

Hepatotoxicidade pelo AAS

GILDA PORTA¹

O ácido acetilsalicílico ou aspirina (AAS) é uma droga que pertence ao grupo de drogas anti-inflamatórias, analgésicas e anti-piréticas (AINEs). A aspirina tornou-se droga medicinal a partir de 1899, sendo uma das mais utilizadas. Cerca de 1×10^{12} de comprimidos já foram consumidos no mundo¹. A aspirina pertence ao grupo não-seletivo de inibidores de enzimas da ciclooxigenases (COX). As COX são enzimas críticas na via de biosíntese da maioria de bioativos originados do ácido aracônico, incluindo prostaglandinas, tromboxanes e prostacilinas.

As enzimas COX juntamente com as lipoxigenases têm papel fundamental na inflamação, na dor e em outros processos biológicos. O alvo destas enzimas tem sido o ponto fundamental das drogas anti-inflamatórias. O tipo de hepatotoxicidade do AAS difere de outras drogas anti-inflamatórias².

Os primeiros dados da literatura de hepatotoxicidade do AAS são da década de 70 com descrições de alterações hepáticas de aparecimento agudo, leve e reversível. A maioria dos casos era assintomático, embora há descrições de anorexia, vômitos e dor abdominal. Os testes hepáticos evidenciam a toxicidade pela droga sendo as aminotransferases elevadas moderadamente não ultrapassando a 5 a 40 vezes o LSN, e os valores de AST são maiores que ALT e a icterícia surge em menos de 5% dos casos.

A hepatotoxicidade é dose-dependente, com níveis superiores a 25 mg/100 mL e tempo dependente. A resolução ocorre rapidamente após a retirada da droga, e podem ser reintroduzidos em dose baixa quando necessário. Todos os salicilatos podem levar à hepatotoxicidade e não há vantagem de substituir uma aspirina por outra. Achados histopatológicos mostram hepatite focal não específica com degeneração hepatocelular. Raramente há esteatose^{3,4}.

Fatores do hospedeiro podem modificar a vulnerabilidade da aspirina. Pacientes com artrite reumatoide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico, febre reumática parecem ser mais vulneráveis, são mais susceptíveis aos efeitos tóxicos da aspirina. Vários trabalhos mostraram que os pacientes com estas doenças reumatológicas em atividade apresentavam correlação positiva e susceptibilidade ao dano hepático com alteração de enzimas hepáticas, sendo mais comum daqueles com doença inativa^{3,5}. A incidência de testes hepáticos alterados varia de 20-70% dos casos^{3,5}. Garber *et al*⁶ demonstraram que pacientes sem doenças reumatológicas também podem apresentar hepatotoxicidade ao AAS, com alterações discretas.

Crianças, adolescentes são mais susceptíveis. Hipoalbuminemia predispõe à toxicidade³.

O mecanismo de dano hepático pelo AAS parece ser idiosincrático. Sendo dose-dependente, o dano pode ser por acúmulo de metabólitos tóxicos, ácido salicílico e glucoronide salicílico, lesando a membrana dos hepatócitos com elevação de enzimas hepáticas⁴.

Na etiologia da Síndrome de Reye, os salicilatos foram incluídos como responsáveis na patogênese da doença. Este síndrome é muito rara, grave e fatal se não for diagnosticada precocemente. Trata-se de um grupo heterogêneo de desordens causadas por agentes tóxicos, metabólicos, infecciosos, toxinas, drogas.

Atualmente este síndrome está mais associada a erros inatos do metabolismo. Caracteriza-se por encefalopatia, disfunção hepática grave, hiperamonemia, níveis muito elevados de aminotransferases e esteatose microvesicular⁷. O aparecimento é na infância e geralmente é precedido por uma infecção viral com febre. Cerca de 19 vírus foram associados em pacientes com Síndrome de Reye. Na década de 70, a maioria das crianças com febre e doença viral recebia aspirina em altas doses e com mais de 3-4 dias de uso tinham risco maior de desenvolver a doença. Após estes achados, a partir da década de 80 foi recomendado não dar mais AAS e a queda da Síndrome de Reye foi significativa⁷.

O possível mecanismo da participação da aspirina difere de outras drogas anti-inflamatórias. A aspirina é hidrolizada a ácido salicílico, que é um ácido carboxílico. Este ácido carboxílico é ativamente transformado na mitocôndria para salicílico-coenzima A. Esta enzima reduz a oxidação de ácidos graxos de cadeia muito longa nas mitocôndrias. Na vigência de infecção viral, há liberação de citocinas mediadas prejudicando a função mitocondrial e há aumento da lipólise periférica secundária à anorexia e febre prolongada^{8,9}.

Na combinação da disfunção mitocondrial e aumento de ácidos graxos hepáticos há aparecimento de esteatose microvesicular. A disfunção mitocondrial leva à hipotensão, choque, coagulopatia, encefalopatia, hipoglicemia, hiperamonemia, acidose metabólica, elevação de enzimas hepáticas e níveis normais ou pouco aumentadas de bilirrubinas.

Concluindo, é possível haver correlação de ingestão elevada de aspirina e Síndrome de Reye por disfunção secundária mitocondrial e, portanto, é chamada de Síndrome de Reye-like.

1. Profª Livre-Docente do Departamento de Pediatria FMUSP, Hepatologista Pediátrica do Instituto da Criança HC-FMUSP, Médica do Grupo de Transplante Hepático do Hospital Sírio-Libanês e Hospital A. C. Camargo

REFERÊNCIAS

1. Rabinovitz M, Van Thiel D H. Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1696-1704.
2. Cronstein BN. Cyclooxygenase-2-selective inhibitors: translating pharmacology into clinical utility. *Cleve Clin J Med* 2002; 69, Suppl 1 S113-S119.
3. Zimmerman HJ. Effects of aspirin and acetaminophen on the liver. *Arch Intern Med* 1981; 141:333-342.
4. Zimmerman HJ. Drugs used to treat rheumatic and musculoskeletal disease. In: *Hepatotoxicity. The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*. 2nd ed. Lippincott Williams & Williams, Philadelphia, 1999; p 517-554.
5. Russell AS, Sturge RA, Smith MA. Serum transaminases during salicylate therapy. *Brit Med J* 1971; 2:428-429.
6. Garber E, Craig RM, Bahu RM. Aspirin hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1975; 82:592-593.
7. Schör K. Aspirin and Reye Syndrome. *Pediatr Drugs* 2007; 9 (3):195-204.
8. Deschamps D, Fisch C, Fromenty B et al. Inhibition by salicylic acid of the activation and thus oxidation of long chain fatty acids: possible role of development of Reye's syndrome. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;259:894-904.
9. Fromenty B, Pessayre D. Inhibition of mitochondrial β -oxidation as a mechanism of hepatotoxicity. *Pharmacol Ther* 1995; 67:101-54.