



Mecanismos de hepatotoxicidade medicamentosa: o exemplo do acetaminofen/paracetamol

TEXTO COMENTADO PELO DR. RAYMUNDO PARANÁ¹ COM BASE NA PALESTRA DO DR. JAVIER C. WAKSMAN²

INTRODUÇÃO

DILI (*Drug Induced Liver Disease*), ou lesão hepática induzida por droga, pode parecer relativamente rara no contexto das doenças hepáticas. Todavia são relativamente frequentes nos centros de referencia para doenças do fígado.

Existem grandes diferenças de incidência e prevalência na literatura, mas a incidência estimada permanece entre 0,001 e 0,01% de casos. Por outro lado, estudos da França e da Suécia mostram percentagens mais altas. Portanto, esta é uma faixa que nos dá apenas uma ideia da dimensão do problema, mas não o define com clareza.

A DILI contribui significativamente para a morbimortalidade por doença hepática. É também a causa principal de remoção de drogas do mercado, após as fases clínica e pós-clínica.

ALGUMAS CONSEQUÊNCIAS DA HEPATOTOXICIDADE MEDICAMENTOSA

A DILI relacionada à dose do medicamento é mais fácil de detectar. Entretanto nas reações idiossincráticas, devido à necessidade de número muito grande de indivíduos testados para que um único caso seja detectado, muitas vezes a hepatotoxicidade só é detectada na fase pós-comercialização.

Nos Estados Unidos, mais de 50% dos casos de falência aguda do fígado estão relacionados às drogas. No Banco de Transplantes de Órgãos dos Estados Unidos, entre todos os transplantados, pelo menos 15% foram relacionados a drogas. Nos Estados Unidos e em alguns países europeus, a causa mais comum de falência aguda do fígado induzida por drogas é o consumo de acetaminofen/paracetamol. Além do acetaminofen (APAP)/paracetamol, encontramos drogas como isoniazida PTU, fenotóina, valproate entre outras.

A lesão de fígado induzida por drogas é mais complexa do que podemos imaginar. Desde os primórdios da Hepatologia

admitia-se que a lesão hepática por droga era classicamente dividida em hepatocelular, colestática e mista. Já do ponto de vista histopatológico, a necrose hepatocelular pode ser zonal e não zonal.

Podemos também classificar a DILI com base no mecanismo. No caso do acetaminofen/paracetamol há um metabólito secundário que pode ser responsabilizado pela toxicidade, mas outros mecanismos podem coexistir.

DIVISÃO DA DILI

Para fins didáticos, podemos dividir a DILI em intrínseca e idiossincrática. Intrínsecas são aqueles tóxicos previsíveis que causam lesão de forma direta ou indireta.

Já os idiossincráticos são os mais preocupantes, pois são responsáveis por raros e imprevisíveis eventos. Para detectar um evento tóxico idiossincrático são necessárias exposições a diversos pacientes.

Dentro da toxicidade idiossincrática, podemos definir aquelas de mecanismo de hipersensibilidade (alérgica) e as formas não relacionadas à hipersensibilidade (não-alérgica). A forma alérgica costuma apresentar sintomas como febre, erupção cutânea e eosinofilia. Se o paciente é exposto novamente a mesma droga pode apresentar uma reação ainda mais forte.

ETAPAS DA DILI

Podemos didaticamente definir as DILIs por etapas:

1. Etapa I: Caracterizada pela fadiga celular, com sofrimento da mitocôndria e reações imunológicas específicas.
2. Etapa II: A principal, há sofrimento importante. Este é o momento em que aparece o MPT (*mitochondrial permeability transition*) ou transição na permeabilidade mitocondrial.
3. E, finalmente, a etapa III: Caracterizada pela apoptose ou necrose a depender da intensidade do acúmulo de radicais livres no hepatócito.

1. Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia, Chefe do Serviço de Gastro-hepatologia do Hospital Universitário da UFBA (Universidade Federal da Bahia). 2. Diretor do Departamento de Toxicologia do Hospital da Universidade do Colorado (EUA)



Na etapa I, o metabolito mais tóxico do composto principal, ou droga base, causa fadiga direta da célula, afetando a função mitocondrial e, eventualmente, disparando uma cascata de respostas imunológicas.

Esta fase habitualmente depende das isoenzimas citocromo P450. Desta forma, as isoenzimas P450 e outras são basicamente responsáveis pela oxidação e, portanto, geram metabólitos com potencial de toxicidade.

MECANISMOS ENVOLVIDOS NAS ETAPAS

Resumidamente, há o esgotamento da glutathione, exaustão de ATP, redução da relação fosforilação/oxidação mitocondrial e inibição da troca respiratória.

Como consequência não há elétrons para prover oxigênio, portanto, são produzidos metabólitos oxigênicos. Estes, por sua vez, disparam e alimentam a lesão hepatocelular.

Em seguida, temos outro mecanismo que ocorre na mitocôndria, a inibição da oxidação β que está envolvida na oxidação dos ácidos graxos. Este é o mecanismo de toxicidade proposto para a amiodarona, por causa da esteatose, relacionada a este medicamento.

Os metabólitos reativos também se ligam a proteínas. Assim, esses metabólitos tóxicos se transformam em haptenos, os quais são reconhecidos como um antígeno ou neo-antígeno, gerando resposta imunológica.

Assim, a cascata de respostas imunológicas é disparada com consequências inflamatórias e necróticas para o fígado.

Os anticorpos contra os haptenos ativam as células T, e estas geram autoimunidades contra diferentes enzimas do CYP450.

Esses metabólitos reativos podem também visar células do fígado não-parenquimatosas do tipo epiteliais biliar, como acontece nas quinolonas e na ativação direta de células estrelares, como, por exemplo, o methotrexate, causando fibrose no fígado, ou ainda com ervas, gerando a clássica lesão colestática, associada ao pirrolizidina.

Em resumo, na etapa I, começamos com um metabólito reativo que causa fadiga direta da célula, inibição mitocondrial direta e haptênização, criando haptenos neo-antigenicos, que ativam resposta imunológica.

TOXICIDADE PELO ACETAMINOFEN / PARACETAMOL

O acetaminofen/paracetamol é um exemplo de toxicidade que tem sido muito conhecido desde a década de 60.

A droga segue uma trilha metabólica clássica. A maior parte segue mecanismo de metabolização da sulfatação e da glucoronização. Uma pequena percentagem sofre metabolização através do citocromo P-450. Este último caminho criará um composto eletrofílico reativo, chamado NAPQI, ou N-acetil-p-benzoquinone imino.

O que ocorre nas doses supratrapêuticas é que essas vias metabólicas estão completamente saturadas, levando a maior parte da metabolização para a oxidação.

Quando o NAPQI se acumula acaba por se ligar a moléculas proteicas do hepatócito, causando lesão direta.

Ademais, a toxicidade do acetaminofen/paracetamol é também determinada pela regulação da síntese de glucídio. Desta forma, o fator Nrf-2 é um determinante importante na biossíntese e consequente reserva de GSH.

Os camundongos com falta do gene Nrf-2 se tornam mais suscetíveis a lesões tóxicas pelo acetaminofen/paracetamol. Além disso, há outro fator que inibe Nrf-2, que é o fator Keap1. E a interação entre ambos determinará quanto Nrf-2 produziremos, e, portanto, quanto GSH teremos.

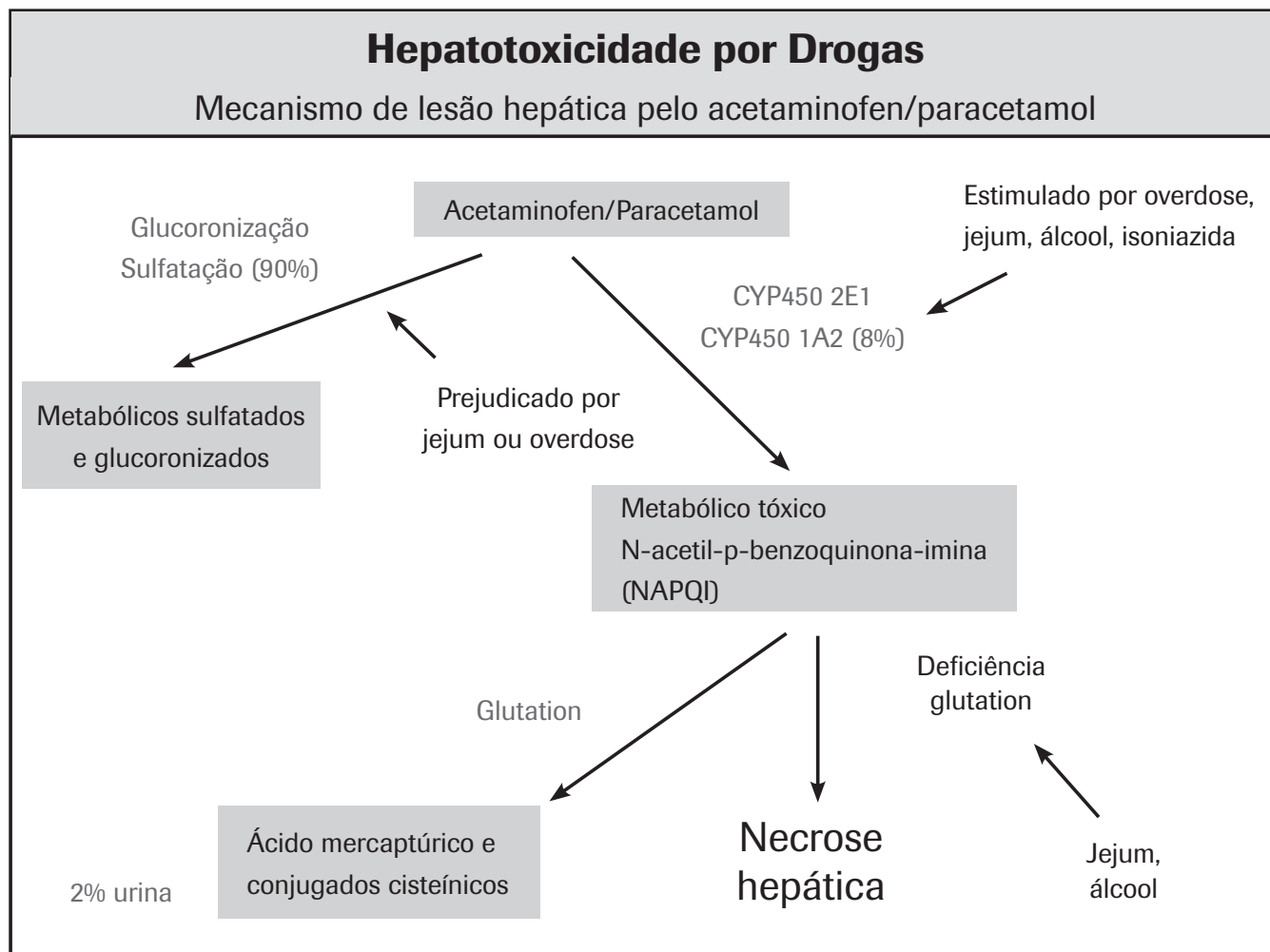
Sabemos que o Nrf-2 já está ativado quando os camundongos recebem uma dose baixa de acetaminofen ou paracetamol.

Sabemos que a exaustão de GSH é pré-requisito para a lesão tóxica, e que NAPQI faz ligação covalente com grupos de cisteínas nas proteínas celulares, particularmente na mitocôndria.

Sabemos que alguns pacientes, quando ingerem doses supratrapêuticas e desenvolvem lesão hepática, podem melhorar espontaneamente. Já outros pacientes desenvolvem falência hepática.

Temos ainda outro grupo de usuários contumazes do paracetamol que chegam a tomar doses supratrapêuticas de seis a oito gramas/dia. Eventualmente desenvolvem também lesão hepática.

Figura 1: Metabolismo do paracetamol e risco de toxicidade



Neste último grupo, aqueles que apresentam toxicidade mais grave são os alcoolistas crônicos (Figura 1).

Isso acontece porque o álcool, assim como outras drogas de metabolização hepática, ativa a via metabólica CYP, aumentando a produção de NAPQI. Portanto, o uso de paracetamol nestes pacientes necessita ser cuidadosa e não deve ultrapassar 3g/dia.

Em resumo, a toxicidade pelo paracetamol é dose-dependente, portanto previsível. Em dosagens terapêuticas, esta é uma droga segura, mas em doses supratrapêuticas, especialmente em pacientes alcoolistas ou em uso de outros

medicamentos (fenitoína, cumarínicos, etc) pode causar toxicidade com doses superiores a 3g/dia no adulto.

No Brasil, existem poucos relatos de toxicidade grave pelo paracetamol. Mesmo diante da epidemia de dengue, quando este medicamento é largamente utilizado, não existem estudos que tenham demonstrado com clareza toxicidade pelo paracetamol como um problema de maior relevância na saúde pública do país.

Este fato contrasta com a literatura anglo-saxônica, na qual a toxicidade pelo paracetamol é muito frequente em doses supratrapêuticas habitualmente usadas para suicídio.

**Figura 2: Incidência de toxicidade hepática pelo paracetamol em diferentes países**

Etiologia						
	Paracetamol	VHA	VHB	Drogas	Indeterminada	Outras
Argentina	0%	8%	22%	14%	25%	31%
Dinamarca	19%	2%	31%	17%	15%	13%
França	2%	4%	32%	17%	18%	27%
Índia	0%	2%	31%	5%	0%	62%
Japão	0%	3%	18%	0%	71%	8%
Reino Unido	73%	2%	2%	2%	8%	12%
EUA	39%	4%	7%	13%	17%	21%

Shiodt, Lee Wm. Clin Liver Dis 2003

Outros países da Europa e da Ásia possuem muito baixa incidência de toxicidade grave pelo paracetamol. Semelhante ao que acontece no Brasil (Figura 2).

13

GED

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Bernal, W., Auzinger, G., Dhawan, A. and Wendon, J. Acute Liver Failure. Lancet 2010; 376: 190-201.
2. Laboratory Medicine Practice Guidelines. Laboratory Guidelines for Screening Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. The National Academy of Clinical Biochemistry, Volume 12/2000.
3. Larson, A.M., Kaplan, M.M. and Bonis, P.A.L. Drugs and the liver: Metabolism and mechanisms of injury. UpToDate, June 11, 2009.
4. Larson, A.M., Chopra, S., Bonis, P.A.L. Hepatotoxicity due to herbal medications and dietary supplements. UpToDate June 8, 2010.
5. Lee, W.M., Squires Jr., R.H., Nyberg, S.L., Doo, E. and Hoofnagle, J.H. Acute Liver Failure: Summary of a Workshop Hepatology, Vol. 47, number 4, 2008.