

HEPATOTOXICIDADE INDUZIDA POR MEDICAMENTO EM UM PACIENTE AMBULATORIAL: RELATO DE CASO

Nília Maria de Brito Lima Prado¹
Gladistone Correia Messias¹
Genário Santos Junior²
Raymundo Paraná³

RESUMO

Introdução: A hepatite induzida por medicamentos, também chamada hepatite tóxica ou DILI (Drug Induced Liver Injury), representa cerca de 2% da hospitalização por casos de icterícia e o dano hepático está envolvido em 3-10% de todas as reações adversas a medicamentos (RAM). Os casos de lesão hepática associadas ao uso de ibuprofeno são raros e a frequência de hepatotoxicidade idiossincrática é pequena.

Objetivo: Relatar um caso de lesão hepática induzida por ibuprofeno identificada em um ambulatório de média complexidade. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 48 anos, admitida em um Centro de Assistência Especializado no sudoeste do estado da Bahia, para uma consulta com um ortopedista, com queixa de lombalgia, sendo prescrito ibuprofeno e dipirona sódica para alívio dos sintomas. Após 15 dias de tratamento, o paciente retorna ao serviço, queixando-se de artralgia em membros superiores, edema em mão direita, icterícia, colúria, acolia fecal, astenia e prurido intenso. Da investigação do quadro apresentado, foram descartadas etiologias virais e autoimune. A ultrassonografia do abdômen total mostrou uma ligeira textura anormal do fígado, cálculos biliares em movimento, sendo sugestivo de coledocolitíase. Após avaliação de causalidade e aplicação do RUCAM, a reação foi classificada como altamente provável. **Conclusões:** A lesão hepática mostrada pelo paciente tem uma forte relação causal com o uso de ibuprofeno.

Palavras-chave: Hepatotoxicidade, lesão hepática induzida por medicamentos, ibuprofeno.

1 Instituto Multidisciplinar em Saúde-Campus Anísio Teixeira-UFBA

2 Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

3 Faculdade de Medicina da Bahia-UFBA

Recebido: 12/07/2017

Revisado: 06/03/2018

Aceito: 31/03/2018

INTRODUÇÃO

Antiflamatórios não esteroidais (AINES) são os medicamentos mais utilizados no mundo. Eles são prescritos tanto para o tratamento de dores de cabeça quanto para dores musculares, além de serem medicamentos conhecidos por seu potencial para indução de hepatotoxicidade idiossincrática (ou toxicidade hepática)¹.

A hepatotoxicidade induzida por medicamentos corresponde à 2% dos casos de internação por icterícia, com desenvolvimento de dano hepático em 3-10% dos relatos de Reações Adversas a Medicamentos (RAM). Acredita-se que aproximadamente 50% de todos os casos de insuficiência hepática aguda estão relacionados a esses medicamentos, os quais estão associados a um índice de mortalidade de 90%².

Muitos medicamentos frequentemente utilizados na prática clínica apresentam como efeito adverso o risco de dano hepático, sendo a hepatotoxicidade a principal RAM responsável pela retirada desses medicamentos do mercado². A ocorrência de hepatite induzida por medicamentos (DILI) é rara no contexto das doenças hepáticas, porém são frequentes nos centros de referências de doenças hepáticas.

O ibuprofeno é o AINE com maior perfil de segurança quanto a hepatotoxicidade. Os casos de dano hepático induzidos por esse medicamento são raros e a frequência de hepatotoxicidade idiossincrática é pequena¹.

RELATO DE CASO

A paciente, uma mulher negra de 48 anos com queixa de artralgia, foi admitida no Centro Especializado de Cuidado localizado na região sudoeste do estado da Bahia e encaminhada a um ortopedista. Após a realização da anamnese, os medicamentos prescritos foram ibuprofeno e dipirona (D1). Foi descrito na anamnese farmacêutica que a paciente utilizava hidroxizina, para rinite alérgica, e omeprazol 20 mg, além de comprimidos de simeticona. Ela nega a utilização de outros medicamentos, incluindo suplementos e ervas medicinais, assim como o consumo de bebidas alcoólicas e drogas ilícitas.

Depois de 15 dias de tratamento (D15), a paciente retornou ao Centro de Cuidado em busca de assistência, com queixas de dor nos membros superiores, edema na mão direita, icterícia, urina escurecida, insônia, astenia e prurido intenso. Exames clínicos revelaram uma leve esplenomegalia. Os exames bioquímicos demonstraram aumento de transaminases e bilirrubina (Tabela 1). O exame de ultrassom de abdômen total (Figura 1) sugeriu uma discreta alteração na textura do fígado, com área focal mal definida de cerca de 4,6 cm no lobo direito e cálculos biliares em movimento medindo 1 cm, indicando coledocolitíase. No exame de imagem de Ressonância magnética de abdômen total (RMAT), foi visto que o fígado estava com dimensões, bordas e intensidade usuais, sem

Como citar este artigo:
Junior GOS, Paraná R, Lima NMB e Messias G. Hepatotoxicidade induzida por medicamento em um paciente ambulatorial: relato de caso. Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde, 9(1): 1-3, 2018.

DOI: 10.30968/rbfhss.2018.091.004

Autor Correspondente:
Genario Oliveira Santos Junior
Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA
Rua Augusto Viana S/N, Canela, Salvador. Cep: 40110-010. BA-Brasil.
genariofarma@yahoo.com.br

dilatação nos ductos biliares. Um pequeno nódulo foi observado na vesícula biliar, com bile aparentemente comprimida em seu interior, o que não correspondeu à imagem descrita na ultrassonografia, sem líquidos ou coleções na cavidade peritoneal e ausência de adenomegalias.

Outras possíveis causas para lesão hepática foram excluídas, como hepatite viral aguda ou hepatite auto-imune (Tabela 01). O Micromedex Solutions foi utilizado para a identificação de interações medicamentosas, porém nenhuma interação com os demais medicamentos em uso foi identificada³. Optou-se por suspender o uso de ibuprofeno e iniciar o tratamento com ácido ursodesoxicólico e colestiramina para melhora do quadro hepático. Três meses depois, a paciente havia se recuperado, apresentando função hepática normal (D133).

Tabela 1. Parâmetros bioquímicos da paciente após o uso de Ibuprofeno.

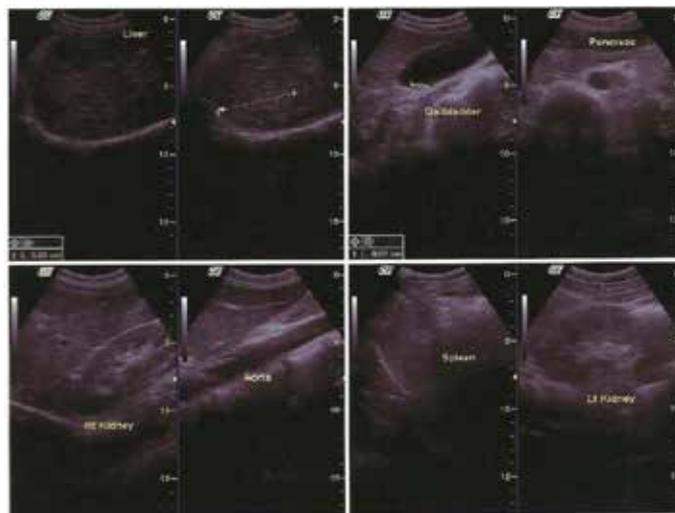
Enzimas	Identificação da			
	DILI D15	D30	D45	D133
AST (IU/L) Limite < 46	127	115.5	72	31
ALT (IU/L) Limite < 69	286	210.4	91	26
FA (IU/L) Limite < 126	-	102.3	378	90
TB (mg/dL) Limite < 1.2	-	6.07	1.67	0.8
Cr (mg/dL) Limite < 1,5	0.9	-	-	-
Fator R (IU/ml)	-	< 8	-	-
Anticorpo Anti musculo-liso	-	Negativo	-	-
Hepatite A	-	Negativo	-	-
Hepatite B	-	Negativo	-	-
Hepatite C	-	Negativo	-	-

Legenda: AST (Aspartato transaminase), ALT (Alanina Transaminase), AP (Fosfatase alcalina), TB (Bilirrubina total), Cr (Creatinina), Fator R (Fator Reumatoide).

Tabela 2. Resultados dos exames laboratoriais, eletroforese de proteínas no D15.

Enzimas	%	g/dL
Albumina	56.2	4.22
Alfa 1	3.7	0.28
Alfa 2	13.5	1.01
Beta 1	7.2	0.54
Beta 2	4.4	0.33
Gama	15	1.13
Proteínas totais		7.5
Proporção Albumina/Globulina	1.28	

Figura 1. Imagem obitida do exame de ultrassonografia de abdome total.



Dois profissionais foram consultados para a avaliação da causalidade, um médico e um farmacêutico. As escalas de causalidade de RUCAM (Método de Avaliação de Causalidade Roussel Uclaf) foram utilizadas e o resultado final foi de 8 (oito) pontos, significando uma alta probabilidade de reação⁴.

DISCUSSÃO

O Diagnóstico de DILI ocorreu de acordo com as seguintes etapas: a) estabelecimento de uma relação causal; b) exclusão de causas alternativas para o diagnóstico, como doenças virais, doenças autoimunes e etilismo; c) melhora da condição clínica após a suspensão do uso do medicamento; d) reexposição ao agente suspeito; e e) fatores de risco associados^{5,6,7}.

A literature demonstrou que o risco de hepatotoxicidade induzida por AINE é muito pequeno (1 para 10 em cada 100.000 indivíduos expostos), e o ibuprofeno tem alta frequência de uso entre os AINE. O caso relatado apresenta uma lesão hepática de tipo mista. Injúrias mistas ou colestáticas relacionadas ao ibuprofeno correspondem a 42%, as quais estão acompanhadas por quadros de icterícia na maior parte dos casos^{5,8}.

Nesse caso, a hipótese diagnóstica de hepatite induzida por medicamento é bastante plausível, visto que a toxicidade do ibuprofeno é justificada por vários aspectos especificados na literature. Inicialmente, a relação temporal de 15 dias entre o uso do medicamento e o aparecimento dos sintomas é similar ao que foi relatado em outros estudos^{9,10}.

Etiologias virais, como Hepatite A, Hepatite B ou Hepatite C, foram excluídas. Essas etiologias estão presentes nas suspeitas diagnósticas na população brasileira, porém, de acordo com estudos recentes, a frequência das hepatites virais tem diminuído^{11,12}. Para as doenças autoimunes, também excluídas como causas alternativas, os resultados dos anticorpos foram negativos e a paciente negou histórico de abuso de álcool.

Outros medicamentos utilizados pela paciente, como omeprazole (uso contínuo), hidroxizina e simeticona foram descartados como possíveis causadores da DILI. O uso de omeprazol pode desencadear um quadro de hepatotoxicidade secundária, porém essa reação é incomum: Embora o tipo de dano hepático possa ser compatível com o descrito neste relato, a relação temporal entre o uso e o aparecimento do evento é muito maior do que o relatado em outros estudos¹³. Com relação ao uso concomitante de dipirona, sua associação com o dano hepático é infrequente¹⁴. Por fim, a paciente utilizou dipirona anteriormente e não apresentou qualquer sintoma de toxicidade.

Embora não seja possível confirmar a exposição prévia ao ibuprofeno, o que seria uma evidência para a confirmação de DILI, os testes de função hepática normalizaram após a descontinuação do tratamento. O dano hepático foi revertido em um prazo de 115 dias após o início da reação, tempo semelhante aos demais trabalhos que relatam lesões do tipo mistas⁵.

Sobre os fatores de risco, o sexo feminino apresenta uma correlação mais frequente, a qual sugere que mulheres são mais susceptíveis a doenças do fígado relacionadas ao uso de medicamentos. Esse fato confirma os resultados expostos. É importante considerar a idade da paciente, 48 anos, pois pessoas mais velhas apresentam maior incidência de doenças do fígado induzidas por medicamentos e essas reações tendem a ser mais severas nesse grupo¹⁵.

O tratamento da hepatotoxicidade relacionada ao uso de ervas medicinais consiste na descontinuação da utilização e no monitoramento da função hepática¹⁶. O ácido ursodesoxicólico (UDCA) tem propriedades hidrofílicas e protetoras, principalmente em relação as membranas dos hepatócitos. Trata-se de um agente colerético e imunomodulador, utilizado em doenças associadas à colestase¹⁷. Nesse caso, para o tratamento do dano hepático, a paciente precisou de UDCA e colestiramina.

A escala RUCAM apresentou um resultado de oito pontos, o que significa alta probabilidade do dano ter sido causado pelo medicamento. Embora algoritmos não sejam totalmente precisos para o diagnóstico de DILI, sua aplicação torna-se relevante pois ela considera os principais critérios de imputação de causalidade no dano hepático, além de sua especificidade, conforme descrito na literatura¹⁸.

CONCLUSÕES

O relato de caso apresentou uma paciente com diagnóstico de DILI, provavelmente associado ao uso de ibuprofeno. Apesar de se tratar de uma reação pouco frequente, a hepatotoxicidade causada por ibuprofeno pode afetar pacientes da atenção secundária. Além disso, a avaliação dos números de casos de dano hepático causado por medicamentos leva a reflexão sobre as condutas clínicas praticadas e o desempenho das agências regulatórias no país. Assim, a farmacovigilância constitui um serviço fundamental na atenção secundária, a fim de elucidar o perfil de segurança dos medicamentos utilizados pela população brasileira.

Acknowledge: This study is part of the Hepatox Brasil project with financial resources of the Johnson & Johnson Foundation. Logistical support of the Brazilian Society of Hepatology.

Fontes de Financiamento

Johnson & Johnson do Brasil Indústria e Comércio de Produtos para a Saúde Ltda,

Conflito de Interesses

Os autores declaram não possuírem conflitos de interesse.

Colaboradores

NMBLP e GM: Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados. NMBL e GOSJ:

Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual. RPPF: Aprovação final da versão a ser publicada. NMBLP, GM e GOSJ: Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

Agradecimentos

Este estudo faz parte do projeto Hepatox Brasil, com recursos financeiros da Fundação Johnson & Johnson e apoio logístico da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

REFERÊNCIAS

1. Bittencourt PL. Epidemiologia da hepatotoxicidade por drogas. *GED gastroenterol. endosc.dig*, 2011, 30(Supl.1):06-47.
2. Bertolami MC. Mechanisms of hepatotoxicity. *Arq Bras Cardiol*, 2005, 85(Suppl 5):25-7.

3. Micromedex solutions. Available on line in: <https://www.micromedexsolutions.com>. (accessed on 29 August 2017).
4. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs-II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol*, 1993, 46(11):1331-6.
5. Zoubek ME, González-Jimenez A, Medina-Cáliz I et al. High Prevalence of Ibuprofen Drug-Induced Liver Injury in Spanish and Latin-American Registries. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(2):292-294.
6. Agarwal VK, McHutchison JG, Hoofnagle JH. Drug-Induced Liver Injury Network. Important elements for the diagnosis of drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(5):463-70.
7. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(6):806-15.
8. Teoh NC, Farrell GC., Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Liver Dis*, 2003, 7(2):401-13.
9. Javier Rodríguez-González FJ, Montero JL, Puente J, et al. Orthotopic liver transplantation after subacute liver failure induced by therapeutic doses of ibuprofen. *Am J Gastroenterol*, 2002; 97:2476-7.
10. Sternlieb P, Robinson RM. Stevens-Johnson syndrome plus toxic hepatitis due to ibuprofen. *NY State J Med*, 1978, 78:1239-43.
11. Ministry of Health. Boletim Epidemiológico—Hepatites Virais. 2017. Available online: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2017> (accessed on 29 August 2017).
12. Pereira LM, Martelli CM, Merchán-Haman E et al. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. *Am. J.Trop. Med. Hyg*, 2009, 81:240–247.
13. Garrido AS. hepatitis aguda colestásica por omeprazol. *Gastroenterol Hepatol*, 2007;30(1):54-5.
14. Gosch M. Analgesics in geriatric patients. Adverse side effects and interactions. *Z Gerontol Geriatr*, 2015, 48(5):483-92.
15. Schmeltzer PA, Kosinski AS, Kleiner DE, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *Liver Int*, 2016, 36(4):603-9.
16. Jorge OA, Jorge AD. Hepatotoxicity associated with the ingestion of Centella asiatica. *Rev Esp Enferm Dig*, 2005, 97:115-124.
17. Poupon RE, Bonnand AM, Chretien Y, et al. Ten-year survival in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 1999, 29:1668-71.
18. García-Cortés M, Stephens C, Lucena MI et al. Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. *J Hepatol*, 2011, 55(3):683-691.