

# DOENÇA HEPÁTICA INDUZIDA POR DROGAS

## Autores

Aécio Flávio Meirelles de Souza<sup>1</sup>  
 Júlio Fonseca Chebli<sup>2</sup>  
 José Olindo Duarte Ferreira<sup>3</sup>

A doença hepática induzida por drogas (DHID) é produzida por vários agentes. Alguns são encontrados na natureza, como os peptídeos da *Amanita phalloides* e as aflatoxinas, enquanto outros são produtos industriais, poluentes ambientais, defensivos agrícolas, medicamentos rotineiros, plantas medicinais e mesmo, chás caseiros, aparentemente inofensivos. As hepatites medicamentosas são responsáveis por 2 a 5% das icterícias em pacientes hospitalizados nos Estados Unidos, sendo que, a prevalência de hepatotoxicidade é superior a 40% nos pacientes com idade acima dos 50 anos. A forma fulminante acomete cerca de 20% dos indivíduos com hepatites medicamentosas que apresentam icterícia, sendo que, 70% daqueles que desenvolvem encefalopatia, evoluem com necrose sub-macilça; hepatites crônicas e cirrose hepática no entanto, são manifestações raras, atingindo menos de 1% dos casos.

A maioria das drogas ingeridas por via oral é lipossolúvel e o fígado é o principal responsável pela sua metabolização, que é feita principalmente pelo citocromo P-450, um sistema enzimático que é uma família constituída por mais de 100 isoenzimas, localizado nos microsomos do retículo endoplasmático liso de muitas células, especialmente nos hepatócitos. Na fase I, há processos de oxidação, redução ou hidrólise. Na fase II há conjugação com aminoácidos, sulfatos, grupos metílicos e principalmente com o ácido glicurônico, embora que, algumas drogas só utilizam esta fase, sendo conjugadas diretamente. Os metabólitos formados são geralmente desprovidos de toxicidade hepática, podendo haver, no entanto, formação de compostos reativos que lesem os hepatócitos. A eficácia da metabolização, detoxificação e da resposta imune, é influenciada por variações genéticas que podem modular a hepatotoxicidade de algumas drogas, uma vez que cada P-450 tem um local de adesão ao substrato que lhe é específico. Isto justifica a variação metabólica individual observada para uma mesma substância, como ocorre com a isoniazida e os contraceptivos orais. A atividade do P-450 pode ser alterada com o uso concomitante das drogas que competem entre si em uma mesma ligação enzimática, de modo que, aquelas com menor afinidade, têm metabolização mais lenta, aumentando a hepatotoxicidade dos metabólitos reativos formados. As hepatites medicamentosas são mais frequentes em idosos, possivelmente devido à redução do tamanho do fígado e à diminuição do fluxo sanguíneo hepático sendo o sexo feminino mais predisposto. O P-450 e o glutatión têm sua atividade diminuída na desnutrição, favorecendo a hepatotoxicidade. A doença hepática altera o metabolismo e o clareamento de muitas drogas, existindo uma correlação entre a meia vida de excreção de muitas drogas e o

grau da insuficiência hepática, devendo a dose ser modificada segundo a gravidade da insuficiência hepática. No entanto, a morte do hepatócito só ocorrerá se os mecanismos de defesa celular forem vencidos. Para proteger sua integridade estrutural, as células hepáticas têm um sistema antioxidante constituído por várias enzimas, principalmente, a glutatión-peroxidase. O glutatión se conjuga espontaneamente com os metabólitos reativos, convertendo-os em produtos atóxicos, impedindo sua ligação às macromoléculas, que levariam à morte celular. Substâncias exógenas, como as vitaminas E, A e C também atuam contra as hepatotoxinas formadas.

## QUANDO SE INSTALA LESÃO HEPÁTICA, ESTA É DO TIPO

a) hepatite tóxica, em que há produção de lesão celular por mecanismos que interferem diretamente na homeostase celular, ou de modo indireto, ligando-se de modo covalente a constituintes celulares, provocando a destruição da membrana do hepatócito. Raramente são provocadas por medicamentos, devendo citar-se, no entanto o acetaminofem, AAS e o sulfato ferroso;

b) hepatite imunoalérgica, em que a droga produz reações imunológicas, ligando-se às proteínas plasmáticas da membrana celular, atuando como haptenos. Manifestações de hipersensibilidade, como febre, "rash" cutâneo e eosinofilia podem ocorrer. As alterações histológicas são difusas, traduzidas por necrose, colestase, ou mistas, sendo exemplos o halotano, a metildopa, a nitrofurantoina.

Ainda que as hepatites agudas sejam responsáveis por cerca de 90% das DHID, as drogas podem determinar um largo espectro de doença hepática, variando desde alterações assintomáticas das enzimas hepáticas, até doenças vasculares, hepatites crônicas, cirrose e mesmo tumores hepáticos. Uma variedade de alterações morfológicas são produzidas, havendo atualmente, pelo menos, mais de 1000 medicamentos incriminados como potencialmente hepatotóxicos.

Ultimamente tem sido motivo de apreensão entre nós, o aumento do número de relatos de DHID devido ao uso de plantas medicinais, como o confrei, a erva cavalinha e mais recentemente a sacaca, capazes de produzir lesões hepáticas graves e mesmo fatais. O aumento da popularidade destas substâncias é devido a vários fatores, como a crença de que todos os produtos naturais são isentos de toxicidade; movimentos ecológicos defendendo seu uso até mesmo contra novas doenças para as quais ainda não se tem um tratamento satisfatório. Sua hepatotoxicidade é difícil de comprovar, já que a automedicação é freqüente e o paciente em geral, não informa o seu uso. O risco aumenta com a utilização de compostos contendo várias plantas, com a seleção inadequada da porção atóxica da mesma e pela contaminação química ou por microorganismos, que pode ocorrer, em virtude do armazenamento e manipulação inadequada.

As toxinas ambientais e industriais podem acarretar doença hepática aguda, subaguda ou crônica, estando a manifestação patológica relacionada com o tempo de exposição e com a dose da mesma.

1 - Professor Adjunto de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da UFJF – MG  
 2 - Professor Adjunto de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da UFJF – MG  
 3 - Diretor da Faculdade de Medicina da UFJF

O diagnóstico clínico da DHID é preponderantemente clínico e de difícil comprovação, em virtude da ausência de sinais e sintomas específicos, sendo necessário geralmente a exclusão de outras patologias, mas deve ser sempre suspeitada em pacientes acima de 50 anos, que utilizem várias drogas ou medicamentos potencialmente hepatotóxicos.

Os principais critérios para avaliar a responsabilidade de uma droga como causa de doença hepática são: anamnese criteriosa e detalhada em relação às drogas utilizadas, estando-se a par das anomalias já descritas com a mesma substância, considerando-se que muitos medicamentos hepatotóxicos são de uso rotineiro e tidos como inócuos, como a aspirina, antiinflamatórios, contraceptivos orais e chás caseiros; excluindo a possibilidade de outras etiologias para a doença epática é preciso demonstrar a permeabilidade das vias biliares, nos casos de hepatites colestáticas; critérios cronológicos relacionando o aparecimento das manifestações hepáticas com o início do uso do medicamento, e, a relação evolução da doença com a sua supressão, são dados importantes, principalmente nos casos de hepatites agudas; dosagens de anticorpos específicos como anti-LKM2 (anti P-450 2C) encontrados nas hepatites pelo ácido tielínico e o anti-LM (anti P-450 1A) na hepatite por hidralazina. A biópsia hepática deverá ser realizada em casos específicos, onde os dados histológicos possam auxiliar no diagnóstico preciso, eliminando outras causas de doenças hepáticas, demonstrando lesões histológicas sugestivas de DHID e permitindo ainda, muitas vezes, avaliar o prognóstico.

A prevenção da DHID se inicia com a detecção da hepatotoxicidade da droga em modelos animais e em voluntários, durante a fase anterior ao seu lançamento comercial. No entanto, em virtude da baixa frequência de efeitos hepatotóxicos em pacientes susceptíveis, em torno de 1/10.000, muitas vezes são necessários vários anos de uso de uma deter-

minada medicação, para que a mesma, demonstre todo seu espectro de hepatotoxicidade. Algumas orientações podem diminuir o risco de DHID como: evitar administrar um medicamento comprovadamente responsável por doença hepática prévia; evitar medicamentos com a mesma família bioquímica e que possam produzir reações cruzadas entre eles, como os AINH, penicilinas, antibióticos macrolídeos, antidepressivos tricíclicos, derivados fenotiazídicos; evitar administração simultânea de várias drogas, que possam produzir indução ou inibição metabólica; lembrar sempre que, pacientes idosos, desnutridos, alcoólatras crônicos, portadores de HIV e hepatopatas crônicos são mais susceptíveis aos efeitos tóxicos de muitos fármacos; dosagem periódica das aminotransferases nos pacientes que utilizam medicamentos potencialmente hepatotóxicos, mas para os quais não se possuam alternativas terapêuticas melhores e que são utilizados de modo prolongado, como a amiodarona.

A imediata suspensão da droga responsabilizada pelo desencadeamento da doença hepática é a principal medida terapêutica a ser adotada, sendo a evolução benigna de um modo geral. Nos casos graves, as medidas de sustentação inerentes à insuficiência hepática se fazem necessárias e nas hepatites fulminantes o transplante hepático está indicado. A utilidade dos corticóides nas formas crônicas e do ácido ursodeoxicólico nos quadros colestáticos, ainda não estão comprovados.

A DHID é hoje um problema emergente no Brasil, que necessita um estudo amplo, para avaliar as suas peculiaridades, bem como a padronização do seu diagnóstico clínico e histológico (quando possível), através da implantação de protocolos específicos e de fácil compreensão.

♦♦♦