

# Destaques da Reunião com Expertos em Hepatotxicidade da SBH (Sociedade Brasileira de Hepatologia)

## CONTEXTUALIZAÇÃO

No dia 05 de agosto de 2010, no Hotel Blue Tree, no bairro do Morumbi – São Paulo, a Sociedade Brasileira de Hepatologia realizou uma reunião de expertos para discutir alguns assuntos importantes referentes à Toxicidade Hepática. Esta reunião foi de responsabilidade exclusiva da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), sem interferência de agências ou da indústria farmacêutica.

Dentre os assuntos discutidos, três deles mereceram destaque pelo volume de solicitações de esclarecimentos encaminhadas diretamente à Sociedade Brasileira de Hepatologia. O site da SBH recebe com frequência tais solicitações de outras Sociedades ou diretamente de colegas, assim como do público não-médico, por questões pertinentes a estes assuntos:

1. Papel do Acetaminofen/Paracetamol nas alterações hepáticas da Dengue;
2. Eficácia e segurança da medicina alternativa (Homeopatia, Medicina Natural, Fitoterápicos);
3. Alterações hepáticas induzidas por analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios não-esteroides com foco no seu uso na Dengue.

Dentro deste contexto, a Sociedade Brasileira de Hepatologia organizou uma sessão durante todo o dia 05 de agosto para discutir unicamente estes temas.

Na primeira parte, foram apresentadas revisões de literatura com atualizações nos tópicos supracitados. Na segunda parte, algumas questões foram direcionadas ao painel de expertos após a apresentação de um relator e a revisão da qualidade das publicações científicas que deram suporte à resposta do relator.

A dinâmica das apresentações sempre obedecia a uma apresentação rápida do relator, seguida de uma avaliação técnica da qualidade da evidência científica.

A literatura médica, que foi disponibilizada ao Grupo de Evidência Científica da SBH, foi discutida após a apresentação do relator quando classificávamos as evidências científicas e o grau de recomendação segundo a classificação de Oxford, adotada pela Associação Médica Brasileira (AMB).

**O Painel de Expertos** foi composto pelos seguintes colegas:

- Dr. Javier Waksman – Toxicologista da Universidade de Denver – Colorado – Estados Unidos
- Dr. Paulo Bittencourt – Chefe do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Português, Salvador, Bahia
- Dr<sup>a</sup>. Gilda Porta – Hepatologista Pediátrica do Hospital da Criança da USP
- Dr. Fernando Pessone – Hepatologista da Universidade de Rosário – Argentina
- Dr. Paulo R. Cartagenes – Infectologista da Universidade Federal do Pará
- Dr. Aécio Flávio Meireles de Souza – Hepatologista da Universidade Federal de Juiz de Fora
- Dr. Heitor Rosa – Hepatologista da Universidade Federal de Goiás
- Dr. João Galizzi Filho – Hepatologista da Universidade Federal de Minas Gerais
- Dr. Éison Vidal Martins Júnior – Hepatologista da Faculdade de Medicina de Santos – São Paulo
- Dr<sup>a</sup>. Regina Leitão – Patologista da Universidade São Paulo
- Dr<sup>a</sup>. Regina Matar – Hepatologista Pediátrica da UNIFESP
- Dr. Marcelo Simão Ferreira – Infectologista da Universidade Federal de Uberaba; Presidente da Sociedade Brasileira de Infectologia
- Dr. José Milton Castro Lima – Gastroenterologista da Universidade Federal do Ceará
- Dr. Maurício Fernando Barros – Cirurgião de Transplante Hepático da USP
- Dr. Paulo Abraão – Infectologista de UNIFESP
- Dr. Adalgisa de Souza Paiva Ferreira – Gastroenterologista da Universidade Federal do Maranhão
- Dr. Fernando Portella – Hepatologista do Grupo de Fígado do Rio de Janeiro
- Dr. Alberto Queiroz Farias – Hepatologista da USP

### Grupo de Evidência Científica

- Dr. Argemiro D'Oliveira Júnior – Epidemiologista Clínico da Universidade Federal da Bahia
- Prof.<sup>a</sup> Edna Strauss – Hepatologista e professora de Metodologia Científica do curso de pós-graduação em Gastroenterologia da USP
- Prof. Francisco Souto – Hepatologista e professor de Metodologia Científica da Universidade Federal de Mato Grosso

**Coordenação:** Raymundo Paraná (UFBA) e Mario Pessoa (USP)

## HEPATOTOXICIDADE X ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDES

Inicialmente tivemos uma apresentação do Prof. Waksman sobre a Hepatotoxicidade causada pelo Acetaminofen/Paracetamol. Em seguida, a Dr<sup>a</sup>. Gilda Porta fez uma revisão sobre a Hepatotoxicidade causada pelo Ácido Acetilsalicílico, enquanto o Dr. Fernando Bessone fez uma revisão sobre a Hepatotoxicidade causada pelos AINEs (anti-inflamatórios não-esteroides).

Dentre as propostas terapêuticas alternativas utilizadas no Brasil, foram observados relatos de toxicidade de variável intensidade com os seguintes fitoterápicos / chás: Germander (Erva Cavalinha), Sene, Chá Verde (cápsula ou infusão), Cáscara Sagrada, Erva Andorinha, Espinheira Santa, Chá de Poejo, Kava-Kava, Gummifera, Losna, Confrei, Unha-de-Gato, Mãe Boa, Valeriana, etc.

Entre os suplementos alimentares, foi mencionada a toxicidade pelo Herbalife, já relatada em um importante jornal (*Journal of Hepatology*) da Associação Europeia para o Estudo do Fígado. Neste composto, descreve-se variável intensidade da Hepatotoxicidade em alguns indivíduos. No Brasil, quase todos os presentes no painel de expertos já tiveram a experiência com a hepatotoxicidade pelo Herbalife nos seus respectivos serviços. Quase todos também já tiveram experiências de hepatotoxicidade pelos chás e fitoterápicos nos seus respectivos serviços.

Estas propostas terapêuticas, apesar de populares no Brasil, não apresentam evidências da sua eficácia, enquanto as evidências da hepatotoxicidade estão baseadas em relatos de casos.

Na maioria das vezes, os fitoterápicos, a “medicina natural” e a homeopatia carecem de estudos de fase I, II e III, fato que impede o conhecimento da sua eficácia e da sua segurança.

A legislação brasileira, especificamente quanto a esses medicamentos populares ou fitoterápicos, é frouxa no sentido de não garantir as mesmas condições solicitadas para os medicamentos alopáticos. Por conta disso, há absoluta escassez de estudos metodologicamente corretos para validá-los e, conseqüentemente, comercializá-los.

Embora a homeopatia tenha um princípio científico milenar, não existem estudos que comprovem a sua eficácia para tratamento de doenças do fígado. Uma ampla revisão da literatura foi realizada, todavia não se encontrou estudos de fase II ou III que pudessem validar, de forma controlada, a eficácia e segurança das propostas terapêuticas da homeopatia para tratamento das doenças do fígado.

Os anti-inflamatórios não-esteroides do tipo de Nimesulida, Naproxeno e Diclofenaco estão associados com o risco de hepatotoxicidade. Na maioria das vezes, a hepatotoxicidade se manifesta por alterações das enzimas hepáticas, fato observado em 1 a 3% dos pacientes que usam essas medicações. Em alguns casos, existe a hepatotoxicidade mais grave com quadro de icterícia ou gatilho de autoimunidade (Hepatite Autoimune-símile).

Os anti-inflamatórios não-hormonais de segunda geração são mais seguros dos que os da primeira geração no que se refere ao risco de hepatotoxicidade. Raramente esses anti-inflamatórios de segunda geração causam hepatotoxicidade grave.

O ácido-acetilsalicílico (AAS) é uma droga segura em adultos e crianças no quesito hepatotoxicidade. Raramente estão associados à hepatotoxicidade, exceto quando utilizados em doses supraterapêuticas. A Síndrome de Reye, anteriormente associada ao AAS, sabe-se hoje que não tem relação direta com o consumo deste medicamento.

A segunda parte do evento direcionou perguntas específicas aos expertos para que os mesmos embasassem as suas respostas através de uma revisão da literatura.

Na seqüência, os 17 expertos presentes votaram a favor ou contra a resposta do relator.

1) *Há indicação para imunossupressão em pacientes que apresentam autoimunização hepática (hepatite autoimune-símile) após exposição a drogas?*

Resposta: *Sim, por unanimidade.*

Observação: A autoimunização está associada à hepatotoxicidade desencadeada por diversos medicamentos, destacando-se dentre eles, Anti-inflamatórios não-esteroides, Nitrofurantoína e Alfa-metildopa.

Não existe consenso na literatura sobre o melhor esquema de imunossupressão para tratar esses pacientes, todavia o Serviço de Referência de Hepatite Autoimune do Brasil, localizado no Hospital das Clínicas da USP, recomenda o tratamento desses pacientes de forma semelhante ao tratamento da Hepatite Autoimune Clássica. Assim sendo, a recomendação da SBH é a imunossupressão com corticosteroides associado à Azatioprina com avaliação das aminotransferases como critério de resposta. Recomenda-se ainda, após 18 a 24 meses de imunossupressão continuada, uma biópsia hepática para decidir se a imunossupressão será retirada ou mantida a depender de atividade inflamatória residual presente ou ausente.

2) *A Dengue causa Hepatite?*

Resposta: *Sim, por unanimidade.*

Observação: Após apresentação ficou claro que a infecção pelo vírus da Dengue é responsável pela maioria dos casos de hepatites. Esta, por sua vez, é de variável intensidade. Na maioria das vezes, a hepatite se associa às formas mais leves diagnosticada pela elevação das aminotransferases, todavia há casos de hepatite icterícia e mesmo de hepatite fulminante.

O quadro histológico das formas mais graves de hepatite é muito semelhante àquele observado na Febre Amarela, inclusive com necrose confluyente e apoptose. Nesses casos não há evidência de toxicidade medicamentosa.

3) *Há evidência de toxicidade do Paracetamol/Acetaminofen na Dengue?*

Resposta: *Não, por unanimidade.*

Observação: Embora o Paracetamol/Acetaminofen seja uma medicação com potencial hepatotóxico quando ingerido em doses superiores a 60mg/kg/dia (4mg/dia), os casos no Brasil com alterações hepáticas durante a Dengue não têm comprovação de hepatotoxicidade por este medicamento.

Por conta disso, o medicamento é considerado seguro para utilização em doses terapêuticas. Todavia recomenda-se que o mesmo seja utilizado mediante orientação do paciente para que não ultrapasse a dose de 60mg/kg/dia, uma vez que há documentação na literatura médica internacional acerca do aumento da toxicidade em indivíduos que ingeriram doses supraterapêuticas. As crianças são menos susceptíveis a essa hepatotoxicidade em função da via metabólica diferenciada. Mesmo assim, recomendam-se doses dentro da faixa de segurança.

Pacientes etilistas e pacientes que consomem outros medicamentos que aumentam atividade metabólica do Paracetamol/Acetaminofen podem ter maior suscetibilidade à hepatotoxicidade. Nos casos dos pacientes etilistas, aqueles que suspenderam o consumo etílico alguns dias antes da ingestão do Paracetamol/Acetaminofen são particularmente mais susceptíveis, contudo a toxicidade é dose-dependente, quase sempre observada em doses superiores a 4g/dia.

4) *Há evidências sobre a importância epidemiológica da hepatite fulminante pelo Acetaminofen/Paracetamol no Brasil?*  
Resposta: *Não, por unanimidade.*

Observação: Vários centros de transplante do Brasil foram consultados acerca da indicação de transplante por hepatite fulminante causada pelo consumo de Paracetamol/Acetaminofen. Poucos relatos foram passados contabilizando no máximo 04 casos, sendo dois deles no Rio Grande do Sul. Este aspecto diferencia muito a realidade brasileira da realidade europeia, onde o Paracetamol/Acetaminofen assume a dianteira como causas de hepatite fulminante com indicação de transplante nos centros de referência.

Em que pese a pouca importância deste medicamento nas indicações de transplante no Brasil, devemos sempre orientar os pacientes que não usem doses supraterapêuticas (recomendada até 60mg/kg/dia). Provavelmente, essa diferença entre o Brasil e a Europa se deva ao fato de que, nos países europeus, o Paracetamol/Acetaminofen é usado intencionalmente para tentativa de suicídio, enquanto no Brasil o mesmo só é usado para terapêutica antálgica ou antitérmica.

5) *Há evidências para uso de fitoterápicos no tratamento de doenças infecciosas e suas complicações?*

Resposta: *Não, por unanimidade.*

Observação: O relator fez uma ampla avaliação da literatura em revistas indexadas de impacto. Não encontrou estudos que possam favorecer ao uso de qualquer fitoterápico para o tratamento de doenças infecciosas, uma vez que a maioria dos relatos é de trabalhos com pouca consistência metodológica e que não obedecem ao crivo de avaliação pertinente aos medicamentos alopáticos tais como estudos de Fase I, Fase II e Fase III.

Ademais, os fitoterápicos dependem de diversas variáveis que não são avaliadas. Dentre elas destacam-se: a extração do princípio ativo, o período em que é extraído (floração ou fora da floração), o tipo de solo que é cultivado, estudos de biodisponibilidade, etc. Com isso, a Sociedade Brasileira de Hepatologia definitivamente não recomenda qualquer fitoterápico para tratamento das doenças hepáticas, assim como solicita as autoridades competentes do País que revejam a legislação acerca desses medicamentos que são consumidos sem controle no Brasil, e que hoje são também causa de preocupação por relatos de hepatotoxicidade crescentes nos nossos centros de referência em doenças do fígado.

6) *Há evidência sobre menor risco de hepatotoxicidade com os anti-inflamatórios não-esteroides de segunda geração (inibidores da Cox2, comparadas de primeira geração)?*

Resposta: *Sim, por unanimidade.*

Observação: Os anti-inflamatórios não-esteroides de segunda geração mostram menor potencial de hepatotoxicidade comparado aos de primeira geração, mormente aos medicamentos Nimesulida, Oxican, Diclofenaco e Naproxeno.

Estas são drogas seguras no que se refere à toxicidade hepática. Chamamos a atenção sobre a ausência de dados acerca da hepatotoxicidade pelo Cetoprofeno, um dos medicamentos mais utilizados no Brasil. Esse aspecto precisa ser melhor avaliado na literatura.

7) *Há evidências para hepatoprotetores do tipo Silimarina e Adenosyl-metionina?*

Resposta: *Não, por unanimidade.*



Observação: Não há estudos convincentes acerca do benefício do uso da Silimarina ou de outros hepatoprotetores. Em que pese à existência de pequenos estudos na literatura, os maiores estudos controlados não favoreceram ao uso desses medicamentos como hepatoprotetores.

Embora seja um dos medicamentos mais vendidos no Brasil, a Sociedade Brasileira de Hepatologia solicita às autoridades competentes do País que reavaliem esta questão, uma vez que não existem dados consistentes acerca da sua eficácia, embora não tenham maiores preocupações do ponto de vista da segurança.

8) *Há evidências para o uso do Ácido-Ursodeoxicólico na colestase por drogas?*

Resposta: *Sim 6, Não 3.*

Observação: A avaliação pelos critérios da Universidade de Oxford demonstra evidência nível 2 e grau de recomendação C. Portanto, o que temos na literatura não são dados contundentes acerca do benefício, embora o Ácido-Ursodeoxicólico seja recomendado em muitos centros de referência para tratar quadros colestatícos induzidos por drogas.

O racional para o uso do Ácido-Ursodeoxicólico está na redução do pool de ácidos biliares hidrofílicos, mormente o Ácido-Litocólico. Estes ácidos produzem agressão hepatocelular, alterações da membrana celular e apoptose.

Por conta deste aspecto, o Ácido-Ursodeoxicólico é recomendado quase que universalmente nestes casos, embora não se tenha dados sistemáticos da literatura sobre a sua eficácia comparada ao placebo ou a qualquer outro medicamento.

A experiência da maioria dos centros relata benefícios com uso dessa medicação; contudo, à luz da medicina baseada em evidência, essa é uma questão que ainda não está resolvida.

9) *Há evidências para o uso da medicina natural para tratamento das doenças hepáticas?*

Resposta: *Não, por unanimidade.*

Observação: Não há estudos da literatura que suportem o uso de qualquer prática chamada alternativa para tratamento das

doenças hepáticas. Aliás, neste quesito, a Sociedade Brasileira de Hepatologia solicita às autoridades de saúde, assim como ao Conselho Federal de Medicina e ao Conselho Federal de Farmácia, que tenham uma regulamentação mais específica para estas práticas.

No Brasil, temos 175 práticas alternativas passando da Cromoterapia até a chamada Medicina Natural, termo incompreensível no contexto da ciência médica.

O Ministério da Saúde reconheceu, em 2005, quatro dessas práticas alternativas: Acupuntura, Homeopatia, Fitoterapia e Medicina Antroposófica. Nenhuma delas encontra respaldo na literatura para a sua utilização no tratamento de doenças hepáticas por absoluta inexistência de documentação científica de qualidade através de ensaios clínicos controlados.

10) *Há evidências para uso de homeopatia no tratamento das doenças hepáticas?*

Resposta: *Não, por unanimidade.*

Observação: Em que pese ser uma questão controversa devido à prática por alguns centros e reconhecimento pelo Ministério da Saúde do Brasil, não existem estudos que comprovem qualquer eficácia da homeopatia no tratamento das doenças hepáticas. A ausência de estudos controlados de Fase I, II e III inviabiliza qualquer confirmação acerca da eficácia desses medicamentos no tratamento das doenças do fígado, portanto não devem ser recomendados.

Por outro lado, no quesito segurança não parece haver dúvidas, posto que não encontramos documentação acerca de hepatotoxicidade desses medicamentos.

*Prof. Raymundo Paraná - UFBA*

*Presidente da SBH*

*Coordenador do I Encontro de Expertos na Hepatotoxicidade da SBH*

*Dr. Mário Pessoa - USP*

*Vice-Presidente da SBH*

*Coordenador do I Encontro de Expertos na Hepatotoxicidade da SBH*