.

GOLDMANA, Lall; AUSIELLO, Dennis; KEMPER, Ana. **Cecil Tratado de Medicina Interna**. 22 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, v. 1, 2005, 1280 p.

GOODMAN, Alfred. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. 1647 p.

KATZUNG, Bertram G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 991 p.

MONTEIRO, Elaine Cristina Almeida; TRINDADE, Juliana Maria de Freitas; DUARTE, Ângela Luiza Branco Pinto; CHAHADE, William Habib. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINES). **Temas de Reumatologia clínica**, v. 9, n. 2, mai. 2008.

PARANÁ, Raymundo; WAKSMAN, Javier C. Mecanismo de hepatotoxicidade medicamentosa: o exemplo do acetaminofen/paracetamol. **Revista GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, v. 30, sup. 1, p. 06-47, fev. 2011.

RANG, H. P et al. **Farmacologia**. 5.ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2004.

SILVA, Penildon. **Farmacologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 1374 p.

TRIPATHI, K.D. **Farmacologia Médica**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 774 p.

TOBASE, Lucia; GESTEIRA, Elaine Cristina Rodrigues; TAKAHASHI, Regina Toshie. Revisão de literatura: a utilização da dramatização no ensino de enfermagem. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 9, n. 1, p. 214-228, 2007. Disponível em: <http://www.fen.ufg.br/revista/v9/n1/v9n1a17.htm>>. Acesso em: 25 mai. 2011.

VIEGAS JUNIOR, Cláudio; BOLZANI, Vanderlan da Silva; BARREIRO, Eliezer J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Revista Química Nova**. Rio de Janeiro, v 29, n. 2, 2006, p. 326-337.

WYNGAARDEN, James B.; SMITH JUNIOR, Lloyd H.; BENNETT, J. Claude. **Tratado de Medicina Interna**. 19 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 721.