

Iatrogenia dos antibacilares*

Perspectiva da Hepatologia

A. PEREIRA COUTINHO

Assistente Hospitalar de Gastrenterologia. Clínica Universitária de Medicina Interna e Gastrenterologia. Hospital de Pulido Valente. Director: Prof. Doutor Mário Gentil Quina.

Devido à importância que o fígado tem no metabolismo dos fármacos, o número de medicamentos potencialmente hepatotóxicos é elevado. As reacções adversas hepáticas ocorrem sobretudo com os medicamentos administrados oralmente que são geralmente lipossolúveis para poderem ser absorvidos no tubo digestivo e são convertidos no fígado em substâncias hidrossolúveis para serem excretados quer pela bilis quer pela urina. A biotransformação dos agentes terapêuticos, ocorre através de diferentes vias metabólicas sendo aquela que é mediada pelo citocromo P 450 a mais importante. Esta via processa-se em duas fases, na primeira ocorrem reacções de oxidação e de hidroxilação obtendo-se por vezes um metabolito intermédio tóxico e posteriormente, através de reacções de conjugação obtêm-se produtos finais hidrossolúveis, mais facilmente excretáveis. Certas substâncias como o álcool, os barbitúricos ou a rifampicina ao serem indutores do citocromo P 450 vão aumentar a produção de metabolitos intermediários, aumentando a vida média ou potenciando o efeito tóxico de alguns medicamentos.

Uma forma de classificar a hepatotoxicidade provocada pelos fármacos é distinguindo aqueles que têm uma toxicidade intrínseca, portanto em relação directa com a sua concentração plasmática, de aqueles em que a toxicidade não é previsível. No primeiro caso a hepatotoxicidade é dose-dependente, tem um

periodo curto e constante de incubação e tem uma incidência elevada - um exemplo paradigmático é o paracetamol. No segundo caso, a toxicidade é independente da dose, tem um periodo de incubação longo e variado e a incidência é baixa designando-se estes casos de reacções ideossincrásicas (do grego ideos = próprio). Nestas reacções intervêm dois mecanismos distintos, o mais frequente resulta da acumulação de metabolitos tóxicos intermediários tóxicos, tem um periodo de sensibilização muito variável (de semanas a meses) e a resposta à re-exposição é tardia. O mecanismo menos frequente é o da hipersensibilidade que se pode acompanhar de febre, rash, artrite, eosinofilia e linfocitose sendo neste caso o periodo de sensibilização curto e a recidiva rápida, caso se reintroduza o fármaco, podendo esse periodo de tempo encurtar-se a cada nova exposição.

São múltiplos os factores que participam na maior ou menor susceptibilidade individual a lesões hepáticas. O sexo feminino é mais vulnerável que o masculino e também a idade constitui um factor de risco, uma vez que a hepatotoxicidade é rara nos jovens, observando-se sobretudo nos indivíduos com mais de 50 anos (ex. a incidência da toxicidade da isoniazida aumenta com a idade dos doentes). Factores genéticos podem igualmente interferir no metabolismo dos fármacos como é o caso do sistema enzimático P450, no qual cada proteína está codificada por um único gene, pelo que diferenças genéticas podem implicar

* Apresentado na Mesa Redonda "Iatrogenia dos Antibacilares"

reações ideossincrásicas a determinados fármacos. Em relação à isoniazida o fenotipo de acetiladores lento ou rápido (em função da concentração de N-acetiltransferase) é para alguns autores a razão para a toxicidade hepática que se manifesta em certos doentes. No caso de doença hepática pré-existente, o metabolismo do fármaco fica afectado tanto mais quanto maior o grau de insuficiência hepática, sendo nesses casos mais alta a incidência tanto de reações ideossincrásicas como de reações hepatotóxicas a medicamentos. Deve igualmente ser tido em conta as interações medicamentosas no caso de terapêuticas associadas, pois a toxicidade hepática poderá estar aumentada não só por efeito aditivo como também por efeito sinérgico entre fármacos (ex: a rifampicina ao ser indutor do citocromo P450 aumenta a toxicidade da isoniazida).

Em relação às alterações morfológicas hepáticas provocadas pelos fármacos, são mais frequentes as lesões agudas podendo-se também observar lesões crônicas sobretudo nas terapêuticas prolongadas. É no hepatócito que se vão encontrar as principais alterações uma vez que as lesões hepatocelulares predominam sobre as lesões colestáticas. Essas alterações apresentam uma grande variabilidade, desde a esteatose (micro ou macrovesicular), a necrose hepatocelular (focal ou difusa), à hepatite crônica activa e cirrose ou mesmo a lesões neoplásicas tanto benignas como malignas. No entanto, nalguns casos, parece que o hepatócito se encontra poupado, estando afectada a drenagem de bilis devido a lesão nas vias biliares intra-hepáticas. Nessas situações de colestase, as lesões agudas também podem evoluir para formas crônicas provocando a distorção do parênquima hepático, assemelhando-se essas alterações à cirrose biliar primária.

Em relação às manifestações clínico-patológicas, elas são inespecíficas e indistinguíveis de outras patologias hepato-biliares. Se predominar a necrose hepatocelular, o quadro vai ser de astenia, anorexia, náuseas, icterícia, discrasia hemorrágica e encefalopatia hepática e uma elevação das aminotransferases

transitória e ligeira ou atingindo 10 a mais de 100 vezes o normal em situações mais graves. Se predominar a colestase as manifestações serão sobretudo de icterícia e prurido cutâneo e nesse caso as alterações analíticas serão à custa da elevação da bilirrubina, da fosfatase alcalina e da gama-glutamiltanspeptidase. No entanto, na prática clínica na maior parte dos casos de hepatotoxicidade relacionada com fármacos, essa distinção não é tão óbvia existindo uma sobreposição entre os fenómenos provocados pela necrose hepatocelular e pela colestase.

Existe uma situação que apesar de rara convém referir pela gravidade que lhe está associada, trata-se da hepatite fulminante que nos dias de hoje ainda tem uma mortalidade de 80%. Por definição a hepatite fulminante é uma insuficiência hepática aguda (alteração do estado de consciência e coagulopatia) que se desenvolve até às oito semanas após o início da doença, num indivíduo sem doença hepática prévia. Entre as etiologias responsáveis, o primeiro grupo é o das hepatites víricas e o segundo é o dos fármacos (ex: isoniazida).

Depois desta introdução, importa referir alguns aspectos em relação aos antibacilares. Na profilaxia com isoniazida em indivíduos assintomáticos, ocorre em cerca de 15-20% dos casos uma elevação transitória das aminotransferases (valor inferior a $3 \times N$). Em menos de 1% desses indivíduos poderá surgir uma hepatite grave, sendo essa percentagem superior em doentes com mais de 50 anos. No caso de existirem doenças associadas, nomeadamente alcoolismo ou se a isoniazida estiver associada à rifampicina essa toxicidade é também mais elevada e pode surgir mais precocemente. A toxicidade da isoniazida é sobretudo hepatocelular e o quadro clínico e analítico é indistinguível de uma hepatite aguda vírica. A rifampicina compete com o metabolismo da bilirrubina e dos sais biliares, a toxicidade é por isso de predomínio colestático observando-se uma elevação da fosfatase alcalina, da gama-glutamiltanspeptidase e da bilirrubina total. A pirazinamida tem uma hepatotoxicidade intrínseca, pelo que esse efeito acessório é dependente da dose. Em relação aos antibacilares de 2ª linha:

estreptomicina, etambutol e quinolonas a hepatotoxicidade é rara.

Existem vários protocolos propostos em relação à toxicidade hepática dos antibacilares, não havendo no entanto um consenso em relação às atitudes que devem ser tomadas. Em todo o caso, convém referir uns princípios gerais que devem ser tidos em conta,

como o reconhecimento precoce de toxicidade hepática quer por alterações clínicas quer por alterações analíticas; a suspensão imediata dos fármacos em caso de hepatite aguda e a exclusão de outras causas de doença hepato-biliar nomeadamente: infecciosa, litiásica, metabólica e auto-imune.

BIBLIOGRAFIA

1. SHERLOCK S, DOOLEY J. Diseases of the liver and biliary system - ninth edition.
 2. FARRELL G. Drug induced liver disease.
 3. FELDMAN M, SLEISENGER M. Gastrointestinal and liver disease - 6 th edition.
 4. THOMSON P, McINTGRE N. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Resp J* 1995; 1384-1388.
 5. JAIME R, PITCHENIK A. Anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 1871-1876.
 6. SCHABERG T, LODE H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Resp J* 1996; 2026-2030.
-