



FACULDADE UNIÃO DE
GOYAZES

**FACULDADE UNIÃO DE GOYAZES
CURSO DE FARMÁCIA**

**HEPATITE MEDICAMENTOSA PROVOCADA PELO USO IRRACIONAL DE
PARACETAMOL**

**Izabella Fernandes Paes
Isabely da Penha Oliveira**

Orientador: Prof. Esp. Geyzon Gonçalves de Melo

Trindade - GO

2016

**FACULDADE UNIÃO DE GOYAZES
CURSO DE FARMÁCIA**

**HEPATITE MEDICAMENTOSA PROVOCADA PELO USO IRRACIONAL DE
PARACETAMOL**

**Izabella Fernandes Paes
Isabely da Penha Oliveira**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade União de
Goyazes como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Orientador: Prof. Esp. Geyzon Gonçalves de Melo

Trindade - GO

2016

Izabella Fernandes Paes
Isabely da Penha Oliveira

**HEPATITE MEDICAMENTOSA PROVOCADA PELO USO IRRACIONAL DE
PARACETAMOL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade União de
Goyazes como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel
em Farmácia, aprovada pela seguinte
banca examinadora:

Prof. Esp. Geyzon Gonçalves de Melo
Faculdade União de Goyazes

Prof. Esp. Aneci Neves da Silva Delfino

Prof. Esp. Aline de Sousa Brito

Trindade - GO
2016

HEPATITE MEDICAMENTOSA PROVOCADA PELO USO IRRACIONAL DE PARACETAMOL

Izabella Fernandes Paes¹
Isabely da Penha Oliveira¹
Geyzon Gonçalves de Melo²

RESUMO

O termo hepatitesurgiu no século XVIII, é um processo inflamatório que acomete o fígado promovendo a destruição dos hepatócitos. Pode estar associado a diversas causas como infecções virais, medicamentosas e substâncias tóxicas ou ainda distúrbios do sistema imunológico. As hepatites medicamentosas são desenvolvidas no organismo após a exposição ao fármaco, podendo estar relacionada a altas dosagens ou pelo simples fato de haver uma intolerância do organismo a determinada substância química. A partir da utilização de revisões literárias, o presente estudo evidenciou quais seriam os principais motivos da hepatotoxicidade decorrente do uso de paracetamol explorando sobre os riscos que o referido medicamento pode promover a saúde quando administrado de forma errônea, e enfatizou a importância da assistência farmacêutica na dispensação de medicamentos hepatotóxicos com intuito de minimizar esse tipo de ocorrência.

PALAVRAS-CHAVE:Hepatite, Hepatite Medicamentosa, Paracetamol.

DRUG HEPATITIS CAUSED BY IRRATIONAL USE OF PARACETAMOL

ABSTRACT

The term hepatitis arose in the eighteenth century, an inflammatory process that affects the liver promoting the destruction of hepatocytes, may be associated with several causes such as viral infections, drugs and toxic substances or disorders of the immune system. Drug hepatitis develops in the body after exposure to the drug and may be related to high dosages or simply because of an intolerance of the body to a particular chemical. From the use of literary reviews, the present study demonstrated the main reasons for the hepatotoxicity resulting from the use of acetaminophen exploring the risks that the medicine may promote when it is mismanaged, and emphasized the importance of pharmaceutical Dispensing of hepatotoxic drugs in order to minimize this type of occurrence.

KEY WORDS:Hepatitis, Drug Hepatitis, Paracetamol.

¹Acadêmicas do Curso de Farmácia da Faculdade União de Goyazes

²Orientador: Prof. Esp., Faculdade União de Goyazes

INTRODUÇÃO

Foi durante a guerra da Sucessão Austríaca (1743), de Napoleão no Egito (1798), Franco-Prussiana (1870) e Secessão Americana (1861-1865) FREITAS(2009) que ocorreram as primeiras epidemias de icterícia ou doença do soldado, que são sinais clínicos caracterizados pela coloração amarelada da pele ou mucosa, decorrente do acúmulo de bilirrubina no sangue, que geralmente é oriunda de hemólise (destruição de hemácias), obstrução de vias biliares ou falha no mecanismo de conjugação dos hepatócitos POMPEU (2011). REUBEN (2002) relata que durante a guerra da Secessão Americana, em torno de 40.000 soldados dos exércitos da União apresentavam sintomas característicos aos provocados pela hepatite, e que este termo *haveria sido* introduzido pela primeira vez somente no século XVIII por Bianchi JB, no clássico trabalho científico, *Historia hepática sem Thoria et praxis omnius morborum hepatitis et bñlis*, publicado em 1725.

A Hepatite é derivada de uma inflamação do fígado e pode acometer pessoas de ambos os sexos e de todas as idades. Esta patologia que promove a destruição dos hepatócitos pode estar relacionada a diversas causas como infecções virais, medicamentosas, substâncias tóxicas ou ainda distúrbios do sistema imunológico. As hepatites virais são doenças infecciosas, de transmissão entre pessoas contaminadas, com evolução aguda ou crônica, podendo ser agrupadas de acordo com sua forma de transmissão: em fecal-oral A e E; e parenteral B, C e D VERONESI (2007); FOCACCIA (2003).

Além das hepatites virais, as hepatites medicamentosas também provocam lesões graves nos hepatócitos, acarretando sua disfunção ou até mesmo sua destruição. Um dos fármacos hepatotóxicos mais comuns na prática clínica é o paracetamol, que ao ser metabolizado produz uma substância reativa extremamente tóxica FRAZÃO (2015). Com isto o presente estudo tem por objetivo abordar os prejuízos provocados por essa toxicidade ao fígado e enfatiza a importância do uso correto destes tipos de medicamentos, evitando os eventuais efeitos adversos.

METODOLOGIA

Este trabalho baseou-se em uma revisão bibliográfica, descritiva, qualitativa, que teve como fonte de pesquisa filtragem nos sites de busca *Scientific EletronicLibrary Online* (SCIELO), Google Acadêmico e NCBI *Pubmed*, para a escolha dos artigos científicos. Foram utilizados, para realização deste trabalho os seguintes descritores: Hepatites Virais, Hepatite Medicamentosas, sendo os critérios de inclusão dos artigos foram aqueles publicados no período de 1994 a 2016, relacionados às palavras-chave. Ao final do levantamento, foram selecionadas 30 bibliografias sendo efetivamente utilizados 20 artigos, selecionados conforme a qualidade e relevância com o tema proposto. Utilizamos como critério de exclusão aqueles em que o título não condiz com o tema abordado e texto sem elemento relevante.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

As hepatites medicamentosas são desenvolvidas no organismo após a exposição ao fármaco, podendo estar relacionada a altas dosagens ou pelo simples fato de haver uma intolerância do organismo a determinada substância química CARVALHO (2001).

O fígado é altamente irrigado e metaboliza a maioria das drogas, sendo responsável pelo efeito de primeira passagem da maioria dos fármacos MARCEL (2013).

A toxicidade farmacológica desencadeada por determinadas drogas pode afetar tanto os hepatócitos, quanto ductos e canalículos biliares, além do endotélio vascular e células estreladas DINIZ (2016).

Segundo MARIA *apud* OLIVEIRA, (2004) as hepatopatias causadas por fármacos classificam-se em dois tipos:

Tipo I em que hepatotoxicidade depende da dose administrada e tem efeitos tóxicos previsíveis. Um exemplo clássico de fármaco hepatotóxico com estas características é o paracetamol.

Tipo II que independe da dose administrada. Atinge apenas indivíduos susceptíveis, e sua patogenia parece envolver um mecanismo metabólico idiossincrásico ROMERO(1999), nesse caso o organismo produz metabólitos tóxicos que se ligam a macromoléculas do fármaco, como se fosse uma resposta auto-imune ou ainda uma intolerância do organismo a determinadas substancias medicamentosas.

A toxicidade hepática induzida por drogas pode manifestar-se através de reações diretas ou idiossincrásicas, sendo a direta, geralmente dose dependente, reproduzível e habitualmente, de evolução previsível; e as reações idiossincrásicas manifestando-se de maneira inesperada, após um atraso ou período que varia entre 5 a 90 dias depois da ingestão da droga JORGE (2001).

Exemplos de alguns fármacos que podem promover reações tóxicas causando lesões hepáticas a seguir.

Tabela 1: Fármacos que podem provocar reações hepatotóxicas

Paracetamol	Nimesulida	Tiazolidinedionas
Eritromicina	Estatinas	Tolcapona
Amiodarona	Antidepressivos tricíclicos	Fluoroquinolonas
Tetraciclinas	Isoniazida	Rifampicina
Acetaminofeno	Halotano	Valproato de sódio
Fenitoína	Digoxina	Extrato de valeriana
Oxifenisatina	Metildopa	Isoniazida

Fonte: adaptada de FRAZAO A, 2008.

Cada toxina farmacológica provoca anomalias morfológicas específicas no fígado.

As alterações morfológicas também podem incluir pontos de necrose hepática (metildopa) e, mais raramente, granulomas hepáticos (sulfonamidas). Determinadas drogas resultam em esteato-hepatite ou esteatose macro ou microvesicular, filiadas, em vários casos, em disfunção mitocondrial e peroxidação lipídica. (CARVALHO, 2001).

O paracetamol é um fármaco muito utilizado na prática clínica devido à ação antitérmica e analgésica produzida, porém quando não utilizado em doses adequadas pode provocar sérias lesões hepáticas SILVA; MENDONÇA; PARTATA (2014).

É um exemplo clássico de droga hepatotóxica, pois ao ser metabolizado gera uma substância extremamente tóxica e reativa CARVALHO (2001).

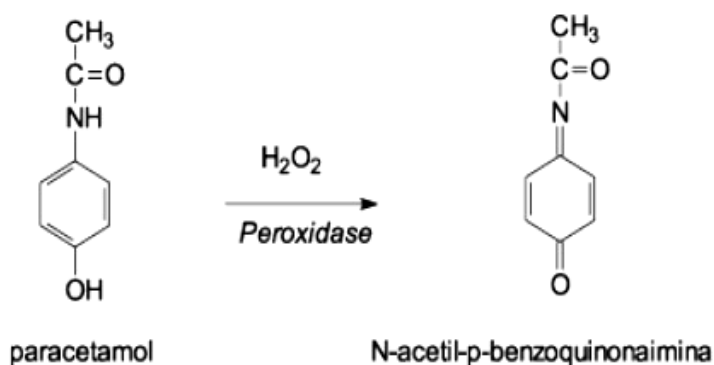


Figura 1 Estrutura química do paracetamol antes e depois da metabolização. Fonte: CHASIN A. 2016.

Uma pequena percentagem da droga sofre metabolização através das enzimas do complexo citocromo P-450, em que um composto eletrofílico reativo, chamado NAPQI, ou N-acetil-p-benzoquinonaimina se acumula se ligando a moléculas protéicas do hepatócito, causando lesão direta D. PARANÁ, J. C. WAKSMAN (2011).

De modo geral, as manifestações clínicas dessa hepatotoxicidade, ocorrem em um curto período de tempo entre a exposição e a lesão hepática, podendo ocorrer em 24 a 48 horas CARVALHO (2001).

O quadro clínico de intoxicação por paracetamol apresenta geralmente três períodos bem definidos, podendo chegar a um quarto, resolutivo. Nas primeiras 24 horas o paciente se apresenta assintomático ou com leve mal-estar, náuseas, vômitos, palidez e

epigastria. Entre 24 e 72 horas o paciente pode seguir clinicamente assintomático ou apresentar sintomatologia leve, semelhante ao primeiro período e/ou iniciar com dor no hipocôndrio direito (SEBBEN, 2010).

A lesão hepatocelular provocada pelo paracetamol pode ser desenvolvida através de três mecanismos, ocorrendo de maneira independente ou associada. A forma mais comum de hepatotoxicidade é por “overdose” (ingestão de doses superiores a 10 g em adultos e até 150 mg/ kg em crianças). O segundo mecanismo é a situação de excessiva ativação do sistema citocromo P450 (CYP), provocado pelo uso de medicamentos indutores enzimáticos e alcoolismo crônico, e o terceiro mecanismo é através da baixa dos níveis de glutathione provocada pelo excesso de ingestão alcoólica, “overdose” e desnutrição JUNIOR (2011).

O glutathione é um antioxidante que neutraliza substâncias químicas no fígado e aminoácidos como N-acetilcisteína aumentam sua produção no fígado melhorando a eliminação das toxinas em casos de hepatotoxicidade KATZUNG (2008).

Para diagnóstico da hepatite medicamentosa é realizado estudo sorológico, como exames de sangue específicos, com determinação de marcadores víricos e auto-imunes CARVALHO (2001), descartando outros tipos de hepatites, sendo a biópsia um auxiliar nesse tipo de investigação. De acordo com Mokhlesi et al. (2005) os sintomas clínicos podem variar de pouco expressivos até quadro de encefalopatia, coma e transtornos de coagulação, dependendo do grau de disfunção hepática. Pode-se observar uma elevação extrema de transaminases, bilirrubina total e tempo de protrombina.

Segundo SEBBEN et al. (2010) existe uma associação entre aumento dos índices de hepatite medicamentosa provocada pelo paracetamol com o fácil acesso que a população tem a esse medicamento uma vez que o mesmo é comercializado isento de prescrição médica. O autor justifica essa relação devido à falta de informação sobre os efeitos nocivos que esse tipo de fármaco pode provocar quando utilizado de maneira errônea.

Uma atenção especial deve ser dada às numerosas medicações que contenham paracetamol já que o usuário, geralmente não se atenta à composição farmacológica fazendo uso concomitante com o mesmo

potencializando o risco de sobrecarga do fármaco no organismo ALVES; FRANCELINO (2001).

Para evitar esses eventuais problemas, faz-se necessário que haja uma melhoria da assistência farmacêutica na dispensação de fármacos hepatotóxicos, principalmente os vendidos isentos de prescrição médica, como é o caso do paracetamol. Medidas como a implantação de cursos e palestras de educação continuada são relevantes para o preparo dos profissionais da saúde, para que estes saibam esclarecer corretamente as dúvidas quanto a posologias e doses adequadas, especificando a relação entre dose terapêutica e dose tóxica, alertando aos pacientes quanto aos prejuízos provocados pelo mal uso de medicamentos.

CONCLUSÃO

Através deste trabalho podemos chegar à conclusão que a utilização do paracetamol é considerada segura, desde que sejam respeitadas as posologias e doses adequadas para cada indivíduo.

Também pontuamos que a facilidade de comercialização do medicamento, associada ao preço acessível e a falta de instrução tanto sobre as características do fármaco quanto sobre a sua utilização, podem gerar o surgimento de casos relevantes de intoxicação.

A implantação de um serviço de atenção farmacêutica mais abrangente e bem mais elaborada, com o fornecimento de educação continuada para os profissionais responsáveis por este serviço, pode ser uma saída plausível para a solução do problema em questão, visto que a atenção ou assistência farmacêutica visa melhorias na qualidade de vida da população a partir do acesso e do uso racional de medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALVES A; FRANCELLINO E. **Paracetamol: Riscos de hepatotoxicidade e interações medicamentosas.** Centro de farmacovigilância do ceará; 2004.
2. FOCACCIA R, Conceição OJG, Santos EB, Riscal JR, Sabino E. **Prevalência das hepatites virais em São Paulo.** In. Focaccia R. **Tratado das hepatites virais.**São Paulo: Atheneu; p. 3-10.2003.
3. JUNIOR E.V.M. **Situações que favorecem ou reduzem a hepatotoxicidade pelo acetaminofem.** Rev. Suplem. hepatotoxicidade. 30(1): 06-47, 2011.
4. KATZUNG, **Bertram G.****Farmacologia básica e clínica**, 10º ed, SP; Páginas 45—56 e531—532; 2008.
5. MARIA VA, Victorino RM. **Hepatites medicamentosas por hipersensibilidade.** In OLIVEIRA. A.Revista Port. Imunoalergol; 2(3):151-158. 2004.
6. REUBEN A. **Landmarks in hepatology:the thin red line.** Hepatol; 36:770-773.2002.
7. ROMERO G, Santos MN, Fernández MAO. **Acute cholestatic hepatitis induced by nimesulide.** Liver; 19(2): 164-165. 1999.
8. SEBBEN, Viviane C; LUGOCH, Rosemeri W. **Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica de paracetamol.** Jornal Brasileiro de Patologia Medica Lab., v. 46, n. 2, p. 143-148, abril 2010.
9. SILVA J; MENDONÇA P; PARTATA A. **Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais.** Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v.7, n.4, Pub.5, 2014.
- 10.VERONESI R, FOCACCIA R. **Tratado de Infectologia.** 4ª ed. São Paulo: Atheneu;2007.
- 11.MOKHLESI, B. et al. **Adult toxicity in critical care.** Part II: specific poisonings. Chest, v. 123, p. 897-922, 2003

Sites utilizados:

12. CARVALHO A. **Hepatites tóxicas e medicamentosas**. ALERT Life Sciences Computing, 2001. Disponível em: <<http://www.alert-online.com/br/medical-guide/hepatites-toxicas-e-medicamentosas>> Acesso em: dez. de 2016
13. CHASIN A. **Toxicologia para químicos**, 2010. Disponível em: <http://www.crq4.org.br/sms/files/file/toxicologia_mini2010.pdf> Acesso em: dez. de 2016.
14. D. PARANÁ, J. C. WAKSMAN. **Mecanismos de hepatotoxicidade medicamentosa: o exemplo do acetaminofen/paracetamol**, 2011. Disponível em: <<http://www.sbhepatologia.org.br/cientifico/ged/volume30/2.pdf>> Acesso em: dez. de 2016.
15. DINIZ V. **Lesão hepática relacionada a fármacos**, 2016. Disponível em: <<http://www.revistapesquisamedica.com.br/PORTAL/textos.asp?codigo=11834>> Acesso em: dez. de 2016.
16. FREITAS J. **Hepatites Víricas: Perspectiva histórica**, 2009. Disponível em: <<http://www.aidsportugal.com/hepatite>> Acesso em: set 2016.
17. FRAZÃO A **Hepatite medicamentosa**, 2015. Disponível em: <<http://www.tuasaude.com/arthur-fraza/>> Acesso em: dez de 2016.
18. JORGE S. **Hepatopatia induzida por drogas**. Hepcentro. 2001. Disponível em: <http://www.hepcentro.com.br/hepatopatia_induzida_por_drogas.htm> Acesso em: dez. de 2016.
19. MARCEL G. **Farmacologia: biodisponibilidade, distribuição e ligação de drogas, metabólitos ativos**. Eu quero biologia, 2013. Disponível em: <<http://www.euquerobiologia.com.br/2013/10/farmacologiabiodisponibilidade.html>> Acesso em: dez. de 2016.
20. POMPEU C. **Estudo de síndromes – icterícia**. Pet-Medicina UFC, 2011. Disponível em: <http://www.fisfar.ufc.br/petmedicina/images/stories/estudo_de_sndrome_s_ictercia_clara.pdf> Acesso em: dez. de 2016.