



FÁRMACOS HEPATOTÓXICOS E HEPATOPROTETORES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Hepatotoxic and hepatoprotective drugs: a literature review

*Ingrid Andresa Fernandes Costa, Fernando de Sousa Oliveira**

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB, Brasil

**Corresponding author. E-mail address: fernandoufcg@hotmail.com*

RESUMO

Apesar dos efeitos benéficos com finalidades profiláticas e curativas, os fármacos podem causar reações prejudiciais aos indivíduos. O objetivo deste trabalho foi descrever os principais fármacos responsáveis por reações hepatotóxicas, os hepatoprotetores e as formas de avaliação da função hepática. O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A pesquisa foi realizada em base de dados eletrônicos, publicados durante os últimos cinco anos. Os principais fármacos responsáveis por causar hepatotoxicidade encontrados foram: paracetamol, nimesulida, diclofenaco, amoxicilina + clavulanato, rifampicina, itraconazol, carbamazepina, ácido valproico e metrotexato, agindo por mecanismos diretos ou idiossincráticos. Os principais hepatoprotetores descritos na literatura foram: betaína, colina, L-ornitina, metionina, vitamina B₆ e os fitoterápicos a base de *Centella asiatica* (Linn) Urban, *Calotropis procera* (Aiton) W. T. Aiton, *Silybum marianum* (L.), *Curcuma longa* L. Além disso, os fármacos podem ativar e inibir enzimas do fígado, bem como as funções hepáticas podem ser avaliadas por dosagens sanguíneas de enzimas do fígado, bilirrubina total e direta e albumina sérica. Contudo, é importante avaliar o fígado durante um tratamento farmacológico, por ser um órgão essencial para a homeostase corporal.

Palavras-chave: Hepatopatias. Hepatoproteção. Farmacoterapia.



ABSTRACT

Despite the beneficial effects with prophylactic and curative purposes, drugs can cause harmful reactions to individuals. The objective of this work was to describe the main drugs responsible for hepatotoxic reactions, the hepatoprotectors and the ways of assessing liver function. This study is an integrative literature review. The survey was conducted on an electronic database, published during the last five years. The main drugs responsible for causing hepatotoxicity were: paracetamol, nimesulide, diclofenac, amoxicillin + clavulanate, rifampicin, itraconazole, carbamazepine, valproic acid and metrotexate, acting through direct or idiosyncratic mechanisms. The main hepatoprotectors described in the literature were: betaine, choline, L-ornithine, methionine, vitamin B6 and herbal medicines based on *Centella asiatica* (Linn) Urban, *Calotropis procera* (Aiton) WT Ainton, *Silybum marianum* (L.), *Curcuma longa* L. In addition, drugs can activate and inhibit liver enzymes, and liver function can be assessed by blood measurements of liver enzymes, total and direct bilirubin and serum albumin. However, it is important to assess the liver during pharmacological treatment, as it is an essential organ for body homeostasis.

keywords: Liver diseases. Liver protection. Drug therapy.

INTRODUÇÃO

Os danos hepáticos causados por fármacos são um problema de saúde mundial, desafiando não apenas os profissionais da área da saúde, como também indústrias farmacêuticas e agências regulamentadoras de medicamentos (AL-RASHEED *et al.*, 2017). O fígado é o principal órgão envolvido em processos de metabolização e desintoxicação de agentes terapêuticos. Lesões que ocorrem nesse órgão comprometem a adoção de novas opções terapêuticas, para o tratamento de diversas enfermidades. Dessa forma, é de fundamental importância a realização de testes para verificar a toxicidade hepática (OLIVEIRA *et al.*, 2018). Embora a metabolização de fármacos leve a desintoxicação, vez ou outra ocorre a formação de compostos bioativos que se tornam mais tóxicos do que o composto original, causando hepatotoxicidade (PELECHÁ *et al.*, 2017).



Segundo Cano, Cifuentes e Amariles (2017), a hepatotoxicidade medicamentosa é o dano causado ao fígado por fármacos ou outras substâncias tóxicas que podem comprometer funções ou causarem lesões hepáticas. Esses eventos dependem de vários fatores como idade, sexo, fatores genéticos, uso abusivo de substâncias ou pode ser de origem idiossincrática. As reações hepatotóxicas causadas pelo uso de fármaco se assemelham a outras doenças hepáticas, e são difíceis de diagnosticar, por não possuírem marcador específico que a diferencie das demais, sendo na maioria das vezes diagnosticada como hepatotoxicidade medicamentosa por meio de critérios de exclusão. Assim como o diagnóstico, o tratamento de lesões hepáticas decorrente do uso de fármacos ainda é insuficiente (com exceção das intoxicações causadas por paracetamol), de forma que a única opção, na maioria das vezes, é a suspensão do seu uso (LÓPEZ; IBOR, 2016).

Apesar dos inúmeros avanços da indústria farmacêutica, ainda não foi possível a obtenção de fármacos que, além de garantir sua eficácia, ofereçam também uma completa proteção ao fígado e auxiliem na regeneração e estimulação hepática. Por outro lado, é importante levar em consideração os possíveis efeitos colaterais que podem surgir com o uso de fármacos. Dessa forma, torna-se necessário a busca por alternativas terapêuticas que tragam maior segurança (MARMITT *et al.*, 2016).

Tendo em vista a importância em reduzir os danos ao fígado relacionados ao uso de fármacos e a divulgações de informações relacionados a essa temática entre os profissionais de saúde, o presente trabalho revisou os principais fármacos responsáveis por reações hepatotóxicas, os hepatoprotetores e as formas de avaliação da função hepática.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão integrativa. Este tipo de trabalho consiste em um método de pesquisa cujo intuito é desenvolver uma análise sobre um tema já investigado, sobre o



qual há trabalhos na literatura. A revisão integrativa permite criar novos conhecimentos a partir da análise e síntese de estudos publicados (DOS SANTOS; ARAÚJO; OLIVEIRA, 2020).

Esta revisão constituiu-se de seis etapas. A primeira e mais importante foi a elaboração da pergunta norteadora. Em seguida, foi procedida a busca por dados na literatura correlacionados a pergunta norteadora. Posteriormente, foi feita uma análise criteriosa dos estudos escolhidos, organização das características e informações de cada estudo. Na quinta fase, foi realizada a discussão dos estudos. A última fase consistiu da apresentação dos resultados encontrados (SOARES *et al.*, 2019).

Com isso, procurou-se responder: quais fármacos que lesam ou protegem o fígado? Quais os marcadores que identificam danos hepáticos? Para essas questões, buscou-se artigos nas bases de dados: *ScholarGoogle*, *SciELO*, *ScienceDirect*, *LILACS*, *PubMed* e Portal de Periódicos CAPES, utilizando termos isolados ou combinados, como: hepatotóxicos, hepatoprotetores, *hepatoprotective*, fígado, *liver*, hepatopatias, exames laboratoriais.

A pesquisa foi realizada de abril a junho de 2019. Como critérios de inclusão, pesquisou-se artigos dos últimos cinco anos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, que atendessem aos requisitos da temática em questão, publicados em periódicos confiáveis com rigor científico. Foram excluídos os que não atendiam aos requisitos estabelecidos.

Foram encontrados 410 artigos. Após serem analisados a partir do título e resumo, 275 foram selecionados. Após a leitura dos trabalhos na íntegra, a amostra final do estudo contou com um total de 101 artigos.

DESENVOLVIMENTO

O fígado e o hepatócito

O fígado é a maior glândula do corpo humano. É um órgão complexo com diversas funções, formado por cinco tipos de células e um arcabouço extracelular (TELLI; FRIGEN;



MELLO, 2016). Anatomicamente, é constituído por seis lóbulos: medial esquerdo, lateral esquerdo, quadrado, medial direito, lateral direito e caudado (YAMAMOTO *et al.*, 2014).

A metabolização está entre as principais funções do fígado, engloba vários mecanismos e síntese de substâncias que são transportadas para diversas partes do corpo. É no retículo endoplasmático de células hepáticas, por meio de enzimas microsossomais, que acontece o metabolismo de fármacos (TERRES, 2015). Por ser o principal órgão envolvido nesse processo, o fígado está suscetível a danos por substâncias. Pode ser afetado por processos inflamatórios, doenças metabólicas e autoimunes, defeitos genéticos ou ainda hepatotoxicidade induzida por fármacos (MENEZES; CRUZ; SOARES, 2015).

O hepatócito é composto por um núcleo e muitas organelas. Dentre estas, o retículo endoplasmático e o aparelho de Golgi, são as responsáveis por funções metabólicas e secretoras (BATTAH; BADRAN; SHRAIDEH, 2016). Apesar de possuírem morfologia similar, os hepatócitos detêm funções que variam com a localização. Os hepatócitos periportais desempenham funções de oxidação (gliconeogênese, síntese de colesterol); os pericentrais atuam na glicólise e desintoxicação; e os centrolobulares expressam o citocromo P450, responsável pelo metabolismo de substâncias (TANAKA; MIYAJIMA, 2016).

Fármacos hepatotóxicos

Entre as classes farmacológicas com maior probabilidade de causar hepatotoxicidade, destacam-se: anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), antibióticos, anticonvulsivantes e antineoplásicos. Isso pode ocorrer quando há uma alteração na β oxidação de ácidos graxos ou devido a uma disfunção mitocondrial por inibição da respiração celular (CANO; CIFUENTES, AMARILES, 2017). A hepatotoxicidade causada por fármacos pode ocorrer de duas formas: direta através de metabólitos ou radicais livres que causam peroxidação lipídica na membrana, com os sintomas surgindo em um curto período; e a idiossincrática, geralmente associada a reações autoimunes e não



dependendo da dose administrada, ocorre de forma inesperada com sintomas que surgem após um maior período de tempo (BLATT; BECKER; LUNARDELLI, 2016).

Paracetamol

É um fármaco amplamente utilizado, com ações analgésica e antipirética. Sua atividade terapêutica está relacionada a inibição da enzima ciclo-oxigenase (COX) e de agentes pirogênicos no centro termorregulador do hipotálamo anterior. Dessa forma, é responsável por reduzir a dor e temperatura corpórea. Em doses terapêuticas, é oxidado pelo citocromo P450, formando quantidades moderadas do intermediário *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPQI). Na presença da glutatona reduzida (GSH), o NAPQI pode ser reduzida de volta a paracetamol ou ligar-se a GSH e formar 3-glutationa-*S*-il-paracetamol (PAR-SG), sem ocorrência de efeitos indesejáveis. Porém, em casos de superdosagem ou indução do citocromo P450, há uma redução nos níveis de GSH hepático, e produção em excesso de NAPQI, metabólito tóxico altamente reativo (BORGES *et al.*, 2018).

O quadro clínico de intoxicação pode surgir nas primeiras 24 horas, ocorrendo um leve mal-estar, náuseas e dor no hipocôndrio direito em até 72 horas; ou pode ser assintomático. O melhor marcador da toxicidade é a elevação das transaminases hepáticas. Nesse caso, recomenda-se o uso de acetilcisteína (TORRES *et al.*, 2019).

Diclofenaco

É um fármaco inibidor da COX, com atividades anti-inflamatória, antitérmica, analgésica, uricosúrico e menor agregação plaquetária, em comparação a outros AINEs. Quando absorvido por via oral, sofre metabolismo de primeira passagem, reduzindo sua biodisponibilidade em 50%. Após sofrer reações de hidroxilação e conjugação, uma parte é excretada, predominantemente, na urina e outra parte na bile. As reações de toxicidade do diclofenaco estão associadas ao ácido glicurônico, seu principal metabólito reativo, que se une às células covalentemente (QUEZADA *et al.*, 2018).



O uso crônico de diclofenaco tem sido relacionado à hepatite medicamentosa, que acontece de forma assintomática. Sendo assim, a função hepática deve ser acompanhada durante todo o tratamento. Esse fármaco pode ter seu efeito potencializado quando utilizado em associação com vitaminas B1, B6 e B12 (PEDROSO; BATISTA, 2017).

Nimesulida

É um inibidor da COX-2 que sofre biotransformação hepática, por meio das isoenzimas CYP2C9 e CYP2C19. O principal metabólito é o 4-hidroxi-nimesulida, farmacologicamente ativo e responsável por manter a inibição da COX. O mecanismo de toxicidade se dá por disfunção mitocondrial, com depleção das enzimas nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP) e glutatona. Ocorre aumento de espécies reativas de oxigênio, do cálcio e necrose de células hepáticas (SOUSA; NETO; PARTATA, 2016).

Segundo Bernardes *et al.* (2015), a nimesulida é frequentemente associada a lesões hepáticas como hepatite aguda medicamentosa, que na maioria dos casos ocorre dentro de doses terapêuticas. A hepatotoxicidade está associada à formação de metabólitos reativos que codificam as proteínas, induzem ao estresse oxidativo e lesão mitocondrial.

Amoxicilina + clavulanato

Amoxicilina é uma penicilina semissintética com amplo espectro, utilizada em infecções por bactérias Gram-positivas e negativas. Na presença de bactérias produtoras de beta-lactamase, torna-se propensa a sofrer degradação (HANCU *et al.*, 2016).

Com o desenvolvimento de microrganismos resistentes a antibióticos, tornou-se necessário o desenvolvimento de novos métodos terapêuticos que potencializem o seu efeito e sejam eficazes no combate a resistência. Um exemplo clássico, é a associação entre a amoxicilina e o ácido clavulânico, é um inibidor da beta-lactamase produzido pela bactéria *Streptomyces clavuligerus*. No entanto, a forma mais utilizável na prática clínica é o clavulanato de potássio, produzido por meio de fermentação industrial (JIN *et al.*, 2015).



A associação de um beta-lactâmico e um inibidor de beta-lactamase, apresenta maior risco de lesões hepáticas mais relacionadas ao clavulanato do que a amoxicilina, tornando-as mais precoces e de maior gravidade. Acredita-se que o mecanismo de hepatotoxicidade seja idiossincrático de reações imunoalergênicas (THOMAS *et al.*, 2016).

Rifampicina

É um antibiótico macrolídeo de amplo espectro com ação contra bactérias Gram-positivas e negativas. Sua principal indicação é devido à atividade bactericida no tratamento da tuberculose e hanseníase. Atua no início da fase de transcrição protéica, bloqueando a síntese do ácido ribonucleico bacteriano. No início do tratamento, há um aumento moderado das transaminases e bilirrubina, geralmente reversível. No entanto, é importante monitorar a função hepática em todo o tratamento, pois a rifampicina está associada ao desenvolvimento de hepatite grave (DUTERTRE; BLONDEL; MARCHOU, 2017). Apesar do baixo potencial hepatotóxico, há aumento de risco quando associada a outros fármacos no tratamento da tuberculose (PEREIRA *et al.*, 2016).

Itraconazol

É um fármaco fungistático, utilizado em infecções superficiais e sistêmicas. Pertencente a classe dos azóis, possui um amplo espectro de ação, sendo indicado em infecções por leveduras, fungos filamentosos dermatófitos e não dermatófitos. Age na parede fúngica, alterando a permeabilidade da membrana e inibindo a síntese do ergosterol ao se ligar a enzima C-14-alfa-desmetilase. Antes e durante o tratamento, é importante monitorar a função hepática, por meio da dosagem de enzimas. O itraconazol apresenta hepatotoxicidade devido ao seu metabolismo hepático (HOBAK *et al.*, 2017).



Carbamazepina

As lesões hepáticas causadas por antiepiléticos são variáveis, incluem mecanismos imunomediados e reações de citotoxicidade. O processo de metabolização da carbamazepina ocorre no fígado, pelo citocromo P450, por processos de epoxidação, hidroxilação e conjugação, originando o principal metabólito ativo, o epóxido 11-carbamazepina. Sua hepatotoxicidade está relacionada à disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e inibição da síntese da glutatona (MARRUGO; ORTEGA, 2018).

Ácido valproico

É um fármaco frequentemente prescrito para o tratamento de crises epiléticas e transtornos psiquiátricos. O ácido valproico atua potencializando a ação inibitória do ácido gama aminobutírico e diminuição da ação excitatória do glutamato, por bloqueio dos canais para cálcio e sódio (ZAMORA *et al.*, 2017). O uso do ácido valproico causa vários efeitos na função hepática, como aumento das aminotransferases, que pode ser indicativo de hepatotoxicidade. Embora seja um evento raro, pode evoluir para casos mais graves como uma insuficiência hepática irreversível. Seu mecanismo pode estar relacionado à idiosincrasia metabólica pelo esgotamento da carnitina (URBANEJA; ALCÁNTARA, 2016).

Metotrexato

Inicialmente foi utilizado como quimioterápico (principalmente na leucemia). Em seguida, passou a ser considerado um anti-inflamatório no tratamento da psoríase, artrite reumatoide e doenças intestinais. Atua como análogo dos folatos, competindo com o folato sérico e ácido folínico para penetrar na célula do microrganismo e causar inibição de enzimas dependentes de folato, como a di-idrofolato redutase, envolvida na formação de DNA e RNA, e no ciclo homocisteína/metionina. A hepatotoxicidade está associada ao



acúmulo da homocisteína, maior sensibilização celular a agentes citotóxicos e indução ao estresse oxidativo de células hepáticas (QUINTANILLA; CANDEL, CIFUENTES, 2016).

Fármacos hepatoprotetores

Betaína

É um aminoácido doador de grupo metil, que desempenha uma importante função no ciclo da homocisteína/metionina. Quando em excesso na corrente sanguínea, a homocisteína torna-se um fator desencadeante para o surgimento de aterosclerose e trombose. A betaína é fornecida ao organismo pela dieta, suplementos alimentares, mas pode ser sintetizada endogenamente por meio da oxidação da colina (LOPES *et al.*, 2015). É considerada um hepatoprotetor por agir na redução de gordura no parênquima hepático, o que resulta na diminuição de processos inflamatórios crônicos. Ainda disso, atua no controle da osmolaridade celular e contra a desnaturação proteica (ARAÚJO *et al.*, 2014).

Colina

É um nutriente essencial, envolvido na regulação de processos biológicos, como a metabolização e transporte de lipídios hepáticos, síntese da acetilcolina, transmissão de impulsos nervosos, diminuição do risco cardíaco por meio do metabolismo da homocisteína, e como precursor da biossíntese de fosfatidilcolina, um fosfolípido responsável pela estruturação de membranas celulares. Para manter a funcionalidade dos processos metabólicos, uma pequena quantidade da colina é sintetizada no fígado. No entanto, não é o bastante para suprir o organismo, o que pode muitas vezes comprometer o funcionamento de órgãos e provocar lesões hepáticas e musculares, devendo ser fornecida por alimentos ou suplementação (MACIEL; TERRAZZAN, 2017).



L-Ornitina

É sintetizada no fígado a partir de aminoácidos, como a L-arginina, mas também fornecido por alimentos de origem animal ou suplementos. É um componente importante do ciclo da ureia, um sistema que age na desintoxicação da amônia no fígado. A L-ornitina é utilizada na redução dos sintomas da encefalopatia hepática associada a casos de cirrose e atenuação dos níveis de amônia na circulação sanguínea. Exerce efeito hepatoprotetor por mecanismo antioxidante (KOKUBO *et al.*, 2015).

Metionina

É um aminoácido essencial precursor de diversas enzimas que reduzem o estresse oxidativo. É amplamente utilizada pelos hepatócitos para síntese da glutathione, e atua como um potente antioxidante hepático, reduzindo, dessa forma, o surgimento de doenças hepáticas (MARTINÉZ *et al.*, 2017). A metionina juntamente com a colina, exercem papel fundamental na eliminação hepática de triglicerídeos, na forma de lipoproteínas de baixa densidade para os tecidos periféricos (SUGA *et al.*, 2019).

O metabolismo da metionina origina a S-adenosil-L-metionina (SAM), sua forma ativa, catalisada pela metionina adenosiltransferase. A SAM é uma molécula pleiotrópicas envolvida em processos proliferativos de hepatócitos, diferenciação e morte celular, com papel fundamental em processos fisiológicos hepáticos. Estudos têm demonstrado a eficiência da suplementação com metionina ou SAM na atenuação de lesões hepáticas, por meio da regulação da síntese da glutathione e redução de fatores mediadores da inflamação, como o fator de necrose tumoral α (MORA *et al.*, 2018).

Vitamina B₆ (piridoxina)

A colestase é definida como a obstrução de vias biliares ou inibição da bomba de exportação de sais biliares, que pode resultar do acúmulo de ácidos biliares nos hepatócitos. A vitamina B₆ age indiretamente como antioxidante, participando como coenzima na síntese da glutathione. A vitamina B₆ foi relacionada a estimulação da bile



hepática, enzimas metabolizantes e desintoxicantes de ácidos biliares/bilirrubina, resultando na neutralização de processos colestáticos (NASSAN *et al.*, 2018).

Em um estudo de Roh *et al.* (2018), a piridoxina demonstrou efeito hepatoprotetor contra o paracetamol, por aumentar a síntese de glutatona. Além disso, a piridoxina em animais tratados com paracetamol, causou eliminação de espécies reativas de oxigênio.

***Centella asiatica* (Linn) Urban**

Sua atividade terapêutica está relacionada a um triterpenoide asiaticosídeo. É comercializado em farmácias na prevenção e tratamento de lesões do fígado, causadas por medicamentos hepatotóxicos. Em alguns estudos, o asiaticosídeo demonstrou atividade hepatoprotetora relacionada a sua capacidade antioxidante, em casos específicos como o do paracetamol. A *C. asiática* atua na neutralização de radicais livres formados em processos de metabolização (SILVA *et al.*, 2014).

***Calotropis procera* (Aiton) W. T. Ainton**

As partes dessa planta mais utilizadas são as folhas e o látex, de onde são extraídos vários compostos, como por exemplo: glicosídeos, triterpenos, taninos e polifenóis, responsáveis por desenvolver atividades biológicas. Esses compostos são utilizados para o tratamento de doenças hepáticas, tratamento de tumores, úlceras e possuem atividade anti-inflamatória. Acredita-se que seu efeito hepatoprotetor esteja relacionado com o potencial antioxidante do látex, devido à presença de substâncias como cardenolídeos, lignanas e flavonoides, que capturam espécies reativas de oxigênio (COSTA *et al.*, 2015).

***Silybum marianum* (L.)**

Tem como principal constituinte a silimarina, considerada um potente hepatoprotetor e utilizada em diversos distúrbios hepáticos causados por falha funcional



ou necrose. Os mecanismos de ação envolvidos na atividade hepatoprotetora estão associados à atividade antioxidante e sequestro de radicais livres, estimulando processos regenerativos, regulador e estabilizador da membrana celular. Essas ações ocorrem por inibição da deposição de fibras de colágeno, aumento da concentração da glutatona celular e estimulação da DNA polimerase. Este último resulta no aumento da produção de RNA ribossômico e reconstrução de células hepáticas (BAHMANI *et al.*, 2015).

***Curcuma longa* L.**

Além de ser amplamente reconhecida e utilizada para fins culinários, o açafrão possui várias propriedades farmacológicas, dentre elas: atividade hepatoprotetora, anti-inflamatória, antimicrobiana, gastroprotetora e antiplaquetária (MARCHI *et al.*, 2016). O rizoma é a parte mais utilizada da planta, de onde é extraído a curcumina, um polifenol de coloração amarela. A curcumina possui ação antioxidante, antitumoral e hepatoprotetora. No entanto, são necessárias novas formulações para incorporação da curcumina, uma vez que apresenta baixa solubilidade e biodisponibilidade oral (TUNG; HAI; SON, 2017).

De acordo com Saldanã *et al.* (2017), em estudos realizados *in vitro* com extrato aquoso liofilizado do rizoma de *C. longa* L., tendo como princípio ativo a curcumina, houve efeito hepatoprotetor contra lesões hepáticas induzidas por tetracloreto de carbono (CCl₄). O CCl₄ produz radicais livres após sofrer biotransformação, causando peroxidação lipídica e liberando mediadores fibrinogênicos infamatórios, que levam a fibrinogênese hepática e causam lesão aos hepatócitos. Após administração do extrato, foi possível observar a restauração do parênquima hepático e diminuição dos níveis das enzimas ALT, AST e ALP.

Fármacos inibidores e indutores do citocromo P450

Muitos fármacos administrados em combinação podem interagir, interferindo no efeito terapêutico do outro ou de ambos. Essas interações podem resultar em indução ou inibição do citocromo P450, e causar alterações clínicas relevantes. A indução acontece



quando a ação do citocromo P450 é aumentada por substâncias que aceleram a velocidade das reações, ocasionando perda da eficácia de outros fármacos. Em contrapartida, a inibição ocorre quando os fármacos se ligam a enzimas do citocromo P450 e formam um complexo estável que inibe o metabolismo de outros fármacos, reduzindo a ação enzimática e formação de metabólitos, o que provoca aumento da concentração do fármaco e leva a toxicidade (SILVA; RAMOS, 2016).

Entre as principais isoenzimas que constituem o citocromo P450: a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4 são as principais envolvidas no metabolismo de fármacos. No entanto, CYP3A4 e CYP2D6 são as mais significativas. O ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina e dexametasona são indutores fortes de CYP3A4; entre os inibidores fortes, destacam-se: o diclofenaco, fluconazol e amiodarona. Alguns dos principais inibidores da CYP2D6, são: fluoxetina, paroxetina, isoniazida e omeprazol. Nesse estudo, não foram encontrados indutores da CYP2D6 (BRAZ *et al.*, 2018).

Alguns fármacos são mais propensos a interações, como por exemplo os opioides. Isso ocorre devido a mutações no gene da CYP2D6 que podem aumentar ou diminuir sua ação enzimática, alterando o efeito analgésico desses fármacos. Inibidores do citocromo P450 aumentam a incidência de efeitos colaterais em relação aos indutores, uma vez que podem elevar as concentrações séricas do fármaco, principalmente se o composto originado for ativo (COLUZZI *et al.*, 2016).

Dosagens séricas laboratoriais para avaliação da função hepática

Uma das formas de avaliação da função hepática, fundamenta-se na realização de testes que dosam a atividade de enzimas presentes no fígado. Lesões nas membranas dos hepatócitos causam um aumento sanguíneo dos níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Doenças colestáticas causam aumento plasmático de bilirrubina e gama glutamiltranspeptidase (GGT). A fosfatase alcalina (FAL), quando em excesso, pode indicar lesões dos colangiócitos (GODOY *et al.*, 2017).



As transaminases séricas ALT e AST são marcadores que possuem uma boa sensibilidade na presença de danos hepáticos, independente dos fatores causadores. Enquanto a lesão hepática persistir, ALT e AST permaneceram em níveis elevados. AST é uma enzima de origem mitocondrial e citoplasmática, que pode ser encontrada em outros órgãos além do fígado, como rins, tecidos cerebrais e músculo esquelético. ALT possui uma maior especificidade, sendo de origem citoplasmática e encontrada principalmente no fígado. Por isso, relaciona-se intimamente com o dano hepático, sendo um importante marcador específico para lesão hepática (FREITAS *et al.*, 2017; MOREIRA *et al.*, 2017).

A GGT é uma enzima presente em membranas celulares e frações microssomais, envolvidas no transporte de aminoácidos e sintetizada principalmente no fígado. Pode ser encontrada em tecidos renais, endotélio cerebrovascular e pericitos. A GGT age no catabolismo extracelular da glutatona, e seu significado clínico está frequentemente associado a disfunções hepáticas e biliares. Seus níveis estão aumentados no estresse oxidativo (processos inflamatórios, aterosclerose, carcinogênese). É um marcador de alta sensibilidade, mas de baixa especificidade (KORKMAZ *et al.*, 2015; BALTA *et al.*, 2016).

A fosfatase alcalina (FAL) pertence a um grupo de enzimas chamadas fosfohidrolases (SILVA *et al.*, 2014). Está presente em vários órgãos e tecidos, como no endotélio vascular, epitélio biliar, enterócitos, cérebro, ossos e túbulos renais. Classifica-se em quatro isoenzimas expressas de acordo com o órgão em que se encontram: fosfatase alcalina intestinal, placentária, de células germinativas e tecidual inespecífica. Esta última é mais abundante e pode ser encontrada no fígado, ossos e rins (FONTES *et al.*, 2018).

As principais causas de elevações da FAL tecidual inespecífica estão associadas a casos de obstrução biliar, mas pode elevar-se em hepatopatias, colestase intra e extra-hepática, indução por hormônios e fármacos, processos necróticos e hiperatividade osteoblástica (PRAXEDES *et al.*, 2018). Durante o crescimento de crianças e adolescentes, encontra-se elevada, devido a fração osteoblástica aumentada, sendo assim, não é indicada no acompanhamento de rotina de hepatopatias agudas (CAMPOS *et al.*, 2015).



A bilirrubina dosada no sangue pode ser expressa em total, direta (fração conjugada) e bilirrubina indireta (fração não conjugada). Formadas a partir da degradação dos eritrócitos, vão ser transportadas do baço para o fígado, onde sofrerão processos de conjugação e serem excretadas (BARBOSA, 2016). A dosagem de bilirrubina total e direta tem sido bastante utilizada na prática clínica para avaliação da função hepática, como marcador de colestase. Além de atuar como marcador hepático, estudos demonstraram uma relação entre a elevação moderada dos níveis de bilirrubina periférica e a diminuição do surgimento de doenças cardiovasculares (CHEN *et al.*, 2018).

A albumina sérica é produzida no fígado de indivíduos sadios. No entanto, sua síntese está relacionada a um conjunto de fatores que podem alterar sua produção, como a pressão oncótica presente no fluido extracelular hepático, concentrações séricas de hormônios (hormônios do crescimento, da tireoide e corticosteroides) que estimulam sua síntese. Já a presença de citocinas envolvidas nos processos inflamatórios, vão prejudicar sua produção, e conseqüentemente o estado nutricional do indivíduo (VASCONCELOS; ATAIALA; BRAGANÇA, 2015). A albumina é responsável por importantes funções como a regulação da pressão oncótica e carrear moléculas. É a proteína mais abundante no plasma (60%) e atua como importante marcador da função hepática. Ao contrário de outros marcadores séricos que possuem níveis elevados em doenças hepáticas, a albumina encontra-se em concentrações diminuídas, devido a disfunções que vão comprometer sua síntese e levar a formação de edemas e ascite (FREITAS *et al.*, 2015).

CONCLUSÃO

De acordo com a revisão realizada, é possível concluir que os principais fármacos hepatotóxicos são: paracetamol, nimesulida, diclofenaco, amoxicilina + clavulanato, rifampicina, itraconazol, carbamazepina, ácido valproico e metrotexato, agindo por mecanismos diretos ou idiossincráticos. Os principais hepatoprotetores encontrados foram: betaína, colina, L-ornitina, metionina, vitamina B₆; e alguns fitoterápicos: C.



asiatica, *C. procera*, *S. marianum*, *C. longa*, agindo por mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes. Os exames laboratoriais para avaliação da função hepática foram: dosagens sanguíneas de enzimas hepáticas, bilirrubina direta e total e albumina sérica. Contudo, é importante avaliar o funcionamento hepático durante um tratamento farmacológico, preservando as funções do fígado por ser um órgão essencial para a homeostase corporal.

REFERÊNCIAS

AL-RASHEED, N. M. *et al.* Hepatoprotective role of α -lipoic acid and thymoquinone in acetaminophen-induced liver injury: down-regulation of COX-2 and flt-1 expression. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 60, n. 1, p. 1-12, 2017.

ARAÚJO, G. T. *et al.* Betaine; a potential agente for the treatment of hepatopathy associated with short bowel syndrome. **Nutrición Hospitalaria**, v. 29, n. 6, p. 1366-1371, 2014.

BAHMANI, M. *et al.* *Silybum marianum*: Beyond Hepatoprotection. **Journal of Evidence-Based Complementary e Alternative Medicine**, v. 20, n. 4, p. 292-301, 2015.

BALTA, S. *et al.* Gamma-glutamyl transferase and pulmonary embolism. **São Paulo Medical Journal**, v. 134, n. 5, p. 461-462, 2016.

BARBOSA, A. K. S. Proteína do soro do leite e suas alterações em biomarcadores hepáticos. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 10, n. 60, p. 260-262, 2016.

BATTAH, K. A.; BRADAN, D.H.; SHRAIDEH, Z. A. Effect of cigarette smoking on the structure of hepatocytes: TEM study. **International Journal of Morphology**, v. 43, n. 4, p. 1239-1244, 2016.

BERNARDES, S. S. *et al.* Nimesulide-induced fatal acute liver failure in an elderly woman with metastatic biliary adenocarcinoma. A case report. **São Paulo Medical Journal**, v. 133, n. 4, p. 371-376, 2015.

BLATT, C. R.; BECKER, M. W.; LUNARDELLI, M. J. M. Lesão hepática induzida por medicamentos: qual o papel do farmacêutico clínico. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar Serviço e Saúde**, v. 7, n. 4, p. 31-35, 2016.



BORGES, R. S. *et al.* Avanços químicos no planejamento e desenvolvimento do paracetamol. **Revista Química Nova**, v. 41, n. 10, p. 1167-1177, 2018.

BRAZ, C. L. *et al.* Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, n. 1, p. 1-9, 2018.

CAMPOS, M. S. *et al.* A. Análise do perfil epidemiológico e laboratorial de pacientes com hepatite B crônica naive e em tratamento antiviral em um hospital de referência de Salvador – Bahia. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 14 n. 13, p. 380-386, 2015.

CANO, A. P.; CIFUENTES, L. P.; AMARILES, P. Toxicidad hepática causada por medicamentos: revisión estructurada. **Revista Colombiana de Gastroenterología**, v. 32, n. 4, p. 337-348, 2017.

CHEN, X. T. *et al.* Explorando a relação da bilirrubina total periférica, hemácias e hemoglobina com a pressão arterial durante a infância e adolescência. **Jornal de Pediatria**, v. 94, n. 5, p. 532-538, 2018.

COSTA, N. D. J. *et al.* Potencial terapêutico e tecnológico da planta *Calotropis procera*. **Revista Gestão Inovação e Tecnologias**, v. 5, n. 3, p. 2222-2236, 2015.

DOS SANTOS, A. K. C.; ARAÚJO, T. A.; OLIVEIRA, F. S. Farmacoterapia e cuidados farmacêuticos da gripe e resfriado. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 16, n. 2, p. 137-155, 2020.

DUTERTRE, M.; BLONDEL, M.; MARCHOU, B. Rifampicina. **EMC-Tratado de Medicina**, v. 21, n. 2, p. 1-5, 2017.

COLUZZI, F. *et al.* Orientação para boa prática clínica para opioides no tratamento da dor: os três “Ts” – Titulação (teste), ajustes (individualização), transição (redução gradual). **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 66, n. 3, p. 310-317, 2016.

FONTES, R. *et al.* Alkaline phosphatase: reference interval transference from CALIPER to a pediatric Brazilian population. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 54, n. 4, p. 227-231, 2018.

FREITAS, R. B. *et al.* Efeito do extrato aquoso de *Scutia buxifolia* sobre conteúdo sérico de albumina e peso corporal de ratos. **Revista Saúde (Santa Maria)**, v. 41, n. 1, p. 141-148, 2015.

FREITAS, A. C. T. *et al.* Efeitos do tempo de isquemia fria sobre os enxertos hepáticos. **Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, v. 30, n. 4, p. 239-243, 2017.



GODOY, Y. P. A. *et al.* Avaliação celular e funcional do fígado estimulada por laser de baixa potência no transoperatório. **Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, v. 30, n. 2, p. 122-126, 2017.

HANCU, G. *et al.* Simultaneous determination of amoxicillin and clavulanic acid in pharmaceutical preparations by capillary zone electrophoresis. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 52, n. 2, p. 282-286, 2016.

HOBAK, L. R. *et al.* Onicomicosis por mohos no dermatofitos. Una revisión. **Dermatología Cosmética, Médica e Quirúrgica**, v. 15, n. 3, p. 184-194, 2017.

JIN, X. *et al.* Studies on the formation and synthetic mechanism of related substance G in potassium clavulanate production. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, n. 1, p. 77-83, 2015.

KOKUBO, T. *et al.* The effect of L-ornithine on the phosphorylation of mTORC1 downstream targets in rat liver. **Preventive Nutrition and Food Science**, v. 20, n. 4, p. 238-245, 2015.

KORKMAZ, O. *et al.* Elevated gamma glutamyl transferase levels are associated with the 46 location of acute pulmonary embolism. **Cross-sectional Evaluation in Hospital Setting**, v. 133, n. 6, p. 488-494, 2015.

LOPES, R. V. C. *et al.* Betaína e colina dietéticas relacionadas à homocisteína plasmática: estudo de base populacional, São Paulo, Brasil. **Internacional Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 28, n. 1, p. 61-69, 2015.

LÓPEZ, S. A.; IBOR, E. L. Hepatotoxicidad por fármacos. A propósito de un caso de hepatitis aguda. **Revista Atalaya Médica**, v. 1, n. 10, p. 56-60, 2016.

MACIEL, C. L. Z.; TERRAZZAN, A. C. Papel da colina na gestação humana: revisão da literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 3, n. 3, p. 481-492, 2017.

MARCHI, J. P. *et al.* *Curcuma longa* L., o açafrão da terra, e seus benefícios medicinais. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 20, n. 3, p. 189-194, 2016.

MARMITT, D. J. *et al.* Potencial hepatoprotetor das plantas medicinais da reniscus: revisão sistemática. **Revista Atenção e Saúde**, v. 14, n. 48, p. 84-91, 2016.

MARTÍNEZ, Y. *et al.* The role of methionine on metabolism, oxidative stress, and diseases. **Amino Acids**, v. 49, n. 1, p. 2091-2098, 2017.



MARRUGO, B. W. R.; ORTEGA, Q. R. J. Severe hepatic injury induced by carbamazepine associated with toxic epidermal necrolysis. Report of a case. **Revista Biociências**, v. 13, n. 1, p. 137-143, 2018.

MENEZES, J. M.; CRUZ, V. S. A.; SOARES, B. P. Hepatopatia farmacoinduzida por paracetamol. **RENOME- Revista Norte Mineira de Enfermagem**, v. 4, n. 1, p. 83-84, 2015.

MORA, S. I. *et al.* Chronic liver diseases and the potential use of S-adenosyl-L-methionine as a hepatoprotector. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 30, n. 8, p. 893-900, 2018.

MOREIRA, M. C. *et al.* Influência do cólon na regeneração do fígado de ratos submetidos à hepatectomia e colectomia. **Revista de Colonoscopia Brasileira Cirúrgica**, v. 44, n. 5, p. 476-481, 2017.

NASSAN, M. A. *et al.* Ameliorative effect of curcumin and vitamin B6 against lithocholic acid-induced cholestasis and liver injury in mice. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 11, n. 2, p. 50-63, 2018.

OLIVEIRA, M. E. F. *et al.* Evaluation of acute toxicity of β -lapachone associated with chitosan as a cytoprotective agente. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 54, n. 5, p. 279-287, 2018.

PEDROSO, C. R.; BATISTA, F. L. O uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Revista Saúde e Ciência em Ação**, v. 3, n. 1, p. 48-69, 2017.

PELECHÁ, M. *et al.* Hepatocitos humanos ipcytes como modelo experimental in vitro para el estudio del daño hepático inducido por fármacos a largo plazo. **Revista de Toxicología**, v. 34, n. 2, p. 109-117, 2017.

PEREIRA, M. G. *et al.* Dano hepático induzido por medicamentos em pacientes ambulatoriais: análise retrospectiva da utilização de medicamentos. **Revista Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, v. 35, n. 1, p. 09-14, 2016.

PRAXEDES, E. A. *et al.* Valores hematológicos e bioquímicos de camundongos imunossuprimidos BALB/c NUDE e C57BL/6 SCID. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 46, n. 1, p. 1-7, 2018.

QUEZADA, D. V. L. *et al.* Reacciones sistémicas causadas por la toxicidade del diclofenaco. **Revista Científica Escuela Universitaria de las Ciencias de la Salud**, v. 5, n. 1, p. 41-49, 2018.



QUINTANILLA, J. I.; CANDEL, G. R.; CIFUENTES, F. T. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. **Revista Clínica de Medicina de Família**, v. 9, n. 3, p. 159-166, 2016.

ROH, T. *et al.* Detoxifying effect of pyridoxine on acetaminophen-induced hepatotoxicity via suppressing oxidative stress injury. **Food and Chemical Toxicology**, v. 114, n. 1, p. 11-22, 2018.

SALDANÑA, P. C. *et al.* Análisis fitoquímico, actividad antioxidante y hepatoprotectora del extracto acuoso liofilizado de *Curcuma longa* en lesiones hepáticas inducidas con tetraclorometano en ratas albinas. **Revista Peruana de Medicina Integrativa**, v. 2, n. 3, p. 765-772, 2017.

SILVA, G. H. *et al.* Avaliação da atividade hepatoprotetora do asiaticosídeo em modelo experimental de lesão hepática por paracetamol 51 em ratos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicada**, v. 35, n. 3, p. 489-496, 2014.

SILVA, L. C. J.; RAMOS, M. E. S. P. Interação medicamentosa entre fármacos antihipertensivos em usuários de bebida alcoólica. **Revista Enfermagem Contemporânea**, v. 5, n. 2, p. 271- 283, 2016.

SOARES, R. X. *et al.* Dor em neonatos: avaliações e intervenções farmacológicas e não farmacológicas. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 18, n. 1, p. 128-134, 2019.

SOUSA, J. M.; NETO, M. F. A.; PARTATA, A. K. Ação anti-inflamatória da nimesulida e seu grau de hepatotoxicidade. **Revista Científica do ITPAC**, v. 9, n. 1, p. 1-11, 2016.

SUGA, T. *et al.* Altered bile acid composition and disposition in a mouse modelo f non-alcoholic steatohepatitis. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 379, n. 1, p. 1-41, 2019.

TANAKA, M.; MIYAJIMA, A. Liver regeneration and fibrosis after inflammation. **Inflamtion and Regeneration**, v. 36, n. 19, p. 1-6, 2016.

TELLI, E. M. R. P.; FRIGEN, M.; MELLO, S. R. Avaliação da atividade de enzimas hepáticas em dependentes, ex-dependentes e não usuários do etanol. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 48, n. 3, p. 245-252, 2016.

TERRES, D. R. Potencial toxicológico de medicamento de venda livre: ênfase no paracetamol. **FACIDER Revista Científica**, v. 1, n. 8, p. 1-15, 2015.

TORRES, L. V. *et al.* Hepatotoxicidade do paracetamol e fatores predisponentes. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v. 17, n. 1, p. 93-99, 2019.



THOMAS, E. *et al.* Hepatotoxicidad por Medicamentos. **Revista Uruguaya de Medicina Interna**, v. 1, n. 3, p. 21-31, 2016.

TUNG, B. T.; HAI, N. T.; SON, P. K. Hepatoprotective effect of Phytosome Curcumin against paracetamol-induced liver toxicity in mice. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 53, n. 1, p. 1-13, 2017.

URBANEJA, I. B.; ALCÁNTARA, A. C. Hepatitis tóxica secundaria al tratamiento con ácido valproico: diagnóstico diferencial; a propósito de un caso. **Psiquiatria Biológica**, v. 23, n. 2, p. 84-86, 2016.

VASCONCELOS, P.; ATALAIA, G.; BRAGANÇA, N. Albumina como fator preditivo e morbidade e mortalidade hospitalar. **Sociedade Portuguesa de Medicina Interna**, v. 22, n. 2, p. 71-74, 2015.

YAMAMOTO, L. K. *et al.* Cirrose Hepática – Revisão Bibliográfica e Relato de Caso. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v. 1, n. 1, p. 08-14, 2014.

ZAMORA, T. O.; IMBACHÍ, R. F.; VELASCO, M. F. Derrame pleural asociado al uso de ácido valproico. **Acta Medica Colombiana**, v. 42, n. 1, p. 68-71, 2017.

Received: 17 August 2020

Accepted: 04 September 2020

Published: 02 January 2021