

Epidemiologia da hepatotoxicidade por drogas

PAULO LISBOA BITTENCOURT¹

Não existem dados epidemiológicos disponíveis sobre todo o espectro de manifestações das lesões hepáticas induzidas por drogas (LHID). Várias afecções hepáticas distintas podem ser desencadeadas pelo uso de drogas e xenobióticos, incluindo hepatites agudas e crônicas, hepatite fulminante, cirrose hepática, doenças hepáticas colestáticas, doença hepática gordurosa não alcoólica, distúrbios vasculares do fígado e tumores hepáticos¹.

A maior parte dos dados publicados na literatura sobre a epidemiologia das LHID é retrospectiva e se refere particularmente à frequência de casos mais graves de hepatite aguda de evolução sintomática^{2,15}. Existem mais de 1.200 substâncias farmacêuticas com potencial de provocar fenômenos de hepatotoxicidade, a imensa maioria de natureza idiossincrásica.

Desde 1968, mais de três milhões de casos já foram notificados na base de dados da Organização Mundial de Saúde (OMS)^{15,17}. No entanto, em cerca de dois terços dos casos relatados não foi empregado qualquer critério validado de relação causal entre o fármaco imputado e a reação hepatotóxica adversa¹⁶. Os principais critérios publicados na literatura para estabelecimento denexo causal entre uma droga ou xenobiótico e uma LHID são: 1) Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale (NADRPS), 2) Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), 3) Digestive Disease Week Japan (DDW-J), 4) Maria & Victorino (M&V) e 5) Drug induced liver injury 2009 (DILIN 2009)^{18,24}.

O método mais largamente empregado é o RUCAM que caracteriza as hepatites agudas secundárias às LHID de acordo com o padrão bioquímico. Caracteriza acometimento biológico na presença de ALT abaixo de 6 vezes o valor normal (VN) ou fosfatase alcalina (FA) abaixo de 1,7 vezes o VN na ausência de sintomas; padrão colestático na presença de razão entre ALT e FA abaixo de 2; padrão hepatocelular na razão entre ALT e FA superior a 5 e padrão misto entre 2 e 5^{19,20}.

De acordo com a base de dados da OMS^{16,17}, as principais medicações imputadas nas LHID sintomáticas são: paracetamol (17%), antirretrovirais (17%), anticonvulsivantes (10%), quimioterápicos, incluindo flutamida, ciclofosfamida, metotrexato e citarabina, (12%), antibióticos (9%), agentes anestésicos (5%), tuberculostáticos (3%) e diclofenaco (3%).

Reações adversas hepatotóxicas são a mais frequente causa de suspensão do desenvolvimento de novas moléculas pela indústria farmacêutica e de sua falta de aprovação por parte de agências regulatórias. É também o motivo mais frequente de retirada de drogas no mercado ou de restrição ao seu uso e a primeira causa de mortalidade por reações adversas aos medicamentos. Estima-se que a frequência de DILI seja da ordem de 1:10.000 a 1:100.000 casos para pacientes tratados²⁵, correspondendo a 4% a 10% das causas de reações adversas a drogas^{26,27}.

De acordo com alguns estudos, as LHID ocorrem em 1% dos pacientes hospitalizados¹¹ e são, respectivamente, a etiologia de 10% a 33% das causas de hepatite aguda^{27,28} e a causa de 5%-10% dos atendimentos ambulatoriais e hospitalares na especialidade de hepatologia^{8,29}. A maioria das LHID que ocorre na população geral corresponde ao padrão biológico definido no RUCAM^{16,20,24}. São eventos leves, habitualmente assintomáticos, associados à elevação de enzimas hepáticas abaixo de três vezes o valor normal. Ocorrem em aproximadamente 0,1% a até 10% dos usuários de medicamentos ou drogas xenobióticas. A frequência de casos mais graves sintomáticos ou com evolução fulminante é estimada em aproximadamente 0,01%-1% e 0,0001%-0,01%, respectivamente.

É importante ressaltar que a maioria dos dados disponíveis sobre LHID é baseada em estudos retrospectivos, empregando análise de casuística de serviços ou bases de dados (Tabela 1).

Somente a partir de 1993, surgiram alguns registros prospectivos sobre etiologia e frequência das LHID, particularmente na Espanha² e EUA^{6, 31}. De acordo com o *Acute Liver Failure Study Group*, no período de 1998 a 2003, 39% das causas de hepatite fulminante nos EUA foram por paracetamol e 12% por hepatite medicamentosa de natureza idiossincrásica³⁰. O único estudo prospectivo de base populacional disponível sobre a incidência de LHID foi realizado na Franca no departamento de Nièvre, que ocupa área de cerca de 670 km² e população de 81.301 habitantes³¹.

No período de novembro de 1997 a novembro 2000, os autores encontraram 95 casos com suspeita diagnóstica de hepatite aguda por LHID e 34 casos com LHID provável empregando os critérios do RUCAM. Os agentes hepatotóxicos mais frequentemente imputados foram os

1. Chefe do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Português, Salvador, Bahia

Tabela 1: Epidemiologia das LHID de acordo com os principais estudos retrospectivos

Autor	População	Período	n	LHID (%)
De Valle 2006 (Suécia)	Centro Referência em Hepatologia	1995-2005	1164	77 (6,6%)
Hussaini 2007 (Reino Unido)	<i>Jaundice Hotline</i>	1998-2004	347	28 (8,1%)
Vuppalandhi 2007 (EUA)	Icterícia em Hospital Geral	1999-2003	732	5 (0,7%)
Jinjuvadia 2007 (EUA)	CID lesão Hepática aguda	1994-2004	7395	83 (1,1%)
Russo 2004 (EUA)	Transplante por HF Base UNOS	1990-2002	2291	357 (16%)
de Abajo 2004 (Reino Unido)	Base GPRD	1994-1999	1.636.792	2,4 casos por 100.000/ano

HF= Hepatite Fulminante; GPRD= General Practice Registry Database
Adaptado de (7-10,13,14).

antibióticos (25%), psicotrópicos (23%) e hipolipemiantes (13%), sendo reportada incidência de LHID naquela população de 14 casos por 100.000 habitantes/ano, frequência 16 vezes maior que aquela notificada ao sistema de saúde francês e cerca de 6 vezes maior que aquela encontrada pelo estudo retrospectivo britânico⁶. Foram observados dois óbitos (7%) nos pacientes acometidos por LHID no estudo.

Extrapolando estes dados para as populações americanas e brasileiras, pode se estimar a ocorrência de respectivamente 42.525 e 26.867 casos novos de hepatite aguda por LHID nestes dois países com mortalidade estimada de 2.976 e 1.880 casos por ano atribuídos à LHID, respectivamente, nos EUA e Brasil.

Recentemente, foram avaliadas as principais características das LHID nos EUA, Europa e Ásia³³, sendo observado globalmente faixa etária em torno da 5^a-6^a décadas, predominância de padrão bioquímico hepatocelular e frequência de óbito e/ou transplante de 1,3%-10,1%. Grande heterogeneidade foi observada na etiologia das LHID. Enquanto no Ocidente as principais causas foram drogas comercializadas no mercado farmacêutico, particularmente antibióticos e analgésicos, foi constatado como principal causa de LHID no Oriente o uso de chás, ervas medicinais e suplementos dietéticos³³.

Não foram encontrados no MEDLINE dados acerca da epidemiologia das LHID no Brasil, apenas relatos de casos e de casuísticas. Visando avaliar o espectro mais grave destas afecções, a hepatite fulminante por drogas, encaminhamos para os maiores centros de transplante do país um questionário sobre a frequência das LHID como

causa de HF. Cinco centros, Hospital Português da Bahia, Hospital Sírio-Libanês, Hospital A.C. Camargo e Hospital das Clínicas da FMUSP responderam ao inquérito. De uma casuística total de 1.622 transplantes, 84 (5%) foram por HF e destes 25 (30%) foram por etiologia por drogas. Os principais agentes envolvidos foram os tuberculostáticos (20%), fitoterápicos (16%), paracetamol (16%) e a alfametildopa (16%), demonstrando ser o paracetamol no Brasil aparentemente uma causa infrequente de HF.

O achado de HF por fitoterápicos nessa avaliação preliminar enfatiza o potencial para hepatotoxicidade destes compostos. Os agentes envolvidos neste inquérito foram mãe-boá, espinheira-santa, chá verde e erva do santo-daíme. A frequência de LHID atribuída a estes agentes no nosso país é largamente desconhecida. Vale ressaltar, no entanto, que cada vez mais são relatados na nossa população casos de LHID por fitoterápicos e que muitos destes compostos estão sendo distribuídos na rede SUS sem potencial de hepatotoxicidade adequadamente avaliados.

Em conclusão, a grande maioria dos dados epidemiológicos disponíveis sobre as LHID é baseada em estudos retrospectivos realizados na Europa e América do Norte. A frequência das LHID no Brasil permanece desconhecida.

Avaliando os dados coletados sobre a frequência de HF induzida por drogas e xenobióticos, foi observado, em inquérito preliminar, baixa frequência de hepatotoxicidade pelo acetaminofen, e alta prevalência de hepatotoxicidade induzida por ervas e fitoterápicos quando comparada com a literatura americana e europeia, justificando estudo para avaliar de forma prospectiva o real impacto do uso de drogas e xenobióticos na etiologia das hepatites agudas no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Bittencourt PL, Farias AQ, Carrilho FJ. Fígado e Drogas. In Cordeiro FTM, Mattos AA (eds.). *Conduas em Gastroenterologia*. 1ª edição, Federação Brasileira de Gastroenterologia, São Paulo: Revinter, 2004; p 475-482.
2. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, García-Muñoz B, González-Grande R, Pizarro A, Durán JA, Jiménez M, Rodrigo L, Romero-Gomez M, Navarro JM, Planas R, Costa J, Borrás A, Soler A, Salmerón J, Martín-Vivaldi R. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512-521.
3. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Muñoz B, Borraz Y, Pachkoria K, García-Cortés M, Fernández MC, Pelaez G, Rodrigo L, Durán JA, Costa J, Planas R, Barriocanal A, Guarnier C, Romero-Gomez M, Muñoz-Yagüe T, Salmerón J, Hidalgo R. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology* 2006; 44: 1581-1588.
4. Björnsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 33-38.
5. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1924-1934.
6. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, Garcia Rodriguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:71-80.
7. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, Olsson R, Björnsson E. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1187-1195.
8. Hussaini SH, O'Brien CS, Despott EJ, Dalton HR. Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:15-20.
9. Jinjuvadia K, Kwan W, Fontana RJ. Searching for a needle in a haystack: use of ICD-9-CM codes in drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2437-2443.
10. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier PJ, Fattinger K. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 135-143.
11. Motola D, Vargiu A, Leone R, Cocci A, Salvo F, Ros B, Meneghelli I, Venegoni M, Cutroneo PM, Vaccheri A, Velo G, Montanaro N. Hepatic adverse drug reactions: a case/noncase study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 73-79.
12. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl* 2004; 10: 1018-1023.
13. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 558-562.
14. Watkins P, Seeff LB. Drug-induced liver injury: summary of a single topic clinical research conference. *HEPATOLOGY* 2006;43:618-631.
15. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for the diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6774-6785.
16. <http://www.who-umc.org>
17. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-245.
18. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-276.
19. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46:1323-1330.
20. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez CJ, Sanchez de la Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *HEPATOLOGY* 2001;33:123-130.
21. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 664-669.
22. Watanabe M, Shibuya A. Validity study of a new diagnostic scale for drug-induced liver injury in Japan-comparison with two previous scales. *Hepatol Res* 2004; 30: 148-154.
23. Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, Chalasani N, Davern T, Serrano J, et al. Rationale, design and conduct of the Drug Induced Liver Injury Network prospective study. *Drug Saf* 2009;32:55-68.
24. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis*. 2002;22:145-55.
25. Friis H, Andreasen PB. Drug-induced hepatic injury: an analysis of 1100 cases reported to the Danish Committee on Adverse Drug Reactions between 1978 and 1987. *J Intern Med*. 1992 Aug;232:133-8.
26. Pillans PI. Drug associated hepatic reactions in New Zealand: 21 years experience. *N Z Med J*. 1996 Aug 23;109:315-9.
27. Døssing M, Andreasen PB. Drug-induced liver disease in Denmark. An analysis of 572 cases of hepatotoxicity reported to the Danish Board of Adverse Reactions to Drugs. *Scand J Gastroenterol*. 1982;17:205-11.
28. Galan MV, Potts JA, Silverman AL, Gordon SC. The burden of acute nonfulminant drug-induced hepatitis in a United States tertiary referral center. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:64-7.
29. Jmelnitzky AC, Guidi M, Bologna A, Viola M, Soccini C, Barbero R, Belloni P, Apraiz M. Clinic-epidemiological significance of drug hepatotoxicity in liver disease consultation. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2000;30:77-84.
30. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, Yang H, Rochon J; Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008;135:1924-34.
31. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, Reich JS, Schiødt FV, Ostapowicz G, Shakil AO, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2005;42:1364-72.
32. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, Lenoir C, Lemoine A, Hillon P. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451-455.
33. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, Hoofnagle JH. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2010;52:730-42.