

LESÃO HEPÁTICA INDUZIDA POR DROGAS: CINCO LIÇÕES PRA APRENDER

Trata-se de artigo escrito pela Dra Nancy S. Reau, MD no Medscape, baseado nos achados da Organização que avalia as lesões hepáticas induzidas por drogas conhecida como DILIN (Drug Induced Liver Injury Network) Link: https://www.medscape.com/viewarticle/909745_1

A principal causa de insuficiência hepática aguda é causada por drogas. Embora rara, a lesão hepática induzida por drogas (DILI) é a principal razão para um medicamento aprovado pela Food and Drug Administration ser posteriormente retirado do mercado. Essa complicação pode resultar de agentes prescritos e de venda livre, incluindo alguns suplementos fitoterápicos e dietéticos.

O DILI é difícil de prever e reconhecer. Considerando que a variedade de apresentações também pode ser variável - de leves anormalidades assintomáticas no teste hepático a insuficiência hepática aguda -, aqui estão cinco questões a serem consideradas relacionadas à DILI.

Embora lesões hepatocelulares ou colestáticas por si só raramente conduzam a transplante ou morte, a presença de icterícia (bilirrubina > 2 vezes o limite superior normal) em combinação com níveis séricos elevados de aminotransferase (> 3 vezes o limite superior do normal) tem o pior prognóstico.

Esses achados em um paciente com padrão hepatocelular de lesão estão associados a taxas de mortalidade de 10% a 50% sem transplante. Esse padrão foi identificado pela primeira vez por Hyman Zimmerman e agora é chamado Lei de Hy.

A categorização de DILI em um de seus três padrões básicos de lesão - hepatocelular, colestática e mista-hepatocelular-colestática - pode não ser granular o suficiente para caracterizar completamente a lesão. Portanto, um fenótipo clínico também é usado e é baseado em múltiplos elementos. Doze distintos fenótipos de DILI foram descritos e incluem paralelos a lesões hepáticas conhecidas, como hepatite aguda, hepatite auto-imune e colangite. Embora nem todos os pacientes se encaixem perfeitamente em um único fenótipo, a caracterização do tipo de DILI é importante tanto para o diagnóstico como para o prognóstico.

O acetaminofeno continua a ser a principal causa de DILI, mas apenas metade dos casos é de overdose intencional:

O acetaminofeno é adicionado a centenas de medicamentos prescritos e de venda livre. Embora seja seguro quando usado conforme as instruções, continua sendo a droga mais comumente implicada na DILI aguda e também é a principal causa de insuficiência hepática aguda.

Apenas metade dos casos de insuficiência hepática aguda são de overdoses intencionais de paracetamol; a outra metade ocorre por uso crônico ou por overdoses não intencionais. Isso é muito importante, pois existem diferenças substanciais na avaliação e no prognóstico desses pacientes. O nomograma de Rumack-Matthew é usado para estimar a provável toxicidade hepática após uma única ingestão; entretanto, como seu uso é obsoleto em desventuras terapêuticas contínuas e crônicas, a eficácia da N-acetilcisteína não pode ser prevista usando as mesmas regras .

O nomograma de Rumack-Matthew (o nomograma de toxicidade de acetaminofeno ou nomograma de acetaminofeno) é usado para interpretar as concentrações séricas de acetaminofeno em relação ao tempo desde a ingestão, a fim de avaliar a potencial hepatotoxicidade. Desenvolveu-se retrospectivamente, com base em dados observacionais de pacientes que tiveram uma overdose de ingestões únicas de acetaminofeno e não receberam terapia antídoto.

Veja a imagem abaixo:

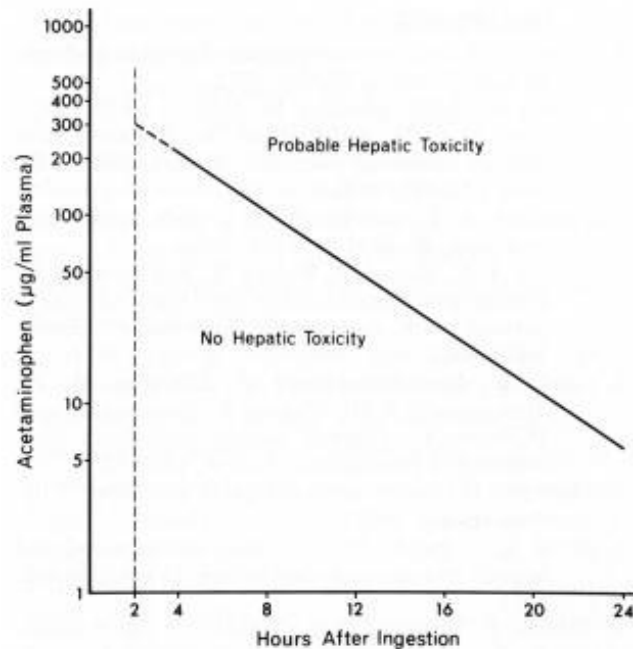


FIG. 1. Semilogarithmic plot of plasma acetaminophen levels vs. time.

Rumack BH, Matthew H, Acetaminophen Poisoning and Toxicity. Pediatrics 1975 (55)871-876

O uso a longo prazo de quantidades supraterapêuticas é mais tóxico e reconhecido mais tarde do que uma única ingestão; portanto, esses pacientes apresentam taxas mais altas de hepatotoxicidade grave, complicações relacionadas ao fígado e morte, em comparação com aqueles que tentaram suicídio com paracetamol. A maioria dos pacientes com lesão hepática aguda induzida por acetaminofeno apresenta níveis indetectáveis da droga, e isso é especialmente verdadeiro para aqueles com overdoses acidentais. Portanto, os médicos precisam considerar o acetaminofeno como uma explicação para a insuficiência hepática aguda, mesmo quando a história e o nível sanguíneo da droga não são favoráveis.

A ingestão de álcool tem uma relação surpreendente com o acetaminofeno:

Ao contrário do que se pode pensar sobre o álcool ser um fator de risco para hepatotoxicidade, a ingestão de álcool e paracetamol juntos não aumenta o risco de

hepatotoxicidade devido ao paracetamol. De fato, a taxa de lesão hepática foi substancialmente menor (5,1% vs 15,2%) naqueles que tiveram uma overdose aguda de acetaminofeno com ingestão de álcool em comparação com o paracetamol isolado. O álcool, como substrato do CYP2E1, pode diminuir o risco de lesão hepática por competir com o acetaminofeno pelas enzimas, diminuindo assim a quantidade do metabólito tóxico produzido. O papel da ingestão crônica de álcool é controverso, especialmente quando aqueles paciente portadores de alcoolismo usam a medicação dentro das recomendações terapêuticas para paracetamol. Ainda assim, a maioria dos clínicos recomenda uma dose diária mais baixa de acetaminofeno para esses pacientes, já que doses repetitivas de acetaminofeno são bem reconhecidas para aumentar o risco de hepatotoxicidade.

Pacientes com doença hepática avançada também devem limitar a ingestão de acetaminofeno. A cirrose, independentemente da etiologia, reduz o metabolismo do acetaminofeno.

Portanto, dado o risco potencial, os pacientes com transtornos relacionados ao uso de álcool ou doença hepática subjacente devem ser aconselhados a limitar sua quantidade diária de acetaminofeno a menos de 2 g / dia.

Risco de DILI com estatinas pode ser superestimado:

Os médicos podem hesitar em prescrever estatinas a pacientes com doença hepática e, assim, perder uma oportunidade importante para reduzir o risco cardiovascular. Isso é especialmente verdadeiro em condições como a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), em que a doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade.

Ligeiras a moderadas elevações assintomáticas transitórias nos níveis séricos de aminotransferase são comuns com as estatinas. Esse fenômeno ocorre logo após o início da terapia, mas acaba se normalizando, apesar da terapia contínua. Então, isso é uma anormalidade de laboratório e não uma lesão verdadeira no fígado; biópsia hepática não mostra alteração histopatológica.

De acordo com a Rede de Lesões de Fígado Induzida por Medicamentos (DILIN), apenas 3,4% dos ferimentos hepáticos induzidos por medicamentos foram relacionados a estatinas, confirmando sua ocorrência rara. Evidências crescentes também mostram

que as estatinas podem, na verdade, reduzir o risco de câncer hepático e melhorar os desfechos naqueles diagnosticados com carcinoma hepatocelular. Embora não recomendemos o início de uma estatina para reduzir o risco de câncer de fígado, os médicos não devem ter medo de usar essa classe de agentes para reduzir o risco de doença cardiovascular.

Medicamentos naturais não significam ausência de risco:

A DILIN descobriu que 15%-20% dos casos de DILI poderiam ser atribuídos a suplementos herbáceos e dietéticos. Esse número provavelmente será substancialmente subestimado, uma vez que os pacientes raramente revelam o uso de suplementos fitoterápicos e dietéticos.

De acordo com o DILIN, a maior parte das lesões hepáticas induzidas por suplementos fitoterápicos e dietéticos é atribuída aos agentes de musculação (por exemplo, esteróides anabolizantes), extrato de chá verde e suplementos nutricionais com vários ingredientes, muitos dos quais também listam o chá verde como componente.

Outros implicados incluem aqueles para perda de peso, depressão, desempenho sexual, transtornos gastrointestinais, suporte imunológico e apoio conjunto, bem como ervas chinesas.

Embora os suplementos fitoterápicos e dietéticos possam ser comumente implicados na DILI, a maioria das pessoas não sofrerá lesão hepática; é incomum, apesar de seu uso generalizado. Uma pesquisa de base populacional na Islândia atribuiu 16% dos casos de DILI a suplementos fitoterápicos e dietéticos, mas isso se traduziu em uma incidência de lesão hepática aguda relacionada a suplementos fitoterápicos e alimentares de apenas 3 por 100.000 pessoas. Os médicos devem perguntar aos pacientes sobre o uso de suplementos fitoterápicos e dietéticos, reconhecendo que muitos pacientes hesitam em discutir alternativas não tradicionais.

O site da LiverTox (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>) uma colaboração do Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Digestivas e Renais, a Biblioteca Nacional de Medicina e a DILIN, fornece informações atualizadas sobre o DILI, incluindo suplementos fitoterápicos e dietéticos. Este recurso disponível gratuitamente é pesquisável, com informações educacionais abundantes e uma opção para enviar relatórios de casos.

Referências Bibliográficas:

1. Chun LJ, Tong MJ, Busuttil RW, Hiatt JR. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:342-349. Source
2. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:1135-1151.
3. Fung M, Thornton A, Mybeck K, Wu JH, Hornbuckle K, Muniz E. Evaluation of the characteristics of safety withdrawal of prescription drugs from worldwide pharmaceutical markets--1960 to 1999. *Ther Innov Regul Sci*. 2001;35:293-317.
4. Reuben A. Hy's law. *Hepatology*. 2004;39:574-578. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al; Drug Induced Liver Injury Network. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008;135:1924-1934.
5. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 2013;369:2525-2534.
6. Leventhal TM, Gottfried M, Olson JC, Subramanian RM, Hameed B, Lee WM. Acetaminophen is undetectable in plasma from more than half of patients believed to have acute liver failure due to overdose. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Feb 4. pii: S1542-3565(19)30087-4. Source
7. Dart RC, Erdman AR, Olson KR, et al; American Association of Poison Control Centers. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44:1-18.
8. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology*. 1995;22:767-773.

9. Demyen M, Alkhaloufi K, Pysopoulos NT. Lipid-lowering agents and hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013;17:699-714.
10. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al; United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology.* 2015;148:1340-52.e7
11. Thrift AP, Natarajan Y, Liu Y, El-Serag HB. Statin use after diagnosis of hepatocellular carcinoma is associated with decreased mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jan 6. pii: S1542-3565(19)30019-9.
12. Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology.* 2014;60:1399-1408.
13. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:3-17.
14. Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology.* 2017;65:363-373.
15. Björnsson E, Bergman OM, Björnsson HK, Kyaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology.* 2013;144:1419-1425.