

INTERFERÊNCIA DE FÁRMACOS SOBRE O FÍGADO E PROVAS DE FUNÇÃO HEPÁTICA

LENIRA DA SILVA COSTA E MARIA DAS GRAÇAS ALMEIDA THORNTON.

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio

Grande do Norte - Natal.

1. INTRODUÇÃO

A administração de medicamentos, com finalidade terapêutica ou não, pode produzir, nos seres humanos, intoxicações agudas ou mesmo letais. O percentual de acidentes

terapêuticos poderia responder por 5 a 10% de patologias em medicina interna. Isto ocorre, devido à produção de medicamentos cada vez mais potentes, visando a um melhor controle de doenças, mas que infelizmente tem, ao mesmo tempo, um maior potencial de induzir uma doença iatrogênica, causada por reações medicamentosas adversas.

Segundo ROBINS et al (1), fatores, como superdose, efeitos colaterais, interação medicamentosa, idiossincrasia e reações de hipersensibilidade, contribuem para o aparecimento de reações medicamentosas adversas.

Em se tratando da relação entre os efeitos clínicos e a concentração do medicamento no plasma, entende-se que, para se obter o efeito farmacológico desejado, é preciso alcançar uma concentração mínima eficaz no sítio de interação entre a molécula do medicamento e o receptor (membrana celular). Assim, doses que não produzam efeitos farmacológicos são consideradas subterapêuticas, e doses superiores à dose mínima podem ser tóxicas sem, no entanto, garantir a sua efetividade (2).

Trabalhos mais recentes têm abordado a influência da dose prescrita e dos níveis terapêuticos como um fator importante quanto à ação deletéria do medicamento. Em uma análise mais detalhada do assunto, (3) mostra que uma infinidade de fatores inerentes ao paciente, como sexo, idade, estado de saúde e susceptibilidade individual, além de fatores relacionados ao medicamento devido às diversificações de formulações, fazem com que o assunto se torne bastante complexo. A via de administração e a duração do tratamento também são fatores de fundamental importância no aparecimento dos efeitos tóxicos dos medicamentos.

Os medicamentos mais freqüentemente envolvidos nas reações adversas são os antibióticos, digitálicos, antineoplásicos, hipnóticos e sedativos, tranqüilizantes e antidepressivos, a insulina, os anti-hipertensivos, analgésicos, diuréticos, além dos anestésicos, anticonvulsivantes, antirreumáticos e miorrelaxantes.

As reações resultantes são variáveis, mas podem ser identificados cinco padrões principais, como discrasias sangüíneas, reações hepáticas, reações renais, reações pulmonares e erupções cutâneas (1).

Os efeitos tóxicos dos medicamentos podem atingir todos os sistemas e órgãos, porém é o fígado que paga o maior tributo, provavelmente devido a dois fatores importantes: a) a sua posição anatômica, que o torna mais vulnerável e, b) o seu próprio determinismo funcional, que condiciona maior concentração celular, não apenas dos compostos a serem transformados, como também dos metabólitos resultantes (4).

Se os medicamentos, além de exercerem ação terapêutica, exercem também ação em tecidos normais, provocando danos patológicos ao organismo, ou seja, reações adversas, os resultados dos exames de laboratório, especificamente das provas de avaliação do órgão lesado, podem ser alterados levando a um falso diagnóstico clínico.

Isto é importante, pois os exames de laboratório servem para auxiliar no diagnóstico, no prognóstico e na avaliação da eficiência terapêutica. Uma vez que estes resultados sofrem interferência medicamentosa, entre outros fatores, há possibilidade de o clínico pensar em erro laboratorial.

A partir dos trabalhos de CARAWAY (5), foi levantada a hipótese de os medicamentos interferirem nos resultados das análises laboratoriais, baseado na discordância entre esses resultados e a anamnese do paciente.

HOXTER e PEDRAZZI (6) relatam que, em 1978, a IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*) nomeou um comissão internacional para estudar os efeitos dos medicamentos sobre as análises bioquímicas. Em 1984, um resumo atualizado foi apresentado por Grasbeck no congresso da IFCC, no Rio de Janeiro, onde os dados colhidos sobre interferências nas análises laboratoriais foram classificadas em duas categorias principais:

a) *In vivo*: Ocorre, quando o medicamento ou o seu metabólito atua no organismo comprometendo alguns órgãos, podendo ter como consequência alterações de provas laboratoriais; seriam alterações verdadeiras dos constituintes biológicos, sejam elas intencionais e desejadas, colaterais e acompanhantes, ou tóxicas e lesivas. Neste caso, os estados patológicos que surgem em consequência do uso do medicamento modificariam certos processos fisiológicos, alterando as concentrações de uma variável analítica *in vivo*.

b) *In vivo*: Ocorre, quando o medicamento interage com a rotina do método analítico laboratorial, podendo ser química ou física. Trata-se de erros e falhas técnicas que invalidam a interpretação dos resultados e que exigem correção.

É importante acrescentar que alguns laboratórios de indústrias farmacêuticas já estão incluindo nos efeitos colaterais as interferências nos exames laboratoriais, especificando as provas que podem sofrer alterações. Por outro lado, alguns sistemas para diagnóstico bioquímico sugerem uma consulta especializada para revisar as fontes fisiopatológicas e medicamentosas de interferência nos resultados e na metodologia.

Face à importância das reações adversas medicamentosas sobre o fígado (por ser o principal órgão de biotransformação de fármacos), com conseqüentes alterações nas análises laboratoriais, este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão da literatura sobre a interferência de medicamentos nas provas de função hepática, tanto *in vivo* decorrência da ação colateral do medicamento, como *in vitro*, por problemas metodológicos ou técnicos.

2) METODOLOGIA

2.1- Metabolismo hepático de fármacos

Metabolismo ou biotransformação de fármacos é toda alteração química que os fármacos sofrem, no organismo, geralmente por processos enzimáticos. A primeira descrição do metabolismo de um composto estranho pelo microsoma hepático foi dado por Mueller e Miller em 1949 (7).

O principal órgão de biotransformação é o fígado. Outros órgãos, como pulmão, intestinos, sangue participam, também, desta função. Durante o processo de biotransformação, normalmente ocorrem reações que transformam compostos lipossolúveis e apolares em compostos mais polares e hidrossolúveis, com isso, facilitando a eliminação pelos rins (8).

O mecanismo de biotransformação de compostos estranhos ao organismo não é estritamente relacionado com detoxicação. Existe um número de substâncias em que seus produtos de biotransformação são mais tóxicos do que os compostos de origem.

O sistema metabolizador de fármacos é também chamado de mecanismo de oxidação de função mista, onde o NADPH (fosfato de adenina dinucleotídeo nicotinamida) reduz um componente nos microsomas, o qual reage com o oxigênio molecular, para formar um "oxigênio ativo" intermediário. O oxigênio ativo é assim transferido para o fármaco, tornando-o mais polar por oxidação ou hidroxilação. Este sistema está situado no interior das células, associado ao retículo endoplasmático predominantemente na porção lisa (CONNEY)9, e é constituído pelas enzimas monoxigenases de função mista, citocromo C redutase e citocromo P450 (10). O citocromo P450, principal componente enzimático, é uma hemoproteína que, recebendo elétrons provenientes do cofator

NADPH ou NADH, através de outras enzimas do sistema, exerce a função oxidativa (11).

De uma forma mais detalhada, os medicamentos sofrem, em uma fase inicial chamada de fase I, ou pré sintética, reações bioquímicas de oxidação, redução ou hidrólise e posteriormente sofrem uma segunda fase, chamada de sintética ou de conjugação (8). Na fase de conjugação, o fármaco inalterado ou seus metabólitos podem se conjugar com substâncias endógenas, como os sulfatos, aminoácidos e, principalmente, com o ácido glicurônico, tornando-se mais polares possibilitando sua excreção (12, 13).

O clearance hepático de fármacos administrados, via oral, depende da eficiência das enzimas que os metabolizam, do clearance intrínseco, do fluxo sanguíneo hepático e do grau de ligação a proteínas plasmáticas (10).

Experiências laboratoriais têm mostrado que a atividade enzimática do sistema oxidase de função mista pode ser aumentada significativamente, quando os animais são previamente tratados com hormônios esteróides, inseticidas organoclorados, barbitúricos, hidrocarbonetos policíclicos carcinogênicos e muitos outros agentes químicos (14).

A indução enzimática no homem ocasiona conseqüências, às vezes, prejudiciais, reduzindo a eficácia de alguns medicamentos, por acelerar a sua inativação. Um exemplo desse tipo de interferência é a administração concomitante da griseofulvina e warfarim, em que a griseofulvina age como indutor enzimático e reduz o nível plasmático do warfarim. Na vigência da ação do indutor, uma dose maior do warfarim é requerida, por causa da sua rápida metabolização. Entretanto, quando se interrompe a administração do indutor, a velocidade de biotransformação do warfarim (anticoagulante oral) volta a ser normal e a dose utilizada passa a ser tóxica, podendo provocar grave hemorragia (14).

Segundo FOUTS (15), existe mais de 200 substâncias capazes de induzir o sistema microsomal hepático. Entre elas, podem-se citar: hipnóticos e sedativos (barbitúricos, clordiazepóxido, nitrazepan, meprobamato), anestésicos (óxido nitroso, metoxiflurano), analgésicos (amidopirina, antipirina), anti-inflamatórios (fenilbutazona), anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitofina, fenobarbital), anticoagulantes (cumarínicos), fungicidas (griseofulvina, clotrimazol), antilipidêmicos (halofenato), anti-histamínicos (difenidramina), relaxantes musculares (carisoprodol), diuréticos (espironolactona), esteróides (glicocorticóides, andrógenos, progestágenos), hipoglicemiantes (tolbutamida, carbutamida), psicotrópicos (clorpromazina, imipramina), uricosúricos (probenecid) e várias outras substâncias (Rodighiero apud MEIRELLES e ORNELLAS (12)).

Por outro lado, existe um fenômeno inverso da indução, em que certos medicamentos, como o ácido para-aminossalicílico, cloranfenicol, alopurinol, cimetidina entre outros, por mecanismos diversos, inibem as enzimas que metabolizam os fármacos (George e George apud MEIRELLES e ORNELLAS (12)).

Os inibidores enzimáticos são substâncias capazes de produzir uma diminuição na velocidade de biotransformação de outros fármacos. A inibição enzimática geralmente conduz a uma potencialização do medicamento inibido, expressa por um aumento da meia vida plasmática e (ou) aumento de sua toxicidade (9).

Os fatores que influenciam também na biotransformação dos medicamentos vão desde os internos constitucionais - como fatores genéticos, sexo e idade, em que as reações medicamen-

tosas são mais freqüentes no idoso e na mulher -, aos fatores condicionais, como estado nutricional, gravidez e estado patológico, especialmente em casos de doenças hepáticas, como hepatite e cirrose. Nessas doenças, ocorre acentuada diminuição da atividade enzimática em decorrência de um fluxo sanguíneo hepático reduzido e insuficiência da síntese da albumina, necessitando, portanto, de ajuste de dose (14, 10, 12).

2.2- Patogenia - mecanismos de hepatotoxicidade induzida por fármacos

Os fármacos podem produzir lesões hepáticas por dois mecanismos principais:

2.2.1- Hepatotoxicidade direta: ocorre em conseqüência do efeito lesivo do fármaco ou dos seus produtos metabólitos tóxicos decorrentes da biotransformação do mesmo no fígado. É um dano previsível; o acetaminofen e a isoniazida exercem efeitos tóxicos sobre o fígado diretamente pelos seus produtos metabólitos (16).

Segundo ROBINS et al, os agentes hepatotóxicos diretos ou hepatotóxicas previsíveis caracterizam-se por:

- a) Causarem lesão em mais de 1% dos receptores,
- b) Dependem da dose,
- c) Apresentarem um intervalo relativamente curto entre a ingestão do fármaco e a reação adversa,
- d) Induzirem alterações hepáticas semelhantes em animais de laboratório.

2.2.2- Hepatotoxicidade indireta ou de hipersensibilidade imunológica: ocorre em conseqüência da sensibilidade alterada do hospedeiro, dependente de um mecanismo alérgico, em alguns casos e, em outros, de uma aberração metabólica produzida pelo fármaco em um indivíduo sensível (12). É um dano imprevisível. Provavelmente, a penicilina e a procainamida produzem toxicidade hepática por tal mecanismo (16).

Para ROBINS et al (1), os agentes hepatotóxicos indiretos ou hepatotóxicas imprevisíveis caracterizam-se por:

- a) Afetarem menos de 1% dos receptores,
- b) Não dependerem da dose,
- c) Apresentarem um retardo entre a exposição e a reação adversa,
- d) Freqüência de outras manifestações alérgicas, como febre, erupção cutânea e eosinofilia,
- e) Exacerbação da reatividade com novo desafio pelo agente.

No entanto, o mecanismo pelo qual, por hipersensibilidade, os fármacos podem lesar o hepatócito, é ainda hipotético. Provavelmente, o medicamento ou o seu metabólito atua como hapteno (ou seja, como metabólitos reativos eletrofilicos capazes de fixar macromoléculas celulares), para transformar uma proteína intracelular numa molécula imunogênica (1).

Como os mecanismos de hepatotoxicidade por fármacos não estão completamente elucidados, alguns fármacos situam-se numa faixa intermediária entre um mecanismo e outro (12).

2.3- Lesão medicamentosa hepática

A terapêutica farmacológica pode determinar diversos tipos de lesão hepática, desde as mais benignas até as catastróficas. Fármacos de uso rotineiro podem causar hepatotoxicidade simulando quase toda doença hepática que acomete o homem, de forma natural. Estas reações são consideradas responsáveis por cerca de 2% de todos os casos de icterícia em pacientes

NADPH ou NADH, através de outras enzimas do sistema, exerce a função oxidativa (11).

De uma forma mais detalhada, os medicamentos sofrem, em uma fase inicial chamada de fase I, ou pré sintética, reações bioquímicas de oxidação, redução ou hidrólise e posteriormente sofrem uma segunda fase, chamada de sintética ou de conjugação (8). Na fase de conjugação, o fármaco inalterado ou seus metabólitos podem se conjugar com substâncias endógenas, como os sulfatos, aminoácidos e, principalmente, com o ácido glicurônico, tornando-se mais polares possibilitando sua excreção (12, 13).

O clearance hepático de fármacos administrados, via oral, depende da eficiência das enzimas que os metabolizam, do clearance intrínseco, do fluxo sanguíneo hepático e do grau de ligação a proteínas plasmáticas (10).

Experiências laboratoriais têm mostrado que a atividade enzimática do sistema oxidase de função mista pode ser aumentada significativamente, quando os animais são previamente tratados com hormônios esteróides, inseticidas organoclorados, barbitúricos, hidrocarbonetos policíclicos carcinogênicos e muitos outros agentes químicos (14).

A indução enzimática no homem ocasiona consequências, às vezes, prejudiciais, reduzindo a eficácia de alguns medicamentos, por acelerar a sua inativação. Um exemplo desse tipo de interferência é a administração concomitante da griseofulvina e warfarim, em que a griseofulvina age como indutor enzimático e reduz o nível plasmático do warfarim. Na vigência da ação do indutor, uma dose maior do warfarim é requerida, por causa da sua rápida metabolização. Entretanto, quando se interrompe a administração do indutor, a velocidade de biotransformação do warfarim (anticoagulante oral) volta a ser normal e a dose utilizada passa a ser tóxica, podendo provocar grave hemorragia (14).

Segundo FOUTS (15), existe mais de 200 substâncias capazes de induzir o sistema microsomal hepático. Entre elas, podem-se citar: hipnóticos e sedativos (barbitúricos, clordiazepóxido, nitrazepan, meprobamato), anestésicos (óxido nitroso, metoxiflurano), analgésicos (amidopirina, antipirina), anti-inflamatórios (fenilbutazona), anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitofina, fenobarbital), anticoagulantes (cumarínicos), fungicidas (griseofulvina, clotrimazol), antilipidêmicos (halofenato), anti-histamínicos (difenidramina), relaxantes musculares (carisoprodol), diuréticos (espironolactona), esteróides (glicocorticóides, andrógenos, progestágenos), hipoglicemiantes (tolbutamida, carbutamida), psicotrópicos (clorpromazina, imipramina), uricosúricos (probenecid) e várias outras substâncias (Rodighiero apud MEIRELLES e ORNELLAS (12)).

Por outro lado, existe um fenômeno inverso da indução, em que certos medicamentos, como o ácido para-aminossalicílico, cloranfenicol, alopurinol, cimetidina entre outros, por mecanismos diversos, inibem as enzimas que metabolizam os fármacos (George e George apud MEIRELLES e ORNELLAS (12)).

Os inibidores enzimáticos são substâncias capazes de produzir uma diminuição na velocidade de biotransformação de outros fármacos. A inibição enzimática geralmente conduz a uma potencialização do medicamento inibido, expressa por um aumento da meia vida plasmática e (ou) aumento de sua toxicidade (9).

Os fatores que influenciam também na biotransformação dos medicamentos vão desde os internos constitucionais - como fatores genéticos, sexo e idade, em que as reações medicamen-

tosas são mais frequentes no idoso e na mulher -, aos fatores condicionais, como estado nutricional, gravidez e estado patológico, especialmente em casos de doenças hepáticas, como hepatite e cirrose. Nessas doenças, ocorre acentuada diminuição da atividade enzimática em decorrência de um fluxo sanguíneo hepático reduzido e insuficiência da síntese da albumina, necessitando, portanto, de ajuste de dose (14, 10, 12).

2.2- Patogenia - mecanismos de hepatotoxicidade induzida por fármacos

Os fármacos podem produzir lesões hepáticas por dois mecanismos principais:

2.2.1- Hepatotoxicidade direta: ocorre em consequência do efeito lesivo do fármaco ou dos seus produtos metabólitos tóxicos decorrentes da biotransformação do mesmo no fígado. É um dano previsível; o acetaminofen e a isoniazida exercem efeitos tóxicos sobre o fígado diretamente pelos seus produtos metabólitos (16).

Segundo ROBINS et al, os agentes hepatotóxicos diretos ou hepatotóxicas previsíveis caracterizam-se por:

- a) Causarem lesão em mais de 1% dos receptores,
- b) Dependem da dose,
- c) Apresentarem um intervalo relativamente curto entre a ingestão do fármaco e a reação adversa,
- d) Induzirem alterações hepáticas semelhantes em animais de laboratório.

2.2.2- Hepatotoxicidade indireta ou de hipersensibilidade imunológica: ocorre em consequência da sensibilidade alterada do hospedeiro, dependente de um mecanismo alérgico, em alguns casos e, em outros, de uma aberração metabólica produzida pelo fármaco em um indivíduo sensível (12). É um dano imprevisível. Provavelmente, a penicilina e a procainamida produzem toxicidade hepática por tal mecanismo (16).

Para ROBINS et al (1), os agentes hepatotóxicos indiretos ou hepatotóxicas imprevisíveis caracterizam-se por:

- a) Afetarem menos de 1% dos receptores,
- b) Não dependerem da dose,
- c) Apresentarem um retardo entre a exposição e a reação adversa,
- d) Frequência de outras manifestações alérgicas, como febre, erupção cutânea e eosinofilia,
- e) Exacerbação da reatividade com novo desafio pelo agente.

No entanto, o mecanismo pelo qual, por hipersensibilidade, os fármacos podem lesar o hepatócito, é ainda hipotético. Provavelmente, o medicamento ou o seu metabólito atua como hapteno (ou seja, como metabólitos reativos eletrofilos capazes de fixar macromoléculas celulares), para transformar uma proteína intracelular numa molécula imunogênica (1).

Como os mecanismos de hepatotoxicidade por fármacos não estão completamente elucidados, alguns fármacos situam-se numa faixa intermediária entre um mecanismo e outro (12).

2.3- Lesão medicamentosa hepática

A terapêutica farmacológica pode determinar diversos tipos de lesão hepática, desde as mais benignas até as catastróficas. Fármacos de uso rotineiro podem causar hepatotoxicidade simulando quase toda doença hepática que acomete o homem, de forma natural. Estas reações são consideradas responsáveis por cerca de 2% de todos os casos de icterícia em pacientes

hospitalizados, sendo ainda maior o percentual em pacientes geriátricos (17).

A história clínica medicamentosa em todos os pacientes com doença hepática é de fundamental importância, onde aspectos, tais como fármacos ingeridos nos últimos três meses, dose utilizada, via de administração, duração, associação com outros fármacos e exclusão de outras causas de reação hepática, como hepatite A ou B, juntamente com a avaliação clínica e laboratorial, devem ser analisados pelo médico para chegar a um diagnóstico mais precoce. A suspeita precoce da reação hepática relacionada a um medicamento é essencial, uma vez que a intensidade de tal reação é bastante aumentada se o fármaco for continuado, após o aparecimento de sintomas ou elevação das aminotransferases séricas (10).

Como a cada ano aumenta a lista de medicamentos causadores de dano hepático, a indústria farmacêutica, as comissões reguladoras e os próprios médicos se vêem obrigados a decidir, com frequência, se a relação entre riscos e benefícios, com relação à eficiência terapêutica e seus efeitos colaterais,

permite a introdução e o emprego do agente. Além disso, o desenvolvimento do conhecimento das passagens metabólicas e a compreensão de que o emprego de determinado fármaco pode afetar o índice metabólico, o destino e a tendência a produzir efeitos colaterais por outros fármacos fazem com que o assunto se torne ainda mais complexo (16).

2.4- Classificação das reações medicamentosas hepáticas

O estudo das hepatopatias induzidas por fármacos é de grande interesse, não somente pelo aumento do nosso arsenal terapêutico, levando a um número maior de reações adversas, mas, principalmente, pela comprovação que muitos medicamentos usados com frequência são capazes de originar doenças hepáticas severas, como necrose hepática grave, hepatites crônicas, cirroses e até tumores hepáticos (Gronhagen et al, Maddrey, Boitnott apud MEIRELLES e ORNELLAS (12)).

As principais reações produzidas por medicamentos estão relacionadas no quadro abaixo.

Tabela 1 - REAÇÕES MEDICAMENTOSAS HEPÁTICAS

TIPO DE REAÇÃO IMPLICADO	TIPO DE HEPATOTOXINA	MEDICAMENTO
COLESTASE PURA OU CANALICULAR	PREVISÍVEL	Esteróides alquilados C - 17 (anabólicos, anticoncepcionais orais), estrogênios.
COLESTASE COM LESÃO DO HEPATÓCITO OU HEPATOCANICULAR	PREVISÍVEL	Clorpromazina, eritromicina, alguns antidiabéticos orais, alguns antitireoidianos, 6 mercaptopurina, ácido paraminossalicílico, sulfonamidas, nitrofurantoína.
ESTEATOSE	PREVISÍVEL	Tetraciclina, metotrexato
NECROSE ZONAL (CENTROLOBULAR)	PREVISÍVEL	Halotano, acetaminofen, salicilatos, fenacetina, isoniazida.
NECROSE SUBMACIÇA A MACIÇA	PREVISÍVEL	Halotano, isoniazida, acetaminofen, metil dopa, iproniazida
HEPATITE AGUDA	PREVISÍVEL	Halotano, isoniazida, iproniazida, fenitoína, salicilatos, metil dopa.
HEPATITE CRÔNICA PERSISTENTE	PREVISÍVEL	Metil dopa, oxifenisatina, isoniazida, salicilatos.
HEPATITE CRÔNICA ATIVA	PREVISÍVEL	Metil dopa, oxifenisatina, nitrofurantoína.
CIRROSE	PREVISÍVEL	Medicamentos que causam hepatite aguda ou crônica, metotrexato.
SÍNDROME DE BUDD-CHIARI	IMPREVISÍVEL	Anticoncepcionais orais, alcalóides da pirrolizidina
PELIOSE HEPÁTICA	IMPREVISÍVEL	Esteróides alquilados C-17 (anabólicos, anticoncepcionais)
GRANULOMAS (HIPERSENSIBILIDADE GERAL)	IMPREVISÍVEL	Fenilbutazona, sulfonamidas metil dopa, Quinidina, alopurinol
ADENOMA DO FÍGADO	IMPREVISÍVEL	Esteróides alquilados C-17 (anabólicos, anticoncepcionais)
HIPERPLASIA NODULAR FOCAL	IMPREVISÍVEL	Anticoncepcionais orais
CARCINOMA HEPATOCELULAR	IMPREVISÍVEL	Esteróides alquilados C-17 (anabólicos, anticoncepcionais)
FIBROSE	IMPREVISÍVEL	Metotrexato, outras drogas citotóxicas (azatioprina, ciclofosfamida)
HEPATITE INESPECÍFICA	IMPREVISÍVEL	Isoniazida
HEPATITE ALCOÓLICA	IMPREVISÍVEL	Amiodarona

FONTES: ROBINS et al (1); SHERLOCK (10); MADDREY (16); MEIRELLES e ORNELLAS (12)

Algumas considerações sobre tais reações hepáticas e medicamentos envolvidos relacionados no Tabela 1, bem como as alterações laboratoriais em consequência da interferência *in vivo*, serão descritas a seguir.

2.4.1- Colestase

Pode ocorrer sem inflamação portal (colestase pura ou canalicular), ou com inflamação difusa portal, acompanhada por ligeira necrose hepatocelular (colestase com lesão do hepatócito ou hepatocanicular).

No primeiro caso, a colestase pura sobrevém da terapêutica com esteróides androgênicos e anabólicos e ocorre estase biliar. O hormônio envolvido é, geralmente, mas nem sempre, uma testosterona C-17-alquilada. A reação é dose dependente e reversível, mesmo quando grandes doses forem administradas, ao longo de muitos anos (Lowdell e Murray - Lyon apud SHERLOCK)10.

No segundo caso, a colestase hepatocanicular ocorre com o emprego da clorpromazina e com o estolato de eritromicina. A clorpromazina pode originar uma síndrome clínica e histopatologicamente semelhante à cirrose biliar primária. Sabe-se que apenas 1 a 2% dos doentes que usam o medicamento desenvolvem colestase (10). Não há relação alguma com a dose recebida do medicamento e a duração da colestase se faz em média entre 1 a 4 semanas (18).

A colestase também pode ser causada por outros derivados fenotiazínicos, como a promazina, mepazina, proclorperazina (Kohn e Myerson apud SHERLOCK (10) e, ainda, por outros não fenotiazínicos, como os antidiabéticos orais (clorpropamida, tolazamida), antitireoidianos (Tiuracil), o ácido paraminossalicílico, nitrofurantoina, eritromicina, sulfonamidas (1).

As alterações bioquímicas associadas à colestase são o aumento do colesterol, da fosfatase alcalina, da bilirrubina direta e ligeiro aumento das aminotransferases (16).

2.4.2- Esteatose

Caracteriza-se por uma degeneração gordurosa do fígado, existindo dois tipos (16):

- a) Macrovesicular - apresenta gotas grandes de gordura levando a um aumento da célula hepática e ocorre nas lesões induzidas pelo metotrexato (antineoplásico).
- b) Microvesicular - apresenta pequenas gotas de gordura e ocorre com superdose de tetraciclina.

No fígado gorduroso macrovesicular, ocasionado pelo metotrexato e outros medicamentos antineoplásicos, é necessário levar em consideração a presença e a extensão da lesão hepática preexistente associada a outros fatores, para planejar a dose e avaliar a toxicidade, uma vez que é difícil saber se a lesão em um paciente canceroso recebendo quimioterapia antineoplásica é devida exclusivamente ao medicamento.

Hoje, a poliquimioterapia antineoplásica tomou impulso por apresentar efeitos colaterais menos severos que a monoterapia, porém, infelizmente, tem-se ainda constatado efeitos deletérios ao organismo (19), fato este que, na maioria das vezes, pode ser constatado pelo aumento no soro dos parâmetros bioquímicos característicos dos órgãos atingidos. PEDRAZZI (20) avaliou os efeitos colaterais de um esquema poliquimioterápico antineoplásico, constituído por metotrexato, fluoruracil e ciclofosfamida sobre parâmetros bioquímicos séricos, como possíveis indicadores de hepatotoxicidade, obtendo, como resultados, um aumento da desidrogenase láctica total e isoenzi-

mas, como também das aminotransferases. No entanto, apresentaram-se normais a fosfatase alcalina, as bilirrubinas e a proteína total e frações.

No fígado gorduroso microvesicular, as tetraciclina agem, inibindo a síntese de proteínas, afetando particularmente as lipoproteínas de transporte que removem os triglicerídeos do fígado (10). A lesão hepática determinada pelas tetraciclina é dose-dependente e ocorre em quantidades superiores a 1,0g/dia, preferentemente, via endovenosa. Nos pacientes com doença hepática, cuidados especiais devem ser tomados, pois essas substâncias são potentes antimetabólitos e dotados de grande hepatotoxicidade (Lloyd - Still et al apud MEIRELLES e ORNELLAS (12)).

As tetraciclina, ao produzirem toxicidade hepática, levam a alterações laboratoriais, como elevação das aminotransferases séricas, da bilirrubina e da fosfatase alcalina, além de poderem produzir um prolongamento do tempo de protrombina (16).

2.4.3- Necrose zonal

Em muitas lesões induzidas por fármacos, o padrão da necrose é claramente zonal; o dano principal encontra-se ao redor da veia hepática terminal ou nas regiões periportais ou mezonais (16). Os medicamentos relacionados com tal lesão são o halotano, salicilatos, fenacetina, isoniazida, entre outros. As reações hepáticas adversas derivadas do uso do anestésico de inalação halotano variam entre resultados subclínicos das provas bioquímicas e insuficiência hepática fulminante (Bottinger, Carney e Vandyke apud MADDREY (16)). Em decorrência de tais reações, é importante que não se repita uma anestesia com halotano, até seis meses depois da primeira.

O enflurano e o isoflurano são menos metabolizados que o halotano; sendo usado em condições iguais ao halotano, o isoflurano não acarretou comprometimento hepatocelular (Allan et al apud SHERLOCK (10)). Com relação ao enflurano, as lesões são raríssimas (Lewis et al apud SHERLOCK (10)). Daí, porque é sugerida a substituição do halotano.

As características bioquímicas são a atividade moderada ou muito elevada das aminotransferases e ligeiros aumentos da fosfatase alcalina sérica. Os níveis de bilirrubina no soro são parcialmente correspondentes ao prognóstico (Klion et al apud MADDREY (16)). O principal sinal de prognóstico ruim associado a lesão hepática pelo halotano é um prolongamento marcante do tempo de protrombina (16).

O acetaminofen (Tylenol, Dórico) é um analgésico de uso amplo e suave, que não produz efeitos secundários importantes, quando administrado nas doses terapêuticas habituais, porém em doses maiores que 10g, por exemplo, nas tentativas de suicídio, provoca necrose hepática e renal grave (21).

As alterações bioquímicas associadas a lesão hepática pelo acetaminofen são o aumento das aminotransferases e alterações da coagulação, durante o apogeu da doença. O aparecimento de icterícia (bilirrubina maior que 3mg/dl) é sinal de mal prognóstico (16).

A terapêutica com salicilatos para pacientes com febre reumática, artrite reumatóide juvenil ou do adulto e lupus eritematoso sistêmico pode levar a lesão hepática aguda e até mesmo crônica ativa, que pode surgir, inclusive, com níveis séricos de salicilato abaixo de 25mg/100ml (10).

As alterações bioquímicas associadas a lesão hepática por salicilatos são o aumento das aminotransferases ou da lesão hepatocelular aguda. O seu uso regular pode levar a hipoprotrombinemia com riscos de hemorragias, principalmente em desnutridos (12).

A isoniazida freqüentemente provoca lesão hepática menor e, às vezes, necrose hepatocelular aguda e inclusive fulminante (16). A lesão hepática está relacionada a um metabólito. Após a acetilação, a isoniazida é convertida numa hidrazina, que é transformada por enzimas metabolizadoras num potente agente acilante que produz necrose hepática.

A combinação da isoniazida com a rifampicina aumenta o risco, já que a mesma é um indutor enzimático; ao contrário, o ácido paraminossalicílico é um inibidor enzimático, daí a segurança na associação usada antigamente no tratamento da tuberculose (10).

As alterações bioquímicas associadas a lesão hepática por isoniazida são o aumento das aminotransferases, durante as primeiras oito semanas de tratamento; é importante monitorizá-las, antes de iniciar o tratamento, e quatro semanas depois; níveis crescentes das aminotransferases indicam a interrupção da isoniazida (10).

2.4.4- Necrose submaciça a maciça e Hepatite aguda

Os agentes halotano, isoniazida e acetaminofen, como já foram referidos anteriormente, podem causar necrose focal centrolobular ou necrose submaciça a maciça, dependendo da dose e da vulnerabilidade do hospedeiro. Da mesma forma, a metil dopa pode ser responsável por hepatite aguda a crônica ou, às vezes, por necrose maciça (1).

O prognóstico dos pacientes com lesão hepatocelular aguda induzida por metil dopa é semelhante ao dos que sofrem de doença hepatocelular pela isoniazida (MADDREY)16. A morte pode ocorrer no estado agudo, porém a suspensão do medicamento conduz a uma melhora clínica (10).

Os índices de mortalidade em pacientes com hepatite aguda induzida por medicamentos e com icterícia são, aparentemente, superiores aos índices por hepatite viral (16). Vários agentes, como a isoniazida e a metildopa, apresentam taxa de mortalidade de aproximadamente 10% quando ocorre icterícia.

Na hepatite aguda, a maioria dos pacientes apresenta um aumento considerável da atividade das aminotransferases no soro, e ligeiras elevações da fosfatase alcalina (16).

Um medicamento pode causar mais de um tipo de reação, podendo haver superposição entre as reações de hepatite aguda, colestase e de hipersensibilidade. A hepatite crônica ativa, às vezes, é uma seqüela (10).

2.4.5- Hepatite crônica ativa

Os medicamentos metildopa, oxifenisatina, nitrofurantofna, iproniazida, isoniazida, salicilatos e halotano, entre outros estão associados a esta patologia; embora os aspectos clínicos, bioquímicos e histológicos não atribuam a hepatite ao medicamento de forma definitiva, uma vez que o quadro se assemelha intensamente à hepatite crônica ativa idiopática ou auto-imune (16).

O laxativo oxifenisatina foi o primeiro medicamento associado à hepatite crônica. Uma vez estabelecida a sua hepatotoxicidade, tal medicamento foi retirado do mercado na maioria dos países (10). A maioria dos pacientes afetados foram mulheres de meia idade ou mais, com tratamento por mais de seis meses (16).

2.4.6- Cirrose

É um termo genérico para um doença hepática de etiologia variada (como o abuso do álcool, sobrecarga de ferro, medicamentos, hepatite crônica ativa), embora esteja mais relacionada com o abuso do álcool. São em sua maioria distúrbios

os crônicos progressivos, pois a causa pode não ser controlada em grande parte dos casos (1).

Os medicamentos associados à cirrose, são todos os já referidos à hepatite aguda e crônica, além do metotrexate.

2.4.7- Síndrome de Budd Chiari

É também conhecida como doença venoclusiva, uma vez que ocorre oclusão das veias hepáticas. Foi descrita originalmente na Jamaica, em consequência de lesão tóxica das pequenas veias hepáticas por alcalóides de pirrolizidina ingeridos em chás de ervas medicinais (10). Há descrições também associando-a com o uso de anticoncepcionais (10), e agentes antineoplásicos, como o uretano e a azatioprina (16).

2.4.8- Peliose hepática

Esta lesão consiste em grandes cavidades cheias de sangue no parênquima hepático, que podem ou não ser revestidas com células sinusoidais (Zafrani et al apud SHERLOCK (10)). Foi descrita em pacientes que usavam anticoncepcionais orais e em homens sob tratamento com esteróides androgênicos e anabólicos (16).

2.4.9- Hepatite granulomatosa

Muitas reações adversas medicamentosas que afetam o fígado foram associadas com granulomas (16). Os granulomas ricos em eosinófilos sugerem que a causa da lesão pode ser uma reação de hipersensibilidade, que aparece geralmente dentro de quatro semanas do início do tratamento, e é mais freqüente com múltiplas exposições (SHERLOCK)10.

Segundo MADDREY16, os medicamentos associados a tal lesão são a fenilbutazona, sulfonamidas, metildopa, quinidina, alopurinol, diazepam, halotano, rifampicina e a clindamicina, entre outros.

A fenilbutazona está relacionada a diversos tipos de lesão hepática, entre elas as reações de hipersensibilidade em alta freqüência, sendo possível apresentar colestase. Já o alopurinol, usado para pacientes com hiperuricemia, causa lesão hepática com granulomas do tipo fibrina, semelhantes aos da febre Q (Vanderstigel et al apud SHERLOCK (10)).

2.4.10- Neoplasias hepáticas por medicamentos

Vários tumores hepáticos benignos e malignos podem ser causados por medicamentos. O adenoma hepático é um tumor benigno que aparece quase exclusivamente em mulheres tratadas com anticoncepcionais esteróides, sobretudo após 48 meses (Henderson et al, apud SHERLOCK (10)). Por outro lado, a hiperplasia nodular focal não está tão relacionada quanto o adenoma.

O carcinoma hepatocelular desenvolve-se num fígado não cirrótico, raramente envia metástases, não infiltra e pode ocorrer também em consequência do emprego prolongado de esteróides androgênicos e anabólicos (16).

Nas neoplasias induzidas por medicamentos, os testes bioquímicos séricos podem ser normais, porém em casos de ruptura e necrose, ocorre elevação das aminotransferases e da fosfatase alcalina. O uso de anticoncepcionais orais, por muitos anos, pode levar ao aparecimento de neoplasias; assim, nas mulheres que os usam, por mais de três anos, deve ser acompanhada a fosfatase alcalina anualmente, como também exames abdominais (10).

2.4.11- Fibrose

Está incluída na maioria das reações medicamentosas

adversas, embora em algumas seja a característica predominante. Os medicamentos envolvidos são o metotrexato, outros citotóxicos como a azatioprina e ciclofosfamida, além da vitamina A, cuja ingestão crônica leva a alterações bioquímicas, hepatomegalia e hipertensão portal (10).

2.4.12- Hepatite inespecífica

É difícil diferenciar se a lesão é por medicamentos, vírus ou outras causas. É um processo benigno, pois mesmo que a terapêutica seja continuada, a inflamação se resolve; é o que ocorre com a isoniazida (16).

2.4.13- Hepatite alcoólica

É assim chamada, por se assemelhar histologicamente à hepatite alcoólica aguda com fibrose. Ocasionalmente pelo antiarrítmico cardíaco amiodarona, a reação se desenvolve, depois de um ano após o início do tratamento, podendo ocorrer em alguns casos, dentro de um mês (10).

Segundo RINDER et al (22), são encontradas alterações nas provas bioquímicas de função hepática em 15 a 55% dos pacientes que fazem uso de amiodarona.

2.5- Diagnóstico da doença hepática medicamentosa

O diagnóstico de uma reação adversa medicamentosa é geralmente um dos mais difíceis diagnósticos para se fazer na Medicina. A relação entre causa e efeito é difícil estabelecer em qualquer disciplina da ciência, onde se tem um modelo não controlado com variáveis desconhecidas, progredindo e sempre mudando. Métodos epidemiológicos são, talvez, os que mais se aproximam do diagnóstico de uma reação adversa medicamentosa; no entanto, devido a sérias peculiaridades nesta área, a metodologia deve ser modificada (23).

É necessário que provas *in vitro* sejam desenvolvidas com o objetivo de determinar a possibilidade dos medicamentos produzirem hepatotoxicidade, uma vez que os métodos de diagnóstico laboratoriais e patológicos existentes não são úteis clinicamente, nem confiáveis; é o caso das provas imunológicas (proliferação de linfócitos ou a inibição da migração celular diante do medicamento implicado), e também a biópsia hepática, pois não diferencia uma reação por fármacos de outras causas de lesão hepática (16).

O diagnóstico, na realidade, é feito por exclusão, pois os sinais e sintomas não são específicos, obrigando o clínico a investigar a possibilidade de lesão hepática por vírus ou ainda pelo álcool. Contudo, se o mesmo observar a história clínica medicamentosa do paciente e conhecer o mecanismo de ação dos fármacos, poderá suspendê-los, com o objetivo de que assim cessem tais sintomas, apesar de persistirem quando há colestase. A prova diagnóstica mais segura nos casos de pacientes com hepatite leve, é a reestimulação com o medicamento, porém não deve ser utilizada quando a doença é grave.

Como foi visto, os métodos laboratoriais não são confiáveis para diferenciar uma lesão hepática por fármacos de outras causas, uma vez que as alterações das provas de função hepática são mais ou menos comuns.

No entanto, é importante entender os tipos de interferência que os fármacos exercem sobre as provas de função hepática, objetivando resultados laboratoriais mais seguros que contribuirão, com certeza, para um diagnóstico clínico preciso.

2.6- Interferência dos fármacos nas provas de função hepática.

A introdução de provas bioquímicas mais sensíveis capazes de detectar lesões hepáticas mínimas, permitiu compro-

var que a grande maioria dos fármacos (se não todos), alteram pelo menos um pouco os resultados das provas bioquímicas hepáticas (16).

Segundo KAHN (24), devido ao aperfeiçoamento dos instrumentos e métodos laboratoriais, resultados mais significativos seriam o esperado, no entanto tem ocorrido o oposto, porque os medicamentos interferem nestes resultados, farmacologicamente (*in vivo*) e bioquimicamente (*in vitro*).

Na interferência *In vivo*, os medicamentos atuam no organismo, comprometendo o fígado e levando à alteração nas provas de função hepática, ou seja, por lesão ao órgão, os componentes bioquímicos séricos hepáticos são alterados, conduzindo a um falso diagnóstico clínico. É o que ocorre numa terapia de certos medicamentos como as penicilinas ampicilina, meticilina e carbamicilina que provocam alterações da aspartato e alanina aminotransferase e também das bilirrubinas que atingem níveis de 100 mU/ml, 80 mU/ml e 3mg% respectivamente, sugerindo uma lesão hepatocolestática, podendo levar à suspeita de hepatopatia paralela à infecção estabelecida (25).

Neste tipo de interferência, PEDRAZZI et al (26) relatam a importância do analista oferecer informações ao clínico, quanto ao mecanismo e o local de ação do medicamento responsável pela alteração laboratorial, para que o mesmo tome a conduta clínica mais adequada para cada caso específico, uma vez que um medicamento pode interferir *in vivo* numa prova de função hepática por mais de um mecanismo. Eles exemplificaram através do aumento da bilirrubina sérica, que pode ser causado por dois mecanismos de ação:

- a) hepatotoxicidade - por ação do cloranfenicol, tolbutamida, ácido nalidíxico, entre outros (ver tabela 2),
- b) obstrução do colédoco- por ação da tetraciclina, contraceptivos orais, sulfanilamida, entre outros fármacos.

Segundo PEDRAZZI (27), o conhecimento do mecanismo de ação por parte do clínico é importante, pois a ação hepatotóxica é mais deletéria que a lesão sobre o colédoco, o que torna a conduta diferente em cada caso, ou seja, em função da intensidade da alteração da prova laboratorial, o clínico decide se mantém, diminui ou suspende a medicação prescrita.

Para LUBBRAN (28), os fármacos podem afetar os testes de função hepática através de uma ação hepatotóxica e (ou) colestática. No entanto, os efeitos tóxicos no fígado ocorrem particularmente em pacientes sensíveis ao medicamento e naqueles com dano hepático prévio.

A interferência *in vivo* pode complicar quando um medicamento causa alterações inesperadas nos valores laboratoriais de constituintes não relacionados diretamente com a ação farmacológica do medicamento. Nestes casos, o valor alterado reflete ações colaterais que dificultam a interpretação do resultado e, quanto mais potentes forem os medicamentos, mais difícil se torna a avaliação dos dados laboratoriais (6).

Na interferência *in vitro* o medicamento, ou o seu metabólito, interage com a metodologia analítica de um teste específico, podendo ser química ou física (29).

Na interferência química o medicamento pode reagir com o reativo cromogênico, como também pode inibir a reação química, principalmente a enzimática, levando a resultados falsos positivos e falsos negativos (27).

Para alguns parâmetros bioquímicos determinados por mais de um método analítico, o medicamento pode interferir em apenas um deles. É o que ocorre, por exemplo, com a tetraciclina que em função da dose, altera os resultados da bilirrubina sérica quando quantificada pelo método de Sims &

Horn, que utiliza a cafeína e o benzoato de sódio como acelerador, não interferindo, no entanto, quando a bilirrubina é quantificada pelo método de Malloy & Evelyn, que utiliza como acelerador o metanol. Porém, esta interferência na metodologia de quantificação, só ocorreu numa terapêutica com tetraciclina mais intensa, como na dose de 2g diárias; na prescrição normalmente usada de 1g/dia(250mg de 6 em 6 horas), não há interferência (26, 27).

Conclui-se, então, que a interferência da tetraciclina na quantificação das bilirrubinas depende do nível terapêutico do medicamento e da metodologia analítica de quantificação. Ou seja, o aumento é proporcional ao nível terapêutico do medicamento.

Segundo HOXTER e PEDRAZZI (16), do mesmo modo ocorre com o ácido acetilsalicílico (AAS). Este quando prescrito como analgésico e antitérmico na dose de um a dois comprimidos de 6 em 6 horas (níveis terapêuticos de 100 a 200 ug/ml de soro), não provoca falso aumento da bilirrubina. Porém, quando prescrito como antiinflamatório, na dose de três a quatro comprimidos, de 4 em 4 horas (níveis terapêuticos de 500 a 600 ug/ml de soro), interage com o reativo cromogênico sulfonato benzenodiazônio, provocando um falso aumento da bilirrubina indireta, levando também a um falso diagnóstico clínico. Tratando-se da metodologia, esta interferência ocorreu somente quando o método analítico usado foi o de Malloy & Evelyn, que usam o metanol como acelerador da reação, não ocorrendo com o método de Jendrassik & Groff, no qual o acelerador é o benzoato de sódio.

Com relação ao AAS, existem relatos não apenas de interferência *in vitro* química, mas também de interferência *in vivo*, por causar efeitos colaterais severos, como hemorragia e hepatotoxicidade alterando, portanto, provas laboratoriais (30). É importante verificar que se um medicamento não interfere no resultado de um exame laboratorial, a biotransformação do mesmo pode resultar no aparecimento de um metabólito que poderá interferir no método de doseamento da substância analisada. Eles podem reagir acelerando ou inibindo a reação química do procedimento (31).

Na interferência física, os medicamentos ou os seus metabólitos coloridos absorvem energia na mesma região espectral que a solução final da reação de quantificação do parâmetro bioquímico. Os medicamentos como rifaldim, piridium(fenazopiridina), fenacemida e as cefalosporinas (Keflex, Keflin), entre outros, alteram provas laboratoriais por interferência física (6).

Essa interferência é mais rara do que a química, no entanto também depende do nível terapêutico. O rifaldim, que é um medicamento de cor vermelha usado na terapêutica como tuberculostático na dose de 150 mg de 6 em 6 horas, atinge níveis terapêuticos de 7 e até 10 ug/ml de soro quando há aumento de dose.

Segundo PEDRAZZI (27), o rifaldim apresenta amplo espectro de absorção, abrangendo regiões com comprimentos de onda e respectivas absorções de 340nm-1,0 A até 550nm-0,2 A. É nesta região espectral que é desenvolvida a maioria das determinações bioquímicas, inclusive algumas de função hepática, como a fosfatase alcalina(405nm), as bilirrubinas (520nm), além das aminotransferases tanto pelo método de Karmen (340nm) como pelo de Reitman e Frankel(405nm).

O rifaldim, em decorrência da sua intensa tonalidade, quando atinge níveis terapêuticos de 1ug/ml de soro, em casos de aumento da dose prescrita, aumenta os valores de absorção nestas regiões, causando interferências em métodos analíticos. É o que constata PEDRAZZI e ROSSI (25), após determina-

rem os valores de absorção do soro *in natura* e do soro com rifaldim. Os métodos de Reitman e Frankel para quantificação das aminotransferases e a reação de Ehrlich para quantificação das bilirrubinas não sofreram ação interferente do rifaldim, porém os métodos de Bessey e Lowry e o de Roy para quantificação da fosfatase alcalina sofreram ação interferente de tal medicamento.

É importante notar que nos casos de interferência *in vitro*, o analista tem participação decisiva, pois são erros e falhas técnicas que invalidam a interpretação correta dos resultados exigindo, portanto, correção. As interferências na metodologia analítica podem ser diminuídas ou eliminadas pela substituição dos métodos por outros mais específicos (ou seja, que não interajam com o reagente), ou também por procedimentos técnicos, como alterações no comprimento de onda indicado.

No entanto, medicamentos como o etoxazeno, a histidina, a fenazopiridina, a rifomicina e a teofilina interferem na reação básica de Ehrlich que quantifica a bilirrubina, tornando-se assim impossível eliminar a ação interferente do medicamento. Neste caso, o analista deve informar ao clínico que a alteração da bilirrubina é um falso aumento em decorrência da interferência *in vitro* do medicamento na reação química, não se tratando de interferência no organismo do paciente (27).

Da mesma forma, a interferência física nem sempre pode ser evitada, pois existem métodos analíticos, como o da fosfatase alcalina, que não permite a mudança da região espectral, ou melhor, não permite proceder à leitura da solução final em um outro comprimento de onda, pois levaria a um erro metodológico. Por este motivo, é necessário que o analista, ao mudar a região espectral, realize testes com soros normais para evitar falsos resultados.

As interferências *in vitro* são menos freqüentes que as *in vivo*. Apenas 2% se referem a interferências metodológicas, segundo a IFCC (International Federation of Clinical Chemistry). Além disso, existem casos de ocorrência simultânea de interferências *in vivo* que alteram as concentrações ativas de metabólitos, e de interferência *in vitro* que afetam o resultado da análise laboratorial (16).

Para que o analista possa dar informações precisas ao clínico, é imprescindível que o mesmo, ao realizar a coleta de material dos pacientes, aplique um questionário sobre terapia medicamentosa e que tenha conhecimento de alguns dados farmacológicos dos medicamentos, como, por exemplo: princípio ativo do medicamento, dose prescrita, nível terapêutico, efeitos colaterais, duração da terapia, via de administração, como também conheça o mecanismo de ação interferente, se *in vivo* sobre o organismo humano ou *in vitro*. Neste último caso, deve ter pleno conhecimento do fundamento dos diferentes métodos analíticos de quantificação dos parâmetros séricos. Isto contribuirá para a interpretação das análises laboratoriais e, conseqüentemente, informações corretas ao clínico (26, 32).

Segundo WIRTH e THOMPSON (33), a responsabilidade de avaliação da interferência dos fármacos sobre os resultados das análises laboratoriais é do clínico e do analista, uma vez que o analista sozinho não tem pleno conhecimento das condições fisiológicas do paciente, da extensão da doença e da ação farmacológica do medicamento administrado, entre outros fatores.

Apesar de inúmeras pesquisas realizadas, nesta área, o assunto continua complexo, existindo, inclusive, ainda carência quanto às informações de interferência medicamentosa sobre alguns exames laboratoriais. O analista e o clínico devem estar atentos, para que não passem despercebidas alterações

que, a princípio, poderão parecer insignificantes, mas que, no entanto, poderão, posteriormente, tornar-se valiosas, levando a um falso diagnóstico e dificultando a conduta clínica na orientação do paciente.

BRODY (34), em 1971, já relatava que a precaução com possíveis interações medicamentosas e as conseqüentes

alterações nas análises laboratoriais poderiam vir, no futuro próximo, baseada no conhecimento de química, farmacologia, fisiologia e toxicologia dos fármacos para serem usados na situação específica. No entanto, a razão para que a literatura esteja se expandindo deve-se principalmente ao aumento do número de novos fármacos, mais largamente prescritos.

Tabela 2- INTERFERÊNCIA DE FÁRMACOS NAS PROVAS DE FUNÇÃO HEPÁTICA *In vitro* e *In vivo*

COMPONENTES DO SANGUE	FÁRMACOS QUE PROVOCAM EFEITOS FISIOLÓGICOS (<i>in vivo</i>)	+	-	
BILIRRUBINAS	1) AÇÃO HEPATOTÓXICA			
	Ácido aminobenzóico, Anfotericina B, Aspidium, Azatioprine, Benziodarone, Carbenoxolona, Carbono, Carbamazepina, Carbutamida, Clorambucil, Cloranfenicol, Clordane, Clorofórmio, Clortetraciclina, Cloroxazone, Clofibrate, Ciclofosfamida, Ciclozene, Ciclopropano, Coumarin, Contrastes, Barbitúricos, Cafeína, Dietilstilboestrol, Ácido etacrínico, Etanol, Etozazene, Etiluréia, Etionamida, Etiocloreto, Fenotiazinas, Fluoximesterona, Floxuridine, Flurazetan, Fluroxene, Fenacetina, Fenobarbital, Fenoxipropazina, Gentamicina, Haloperidol, Hidroxiacetamida, Ácido iopanóico, Kanamicina, Lincomicina, Metahexamida, Metaxalona, Metil-Dopa, Metotrexate, Metoxalen, Metoxiflurana, Metoxusimida, Nitrofurana, Oxacilina, Oxazepan, Oxifenilbutazona, Paraldefido, Parametadiona, Probenecid, Procainamida, Pirazinamida, Quinacrina, Troxidona, Uretano, Uréia, Tricloroetileno, Tolbutamida.	X		
	2) AÇÃO COLESTÁTICA			
	Acetohexamida, Acetofenazina, Ácido aminossalicílico, Andrógenos, Arsenicais, Anabólicos esteróides, Butaperazina, Carbazona, Carfenazina, Clordiazepóxido, Clorpromazina, Cloranfenicol, Clorotiazida, Clorpropamida, Clorprotixene, Ciclotiazida, Citrato, Dextrotiroxine, Dienostrol, Estradiol, Estrógenos, Estrona, Eritromicina, Hidroclorotiazida, Hidroflumetiazida, Imipramina, Indometacina, Iproniazida, Isocarboxiazida, Isoniazida, Lincomicina, Mepazina, Meprobamato, Metandriol, Metimazole, Metandrosterone, Metiltestosterona, Metiltioracil, Ácido nalidíxico, Nitrofenol, Nitrofurantóina, Nortrandolone, Nortinodrel, Nortindrona, Nortriptilena, Oleandomicina, Contraceptivos orais, Oximetolona, Promazina, Prometazina, Propoxilene, Fenotiazinas, Quinetazona, Sulfadiazina, Sulfametizola, Sulfonamidas, Testosterona, Tetraciclina, Tiacetazona, Tiazida, Tietilperazina, Tioguanina, Tioracil, Tolazamida, Tolbutamida, Toluenediamina, Trimeprazina, Vitamina K.	X		
	COMPONENTES DO SANGUE	FÁRMACOS QUE INTERFEREM NA METODOLOGIA (<i>in vitro</i>)	+	-
	BILIRRUBINAS	1) INTERFERÊNCIA NO MÉTODO REALIZADO POR AUTOANALISADORES (SMA)		
		Adrenalina, Ácido ascórbico, Isoproterenol, Aminofenol, Levodopa, Metildopa.	X	
		2) INTERFERÊNCIA NO MÉTODO DE MALLOY E EVELYN		
	Dextran, Novobiocina	X		
	3) INTERFERÊNCIA NA DIAZORREACÇÃO DE UM MODO GERAL			
	Etozazene, Fenazopiridina, Histidina, Indican, Rifampicina, Teofilina, Tirosina.	X		
		FÁRMACOS QUE PROVOCAM EFEITOS FISIOLÓGICOS (<i>in vivo</i>)	+	-
		FOSFATASE ALCALINA		
		1) AÇÃO HEPATOTÓXICA		
		Azatioprine, Carbamazepina, Metotrexate, 6-Mercaptopurina, Metil Dopa, Novobiocina, Fenotiazinas, Alopurinol, Anfotericina B, Ciclofosfamida, etc.	X	
		2) AÇÃO COLESTÁTICA		
		Acetohexamida, Anabólicos/Esteróides androgênicos, Clorpropamida, Eritromicina, Combinação, Progesterona/Estrógeno, Tolazamida, Tolbutamida, Ácido Aminossalicílico, Imipramina, Indometacina, Isoniazida, Lincomicina, Metiltioracil, Nitrofurantóina, Oleandomicina, Sulfonamidas, Tetraciclina.	X	
		Obs: Todos os fármacos já descritos na Tabela 1 relacionados com reações medicamentosas hepáticas, interferem fisiologicamente nas provas de função hepática; É o caso do Halotano, Acetaminofen, Salicilatos, Iproniazida causando necrose hepática, etc. entre outras.	X	

FÁRMACOS QUE INTERFEREM NA METODOLOGIA (<i>in vitro</i>)		+	-
1) EFEITO DE TURBIDEZ			
Dextran		X	
2) INTERFERÊNCIA NA COR			
Fenazopiridina, Sulfobromoftaleína		X	
FÁRMACOS QUE PROVOCAM EFEITOS FISIOLÓGICOS (<i>in vivo</i>)		+	-
TEMPO DE PROTROMBINA			
1) AÇÃO HEPATOTÓXICA			
Acetohexamida, Esteróides anabólicos, Clordiazepóxido, Clorpromazina, Clorpropamida, Contraceptivos, Azatioprina, EDTA, Halotano, Mepazina, Metotrexate, Metiltestosterona, Niacina, Proclorperazina, Promazina, Sulfafurazole, Tetraciclina, Tiazidas, Tolazamida, Tolbutamida, Trifluoperazina.		X	
		X	
		X	
		X	

FONTES: PEDRAZZI20; PEDRAZZI e ROSSI25,39; STATLAND e WINKEL36; CHRISTIAN37; HANSTEN38; CONSTANTINO e KABAT35; ELKING e KABAT32; SHER29; LUBRAN28.

Tabela 3- SÍNTESE DA INTERFERÊNCIA DE FÁRMACOS NAS PROVAS DE FUNÇÃO HEPÁTICA

FÁRMACOS E COMPOSTO DO	FOSFATASE ALCALINA	BILIRRUBINA	AST/ALT	TEMPO DE PROTROMBINA
ACETOHEXAMIDA	+	+	+	+
ACTH			+	
ALOPURINOL	+	(+)	+	
ESTERÓIDES ANABÓLICOS	+	+	+	
ANDRÓGENOS	(+)	+		
CLORANFENICOL	(+)	+	+	
ERITROMICINA	(+)	+	+P(6)	+
GENTAMICINA	+			
LINCOMICINA	+	(+)	+	
OXACILINA	+	+	+	
ANTIISTAMÍNICOS		-		
ANTIMONIAIS	(+)	(+)	(+)	
ARSENICAIS	(+)	(+)	(+)	
CAFEÍNA	-P	-		
HIDRATO CLORAL		-		
CLORDIAZEPÓXIDO	(+)	+	+	
CLORPROPAMIDA	(+)	+		
CLOFIBRATE	+	+		
COLCHICINA	+	+		
CORTICOSTERÓIDES	+	+	-	
DIFENILHIDANTOÍNA		+		
IMPAMINA	(+)	+	+	
INDOMETACINA	+	+	+	+
ISONIAZIDA	(+)	+	+	
INIBIDORES DA MAO	(+)	(+)	(+)	
MEPERIDINA	+			
METOTREXATE	(+)	+	+	
METILDOPA	+	+	+	
ÁCIDO NALIDÍXICO		+		
ÁCIDO NICOTÍNICO(1)	(+)	(+)	+	
NITROFURANTOÍNA	+	V	(+)	
CONTRACEPTIVOS ORAIS	(+)	(+)	+	-
FENOBARBITAL	-(2)		-	
FENOTIAZINAS	+	+	+	
CLORPROMAZINA	(+)	+	+	
FLUFENAZINA	(+)	+	+	
TIOHIXENE	+	+		
SALICILATOS	-(3)	+ (1)		
SULFONAMIDAS	(+)	+	+	+
TOLAZAMIDA	+	(+)	(+)	
TOLBUTAMIDA	(+)	+	+	
VITAMINA K	(+)	-		

+ aumento; (+) provável aumento; - diminuição; (-) provável diminuição; V variável; p. interferência com os procedimentos do teste; (1) com largas doses (2) somente se previamente elevada; (3) somente em crianças se previamente elevada; (6) Não com determinação UV.

FONTE: KAHN (24)

3) CONCLUSÕES

1. Os efeitos tóxicos da maioria dos medicamentos têm uma predileção pelo fígado, por ele ser um órgão importante na biotransformação dos fármacos.
2. O conhecimento insuficiente sobre o metabolismo e o potencial lesivo dos fármacos sobre o fígado, quando prescritos individualmente ou em combinação, faz com que eles sejam usados de forma inadequada e, não raro, prejudicial.
3. Embora os mecanismos de hepatotoxicidade induzida por fármacos, não estejam completamente elucidados, existem dois principais: direto e indireto.
4. Os avanços tecnológicos e químicos colocam, a cada dia, novas formulações farmacêuticas na terapêutica, contribuindo, assim, para o aumento das reações medicamentosas hepáticas adversas.
5. Existem dificuldades em diagnosticar as doenças hepáticas medicamentosas, por elas envolverem variáveis desconhecidas, que progridem e mudam constantemente em razão do surgimento de novos medicamentos, além dos sinais e sintomas não serem específicos.
6. Em consequência das reações medicamentosas hepáticas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ROBBINS, Stanley L. et al. Patologia estrutural e funcional. 3.ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1986. cap. 10, p.429-431: Patologia do meio ambiente; cap. 19, p.877-921: Fígado e vias biliares.
- RITSCHER, W. Monitorio de drogas terapêuticas. In: KAPLAN, Lawrence A., PESCE, Amadeo J. Química clínica. Buenos Aires: Panamericana, 1988. cap. 51, p.1140-1162.
- DUKES, M.N.G. Side effects of drugs-Annual 7. Amsterdam: Excerpta Médica, 1983.
- MENDES, F. T. Fígado e drogas. In: DANI, Renato., CASTRO, Luiz de Paula. Gastroenterologia clínica. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. cap.80, p. 1035-1042.
- CARAWAY, W.T. Chemical and diagnostic specificity of laboratory tests: effect of hemolysis, lipemia, anticoagulants, medications, contaminants and other variables. Am. J. Clin. Pathol. v.37, p.445-464, 1962.
- HOXTER, G. R., PEDRAZZI, A. H.P. Interferência em análises clínicas. LAES/HAES, v.11, n.66, p.30-42, ago./set. 1990.
- CONNAY, A.H. Induction of microsomal cytochrome P450 enzymes: the first Bernard B. Brodie lecture at Pennsylvania State University. Life Sci, v.39, p.2493-2518, 1986.
- TIMBRELL, J.A. Principles of biochemical toxicology. London: Taylor e Francis, 1982. cap.3, p.48-125: Toxic responder metabolism.
- CONNAY, A.H. Environmental factors influencing drug metabolism. In: LA DU, Bert N. et al. Fundamentals of drug metabolism and drug disposition. New York: Robert E. Kriger Publishing, 1979. cap.13, p.253-278.
- SHERLOCK, Sheila. Doenças do fígado e do sistema biliar. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. cap.18, p.272-299: Drogas e o fígado.
- GOLDSTEIN, A. et al. Principles of drug action: the basis of pharmacology. 2.ed. New York, London, Sidney, Toronto: A Willey Biomedical-Health Publication, 1976. cap.3, p.227-300: Drug metabolism.
- MEIRELLES, A.F., ORNELLAS, A.T. Uso de fármacos. In: CARNEIRO D'ALBUQUERQUE, L.A., OLIVEIRA E SILVA, A. de. Doença hepática alcoólica. São Paulo: Sarvier, 1990. cap. 30, p.271-282.
- KLAASSEN, C.D. Absorption, distribution and excretion of toxicants. In: CASARETT, L.J., DOULL, J. Toxicology: the basic science poisons. New York: Macmillan Publishing, 1975. cap.3, p.28-55.
- OGA, S. et al. Eliminação metabólica de fármacos. In: VALLE, Luiz B.S. et al. Farmacologia integrada. São Paulo: Atheneu, 1988. cap.9, p.103-111.
- FOUTS, J.R. The stimulation and inhibition of hepatic microsomal drug-metabolising enzymes with special reference to effects of environmental contaminants. Toxicol. Appl. Pharmacol. v.17, p.804, 1970.
- MADDREY, W. C. Lesão hepática induzida por drogas. In: BOCKUS. et al. Gastroenterologia - Fígado. 4.ed. São Paulo: Ed. Santos, 1991. cap.155, p.319-349.
- KOFF, R.S. et al. Profile of hyperbilirubinemia in three hospital population. Clin. Res. v.18, p.680, 1970.
- ZERBINI, E.J. Clínica cirúrgica Alípio Correa Netto. 3.ed. São Paulo: Sarvier, 1979, v.5, cap.24, p.296-311: Icterícias.
- BINGHAM, C.A. The cell cycle and cancer chemotherapy. Amer. J. Nurs. v.78, n.7, p.1201-1205, 1978.
- adversas há interferência *in vivo* nas provas de função hepática.
7. Os medicamentos ou os seus metabólitos também podem interferir *in vitro*, ou seja, na metodologia analítica, podendo ser química ou física. É uma ação independente de hepatotoxicidade.
 8. As interferências podem ser diminuídas ou até eliminadas, se houver empenho e competência dos profissionais clínico e analista.
 9. Alguns laboratórios de indústrias farmacêuticas e sistemas para diagnóstico bioquímico estão alertando sobre essas possíveis interferências, contribuindo para este fim.
 10. Nos laboratórios de análises clínicas, é de fundamental importância que se aplique um questionário sobre terapia medicamentosa ao se realizar a coleta. Nos casos de interferência *in vitro*, a responsabilidade inteira é do analista, sendo de simples controle, pois trata-se de metodologia, exigindo por tanto correção. No entanto, na interferência *in vivo*, os riscos são maiores, pois há lesão hepática e o quadro pode ser grave, sendo a responsabilidade tanto do clínico quanto do analista. Para fármacos que exibem grandes variações individuais e que são tóxicos acima do intervalo terapêutico, é importante a monitorização.
- PEDRAZZI, A.H.P. Interferência da poliquimioterapia antineoplásica sobre parâmetros bioquímicos séricos como possíveis indicadores de efeitos colaterais ao tecido hepático. Rev. Bras. Anal. Clin. v.23, n.3, p.99-108, 1991.
- BLACK, M. Acetaminophen hepatotoxicity. Gastroenterology, v.78, p.382-392, 1980.
- RINDER, H.M. et al. Amiodarone hepatotoxicity. N. Engl. J. Med. n.314, p.318, 1986.
- NAPKE, E. Adverse reactions: some pitfalls and postulates. In: DUKES, M.N.G. Side effects of drugs annual 7. Amsterdam: Excerpta Médica, 1983. p.15-26.
- KAHN, G. Drug interference with laboratory tests. Arch. Derm. v.106, p.246-248, Aug. 1972.
- PEDRAZZI, A.H.P., ROSSI, A.R. Medicamentos e os efeitos nas análises clínico-laboratoriais - parte 1 - análises bioquímicas do soro. Rev. Bras. Anal. Clin. v.21, n.3, p.75-84, 1989.
- PEDRAZZI, A.H.P. et al. Medicamentos e a interação com as análises clínico-laboratoriais - determinação da glicose, amilase e lipase (parte 1). LAES HAES, v.12, n.71, p.28-52, 1991.
- PEDRAZZI, A.H.P. Considerações sobre medicamentos e ação interferente nos resultados das análises clínico-laboratoriais (parte 2). LAES/HAES, v.10, n.58, p.42-49, 1989.
- LUBRAN, M. The effects of drugs on laboratory values. Med. Clin. North. Amer. v.53, n.1, p.211-221, 1969.
- SHER, P.P. Drug interferences with clinical laboratory tests. Drugs. v.24, p.24-63, 1985.
- PEDRAZZI, A.H.P. Considerações sobre medicamentos e a ação interferente nos resultados das análises clínico-laboratoriais (parte 1). LAES/HAES, v.10, n.55, p.75-77, 1988.
- YOUNG, D.S. et al. Analytical interference of drugs in clinical chemistry. Amer. J. Med. Tech. v.44, n.3, p.217-222, 1978.
- ELKING, M.P., KABAT, H.F. Drug induced of laboratory test values - a summary tabular from of comonly ordered laboratory tests their normal values and as altered by various drugs. Amer. J. Hosp. Pharm. v.25, n.3, p.485-519, Sept. 1968.
- WIRTH, W.A., THOMPSON, R.L. The effects of various conditions and substances on the results of laboratory procedures. Am. J. Clin. Pathol. n.43, p.579-590, 1965.
- BRODY, B.B. The effect of drugs on clinical laboratory determinations. Clin. Chem. v.17, n.5, p.355-357, 1971.
- CONSTANTINO, N.V., KABAT, H.F. Drug-induced modification of laboratory test values-revised 1973. Amer. J. Hosp. Pharm. v.30, p.24-71, Jan. 1973.
- STATLAND, B.E., WINKEL, P. Causas de variação nas determinações laboratoriais. In: HENRY, John Bernard. Diagnóstico clínico e conduta terapêutica por exames laboratoriais de Todd, Sanford, Davidsohn. 16.ed. São Paulo: Manole, 1982, v.1, cap.1, p.1-28.
- CHRISTIAN, D.G. Drug interference with laboratory blood chemistry determinations. Am. J. Clin. Path. v.54, p.118-142, 1970.
- HANSTEN, P.D. Associação de medicamentos. Rio de Janeiro, São Paulo: Atheneu, 1983. 415 p.
- PEDRAZZI, A.H.P., ROSSI, A.R. Medicamentos e os efeitos nas análises clínico-laboratoriais - parte 2 - análises hematológicas do líquor céfalo raqueano, urinárias e coprológicas. Rev. Bras. Anal. Clin. v.23, n.2, p.43-52, 1991.