

H EPATOTOXICIDADE INDUZIDA POR ANTI-INFLAMATÓRIOS

Vários medicamentos usados rotineiramente na prática clínica diária podem lesar o fígado. As manifestações clínicas são muito variadas,

desde a simples elevação sérica assintomática das aminotransferases até doenças hepáticas graves, como hepatites fulminantes ou hepatites crônicas, cirroses e, mesmo, tumores do fígado. Um medicamento pode produzir lesão hepática por múltiplos mecanismos. Isto inclui, toxicidade direta e indireta, mediadas por metabólitos tóxicos ou pela própria droga ou por mecanismos de hipersensibilidade. Ocasionalmente, a hepatotoxicidade pode apresentar-se dentro de um contexto sistêmico de uma síndrome de hipersensibilidade generalizada, com febre, "rash" cutâneo e linfadenopatia. Como não existe nenhum parâmetro clínico e laboratorial específico, o diagnóstico da doença hepática medicamentosa baseia-se, na suspeita clínica desta possibilidade e na exclusão de outras causas de hepatopatias. Em certos grupos populacionais, aumenta a possibilidade que a doença hepática possa ser droga induzida. Assim, em idosos, principalmente do sexo feminino, a causa mais freqüente de hepatite aguda é medicamentosa, do mesmo modo que os pacientes com SIDA são mais suscetíveis às reações hepatotóxicas.

Os anti-inflamatórios não hormonais (AINH) se encontram entre os fármacos mais freqüentemente implicados nas reações hepatotóxicas, e praticamente todos têm sido implicados como causadores de lesões hepáticas, variando de leve a grave intensidade.

O ácido acetilsalicílico foi a primeira droga antiinflamatória não hormonal a ser comercializada. Ela foi sintetizada por Felix Hoffman, embora alguns afirmem ter sido sintetizada mais de 40 anos antes por químicos franceses⁽¹⁾. Este medicamento foi considerado durante muitos anos como sendo desprovido de hepatotoxicidade. Atualmente, sabe-se que ele pode causar lesão hepática dose-dependente, em geral assintomática, com elevação pouco pronunciada e reversível das aminotransferases. Em 30 % dos casos elas se situam entre 300 a 500 U.I. A icterícia raramente é observada, mas evolução fatal tem sido descrita⁽²⁾. A agressão ao

fígado, caracterizada por hepatite focal inespecífica, apenas se instala quando os níveis séricos da droga estão acima de 10mg/ml e, sobretudo, quando ultrapassam 50mg/ml^(3,4), sendo que em 90% os títulos são superiores a 15 mg/dl, ocorrendo principalmente nos portadores de artrite reumatóide, lupus eritematoso e febre reumática, provavelmente devido a seu uso crônico⁽⁵⁾. Nesta edição, é descrito um caso (ver artigo de Gaburri e cols.) de hepatite grave induzida pelo uso crônico de ácido acetilsalicílico, onde deve se notar a correlação da piora do quadro com a reutilização do medicamento e sua evolução prolongada, bem como as alterações importantes na histologia hepática.

Muitos outros AINHS produzem injúria hepática, em geral de maneira idiossincrásica e, freqüentemente, de natureza hepatocelular, podendo, no entanto, se manifestarem como síndrome de colestase.

O ibuprofen pode produzir lesão hepática em 4% dos pacientes que fazem uso dele, demonstrada por elevações das aminotransferases, da bilirrubina e da fosfatase alcalina^(6,7). Aindometacina pode causar lesão hepática fatal, com necrose maciça^(8,9).

As lesões hepáticas pela fenilbutazona acontecem após, pelo menos, três meses de uso, traduzindo-se por febre, rash cutâneo, artralgia, náuseas, vômitos e dor abdominal, seguidos de icterícia, com ou sem prurido⁽¹⁰⁾. Há elevação das aminotransferases e, nos casos de colestase, do colesterol e da fosfatase alcalina. O mecanismo da agressão ao fígado é dependente da hipersensibilidade e toxicidade intrínseca desenvolvida pela droga.

O Sulindac induz a elevação transitória das aminotransferases em 2 a 3 % dos pacientes; manifestações clínicas de hepatites são pouco comuns, embora haja relato de casos fatais. A icterícia ou presença de sinais bioquímicos de colestase estão presentes em 50 % dos casos, podendo haver sinais de hipersensibilidade e síndrome de Stevens-Johnson. O quadro histológico é do tipo hepatocanalicular, sendo que a recuperação com a suspensão do medicamento pode levar vários meses⁽¹⁰⁾. Em relação ao Diclofenaco, elevações séricas das aminotransferases são encontradas em 15% dos pacientes usando esta droga. A doença hepática se manifesta, principalmente, em mulheres idosas, que se apresentam com icterícia, anorexia, astenia e hepatomegalia. O início pode ser tão curto quanto 1 semana ou desenvolver-se após 14 meses do começo da terapêutica. As lesões histológicas são do tipo hepatocelular. Alguns pacientes desenvolvem anticorpos anti-nucleares e hiper-gamaglobulinemia. Algumas vezes mesmo com a suspensão da droga há evolução para hepatite crônica ou cirrose⁽¹¹⁾. Os pacientes em uso prolongado desta medicação devem realizar exames funcionais hepáticos a cada 3 a 6 meses. Opiroxican produz hepatite colestática em raros casos, preferentemente em idosos e com reações de hipersensibilidade⁽¹⁰⁾. O fenoprofen é um derivado do ácido arilalcanóico, cujos metabólitos podem ser hepatotóxicos, evoluindo de forma assintomática mas com elevação dos níveis séricos das aminotransferases⁽¹¹⁾.

A imediata suspensão da droga responsabilizada pelo desencadeamento da doença hepática é a primeira medida a ser adotada, além das medidas gerais inerentes ao tratamento das hepatopatias de um modo geral. Nos casos mais benignos, repouso relativo, aliado à terapêutica sintomática, mostra-se suficiente. Na insuficiência hepática grave, são necessárias as medidas habituais de tratamento dessa condição clínica, não justificando, entretanto, o uso de corticosteróides de modo rotineiro, em virtude da não confirmação dos seus benefícios, estando reservado ao transplante hepático papel preponderante nos casos graves.

AÉCIO FLÁVIO MEIRELLES DE SOUZA

PROFESSOR ADJUNTO DE GASTROENTEROLOGIA DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA.
CHEFE DO SERVIÇO DE GASTROENTEROLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA.

**REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

- 1 - VANE, J R; FLOWER, R J; BOTTING, R M: History of aspirin and its mechanism of action. *Stroke*, Supl IV: 12-23, 1990.
- 2 - ULSHEN M H; GRAND, R J; CRAIN, J D e col.: Hepatotoxicity with encefalopathy associated with aspirin therapy in rheumatoid arthritis. *Pediatr*, 93:1034, 1978.
- 3 - MULLER, J J; WEISSMAN, D B: Correlations between transaminase concentrations and serum salicylate concentration in juvenile rheumatoid arthritis. *Arth Reum*, 19:115, 1976.
- 4 - SEAMAN, W E; ISHAK, KG; PLOTZ, P H: Aspirin-induced hepatotoxicity in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*, 80:1, 1974.
- 5 - SCHIANO, T; BLACK, M: Drug-induced and toxic liver disease. in Friedman, L.S and Keeffe, E. B. *Handbook of liver disease*. pag 103-123. Churchill Livingstone, London, 1998.
- 6 - BRAVO, J F; JACOBSON, M P; MERTINS, B F: Fatty liver and pleural effusion with iberprofen therapy. *Ann Intern Med*, 87:200-203, 1977.
- 7 - STENPEL, D A; MILLER, J J: Lymphopenia and hepatotoxicity with ibuprofen. *Pediatr*, 90:657-660, 1977.
- 8 - CUTHBERT, M G: Adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Curr Med Res Opinion*, 1:12-16, 1974.
- 9 - KELSEY, W M; SCHARY, J M: Fatal hepatitis probaby due to indomethacin. *JAMA*, 199:586- 591, 1967.
- 10 - ZIMMERMAN, H J: *Hepatotoxicity*. Appleton Century Crofts, New York, 1978.
- 11 - BANKS, A T; ZIMMERMAN, H J; HARTER, J G: Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases to the Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology*, 22: 820-827, 1995.