

ASTM CODENT GAEDOW 30(SUPL.1):06-47 ISSN 0101-7772

GED

Gastroenterologia
Endoscopia Digestiva

Volume 30 - Suplemento nº1 - Jan/Mar, 2011

**Reunião com Expertos em Hepatotoxicidade
da Sociedade Brasileira de Hepatologia:
Analgésicos, Antitérmicos, Insumos Vegetais,
Fitoterápicos, Homeopáticos e AINEs**

São Paulo - SP - 05 de agosto de 2010

Órgão oficial da





Editorial

Os textos contidos nesta revista correspondem às apresentações realizadas pelos Membros da SBH durante a I Reunião com Expertos em Hepatotoxicidade.

Dentre os principais temas discutidos, destacamos a avaliação da hepatotoxicidade por Analgésicos, Antitérmicos e AINEs. Os nossos centros de referência em Hepatologia recebem crescente número de pacientes com agressão hepática de provável natureza tóxica. Ademais, a SBH tem recebido questionamentos de colegas de outras sociedades sobre o envolvimento hepático na Dengue.

Este material é de fundamental importância para o entendimento da hepatotoxicidade no Brasil. Temos problemas com as doenças endêmicas, como a Dengue, com a automedicação de alopáticos e também de fitoterápicos e insumos vegetais. Estes últimos apresentam especial interesse pela escassez de estudos científicos sobre eficácia e segurança.

O Brasil necessitava desta resposta, até porque se faz necessário alertar os nossos gestores de saúde sobre a importância deste tema, assim como assumir uma proposta proativa para estudá-lo com bases científicas em todo o país.

A diretoria da SBH agradece a todos que deram suas contribuições científicas para este projeto, cujo material tornar-se-á uma referência para consulta em todos os nossos centros de referência.



Raymundo Paraná Ferreira Filho – Presidente da SBH
Aécio Flávio Meirelles Souza – Editor SBH
(Gestão 2009-2011)



GED

Gastroenterologia
Endoscopia Digestiva

A Revista GED – Gastroenterologia Endoscopia Digestiva é o órgão oficial de circulação trimestral da SOBED (Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva), da FBG (Federação Brasileira de Gastroenterologia), da SBH (Sociedade Brasileira de Hepatologia), do CBCD (Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva) e da SBMD (Sociedade Brasileira de Motilidade Digestiva). Fundada pelo Capítulo de São Paulo da SOBED em 1982, durante a gestão do Prof. Dr. Arnaldo José Ganc. Registrado na Lei de Imprensa em 19/11/1981, sob o nº 1.870, Lv. A, nº 5º Registro de Títulos e Documentos de São Paulo.

Indexada nas seguintes bases de dados

LILACS, SCOPUS, EMBASE/EXCERPTA MÉDICA, LATINDEX e ADSAÚDE

Editor Chefe

Paulo Roberto Arruda Alves (SP)

Editores Responsáveis

José Murilo Robilotta Zeitune (SP) – Gastroenterologia - zeitune@gc.unicamp.br
 Nelson Adami Andreollo (SP) – Cirurgia Digestiva - nandreollo@hotmail.com
 Paulo Roberto Arruda Alves (SP) – Endoscopia Digestiva - pauloarrudaalves@uol.com.br
 Rimon Sobhi Azzam (SP) – Motilidade Digestiva - rimon@ajato.com.br
 Aécio Flávio Meirellez Souza (SP) – Hepatologia - aecio.meirelles@gmail.com

Editores Associados

Arnaldo J. Ganc (SP)
 Jaime Natan Eisig (SP)
 Eduardo Luiz Rachid Cançado (SP)
 Sânzio S. Amaral (SP)

Conselho Editorial – Brasil

Admar Borges da Costa Jr. (PE), Ana Maria Pittella (RJ), Antonio Frederico N. Magalhães (SP), Artur Parada (SP), Bruno Zilberstein (SP), Claudio Coy (SP), Deborah Crespo (PA), Decio Chinzon (SP), Edmundo Pessoa Lopes (PE), Edna Strauss (SP), Edson Pedro da Silva (SC), Everson Artifon (SP), Flair Carrilho (SP), Flavio Quilici (SP), Henrique Coelho (RJ), Hugo Cheinquer (RS), Ismael Maguilnik (RS), João Carlos Andreolli (SP), João Galizzi Filho (MG), José Galvão Alves (RJ), Julio Cesar U. Coelho (PR), Lix A.R. Oliveira (SP), Lorete M.S. Kotze (PR), Lúcia Câmara Castro Oliveira (RJ), Luiz Gonzaga Vaz Coelho (MG), Luiz Pimenta Modena (SP), Luiz Roberto Lopes (SP), Márcio M. Tolentino (SP), Marcus Túlio Haddad (RJ), Mario Pessoa (SP), Martha Pedroso (SP), Maurício Fernando de Almeida Barros (SP), Orlando J.M. Torres (MA), Paulo Bittencourt (BA), Paulo R. Ott Fontes (RS), Paulo Roberto Savassi Rocha (MG), Paulo Sakai (SP), Ramiro Mascarenhas (BA), Raymundo Paraná (BA), Ricardo A. Refinetti (RJ), Roberto Dantas (SP), Sérgio Gabriel Barros (RS), Tomas Navarro Rodriguez (SP), Venâncio A.F. Alves (SP), Vera Lúcia Andrade (MG), Walton Albuquerque (MG)

Editores Internacionais

Daniel Sifrim (Bélgica), Dirk J. Gouma (Holanda),
 Helena Cortez Pinto (Portugal), Jorge Daruich (Argentina)

Secretaria

Coordenadora: Fátima Lombardi dos Santos
 Av. Brigadeiro Faria Lima, 2.391, conj. 102 – 01452-000
 São Paulo, SP

Tel.: (11) 3813-1610 – Fax: (11) 3032-1460

E-mail: ged@fbg.org.br

Tiragem: 7.000 exemplares

Periodicidade: trimestral

Circulação: nacional para todos os associados da SOBED, FBG, SBH, CBCD e SBMD

Números anteriores e separatas: ged@fbg.org.br

Editoração Eletrônica, Distribuição, Impressão e Publicidade

limay EDITORA

E-mail: editora@limay.com.br

Tel.: (11) 3186-5600



Diretoria das Sociedades

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA (SOBED)



Diretoria Executiva (2010-2012): Presidente: Sérgio Luiz Bizinelli (PR) • Vice-Presidente: Flávio Hayato Ejima (DF) • 1º Secretário: Jimi Izaques Bifi Scarparo (SP) • 2º Secretário: Afonso Celso da Silva Paredes (RJ) • 1º Tesoureiro: Thiago Festa Secchi (SP) • Sede: Rua Peixoto Gomide, 515 – cj. 14 – 01409-001 – São Paulo, SP – Tel./fax: (11) 3148-8200 e 3148-8201 – E-mail: sobed@uol.com.br – Site: sobed.org.br

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA (FBG)



Diretoria (2010-2012): Presidente: José Galvão Alves (RJ) • Vice-Presidente: José Roberto de Almeida (PE) • Secretário Geral: Sender Jankiel Mizsputen (SP) • 1º Secretário: Adávio de Oliveira e Silva (SP) • Diretor Financeiro: Rubens Basile (RJ) • Coordenador do FAPEGE: Maria do Carmo Friche Passos (MG) • Presidente Eleito (2012-2014): José Roberto de Almeida (PE) • Sede: Av. Brig. Faria Lima, 2.391, 10º andar – cj. 102 – 01452-000 – São Paulo, SP – Tel.: (11) 3813-1610/3813-1690. Fax: (11) 3032-1460 – E-mail: fbg@fbg.org.br – Site: www.fbg.org.br

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA (SBH)



Diretoria 2009-2011: Presidente: Raymundo Paraná Filho • 1º Vice-Presidente: Mário Guimarães Pessoa • Secretário Geral: Paulo Lisboa Bittencourt • Secretária Adjunta: Celina Maria Lacet • 1º Tesoureiro: Delvone Freire Gil Almeida • Presidente Eleito 2011-2013: Henrique Sérgio M. Coelho • Sede: Av. Brig. Faria Lima, 2.391, 10º andar – cj. 102 – 01452-000 – São Paulo, SP – Tel.: (11) 3812-3253 – E-mail: secretaria@sbhepatologia.org.br – Site: www.sbhepatologia.org.br

COLÉGIO BRASILEIRO DE CIRURGIA DIGESTIVA (CBCD)



Diretoria - Gestão 2011-2012: Presidente: Cleber Dario Pinto Kruel • Vice-Presidente: Luis Augusto Carneiro D'Albuquerque • 1º Secretário: Cláudio José Caldas Bresciani • 2º Secretário: Nicolau Gregori Czezco • 1º Tesoureiro: Bruno Zilberstein • Presidente Eleito (2013-2014): Ivan Ceconello • Sede: Av. Brig. Luiz Antonio, 278 – salas 10 e 11 – 01318-901 – São Paulo, SP – Tels.: (11) 3289-0741 / 3266-6201 / Fone/Fax: (11) 3288-8174 – E-mail: cbcd@cbcd.org.br – Site: www.cbcd.org.br

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MOTILIDADE DIGESTIVA (SBMD)



Diretoria - Gestão 2010-2011: Presidente: Eponina M. O. Lemme • Vice-Presidente: Sânzio Santos Amaral • Secretário Geral: Rosana Bihari Schechter • 1º Secretário: Luciana Dias Moretzsohn • 1º Tesoureiro: Luiz João Abrahão Junior • Sede: Av. Brigadeiro Faria Lima, 2391, Conj. 102, Jardim Paulistano – 01452-000 – São Paulo, SP – Fone: (11) 3518-9117 – E-mail: sbmd@sbmd.org.br – Site: www.sbmd.org.br

Índice

Reunião com Expertos em Hepatotoxicidade da Sociedade Brasileira de Hepatologia: Analgésicos, Antitérmicos, Insumos Vegetais, Fitoterápicos, Homeopáticos e AINEs

05 de agosto de 2010

Hotel Blue Three Morumbi - São Paulo - SP

- | | |
|--|--|
| <p>■ ■ Destaques da Reunião com Expertos em Hepatotoxicidade da SBH 6</p> <hr/> <p>■ ■ Mecanismos de hepatotoxicidade medicamentosa: o exemplo do acetaminofen/paracetamol 10</p> <p>RAYMUNDO PARANÁ (BRA) E JAVIER C. WAKSMAN (EUA)</p> <hr/> <p>■ ■ Epidemiologia da hepatotoxicidade por drogas 14</p> <p>PAULO BITTENCOURT (BA)</p> <hr/> <p>■ ■ Hepatotoxicidade pelo AAS 17</p> <p>GILDA PORTA (SP)</p> <hr/> <p>■ ■ Hepatotoxicidade pelos AINEs 19</p> <p>FERNANDO BESSONE (ARGENTINA)</p> <hr/> <p>■ ■ Hepatotoxicidade por chás 22</p> <p>AÉCIO FLÁVIO MEIRELES DE SOUZA (MG)</p> <hr/> <p>■ ■ Medicina Natural: o que há sobre eficácia e segurança nas doenças hepáticas? 25</p> <p>HEITOR ROSA (GO)</p> <hr/> <p>■ ■ Segurança e eficácia da homeopatia nas doenças hepáticas 28</p> <p>JOÃO GALIZZI FILHO (MG)</p> <hr/> <p>■ ■ Situações que favorecem ou reduzem a hepatotoxicidade pelo acetaminofen (uso de álcool, faixa etária e uso de outras medicações) 30</p> <p>ÉLSON VIDAL MARTINS JR (SP)</p> <hr/> | <p>■ ■ Discutidor da Evidência Científica A Dengue causa Hepatite? 32</p> <p>FRANCISCO SOUTO (MT)</p> <hr/> <p>■ ■ Há evidências que suportem o uso de fitoterápicos em hepatites virais B, C e HIV? 33</p> <p>PAULO ABRÃO (SP)</p> <p>Discutidor da Evidência Científica 35</p> <p>FRANCISCO SOUTO (MT)</p> <hr/> <p>■ ■ Há evidências que favorecem ao uso dos AINEs de 2ª geração (inibidores da Cox) em relação à menor hepatotoxicidade? 36</p> <p>FERNANDO BESSONE (ARGENTINA)</p> <hr/> <p>■ ■ Há evidências de menor hepatotoxicidade com o uso de inibidores de Cox2? 38</p> <p>EDNA STRAUSS (SP)</p> <hr/> <p>■ ■ Hepatotoxicidade: há evidências para o uso dos Hepatoprotetores? 39</p> <p>ADALGISA DE SOUZA PAIVA FERREIRA (MA)</p> <p>Discutidor da Evidência Científica 41</p> <p>ARGEMIRO D'OLIVEIRA JR (BA)</p> <hr/> <p>■ ■ Há evidências para o uso do AC Ursodeoxicólico da colestase por hepatotoxicidade? 43</p> <p>FERNANDO WENDHAUSEN PORTELLA (RJ)</p> <p>Discutidor da Evidência Científica 47</p> <p>FRANCISCO SOUTO (MT)</p> <hr/> |
|--|--|

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^a. 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^a. Regina Leitão – Patologista da Universidade São Paulo
- Dr^a. 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.^a 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^a. 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



Mecanismos de hepatotoxicidade medicamentosa: o exemplo do acetaminofen/paracetamol

TEXTO COMENTADO PELO DR. RAYMUNDO PARANÁ¹ COM BASE NA PALESTRA DO DR. JAVIER C. WAKSMAN²

INTRODUÇÃO

DILI (*Drug Induced Liver Disease*), ou lesão hepática induzida por droga, pode parecer relativamente rara no contexto das doenças hepáticas. Todavia são relativamente frequentes nos centros de referencia para doenças do fígado.

Existem grandes diferenças de incidência e prevalência na literatura, mas a incidência estimada permanece entre 0,001 e 0,01% de casos. Por outro lado, estudos da França e da Suécia mostram percentagens mais altas. Portanto, esta é uma faixa que nos dá apenas uma ideia da dimensão do problema, mas não o define com clareza.

A DILI contribui significativamente para a morbimortalidade por doença hepática. É também a causa principal de remoção de drogas do mercado, após as fases clínica e pós-clínica.

ALGUMAS CONSEQUÊNCIAS DA HEPATOTOXICIDADE MEDICAMENTOSA

A DILI relacionada à dose do medicamento é mais fácil de detectar. Entretanto nas reações idiossincráticas, devido à necessidade de número muito grande de indivíduos testados para que um único caso seja detectado, muitas vezes a hepatotoxicidade só é detectada na fase pós-comercialização.

Nos Estados Unidos, mais de 50% dos casos de falência aguda do fígado estão relacionados às drogas. No Banco de Transplantes de Órgãos dos Estados Unidos, entre todos os transplantados, pelo menos 15% foram relacionados a drogas. Nos Estados Unidos e em alguns países europeus, a causa mais comum de falência aguda do fígado induzida por drogas é o consumo de acetaminofen/paracetamol. Além do acetaminofen (APAP)/paracetamol, encontramos drogas como isoniazida PTU, fenotóina, valproate entre outras.

A lesão de fígado induzida por drogas é mais complexa do que podemos imaginar. Desde os primórdios da Hepatologia

admitia-se que a lesão hepática por droga era classicamente dividida em hepatocelular, colestática e mista. Já do ponto de vista histopatológico, a necrose hepatocelular pode ser zonal e não zonal.

Podemos também classificar a DILI com base no mecanismo. No caso do acetaminofen/paracetamol há um metabólito secundário que pode ser responsabilizado pela toxicidade, mas outros mecanismos podem coexistir.

DIVISÃO DA DILI

Para fins didáticos, podemos dividir a DILI em intrínseca e idiossincrática. Intrínsecas são aqueles tóxicos previsíveis que causam lesão de forma direta ou indireta.

Já os idiossincráticos são os mais preocupantes, pois são responsáveis por raros e imprevisíveis eventos. Para detectar um evento tóxico idiossincrático são necessárias exposições a diversos pacientes.

Dentro da toxicidade idiossincrática, podemos definir aquelas de mecanismo de hipersensibilidade (alérgica) e as formas não relacionadas à hipersensibilidade (não-alérgica). A forma alérgica costuma apresentar sintomas como febre, erupção cutânea e eosinofilia. Se o paciente é exposto novamente a mesma droga pode apresentar uma reação ainda mais forte.

ETAPAS DA DILI

Podemos didaticamente definir as DILIs por etapas:

1. Etapa I: Caracterizada pela fadiga celular, com sofrimento da mitocôndria e reações imunológicas específicas.
2. Etapa II: A principal, há sofrimento importante. Este é o momento em que aparece o MPT (*mitochondrial permeability transition*) ou transição na permeabilidade mitocondrial.
3. E, finalmente, a etapa III: Caracterizada pela apoptose ou necrose a depender da intensidade do acúmulo de radicais livres no hepatócito.

1. Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia, Chefe do Serviço de Gastro-hepatologia do Hospital Universitário da UFBA (Universidade Federal da Bahia). **2.** Diretor do Departamento de Toxicologia do Hospital da Universidade do Colorado (EUA)



Na etapa I, o metabolito mais tóxico do composto principal, ou droga base, causa fadiga direta da célula, afetando a função mitocondrial e, eventualmente, disparando uma cascata de respostas imunológicas.

Esta fase habitualmente depende das isoenzimas citocromo P450. Desta forma, as isoenzimas P450 e outras são basicamente responsáveis pela oxidação e, portanto, geram metabólitos com potencial de toxicidade.

MECANISMOS ENVOLVIDOS NAS ETAPAS

Resumidamente, há o esgotamento da glutation, exaustão de ATP, redução da relação fosforilação/oxidação mitocondrial e inibição da troca respiratória.

Como consequência não há elétrons para prover oxigênio, portanto, são produzidos metabólitos oxigênicos. Estes, por sua vez, disparam e alimentam a lesão hepatocelular.

Em seguida, temos outro mecanismo que ocorre na mitocôndria, a inibição da oxidação β que está envolvida na oxidação dos ácidos graxos. Este é o mecanismo de toxicidade proposto para a amiodarona, por causa da esteatose, relacionada a este medicamento.

Os metabólitos reativos também se ligam a proteínas. Assim, esses metabólitos tóxicos se transformam em haptenos, os quais são reconhecidos como um antígeno ou neo-antígeno, gerando resposta imunológica.

Assim, a cascata de respostas imunológicas é disparada com consequências inflamatórias e necróticas para o fígado.

Os anticorpos contra os haptenos ativam as células T, e estas geram autoimunidades contra diferentes enzimas do CYP450.

Esses metabólitos reativos podem também visar células do fígado não-parenquimatosas do tipo epiteliais biliar, como acontece nas quinolonas e na ativação direta de células estrelares, como, por exemplo, o methotrexate, causando fibrose no fígado, ou ainda com ervas, gerando a clássica lesão colestática, associada ao pirrolizidina.

Em resumo, na etapa I, começamos com um metabólito reativo que causa fadiga direta da célula, inibição mitocondrial direta e haptênização, criando haptenos neo-antigenicos, que ativam resposta imunológica.

TOXICIDADE PELO ACETAMINOFEN / PARACETAMOL

O acetaminofen/paracetamol é um exemplo de toxicidade que tem sido muito conhecido desde a década de 60.

A droga segue uma trilha metabólica clássica. A maior parte segue mecanismo de metabolização da sulfatação e da glucoronização. Uma pequena percentagem sofre metabolização através do citocromo P-450. Este último caminho criará um composto eletrofílico reativo, chamado NAPQI, ou N-acetil-p-benzoquinone imino.

O que ocorre nas doses supraterapêuticas é que essas vias metabólicas estão completamente saturadas, levando a maior parte da metabolização para a oxidação.

Quando o NAPQI se acumula acaba por se ligar a moléculas proteicas do hepatócito, causando lesão direta.

Ademais, a toxicidade do acetaminofen/paracetamol é também determinada pela regulação da síntese de glucídio. Desta forma, o fator Nrf-2 é um determinante importante na biossíntese e consequente reserva de GSH.

Os camundongos com falta do gene Nrf-2 se tornam mais suscetíveis a lesões tóxicas pelo acetaminofen/paracetamol. Além disso, há outro fator que inibe Nrf-2, que é o fator Keap1. E a interação entre ambos determinará quanto Nrf-2 produziremos, e, portanto, quanto GSH teremos.

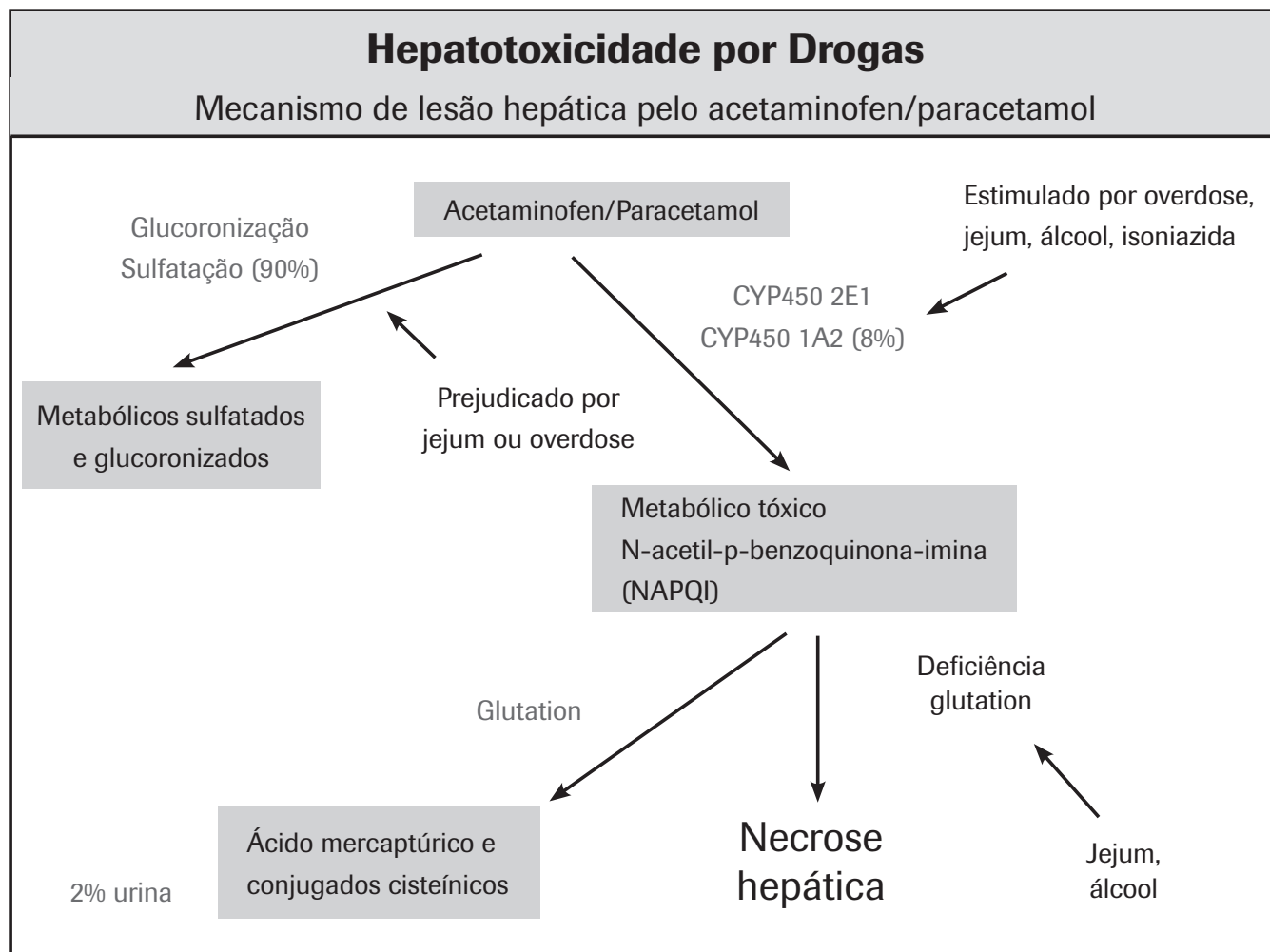
Sabemos que o Nrf-2 já está ativado quando os camundongos recebem uma dose baixa de acetaminofen ou paracetamol.

Sabemos que a exaustão de GSH é pré-requisito para a lesão tóxica, e que NAPQI faz ligação covalente com grupos de cisteínas nas proteínas celulares, particularmente na mitocôndria.

Sabemos que alguns pacientes, quando ingerem doses supraterapêuticas e desenvolvem lesão hepática, podem melhorar espontaneamente. Já outros pacientes desenvolvem falência hepática.

Temos ainda outro grupo de usuários contumazes do paracetamol que chegam a tomar doses supraterapêuticas de seis a oito gramas/dia. Eventualmente desenvolvem também lesão hepática.

Figura 1: Metabolismo do paracetamol e risco de toxicidade



Neste último grupo, aqueles que apresentam toxicidade mais grave são os alcoolistas crônicos (Figura 1).

Isso acontece porque o álcool, assim como outras drogas de metabolização hepática, ativa a via metabólica CYP, aumentando a produção de NAPQI. Portanto, o uso de paracetamol nestes pacientes necessita ser cuidadosa e não deve ultrapassar 3g/dia.

Em resumo, a toxicidade pelo paracetamol é dose-dependente, portanto previsível. Em dosagens terapêuticas, esta é uma droga segura, mas em doses supraterapêuticas, especialmente em pacientes alcoolistas ou em uso de outros

medicamentos (fenitoína, cumarínicos, etc) pode causar toxicidade com doses superiores a 3g/dia no adulto.

No Brasil, existem poucos relatos de toxicidade grave pelo paracetamol. Mesmo diante da epidemia de dengue, quando este medicamento é largamente utilizado, não existem estudos que tenham demonstrado com clareza toxicidade pelo paracetamol como um problema de maior relevância na saúde pública do país.

Este fato contrasta com a literatura anglo-saxônica, na qual a toxicidade pelo paracetamol é muito frequente em doses supraterapêuticas habitualmente usadas para suicídio.

Figura 2: Incidência de toxicidade hepática pelo paracetamol em diferentes países

Etiologia						
	Paracetamol	VHA	VHB	Drogas	Indeterminada	Outras
Argentina	0%	8%	22%	14%	25%	31%
Dinamarca	19%	2%	31%	17%	15%	13%
França	2%	4%	32%	17%	18%	27%
Índia	0%	2%	31%	5%	0%	62%
Japão	0%	3%	18%	0%	71%	8%
Reino Unido	73%	2%	2%	2%	8%	12%
EUA	39%	4%	7%	13%	17%	21%

Shiodt, Lee Wm. Clin Liver Dis 2003

Outros países da Europa e da Ásia possuem muito baixa incidência de toxicidade grave pelo paracetamol. Semelhante ao que acontece no Brasil (Figura 2).

13
GED

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Bernal, W., Auzinger, G., Dhawan, A. and Wendon, J. Acute Liver Failure. Lancet 2010; 376: 190-201.
2. Laboratory Medicine Practice Guidelines. Laboratory Guidelines for Screening Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. The National Academy of Clinical Biochemistry, Volume 12/2000.
3. Larson, A.M., Kaplan, M.M. and Bonis, P.A.L. Drugs and the liver: Metabolism and mechanisms of injury. UpToDate, June 11, 2009.
4. Larson, A.M., Chopra, S., Bonis, P.A.L. Hepatotoxicity due to herbal medications and dietary supplements. UpToDate June 8, 2010.
5. Lee, W.M., Squires Jr., R.H., Nyberg, S.L., Doo, E. and Hoofnagle, J.H. Acute Liver Failure: Summary of a Workshop Hepatology, Vol. 47, number 4, 2008.

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%)
Vuppalanchi 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-daime. 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, Guarner 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.

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.

Hepatotoxicidade pelos AINEs

FERNANDO BESSONE¹

EPIDEMIOLOGIA

Estudos epidemiológicos que analisam toxicidade hepática grave causada por anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) levam em consideração o aumento de transaminases, taxa de internações hospitalares e morte da população exposta.

Uma armadilha importante para demonstrar o risco de danos ao fígado induzidos por AINEs reside no projeto do estudo epidemiológico.

Os pontos fortes dos Experimentos Controlados Randomizados (RCT) são o acompanhamento de perto dos pacientes e a comparação a projetos aceitos pelo grupo de controle a fim de comprovar ações terapêuticas específicas. Contudo, esses experimentos representam frequentemente apenas uma amostra da população geral, poucas vezes verdadeiramente representativa, especialmente como prova da incidência de hepatotoxicidade¹.

Além disso, os experimentos frequentemente não fornecem informações relativas à população com menos de 18 anos de idade, porque esse grupo de indivíduos geralmente se encontra subrepresentado quando não abertamente excluído². Por outro lado, os dados relativos à incidência de toxicidade hepática incluídos em estudos e experimentos de controles de casos e coorte não estão livres de influências. Fatores ambientais, abuso de álcool, infecções virais, fatores metabólicos coexistem com lesão no fígado induzida por medicamento, constituindo fatores causadores de confusão.

Do mesmo modo, estudos retrospectivos têm desvantagens importantes, tais como o desconhecimento do pesquisador da ingestão simultânea de outras drogas além da droga de estudo. Outros fatores limitantes importantes afetam os estudos de hepatotoxicidade pré e pós-comercialização. Dentre eles está o fato de que casos leves e reversíveis não são suficientemente relatados.

A outra fonte frequente de erro é a falta de um “denominador” confiável (definido como o número de pacientes potencialmente expostos) para os cálculos. Também podemos considerar como outra fonte adicional de subavaliação da hepatotoxicidade a demora no relato – o tempo de atraso entre a ocorrência dos

eventos adversos e a comunicação do caso. Esta última deve ser levada em conta quando o alerta é associado à grave dano ao fígado.

A incidência de doença hepática induzida por AINEs relatada na maioria dos estudos é razoavelmente uniforme variando entre 1 e 5 casos por 100.000 pessoas expostas³. A despeito desses resultados, o epidemiologista que analisa o risco real de doença hepática induzida por diferentes AINEs geralmente enfrenta dificuldades, tais como projetos de estudos diferentes, populações diferentes (grupos étnicos, idade e sexo) e métodos de controle de variáveis de ajuste que acrescentam complexidade à análise de dados.

Traversa e colaboradores analisaram um estudo de coorte retrospectivo de 1997 a 2001 em uma região da Itália (850.000 habitantes). Foram analisados cerca de 2 milhões de prescrições correspondentes a pacientes tratados com AINEs que tiveram acompanhamento pelo período de 5 anos⁴. Uma das principais conclusões tiradas desse estudo é que o risco de hepatotoxicidade induzida por AINEs é muito pequeno (se o número de prescrições for considerado como denominador, a incidência de lesão no fígado era de 1,7 por 100.000 indivíduos expostos).

Em contrapartida, uma taxa maior de hepatotoxicidade foi observada entre pessoas acima dos 75 anos (risco 5,7 vezes maior de doença hepática em comparação a pessoas com menos de 45 anos). De forma interessante, foi observado que a nimesulida mostrou uma incidência ligeiramente maior de dano hepático e uma taxa de hospitalização mais alta do que a observada com relação a outros AINEs (33 por 100.000 pacientes-ano contra 22 por 100.000 pacientes-ano, respectivamente). Os autores não conseguiram encontrar dano hepático grave e mortes relacionadas aos AINEs.

Embora as duas principais características positivas deste estudo fossem o alto número de pacientes recrutados e o acompanhamento prolongado, suas principais limitações foram o sistema de monitoramento do banco de dados não ter incluído o motivo para a indicação da droga nem as doses de AINEs. Em contrapartida, um estudo de controle de caso que incluía prescrições de todos os AINEs aprovados pelo mercado mostrou o diclofenaco como a única droga associada a um risco maior de dano hepático (95% CI, 1,9-8,8)⁵.

1. Professor Associado de Gastroenterologia - Escola de Medicina da Universidade de Rosário - 2000, Rosário - Argentina

Laine e colaboradores relataram recentemente em estudo mais prospectivo, duplo-cego, randomizado, incluindo quatro vezes mais pacientes que experimentos grandes anteriores. Esse estudo avaliou a incidência de hepatotoxicidade induzida por diclofenaco em 17.289 pacientes. Os autores descobriram que os pacientes que sofreram reações adversas (ADRs) associadas ao diclofenaco raramente necessitaram de hospitalização (23/100.000 pacientes). Eles também observaram que os sintomas iniciais de doença hepática relacionada ao diclofenaco se desenvolveram no início ou mais tarde após o início da terapia com a droga⁶.

As conclusões tiradas desse estudo foram: baixa taxa de ocorrência de FHF (Falha Hepática Fulminante) associada ao diclofenaco e baixa taxa de hospitalizações relacionadas ao diclofenaco (apenas 1 entre 132 pacientes apresentou um aumento de transaminases $> 3 \times$ UNL). Rostom e colaboradores investigaram os bancos de dados bibliográficos MEDLINE e EMBASE e os arquivos públicos do FDA para identificar estudos controlados randomizados para diclofenaco, naproxen, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib ou meloxicam em adultos com osteoartrite ou artrite reumatoide. Os autores analisaram as elevações de aminotransferase > 3 UNL, interrupção da droga relacionada ao fígado, eventos adversos hepáticos graves, hospitalizações relacionadas a problemas de fígado e mortes relacionadas ao fígado².

Depois de analisar 65 artigos do banco de dados e 67 estudos apresentados ao FDA, eles concluíram que diclofenaco e rofecoxib tinham um nível mais elevado de transaminases tanto em comparação ao placebo como a outros AINEs estudados. Curiosamente, nenhum desses estudos teve uma alta taxa de eventos adversos hepáticos graves, hospitalizações e morte.

Os autores descobriram a ocorrência de apenas 1 internação hospitalar (naproxeno) entre os 37.671 pacientes incluídos nos estudos de relato de hospitalização. Essa taxa de hospitalização muito baixa representa 3 por 100.000 pacientes (0,5-15 por 100.000 pacientes). Um paciente morreu por toxicidade hepática causada por naproxeno entre os 51.942 pacientes que tomaram AINEs, o que por sua vez também representa uma baixa taxa de morte: 2 por 100.000 pacientes (0,3-11 por 100.000 pacientes).

Esses resultados estão de acordo com os relatos de Rubinstein e Laine, que também analisaram vários estudos epidemiológicos projetados para determinar a incidência e risco de toxicidade hepática grave causada por AINEs⁷. Sete estudos atendiam os critérios de inclusão propostos pelos autores. Eles observaram uma taxa menor de eventos hepáticos graves, hospitalizações e morte com o uso corrente de AINEs comparados a outros estudos no passado. (4,8 vs. 23,4/100.000 8,6 / 100.000 paciente-ano de exposição). Além disso, esses pesquisadores

documentaram zero de mortalidade associada ao uso de AINEs quando foi analisada a exposição cumulativa de 396.392 pacientes/ano a dano hepático.

Além dos vários problemas nos projetos de estudos epidemiológicos, o clínico é confrontado diariamente com a dificuldade de prever dano hepático grave por AINEs. Grandes esforços vêm sendo feitos para identificar variáveis que possam nos dizer qual grupo de pacientes desenvolverá dano hepático grave induzido por drogas.

Vários anos atrás, o FDA junto com Representantes da Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) e a American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) constituíram um grupo de trabalho para estudar como minimizar o risco de hepatotoxicidade⁸. Não obstante o valioso esforço, não foi possível chegar a um consenso entre os especialistas reunidos com relação a: a) quais marcadores bioquímicos de dano hepático devem ser usados em estudos pré-comercialização e b) quais sinais poderiam prever grave lesão hepática.

Ainda hoje continuamos a usar o nível de transaminases maiores que três vezes o limite normal superior (ULN) como medida confiável de lesão hepatocelular⁹.

PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DE TOXICIDADE HEPÁTICA INDUZIDA POR AINEs DIFERENTES

A aspirina foi o primeiro AINE descoberto. A lesão hepática dependente da dose é reconhecida como o principal mecanismo envolvido. A taxa de toxicidade hepática é muito baixa¹⁰. Considerando que a aspirina foi substituída pelo paracetamol e ibuprofeno em pacientes pediátricos e em várias doenças reumáticas.

O diclofenaco está ligado a um alto efeito anti-inflamatório e provavelmente é o AINE mais utilizado em reumatologia. Reações hepáticas graves e taxa de hospitalização causada por diclofenaco são eventos incomuns. Foi recentemente observado um aumento dos níveis de ALT de 3-10 \times ULN em 3% dos casos em um grande estudo epidemiológico⁶.

A hepatotoxicidade induzida pelo sulindaco foi documentada há mais de cinquenta anos. A ocorrência de dano hepático foi relatada 5-10 vezes mais que outros AINEs. Um mecanismo de hipersensibilidade ao dano hepático foi associado ao sulindaco nas reações hepáticas mais relatadas¹¹.

O ibuprofeno provavelmente tem o perfil de segurança hepática mais elevado dentre os AINEs e não identifica lesão hepática grave em estudos maiores. Junto com o paracetamol e a aspirina, são considerados os três AINEs de venda livre mais vendidos no mundo¹².

Os coxibs substituíram atualmente vários AINEs devido ao perfil GI mais seguro. Contudo, a alta taxa de eventos cardiovasculares associados ao rofecoxib é a principal desvantagem relacionada à suspensão do mercado da droga. Não obstante o dano hepático seja uma situação clínica rara, o lumiracoxib também foi suspenso em vários países devido à hepatotoxicidade grave. O etoricoxib parece ter um perfil hepático seguro e não foi publicado até então dano hepático grave¹³.

Oxicams também estão associados a um perfil de segurança hepática bem documentado. Excepcionalmente, o piroxicam pode causar dano hepatocelular grave e ocasionalmente estar relacionado a uma evolução fatal. O padrão clínico e histológico pode ser misto, coleestático ou associado à colestase clínica e bioquímica prolongada com ou sem ductopenia. Isoxicam e droxicam estavam ligados apenas a indução de toxicidade hepática em relatos esporádicos. O mecanismo de dano hepático parece ser idiossincrático¹⁴.

As reações hepáticas induzidas por nimesulida mostraram resultados conflitantes. Embora o medicamento tenha sido retirado do mercado em vários países devido a dano hepático grave descrito nas séries clínicas, vários estudos epidemiológicos não documentaram essas descobertas. Não obstante, a EMEA recomenda que a nimesulida somente deva ser usada por um curto período de tratamento e com uma dose não superior a 200 mg/dia^{16,18}.

REFERÊNCIAS

1. Goldkind L., Laine L. A systematic review of NSAIDs withdrawn from the market due to hepatotoxicity: lessons learned from the bromfenac experience *Pharmacoepidemiol drug saf* 2006; 15: 213-220.
2. Rostom A., Goldkind L. and Laine L. Nonsteroidal Anti-Drugs and Hepatic Toxicity: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials in Arthritis Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:489-498.
3. Garcia Rodriguez LA., Perez Gutthann S., Walker AM., Lueck L. The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in acute liver injury. *BMJ* 1992;305:865-8.
4. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R., Abraha I., Menniti-Ippolito F., Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003;327:18-22.
5. 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.
6. Laine L., Goldkind L., Curtis SP., Connors LG., Yanqiong Z., Cannon CP. How Common Is Diclofenac-Associated Liver Injury? Analysis of 17,289 Arthritis Patients in a Long-Term Prospective Clinical Trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:356-362.
7. Rubenstein JH. and Laine L. Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 373-380.
8. PhRMA/FDA/AASLD Drug Induced Hepatotoxicity White Paper Postmarketing Considerations. November 2000. www.fda.gov/cder/livertox/postmarket.pdf.
9. FDA Working Group. Nonclinical Assessment of Potential Hepatotoxicity in Man. 2000. www.fda.gov/cder/livertox/preclinical.pdf.
10. Zimmerman HJ. Effects of aspirin and acetaminophen on the liver. *Arch Intern Med* 1981;141: 333- 42.
11. Tarazi EM, Harter JG, Zimmerman HJ, Ishak KG., Eaton RA. Sulindac associated hepatic injury: analysis of 91 cases reported to the Food and Drug Administration. *Gastroenterology* 1993; 104:569-574.
12. Rainsford K.D. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacol* 2009; 17:275-342.
13. Baraf H., Fuentealba H., Greenwald M., Brzezicki J., O'Brien K., Soffer B., Polis A., Bird S., Kaur A., Curtis S., For The Edge Study Group. Gastrointestinal Side Effects Of Etoricoxib In Patients With Osteoarthritis: Results Of The Etoricoxib Versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability And Effectiveness (EDGE) Trial. *J.Rheumatol* 2007; 34(2):408-420.
14. Chituri S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Semin Liver Dis* 2002;22:169-183.
15. Bessone F, Fay F, Vorobioff J, Passamonti ME, Godoy A, Tanno H. Nimesulide hepatotoxicity: Evidence from six cases. *Hepatology* 1997; 26: 483A.
16. Bessone F., Colombato L., Fassio E., Reggiardo MV., Vorobioff J., Tanno H. The spectrum of nimesulide-induced-hepatotoxicity. An overview. *Anti-Inflam & Anti-Allergy Agents Med Chem* 2010 (aceito para publicação).
17. Bessone F., Tanno H. Hepatotoxicidad inducida por antiinflamatorios no esteroides. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 200-205.
18. Bessone F., Colombato L., Pasamonti ME, Godoy A, Vorobioff J. Tanno H. Nimesulide: clinical and histological evidences of severe hepatotoxicity. *J Hepatol* 2001; 34 [Suppl 1]: 46.

Hepatotoxicidade por Chás

AÉCIO FLÁVIO MEIRELLES DE SOUZA¹

RESUMO

Várias substâncias, como defensivos agrícolas, pesticidas e medicamentos de uso rotineiro, produzem lesões hepáticas em virtude de ser o fígado o principal responsável pelo metabolismo e excreção das mesmas. As hepatites induzidas por chás podem ser assintomáticas, manifestando-se tão somente por alterações das enzimas hepáticas ou apresentam-se com espectro clínico variado, muitas vezes como hepatites agudas, de evolução benigna, ou na forma grave, onde seu prognóstico é sombrio. A forma fulminante acomete cerca de até 20% dos indivíduos com hepatites agudas medicamentosas que desenvolvem icterícia, sendo que somente 20% deles sobrevivem com tratamento conservador. As hepatites crônicas e cirrose hepática são manifestações raras, sendo responsáveis por menos de 1% dos casos.

O diagnóstico das hepatites provocadas por ervas é preponderantemente clínico e de difícil comprovação em virtude da ausência de manifestações clínicas e bioquímicas específicas, sendo necessária a exclusão de outras patologias hepáticas específicas. A suspensão imediata do agente responsável é ainda a melhor opção terapêutica, devendo evitar-se a sua reintrodução ou mesmo a administração de substâncias com estruturas químicas semelhantes em virtude do risco se desencadear doença hepática grave, às vezes com evolução fatal.

INTRODUÇÃO

A medicina fitoterápica tem crescido em todo o mundo e isto também ocorre no Brasil. O aumento da sua popularidade é devido a vários fatores, entre os quais, a crença de que produtos naturais são isentos de hepatotoxicidade e sejam adequadas, portanto, para o tratamento de novas e antigas doenças para as quais não se tenham ainda um tratamento satisfatório. Sua hepatotoxicidade é de difícil comprovação, já que a automedicação é frequente e o paciente em geral não informa seu uso a seu médico. O risco aumenta com a utilização de compostos contendo várias plantas, com a seleção inadequada da porção atóxica da mesma e pela contaminação química ou por micro-organismos em virtude do armazenamento inadequado.

A doença hepática induzida por produtos naturais varia desde alterações das enzimas hepáticas até hepatites agudas, hepatite crônica, síndrome de obstrução sinusoidal e mesmo cirrose hepática. Além disto, muitos produtos naturais podem interagir com medicamentos tradicionais, interferindo no seu metabolismo e modificando sua ação terapêutica ou exacerbando seus efeitos hepatotóxicos¹.

Na tabela 1 estão listadas algumas plantas, com potencial hepatotóxico, acompanhadas pela sua denominação popular mais frequente, e principais tipos de lesões hepáticas produzidas por elas.

Tabela 1: Plantas medicinais potencialmente hepatotóxicas e suas principais manifestações hepatotóxicas

Alcaloides da pirrolidizina <i>Crotalaria</i> , Cilício <i>Heliotropium</i> , <i>Synphytum officinale</i> (<i>Confrei</i>) <i>Síndrome de obstrução sinusoidal</i>	<i>Valeriana officinalis</i> (<i>Valeriana</i>) <i>Hepatite aguda</i>	Ervas Chinesas: <i>Jin Bu Huan</i> , <i>Ma-huang</i> , <i>Syo-saiko-to</i> <i>Hepatites aguda e crônica, Fibrose, Colestase e Esteatose microvesicular</i>
<i>Cassia angustifolia</i> (<i>Sene</i>) <i>Hepatite aguda</i>	<i>Margosa oil</i> (<i>Nim</i>) <i>Síndrome de Reye, Esteatose e microvesicular</i>	<i>Plantago ovata</i> (<i>Isabgol</i>) <i>Hepatite de células gigantes</i>
<i>Germander</i> (<i>Erva cavalhinha</i>) <i>Hepatites aguda, fulminante, crônica e Cirrose</i>	<i>Piper methysticum</i> (<i>Kava-Kava</i>) <i>Hepatite aguda, fulminante e Colestase</i>	<i>Croton cajucara benth</i> (<i>Sacaca</i>) <i>Hepatite aguda, fulminante e crônica</i>
<i>Camellia sinensis</i> (<i>Chá Verde</i>) <i>Hepatite aguda e fulminante</i>	<i>Rhamnus purshiana</i> (<i>Cascara sagrada</i>) <i>Hepatite colestática e Hipertensão portal</i>	<i>Larrea tridentata</i> (<i>Chaparral</i>) <i>Colestase, Colangite Hepatite crônica e Cirrose</i>

¹. Mestre em Gastroenterologia pelo Instituto Brasileiro de Estudos e Pesquisas em Gastroenterologia (IBEPEGE). São Paulo, SP - Professor Adjunto de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG - Chefe do Serviço de Gastroenterologia e Coordenador do Centro de Referência em Hepatites Virais do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG

HEPATOTOXICIDADE INDUZIDA POR CHÁS USADOS MAIS COMUMENTE

● *Alcaloides da Pirrolizidina* - Seu poder hepatotóxico é bem conhecido, produzindo principalmente síndrome de obstrução sinusoidal (doença veno-oclusiva). Em altas doses induz doença hepática aguda, inclusive fulminante e em exposição prolongada desencadeia hepatites crônicas e cirrose. As principais espécies implicadas são *Heliotropium*, *Senecio*, *Crotalaria* e *Symphytum officinale* (Confrei). É o mais importante grupo de plantas hepatotóxicas. Nos quadros agudos há dor abdominal, hepatomegalia e ascite. Icterícia também pode estar presente. Período de latência em torno de 19-45 dias. A mortalidade é alta, atingindo a 20 a 40% das pessoas expostas. Em uma epidemia na Índia e Afeganistão com 188 casos comprovados, houve relato de 73 óbitos. O mecanismo de lesão hepática provavelmente é devido à ação tóxica direta, dose-dependente, podendo, no entanto haver idiosincrasia. Drogas indutoras enzimáticas, como fenobarbital, que é indutor do citocromo P-3A4, podem agravar a hepatotoxicidade destas plantas². Um paciente nosso após uso de chá de confrei durante 2 meses, apresentou quadro de icterícia importante, hepatomegalia, ascite, com a histologia hepática confirmando síndrome de obstrução sinusoidal (doença veno-oclusiva).

● *Germander* - conhecida entre nós como erva cavalinha, é usada comumente para tratamento de dores abdominais, obesidade e como antipirética. Manifestação clínica de hepatite, entre 3-18 semanas após início do seu uso, geralmente quando utilizada em doses superiores a 600mg/dia. Utilização prolongada induz hepatite crônica e cirrose hepática. Há necrose de zona 3 e melhora gradual em 2-6 meses após sua retirada. Os metabólitos tóxicos são os diterpenoides que são metabolizados pelo CYP3A. A depleção do glutatión, que é agravada pela desnutrição e indução enzimática entre outros fatores, favorece a hepatotoxicidade³.

● *Ervas Chinesas* - Cerca de 7.000 plantas medicinais são usadas na China e muitas delas são implicadas como causadoras de doenças hepáticas, sendo que várias delas estão em uso no Brasil. Algumas delas merecem citação especial.

- *Jin Bu Huan* - usada como analgésica e sedativa, pode produzir hepatite aguda e recentemente foi descrita uma possível manifestação bioquímica e histológica de hepatite crônica⁴.
- *Syo-Saiko-To* - usada como antipirética, tornou-se popular recentemente, ao ser utilizada em alguns países como tratamento alternativo da hepatite C, havendo mesmo relatos da diminuição da incidência do carcinoma hepatocelular em cirróticos tratados com esta substância e acompanhados durante 5 anos. Demonstrou-se que ela aumenta a produção das interleucinas 1B e 6 e do fator alfa de necrose tumoral e diminui a aumentada produção de interleucina 4 e 5, frequentemente vista

nos portadores de hepatite C. Por outro lado, há relatos de pacientes que agravaram a hepatite C com seu uso. Hepatite aguda e crônica, fibrose hepática, esteatose microvesicular e colestase têm sido relatadas com seu uso⁴.

- *Ma-huang* - tem como constituinte a efedrina. É relacionada com casos de hepatite aguda grave. Acompanhamos um paciente que desenvolveu hepatite aguda com manifestação colestatia. Houve evolução para cura, mas com remissão arrastada da icterícia e normalização da GGT e fosfatase alcalina após três meses da suspensão do chá.

● *Sacaca* - (*Croton cajucara benth*) - planta comum na Amazônia, usada popularmente para tratamento da obesidade e hipercolesterolemia, pode causar hepatite aguda, crônica e mesmo fulminante. Em um caso acompanhado por nós, ocorreu hepatite aguda colestatia grave, com normalização demorada das provas funcionais hepáticas, em torno de 4 meses após a suspensão da droga. Com a reintrodução da droga realizada pela paciente, houve reaparecimento das manifestações clínicas e bioquímicas de hepatite aguda, semelhante à forma inicial, que evoluiu para cura, após a retirada da substância. Esta evolução clínica sugere um provável mecanismo imunoalérgico.

● *Chá Verde* - (*Camellia sinensis*) - é uma das bebidas naturais mais consumidas no mundo, sendo utilizada como planta medicinal para várias situações. Alguns poucos casos de hepatite do tipo misto têm sido descritos com seu uso, com resolução em torno de 2 meses, havendo relato no entanto da necessidade de transplante hepático em uma paciente, embora neste caso houvesse também abuso alcoólico. Baixa incidência, com 34 casos descritos de 1999 a 2008⁵. As mulheres são mais acometidas, havendo em geral, período de latência de 5 dias a 20 semanas. Lesão hepática geralmente do tipo hepatocelular, de evolução benigna, mas hepatite fulminante é descrita. Os metabólitos reativos são as catequinas, sendo que a sua forma de extração e preparação favorece hepatotoxicidade. Sua hepatotoxicidade praticamente inexistente, quando o chá é preparado na forma tradicional, utilizado-se água fervente ao contrário dos produtos industrializados que fornecem o chá nas preparações em cápsulas ou provocam seu preparo com derivados hidroalcoólicos⁶. A nossa experiência com esse restringe-se a dois pacientes, um com hepatite colestatia, que evoluiu para cura de modo arrastado, necessitando 4 meses para normalização dos exames hepáticos, e um com quadro citotóxico que evoluiu para cura em 30 dias após suspensão da droga.

● *Kava-Kava* - (*Piper methysticum*) - vários relatos de hepatite aguda têm sido apresentados, alguns com evolução grave, evoluindo para transplante hepático e mesmo para morte⁷.

● *Sena* (*Cassia angustifolia*) - utilizada como laxante, foi responsabilizada por hepatite aguda em um paciente que a utilizava em doses elevadas.

● *Porangaba* - (*Cordia salicifolia*) - conhecida também como cafezinho, chá de mato, chá de bugre, chá de frade tem

como constituinte a alantoína. Foi responsável por lesão tipo hepatocelular em uma nossa paciente, com elevações discretas das aminotransferases e rápida normalização com a suspensão do chá.

- *Isabgol* - (*Plantago ovata*) – usado na constituição de muitos laxantes, tem sido relacionado como causador de hepatite aguda, com presença de fibrose e células gigantes na histologia hepática.

- *Valeriana* - (*Valeriana officinalis*) – alguns casos de hepatite aguda têm sido relatadas com seu uso, inclusive com hepatite fulminante.

- *Poejo* - (*Mentha pulegium L*) – seu constituinte tóxico é a pulegona, que tem como via metabólica o sistema enzimático CYP2E1 e pode produzir hepatite aguda e mesmo hepatite fulminante⁸. O tratamento é o mesmo da hepatite por acetaminofen, com administração rápida de n-acetilcisteína.

- *Chaparral* - (*Larrea tridentata*) – encontrada sob a forma de chás, cápsulas e tabletes. Tem sido usada para tratamento de resfriados comuns e ultimamente até para doenças mais sérias, como portadores do vírus HIV. Induz doença hepática aguda colestática, que se manifesta após 3 a 52 semanas do início de seu uso, com recuperação em torno de 1 a 17 semanas depois da sua descontinuação⁹. Também foi descrito evolução para cirrose hepática e hepatite fulminante com necessidade de transplante do fígado.

- *Quelidônia-maior* - (*Chelidonium majus*) – muitos são os relatos de hepatotoxicidade com seu uso, principalmente hepatites colestáticas associadas a baixos títulos de autoanticorpos, sugerindo mecanismo de autoimunidade, manifestado após períodos variados da sua ingestão¹⁰.

- *Cáscara Sagrada* - (*Rhamnus purshiana*) – é utilizada principalmente como erva laxativa. Tem sido implicada como causadora de hepatite colestática, mas também por lesão hepática mais importante, como hepatopatia crônica¹¹.

Em conclusão, podemos notar que um significativo número de chás, ditos medicinais, e usados de maneira rotineira, como medicações alternativas, têm sido implicados como causadores de lesões hepáticas variadas. Deste modo, a investigação sistemática do uso de chás caseiros deve ser realizada na pesquisa diagnóstica de doenças hepáticas de difícil esclarecimento.

REFERÊNCIAS

1. LARREY, D. Hepatotoxicity of Herbal remedies .Therapy on Liver Disease The Pathophysiological Basis of Therapy. In: ARROYO, V., BOSCH, J., BRUGUERA, M., RODÉS, J. 2 ed., Barcelona, Masson, 1997:233-38.
2. Furbee RB, Barlotta KS, Melrose KA, Christopher PH. Clin Lab Med. 2006; 26:227-41.
3. Larrey D, Vial T, Pawels A. Hepatitis after germander (Teucrium chamaedrys) administration: another instance of herbal medicine hepatotoxicity. Ann Inter Med.1992;117:129-32.
4. Stedman C. Herbal hepatotoxicity. Semin Liver Dis.. 2002;22: 195-206.
5. Bjorson E, Olson R. Serious adverse liver reactions associated with herbal weight-loss supplements. J Hepatol. 2007;47:295-302.
6. Peyrin-Biroulet L, Barraud H, Petit-Laurent F, Ancel D, Waltelet J, Hudziak H, Migard MA, Bronowicki JP. Hépatototoxicité de La phythérapie: données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques. Gastroenterol Clin Biol. 2004;28:540-50.
7. Russmann S, Lauterburg BH, Helbling A. Kava hepatotoxicity. Ann Intern Med. 2001;135:68-9.
8. Anderson IB, Mullen VW, Meeker JE. Ann Inter Med. 1996;124:726-34.
9. Sheik NM, Philem RM, Love LA. Chaparral-associated hepatotoxicity. Arch Intern Med. 1997;157: 913-19.
10. Stickel F, Patsenker E, Schuppan D. Herbal hepatotoxicity. J hepatol. 2005;43: 901-10.
11. Brugera M, Herrera S, Lázaro E, Madurga M, Navarro M, De Abajo FJ. Hepatitis aguda associada al consumo de Copalchi. A propósito de 5 casos. Gastroenterol Hepatol. 2007; 30: 66-68.

Medicina natural: o que há sobre eficácia e segurança nas doenças hepáticas?

HEITOR ROSA¹

PALAVRAS-CHAVE

Medicina Natural, Medicina Alternativa, Doenças do Fígado.

ACUPUNTURA

A Medicina Natural (MN) ou Alternativa constitui-se num grande universo terapêutico, cuja abordagem não oferece um caminho muito fácil. Dentro dessa imensidão, temos que recolher o que os diferentes tipos de tratamento reservam para as doenças do fígado.

Este órgão oferece inúmeras oportunidades para ser tratado "naturalmente", principalmente se considerarmos que o fígado ao lado do futebol, carnaval e chopp faz parte das grandes paixões brasileiras.

A Medicina Natural ou Alternativa é uma forma de terapêutica que se utiliza dos elementos da natureza (orgânicos e minerais) e antroposóficos. Temos conhecimento de cerca de cento e oitenta tipos de MN usados em nosso país.

O Ministério da Saúde vem discutindo uma Política Nacional de Medicina Natural e Práticas Complementares (MNPC) desde 1999, iniciando com a inclusão de consultas médicas em homeopatia e acupuntura, complementando em 2003 com a ampliação do acesso aos medicamentos fitoterápicos; a MNPC foi incluída em 2004 como um nicho estratégico de pesquisa dentro da Agenda Nacional de Prioridades em Pesquisa. Tal política foi referendada em fevereiro de 2005 pelo MS¹.

Dessa forma, dentro da política do SUS-MS, reconhecem-se quatro tipos de MN: Acupuntura, Homeopatia, Fitoterapia e Medicina Antroposófica. Entretanto, devemos considerar as mais de cento e setenta práticas restantes, não oficiais. Faz parte da Medicina Oficial, reconhecida como especialidade, e com resultados aceitáveis como tratamento analgésico.

Entretanto, em hepatologia, seus valores são questionáveis, havendo poucos trabalhos assim direcionados. Meng² comparou a Acupuntura com a Fosfatidilcolina (FC), num período de 12 semanas, no tratamento da Esteato Hepatite Não-Alcoólica (EHNA), avaliando os resultados através de

enzimas (AST e ALT) e Tomografia. Concluiu que a Acupuntura é superior à FC ($p < 0.01$) e está indicada no tratamento da EHNA.

Guan³ *et al* em estudo retrospectivo de trinta anos de observação, refere-se ao tratamento da Hepatite Crônica B com a técnica de Moxabustão (um tipo de Acupuntura pela aplicação de calor, em pontos do corpo, com bastões incandescentes de Artemísia).

Foram tratados oitenta e seis casos que não responderam ao tratamento convencional, cujo sucesso dos resultados (negativação dos marcadores: HBsAg-28%; HBeAg-38%; HBcAg-36%) levou à conclusão da indicação definitiva do tratamento da HCVB por esta técnica.

A ausência de ensaios controlados e uma linguagem hepatológica aceitável segundo os padrões ocidentais da Medicina Oficial tornam difícil avaliar a real utilidade desta técnica no tratamento das Hepatopatias.

HOMEOPATIA

A Homeopatia faz parte da Medicina Oficial, cuja estratégia terapêutica é bem conhecida. Utiliza preparados à base de ervas de conhecimento milenar, além de elementos inorgânicos. O grande problema para a análise dos resultados dos estudos homeopáticos em hepatologia reside inicialmente na diferença de linguagem e conceitos entre as duas especialidades.

E sendo um tipo de medicina baseada em sintomas, seu vocabulário é estranho ao hepatologista, como por exemplo: icterícia por excesso de raiva, icterícia catarral e fígado tórpido, torpor funcional do sistema porta, expulsão de cálculos e icterícia por excesso sexual.

Estes diagnósticos são objetos de ensaios clínicos de difícil avaliação pela pesquisa convencional. Na internet, encontramos vários sites sobre o tratamento da Hepatite Crônica C, porém seus critérios de cura não são os adotados pelos hepatologistas ou medicina oficial, apesar de a homeopatia fazer parte dela.

Flesner afirma que a homeopatia não objetiva eliminar o vírus, mas despertar o equilíbrio biológico, e assim indica uma composição de quase vinte componentes⁴⁻⁶.

1. Prof. Titular de Gastroenterologia Faculdade Medicina Universidade Federal Goiás

FITOTERAPIA

É uma das práticas mais antigas do mundo, cuja sistematização desenvolveu-se a partir da Idade Média e cujas plantas são utilizadas até hoje. Num cálculo, talvez subestimado, cerca de mil e trezentas ervas constituem o arsenal fitoterápico. Em nosso país, algumas plantas são tradicionalmente usadas pela população para sintomas ou doenças atribuídos ao fígado, tais como: folhas de boldo, alcachofra, jaborandi e picão (sob forma de chás, comprimidos, elixires, etc.). O usuário leigo confunde a história natural de uma doença ou sintoma com o pretense efeito farmacológico; até o momento não temos estudos controlados que avaliem seus efeitos.

A planta *cardo leiteiro* (*Sylimbum marianum*, sp) tem como princípio ativo a Silimarina, já industrializada e cujo mecanismo de ação nas hepatopatias existe uma vasta literatura. Em nossos estudos experimentais, feitos a partir de 1988, não conseguimos impedir a produção ou prevenção da esteatose e fibrose hepática (cirrose) em ratos tratados com CCl4 e Silimarina.

Várias frutas são recomendadas pelos *experts* em MN para a prevenção ou tratamento de doença hepática, tais como: morango, cerejas, caqui, graviola, acerola e abacate⁷. A literatura mostra apenas alguns trabalhos sobre o abacate, talvez pelo seu teor de vitaminas A e E, porém são observações não controladas e especulativas. Thuluvath⁸, do John Hopkins Hospital, fez uma excelente revisão da eficácia da MN em Hepatologia, concluindo que a sua prática ainda não pode ser recomendada no tratamento das Hepatopatias.

A avaliação da eficácia e segurança do tratamento fitoterápico é de difícil comprovação pelos métodos convencionais, devido às seguintes razões: os estudos são mal planejados, amostras heterogêneas, falta de padronização nas preparações, "endpoint" sem definição, aceitação do autodiagnóstico e diagnótico feito por não médicos.

MEDICINA ANTROPOSÓFICA⁹

Também aceita pelo PN-MNPC, é uma forma de autoajuda, que se utiliza de três formas de organização: vital, anímica e espiritual. Existem alguns livros de autoajuda para as

doenças hepáticas¹⁰, além de registrarmos a fenomenologia da percepção na cultura chinesa sobre os órgãos, como por exemplo, uma publicação denominada "O fígado nervoso, o coração ansioso e a melancolia esplênica". A avaliação dessas práticas ou conceitos nas hepatopatias afasta-se da Medicina Experimental e Científica.

COMPLEMENTO POPULAR

É o restante de mais de cento e setenta tipos de MN que são utilizados pela sociedade para tratar diversos males, e o fígado está naturalmente incluído entre eles, como a sede de um grande número de sintomas inespecíficos. Desde a Cromoterapia até as Rezas e Benzeções, todo este universo de práticas alternativas podem ser psicologicamente válidas diante da fé, desespero, ignorância ou dificuldade de acesso à medicina oficial.

Nos Estados Unidos da América, estimativas de órgãos de saúde, acreditam que os custos da Medicina Alternativa são muito altos naquele país, sendo de dois tipos: tipo I – fraude, religião, curas psíquicas: cerca de U\$30 bilhões/ano; tipo II – comércio das vitaminas, dietas, medicina holística, autoajuda, Herbalife e outras formas alternativas: cerca de U\$14 bilhões/ano.

CONCLUSÃO

A MN resulta da tradição oral e práticas imemoriais, que para um estudo científico deve haver um confronto entre os sintomas que o leigo atribui ao fígado e a verdadeira hepatopatia de diagnóstico médico. Enquanto estudos controlados não forem adequadamente realizados, a eficácia, efetividade e segurança da Medicina Natural são inconclusivos, absolutamente indistinguíveis de um efeito placebo.

Nosso texto abordou apenas um ângulo do uso da MN, o fígado, entretanto anexamos uma listagem das diferentes práticas que são usadas em todos os tipos de doenças reais ou imaginárias.

Se o leitor analisar os diferentes tipos de MN listados no Anexo, verá desde práticas imemoriais até ao charlatanismo descarado e comercial.

ANEXO: Relação dos tipos de tratamentos alternativos e uso corrente no Brasil

A cupuntura	Analgesia	Autosugestão
Acunputura a laser	Aromaterapia	Areia monazítica
Água Vibrada	Auraterapia	B alneoterapia
Alimentos integrais	Auriculoterapia	Banhos em areia monazítica
Alimentos naturais	Auriculoterapia elétrica	Banhos em águas minerais

- Banhos de cachoeiras
 Banhos de cera
 Banhos de lama
 Banhos de mar
 Banhos de sol
 Benzeduras
 Biofeedback
 Bioritmo
 Bioenergética
Conselhos mútuos
 Conselhos individuais
 Controle mental
 Corrente sinusoidal
 Cosmologia
 Cromoterapia
 Cura metafísica
 Cura pela fé
 Constelação familiar
 Colonoterapia
Dança
 Diatermia
 Digitopressão
 Do-in
 Diagnóstico pela astrologia
 Dinâmica energética
Eletropuntura
 Eletroterapia
 Encontroterapia
 Energia das pirâmides
 Ergoterapia
 Escovação da pele
 Escovação de língua
 Estética e beleza
 Espirais oscilatórios Lakhovsky
 Eurtmia curativa
 Exaltação das flores
 Exercícios de bioenergia
 Espondiloterapia
Faradismo
 Fisiometria
 Fisioterapia aplicada
- Fisioterapia natural
 Fitoterapia
 Florais de Bach
 Florais Australianos
 Florais Californianos
 Florais de Hildelgarde
 Florais de Minas
 Florais de Raff
 Florais do Canadá
 Formação da Sensibilidade
Galvanismo
 Gematerapia
 Geoterapia
 Gimnásia
 Gimnásia psicossomática
 Grafoterapia
Helioterapia
 Herboristeria
 Hidroterapia
 Hipnoterapia
 Homeopatia
 Homotoxicologia
 Herbalife
Iluminação intensiva
 Impostação de mãos
 loga
 Irradiação de calor
 Iridologia
Jejunoterapia
Logosofia
 Limpeza de língua
 Luz da lua
 Logosofia
Macrobiótica
 Massagens de diversos tipos
 Massoterapia
 Medicina Antroposófica
 Medicina Ortomolecular
 Meditação
 Megabrain
 Meloterapia
- Mesmerismo
 Mineroterapia
 Mono-regimes
 Método Bates Educação Visual
 Moxabustão
 Musicoterapia
 Meditação transcendental
 Mediunidade
 Medicina Holística
 Medicina Osteopática
 Medicina Ayurvédica
Oligoelementos
 Orações
 Organoterapia
 Osteopatia
Sauna
 Santodaime
 Sexoterapia
 Somatografia
 Sucoterapia
 Shantala
Tai-chi-chuan
 Técnica Alexander
 Telepatia
 Terapia neural
 Terapia orgânica
 Terapia pela urina
 Terapia por impacto
 Terapia por manipulação
 Terapia por micro-ondas
 Terapia por pulsões
 Terapias por altas frequências
 Testes das cores de Lüscher
 Trofoterapia
 Terapia corporal Neo Reichiana
Ultrassom
Vegetarianismo
 Ventosas
 Vitaminoterapias

REFERÊNCIAS

1. Política Nacional de Medicina Natural e Práticas Complementares. Ministério da Saúde – SIA-SUS (Portaria GM n.º 1.230/1999 e fevereiro/2005).
2. SX. Observation on therapeutic effet of acupuncture for treatment of patients with nonalcoholic steatopatitis. Zhongguo Zhen Jiu, 2009; 29:616-8.
3. Guan L et al. Retrospective analysis of Mr Xie Xiliang's medical records accumulated in 30 years on direct moxibustion for treating hepatitis B. Zhongguo Zhen Jiu, 2009; 29:487-90.
4. Flesner S. Homeopathic medicine. www.docstoc.com/docs/11972768/Hepatitis-C-and-Homeopathic-Medicine-(PDF)
5. Zhang Q. Healing Hepatitis C – with Modern Chinese Medicine. Sino-Med Institute. New York, 1994.
6. Wu XN Update Therapy of Cronic Hepatitis B in China: recent progress. China Nat J New Gastroenterol, 1996; 2:6568.
7. Revision. J Agric Food Chen 2001; 49:2215-21.
8. Thuluvath VS. Complementary and alternative medicine in Hepatology: review of the evidence of efficacy. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:408-16.
9. Kalis B. O que é Medicina Antroposófica? Ars Curandi, out/1990.
10. Ida Mingle. Spiritual Significance of the Liver: Service and Balance. New York, 1990.

Segurança e eficácia da homeopatia nas doenças hepáticas

JOÃO GALIZZI FILHO¹

A chamada Medicina Complementar e Alternativa (MCA) ou "Complementary and Alternative Medicine" (CAM) tem sido adotada por um contingente cada vez maior de pacientes com diferentes problemas médicos, sendo expressivo o aumento de sua utilização por indivíduos portadores de doença hepática crônica (DHC) nos Estados Unidos da América do Norte (EUA), na União Europeia (EU) e em outros continentes.

Compreendendo, sobretudo a utilização de ervas (*herbal medicine*), o consumo de vitaminas, antioxidantes e imunomoduladores, a homeopatia e a acupuntura, a MCA inclui ainda alternativas como biofeedback, quiroprática, hipnose, meditação, rezas e outras (Figura 1).

Entre as várias razões para tal crescimento estão certamente as limitações inerentes à medicina convencional em várias circunstâncias, o custo financeiro frequentemente mais baixo da MCA e a sensação popular de que, sendo naturais, os medicamentos da MCA seriam mais seguros.

Com efeito, o mercado de medicamentos naturais nos Estados Unidos mobiliza mais de 180 bilhões de dólares, com vendas de mais de 6 bilhões de dólares por ano em suplementos nutricionais e pelo menos 1 bilhão por ano apenas em chás e ervas.

Há registros de que apenas no período de 1990 a 1994, o consumo de MCA para várias doenças nos EUA tenha aumentado de 34% a 42%. Isto fez com que o Congresso americano determinasse a criação do "National Center for Complementary and Alternative Medicine" em 1998, filiado aos "National Institutes of Health", tendo basicamente três finalidades principais: proporcionar à população informações precisas sobre a segurança e a eficácia da MCA, incorporar as terapêuticas da MCA com eficácia e segurança comprovadas aos recursos de saúde pública convencionais e proporcionar bolsas de pesquisa especificamente para o campo da MCA^{1,2}.

Na UE há registros de que até 65% da população alemã use diferentes formas de MCA de modo regular, sendo que o mercado apenas de silimarina, utilizada quase que exclusivamente para doenças hepáticas, alcance cifras de 180 milhões de dólares^{1,3}. Da mesma forma, em 2002, as vendas de ervas medicinais no Reino Unido haviam aumentado 57% nos 5 anos precedentes^{4,5}.

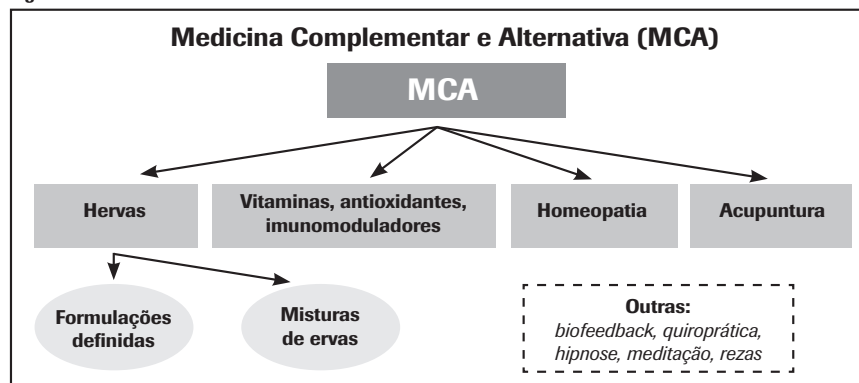
Considerando-se apenas o consumo de MCA por pacientes com DHC, 39% dos pacientes norte-americanos são usuários, sendo sua utilização mais frequente pelo sexo feminino e por pacientes com níveis mais elevados de instrução e de renda⁶. Entre 1040 pacientes com DHC submetidos a entrevistas nos EUA, 284 (27,3%) usavam MCA, sendo 188 (18,1%) usuários de vitaminas e outros suplementos dietéticos, 175 (16,8%) de ervas medicinais e 16 (1,5%) de homeopatia⁶, sendo esta última alternativa o tema principal deste trabalho.

A HOMEOPATIA E AS DOENÇAS HEPÁTICAS

A homeopatia fundamenta-se no antigo e amplo conceito de "tratar semelhantes com semelhantes". Como exemplo, a erva que produzisse em pessoa normal alguma sintomatologia poderia ser também usada para tratar outro indivíduo com sintomas semelhantes. Na verdade, tal conceito já é encontrado em escritos do *Hippocratic Corpus*, no século 5 AC e em Paracelsus, em fins do século 15. Coube ao médico alemão Samuel Hahnemann, que viveu de 1755 a 1843, desenvolver e organizar tais ideias num sistema médico a que denominou "homeopatia"⁷.

As estratégias da prescrição homeopática variam: a "individualizada" ou "clássica", em que um único medicamento é prescrito de acordo com o quadro do paciente; a "clínica", em que um único medicamento é prescrito para várias pessoas com problemas semelhantes; a "complexa", em que mais de um medicamento são prescritos numa combinação fixa ou

Figura 1



1. Médico Gastroenterologista e Hepatologista - Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG - Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia

simultaneamente para uma situação particular; e a “isopática”, em que o medicamento é baseado no agente causal, como os pólenes de grama para a “febre do feno”⁸. A venda de medicamentos homeopáticos nos EUA aumentou de 170 milhões de dólares em 1995 a 400 milhões em 1999¹. Por outro lado, uma investigação de 204 pacientes com hepatite C revelou que 4% usavam drogas homeopáticas⁹.

Vários escritos e depoimentos sugerem que os medicamentos homeopáticos sejam seguros em relação a efeitos adversos e a interação com outras drogas. Uma revisão sistemática dos efeitos adversos dos medicamentos homeopáticos usados em altas diluições reforça a impressão de sua segurança e da ausência de reações adversas significativas. Os principais riscos seriam indiretos, ligados sobretudo aos usuários: a rejeição ou a protelação de terapêutica convencional eficaz em várias situações de doença¹⁰.

O aspecto certamente mais controvertido da homeopatia é o uso de medicamentos em altas diluições, obtidos a partir de material botânico, zoológico, mineral, microbiológico, químico ou sintético. A maioria de tais preparações tem como ponto de partida uma “tintura mãe” (*mother tincture*), extrato alcoólico da substância original. As substâncias insolúveis são trituradas com lactose antes de serem submetidas à suspensão no diluente alcoólico. O preparo dos medicamentos homeopáticos inclui uma série de diluições (“potencialização”) alternadas com vigorosas sacudidas (“sucussão”). Uma diluição decimal (10 vezes) é indicada com as letras ‘x’ após ou ‘D’ antes do número de diluições. Por exemplo, 5x ou D5. Uma diluição centesimal (100 vezes) é indicada por ‘c’ ou ‘cH’ após o número de diluições. Como exemplo, 50c ou 50cH. Os medicamentos homeopáticos podem ser diluídos acima do “número de Avogadro” ou “constante de Loschmidt”: o número de átomos ou moléculas em 1 mol de substância, que é da ordem de 10²³. Tais diluições são denominadas “ultramoleculares” e a substância inicial certamente estará ausente das mesmas⁷. Como explicar, então, o efeito terapêutico de diluições ultramoleculares?

Os apologistas da homeopatia explicam-no através da “Hipótese da teoria da informação” (“Information theory hypothesis”), segundo a qual “a água e outros solventes polares podem, sob condições especiais, armazenar informação específica sobre substâncias com as quais tenham previamente tido contato e subsequentemente transmitir esta informação a biosistemas pré-sensibilizados”¹¹. Tal mecanismo hipotético não tem, no entanto, comprovação à luz da “medicina baseada em evidência científica” (MBEC).

Com efeito, a MBEC propõe que as investigações sobre fármacos ou formas de terapia tenham como características, serem estudos duplo-cego (de modo que nem o pesquisador nem o paciente saibam o que está sendo tomado – placebo ou medicamento em teste), randomizado (os pacientes recebem o placebo ou o medicamento em estudo aleatoriamente, por sorteio), de preferência multicêntrico (testando a reprodutibilidade do método em diferentes instituições de saúde) e realizados por pesquisadores independentes e sem vínculos de interesse. Uma revisão da literatura médica convencional através de consulta à

base de dados PubMed/Medline não registra, até o presente, estudos randomizados e controlados adequados utilizando drogas homeopáticas em doenças do fígado. Por outro lado, o uso de altas diluições no preparo de medicamentos homeopáticos torna improvável a ocorrência de efeitos adversos significativos, assim como a interação com outros remédios alternativos ou alopáticos. Não há, também, registro em PubMed/Medline de efeitos adversos importantes usando-se medicamentos homeopáticos com as altas diluições de praxe, em pacientes com doença hepática aguda ou crônica.

Os céticos em relação à homeopatia atribuem a efeito placebo os resultados terapêuticos muitas vezes observados na prática clínica, assim como em alguns estudos não randomizados publicados. De qualquer forma, e sem pretender aprofundar a discussão dos mecanismos de ação da prática homeopática, é importante ressaltar que a homeopatia procura valorizar alguns dos fundamentos universais da boa relação médico-paciente: o adequado acolhimento ao indivíduo, a escuta bem fundamentada e a força do simbolismo do atendimento médico, da palavra ao toque, do toque à prescrição, da prescrição ao uso dos medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Verma S, Thuluvath PJ. Complementary and Alternative Medicine in Hepatology: Review of the Evidence of Efficacy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:408-416.
2. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998;280:1569-1575.
3. Fogden E, Neuberger J. Alternative medicines and the liver. *Liver Int.* 2003;23:213-220.
4. Complementary Medicines, UK [market report]. London: Mintel International Group; 2003.
5. Batey RG, Salmond SJ, Bensoussan A. Complementary and Alternative Medicine in the Treatment of Chronic Liver Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2005, 7:63-70.
6. Ferrucci LM, Bell BP, Dhotre KB, et al. Complementary and Alternative Medicine Use in Chronic Liver Disease Patients. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(2): e40-e45.
7. Kassab S, Cummings M, Berkovitz S, et al. Homeopathic medicines for adverse effects of cancer treatments. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2.
8. Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo controlled trials. *Lancet* 1997;350:834-43.
9. Russo MW, Esposito S, Brown RS Jr, et al. Complementary and alternative medicine (CAM) use amongst patients with chronic hepatitis C infection (HCV) (abstr). *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1):A409.
10. Dantas F, Rampes H. Do homeopathic medicines provoke adverse effects? A systematic review. *Brit Homeopath J* 2000;89 (Suppl 1):35-8.
11. Fisher P. The information medicine hypothesis. In: Shulte J, Enderl PC editor(s). *Fundamental research in high dilutions*. Kluwer Dordrecht, 1998:xi-xiv.

Situações que favorecem ou reduzem a hepatotoxicidade pelo acetaminofen (uso de álcool, faixa etária e uso de outras medicações)

ELSON VIDAL MARTINS JUNIOR¹

Paracetamol é considerado um componente hepatotóxico dose-dependente e pode promover lesão hepatocelular através de três mecanismos, ocorrendo de maneira independente ou em associação. A forma mais comum de hepatotoxicidade é a *overdose* (ingestão de doses superiores a 10 g em adultos até 150mg/Kg em crianças); *situação de excessiva ativação do sistema citocromo P450 (CYP)*, resultante da ingestão de determinados medicamentos, ervas e o álcool, incrementam a formação de radicais livres de oxigênio responsáveis pela injúria hepatocelular; *depleção dos níveis de glutathion do hepatócito* por ingestão alcoólica, overdose, desnutrição (responsável pela inativação da N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), metabólito causador do dano hepatocelular). Tais situações isoladas ou em conjunto sobrepujam o processo de detoxificação hepática.

Doses terapêuticas de paracetamol resultam em pequenas quantidades de NAPQI, que são metabolizadas pelo glutathion. Doses excessivas de paracetamol saturam as vias habituais de metabolização (sulfatação e glicuronização) desviando o processo metabólico para o CYP. O paracetamol processado no CYP 2E1 (estimulado pelo álcool) incrementa a produção de NAPQI. Depleção dos níveis hepatocelulares de glutathion em 70-80% favorecem o acúmulo de NAPQI, promovendo a geração de compostos (aductos) que levam a um processo irreversível de lesão hepatocelular (disfunção mitocondrial, depleção de ATP, alteração da homeostase do cálcio, lesão do DNA).

FATORES QUE INFLUENCIAM A HEPATOTOXICIDADE PELO PARACETAMOL

- **Idade:** crianças com idade < 5 anos são menos susceptíveis à hepatotoxicidade pelo paracetamol em decorrência de menor produção de NAPQI (maior metabolização por sulfatação e glicuronização). Em adultos ocorre um aumento da metabolização por CYP e hepatotoxicidade ocorre em doses proporcionalmente menores.
- **Genética:** polimorfismos ocorrem nas isoenzimas do CYP contribuindo para redução do metabolismo, ausência de metabolismo ou metabolização excessiva de determinado composto.
- **Álcool:** intoxicação alcoólica aguda em paciente não etilista crônico, não predispõe a hepatotoxicidade pelo paracetamol,

ocorrendo competição do álcool com o paracetamol para a metabolização e menor produção de NAPQI, com provável efeito protetor. Ingestão alcoólica crônica incrementa a atividade do CYP2E1 e depleta os níveis de glutathion. Nesta circunstância hepatotoxicidade pelo paracetamol pode ocorrer em menores doses. Em grupo de pacientes etilistas crônicos que tiveram hepatotoxicidade associada ao paracetamol, verificou-se que naqueles que ingeriam mais de 60g de álcool/dia, 60% ingeriram menos de 6g/dia e 40% menos de 4g/dia. Recente estudo demonstrou que 10% dos pacientes com insuficiência hepática aguda grave (IHAG) decorrente de hepatotoxicidade pelo paracetamol em etilistas crônicos ocorreram em doses inferiores a 4g/dia (Larson *et al.*, Hepatology, 2005). Pacientes etilistas crônicos frequentemente apresentam desnutrição que favorece a redução dos níveis de glutathion. Por outro lado, pode haver redução da atividade do CYP 2E1 após período de abstinência. Inexistem estudos prospectivos acerca da hepatotoxicidade do paracetamol em etilistas. Dose segura: até 2g/dia.

- **Medicamentos:** fármacos que estimulam a atividade do CYP podem incrementar os níveis de NAPQI favorecendo a hepatotoxicidade pelo paracetamol. Isoniazida e halotano aumentam a atividade do CYP2E1. Fenitoína, fenobarbital e carbamazepina incrementam a atividade do CYP3A4. Fenitoína, fenobarbital, zidovudina e sulfa-trimetoprim reduzem a glicuronização do paracetamol. Paracetamol associado ao aumento do RNI em pacientes utilizando warfarin. Recentemente, a análise de 6.386 casos de hepatotoxicidade por paracetamol registrados na FDA permitiu que se avaliasse, de forma retrospectiva, o efeito do uso crônico de várias classes de medicamentos sobre a gravidade da lesão hepática. As drogas identificadas como potencialmente protetoras foram os inibidores da enzima conversora do angiotensinogênio (IECA) e os antagonistas do receptor da angiotensina para os adultos jovens, os fibratos e os anti-inflamatórios não-esteroides para o sexo feminino e, para ambos os sexos, as estatinas. Além do consumo de álcool em ambos os sexos, o uso de simpaticomiméticos foi associado à maior letalidade por paracetamol. Pacientes devem ser interrogados sobre o uso de medicamentos antes da administração de paracetamol. Dose segura: até 2g/dia.

- **Estado nutricional:** jejum promove depleção de glutathion e induz o CYP2E1, aumentando a toxicidade do paracetamol, particularmente em pacientes etilistas crônicos. Jejum promove

1. Professor de Gastroenterologia da Universidade Metropolitana de Santos. Mestre em Gastroenterologia pela Universidade Federal de São Paulo. Titulo de Especialista em Hepatologia pela Sociedade Brasileira de Hepatologia

redução dos níveis de glicogênio no hepatócito, reduzindo a glicuronização do paracetamol. Potencial hepatotoxicidade em situações de jejum prolongado, desnutrição, anorexia e AIDS avançada. Dose segura: até 2g/dia.

● **Tabagismo:** tabaco contém produtos indutores do CYP1A2 e aumenta o metabolismo oxidativo. Tabagismo é considerado fator de risco independentemente de mortalidade associada à overdose por paracetamol.

● **Hepatopatas:** administração de dose de até 4g/dia em pacientes hepatopatas não evidenciou toxicidade em relação ao grupo controle em estudo de Gelette *et al.*, 2007. Paracetamol é analgésico usado rotineiramente nos pacientes com hepatites B ou C sob tratamento com interferon. Estudo em pacientes com hepatite pelo vírus C (HVC), controlado contra-placebo, randomizado e duplo-cego, demonstrou que a administração de acetaminofen na dose de 3g/dia por 7 dias não afetou os níveis séricos de ALT, concluindo pela sua segurança. Por outro lado, análise retrospectiva de 42.781 hospitalizações por overdose de paracetamol, registradas no período de 1998-2005, demonstrou que a taxa de lesão hepática aguda (LHA) foi de 7,2%, sendo que o risco desta foi maior entre pacientes com HVC, mesmo ajustado para fatores de confusão e excluídos casos de cirrose: LHA ocorreu em 16,7% e 7,1% dos pacientes HVC positivos e negativos, respectivamente. Hepatopatia alcoólica, hepatopatia não-alcoólica e desnutrição também conferiram risco aumentado, de 5, 8 e 4 vezes, respectivamente. Também, a HVC esteve associada com maior risco de progressão para insuficiência hepática grave, bem como maior mortalidade em relação aos pacientes HVC negativos (2,1% x 0,9%, P=0,01). Dose segura: até 2g/dia.

Concluindo, sugerimos a reprodução da recomendação do Comitê de Políticas Públicas da AASLD ao FDA para que seja explicitado no rótulo de produtos que contenham acetaminofen:

Este produto pode causar doença hepática grave ou mesmo fatal. A chance é maior se você:

- **Usar este medicamento na dose máxima recomendada (4 gramas/dia) por 5 ou mais dias consecutivos.**
- **Usar este medicamento simultaneamente com outros medicamentos contendo acetaminofen.**
- **Usar este medicamento simultaneamente com determinados medicamentos (isoniazida, fenobarbital, varfarina).**
- **Usar este medicamento na dose máxima recomendada (4 gramas/dia) quando a ingestão alimentar está prejudicada ou restrita.**
- **Usar este medicamento em dose superior a 2 gramas/dia se ingerir bebida alcoólica.**
- **Tiver hepatopatia importante.**

REFERÊNCIAS

1. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and hepatotoxicity. *Pediatrics* 55:871-6, 1975.
2. Moling O, Cairon E, Rimenti G et al. Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen. *Clin Ther* 28:755-60, 2006.
3. Presscot LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol* 49: 291-301, 2000.
4. Van der Marel CD, Anderson BJ, Van Lingen RA et al. Paracetamol and metabolic pharmacokinetics in infants. *Eur J Clin Pharmacol Ther* 59: 243-51, 2003.
5. Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther* 12:133-41, 2005.
6. Schiodt FV, Lee WM, Bondesen S et al., Influence of acute and chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 16:707-15, 2002.
7. Zimmermann HJ, Maddrey WC. Acetaminophen hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 22:767-773, 1995.
8. Larson AM, Polson J, Fontana RJ et al., Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 42:1364-1372, 2005.
9. Lucas D, Menez C, Girre C et al., Decrease in cytochrome P450 2E1 as assessed by the rate of chlorzoxazone hydroxylation in alcoholics during withdrawal phase. *Alcohol Clin Exp Res* 19:362-366, 1995.
10. Suzuki A, Yuen N, Walsh J, Papay J, Hunt CM, Diehl AM. Comedications modulating liver injury and repair influence clinical outcome of acetaminophen-associated liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*,7:882-888, 2009.
11. Schmidt LE, Dalhoff K. The impact of current tobacco use on the outcome of paracetamol poisoning. *Aliment Pharmacol Ther* 18:979-85, 2003.
12. Bromer MQ, Black M. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 7:351-67, 2003.
13. Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 11:525-48, 2007.
14. Chun LJ, Tong MJ, Busuttill RW et al. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 43: 342-9, 2009.
15. Mahe I, Bertrand N, Drouet L et al., Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Haematologica* 96:1621-1627, 2006.
16. Gelette CK, Temple AR, Zimmermann BA, Slatery JT. Acetaminophen biotransformation at single and repeat maximum doses is similar between adults with and without chronic liver disease. *Hepatology*; 46(4 suppl):810A,2007.
17. Dargère S, Collet T, Crampon D, et al. Lack of toxicity of acetaminophen in patients with chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*,118:A947,2000.
18. Nguyen GC, Sam J, Thuluvath PJ. Hepatitis C is a predictor of acute liver injury among hospitalizations for acetaminophen overdose in the United States: a nationwide analysis. *Hepatology* ,48:1336-1341,2008.
19. Lee. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration 21 CFR Parts 201 and 343 [Docket No. 1977N-0094L] RIN 0910-AF36 Internal Analgesic, Antipyretic, and Anti-rheumatic Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Proposed Amendment of the Tentative Final Monograph; Required Warnings and Other Labeling. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/oc/ohrms/frbydocket.cfm>.

Discutidor da Evidência Científica

A DENGUE CAUSA HEPATITE?

FRANCISCO SOUTO¹

A literatura consultada pelo relator para responder este questionamento envolveu cerca de 10 publicações, a maioria delas, relatos de casos ou séries de casos. Contava com uma revisão não-sistemática e com os dados de uma coorte prospectiva. Esses relatos demonstram a observação por pesquisadores de diversos países tropicais, inclusive no Brasil, de casos de hiperbilirrubinemia, sem sinais de envolvimento da vesícula ou das vias biliares, com elevação significativa das aminotransferases.

Há evidências de insuficiência hepática aguda, com encefalopatia típica e hiperamonemia, sem outra causa que as justificasse. Há inclusive um relato em que biópsia foi feita, onde se encontrou padrão de necrose de hepatócitos em zona média lobular, semelhante ao observado em Febre Amarela.

No estudo prospectivo (Poovorawan *et al.* Ann Trop Paediatr 2006), um terço dos casos de insuficiência hepática aguda não tinha outra explicação que não a própria Dengue. De modo que as evidências, embora advindas de estudos observacionais descritivos são suficientes para incluir Dengue como uma causa de hepatite aguda.

Nível de Evidência: 1c (evidência para etiologia – estudos prospectivos ou série de casos)

1. Hepatologista e Professor de Metodologia Científica da Universidade Federal de Mato Grosso

Há evidências que suportem o uso de fitoterápicos em hepatites virais B, C e HIV?

PAULO ROBERTO ABRÃO FERREIRA¹

O tratamento com fitoterápicos para hepatite B, C e HIV pode ser descrito como complementar ou alternativo ao tratamento alopático tradicional. Nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de 30% a 40% dos pacientes atendidos no sistema de saúde fazem uso de fitoterápicos, sendo que esta frequência tem crescido ao longo dos anos. Há grande receio da comunidade médica quanto ao uso indiscriminado desta forma terapêutica, uma vez que são métodos muito pouco estudados quanto à segurança e eficácia. Nesta área, há uma escassez de estudos randomizados e controlados. Os 'naturopatas' se baseiam, muitas vezes, em dados provenientes apenas da tradição secular.

CLASSIFICAÇÃO

Nos EUA existe um órgão oficialmente constituído pelo governo federal - National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM), que classifica esta técnica em cinco grupos distintos:

1. Sistemas médicos alternativos (ex: homeopatia)
2. Intervenções para o corpo e mente (ex: musicoterapia)
3. Tratamentos biológicos (ex: fitoterápicos)
4. Tratamentos manipulativos (ex: massagens)
5. Tratamentos energéticos (ex: reiki)

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que o gasto mundial com a medicina alternativa esteja em torno de gasto mundial US\$ 60 bilhões ao ano. Nos EUA há dados do ano de 2000 que indicam um gasto de US\$ 17 bilhões. Esta prática, tradicionalmente, é muito mais difundida em países da Ásia (Índia 65%) e África (80%), porém em países ocidentais há uma variabilidade de 35% a 90%. Estes dados mostram uma incorporação destes costumes no Ocidente¹.

FILOSOFIAS DIFERENTES

Podemos, de modo geral, diferenciar a medicina alopática (ocidental) da alternativa (oriental) baseados em várias características diferentes, como descrito. No entanto, mesmo

OCIDENTE

- INTERVENÇÃO (CIRÚRGICA OU CLÍNICA)
- MEDICINA DE EVIDÊNCIAS
- DOENÇA ESPECÍFICA
- DOENÇA AGUDA (EFICAZ)
- DOENÇA CRÔNICA (INCURÁVEL - MANUTENÇÃO)
- CUSTO ELEVADO
- EFEITOS ADVERSOS

ORIENTE

- MENTE-CORPO (ENERGIA VITAL)
- MEDICINA SECULAR E "NATURAL"
- PACIENTE ESPECÍFICO
- DOENÇA AGUDA (NÃO EFICAZ)
- DOENÇA CRÔNICA (MILAGRE)
- CUSTO MAIS BAIXO
- "NATURAL"

respeitando-se estas diferenças, algumas condições devem ser obrigatórias para tornarmos seguro e eficaz a utilização de qualquer terapêutica, conforme alerta, em sua revisão².

"Não pode haver dois tipos de medicamentos - convencional e alternativo. Há apenas um medicamento que tenha sido adequadamente testado e outro que não. O medicamento que funciona e o que não funciona. Uma vez que o tenha sido testado vigorosamente, não importa que seja convencional ou alternativo".

O processo de desenvolvimento de qualquer fármaco deve ser feito com base na execução de uma sequência racional e científica de estudos:

Estudos pré-clínicos - realizados em laboratório e em animais de experimentação.

Estudos de fase I - realizados em um pequeno grupo de humanos saudáveis, que são submetidos a uma monitoração extremamente criteriosa. Tem, além do objetivo de avaliar a segurança, avaliar a dose ideal.

Estudos de fase II - realizado em um grupo restrito de pacientes portadores da doença. Visa avaliar a eficácia e segurança.

1. Médico responsável pelo ambulatório de HIV e Hepatites Virais da Disciplina de Infectologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, Médico do ambulatório de HIV e Hepatites Virais do Centro de Referência e Treinamento em DST Aids - SP

Estudos de fase III – são os estudos que serão submetidos às agências regulatórias de saúde para a aprovação de uso clínico dos fármacos.

Estudos de fase IV – são realizados, após a aprovação do fármaco, em um número bem maior de pacientes, com objetivo de detectar eventos adversos mais raros.

LIMITAÇÕES DOS FITOTERÁPICOS

As medicações fitoterápicas possuem limitações que podem comprometer sua eficácia e colocar o paciente em risco de graves efeitos adversos. Geralmente, estes compostos são misturas de diversos fitoterápicos, fórmulas não padronizadas (não puras), obtidas após plantio em áreas com variabilidade de altitude, solo, clima, época do ano, etc. Além disto, na maior parte das vezes, não há uma determinação técnica da farmacocinética e farmacodinâmica. Existe um sério risco de toxicidade não controlada e de interação farmacológica com outros fármacos.

RECOMENDAÇÕES

O Consolidated Standards of Reporting Trials Statements (CONSORT) recomenda que todos os fitoterápicos sejam estudados com as seguintes especificações:

1. Intervenções claramente (Estudos Clínicos Randomizados e Controlados)
2. Desfechos a serem avaliados (ALT, Carga Viral, Sintomas, Qualidade de vida, etc.)
3. Tamanho amostral, análises interinas e regras de interrupção
4. Métodos estatísticos utilizados
5. Fluxo do estudo (Desenho)
6. Análise por intenção de tratamento
7. Precaução com as revisões sistemáticas com viés da literatura, que incluem apenas estudos positivos

HEPATITE B

Revisão analítica recente compilou os estudos com fitoterápicos na China, mostrando que algumas destas substâncias têm efeito curativo similar ao IFN/LAM na atividade antiviral (perda do HBeAg e redução do HBV DNA), têm um melhor efeito na normalização da ALT e aumentam a ação de IFN e LAM na melhora da função hepática. No entanto, sugerem estudos com metodologia convencional para comprovar estas conclusões, já que os disponíveis têm muitas críticas metodológicas³.

HEPATITE C

Também para tratamento da hepatite C são propostos muitos compostos fitoterápicos, sendo os principais descritos abaixo. Entretanto, nenhum deles pode ser indicado formalmente em função da limitação metodológica dos testes realizados¹.

Silimarina	Shizandra	TJ-108
Glycyrrhizin	Quing Tui Fang	3-A
S-adenosil metionina Liv 52	Grânulos 911	CH-100

HIV

Da mesma forma, alguns compostos foram avaliados de forma inadequada para o tratamento dos portadores do HIV. Observa-se a ausência de estudos randomizados e controlados, com desfechos definidos. Nestes casos há mais dúvidas do que certezas⁴.

- IGM-1 – redução dos sintomas e melhora da qualidade de vida
- SP-303 – redução da diarreia
- SH + Tratamento antirretroviral – melhora da eficácia
- ZY-4 – elevação do CD4 (não confirmado em estudos maiores)

EM CONCLUSÃO

Ainda não existem evidências científicas concretas para o uso de fitoterápicos com segurança e eficácia nas três doenças avaliadas.

REFERÊNCIAS

1. Modi AA, Wright EC, Seeff LB. Complementary and alternative medicine (CAM) for the treatment of hepatitis B and C: a review. *Antiviral Therapy*, 2007 12: 285-295.
2. Angell M, Kassirer JP. Alternative medicine—the risks of untested and unregulated remedies. *N Engl J Med* 1998; 339: 839-841.
3. Zhang L, Wang G, Hou W, et al. Contemporary Clinical Research of Traditional Chinese Medicines for Chronic Hepatitis B in China: An Analytical Review. *HEPATOLOGY* 2010;51:690-698. *HEPATOLOGY* 2010;51:690-698.
4. Liu J The use of herbal medicines in early drug development for the treatment of HIV infections and AIDS. *Expert Opin. Investig. Drugs* (2007) 16(9):1355-1364.

Discutidor da Evidência Científica

HÁ EVIDÊNCIAS QUE SUPORTEM O USO DE FITOTERÁPICOS EM HEPATITES VIRAIS B, C E HIV?

FRANCISCO SOUTO¹

Foram relacionadas uma dúzia de publicações, versando sobre o uso de terapia alternativa nas seguintes viroses: HIV-AIDS, hepatites B e C crônicas. Entre essas publicações destacam-se várias metanálises, compilando dados de ensaios sobre Medicina Tradicional Chinesa. Algumas dessas metanálises conseguiram agrupar centenas de pacientes. As metanálises usaram boas normas metodológicas, mas esbarraram na mesma dificuldade: a maioria dos trabalhos consultados era muito heterogêneo, avaliando desfechos

diferentes e seleção de casos diferentes. A maioria dos ensaios incluídos nessas metanálises foi considerada pelos autores de baixa qualidade (Jadad menor ou igual a 2). Esses trabalhos mostraram melhores resultados da terapia alternativa quando comparada a interferon isolado ou com ribavirina, tanto para hepatite B, quanto para a C. Para AIDS, não houve melhora do padrão imunológico, mas apenas melhora subjetiva (sensação de bem-estar).

Um fator que impede a melhor avaliação desses resultados, em que pese a heterogeneidade dos trabalhos incluídos nas metanálises, é que as formulações usadas na Medicina Tradicional Chinesa são muito diferentes, incluindo sempre várias plantas, muitas vezes mais de dez. O que torna difícil dizer qual o princípio ativo que, de fato, é eficaz. De modo que, apesar das evidências emanadas de revisões sistemáticas com metanálises, o grau de recomendação para sua aplicação é muito baixo.

Nível de Evidência 1b. Grau de recomendação: C

1. Hepatologista e Professor de Metodologia Científica da Universidade Federal de Mato Grosso

Há evidências que favorecem ao uso dos AINEs de 2ª geração (inibidores da cox) em relação à menor hepatotoxicidade?

FERNANDO BESSONE¹

INTRODUÇÃO

Os coxibs são anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) desenvolvidos para inibição seletiva de COX-2. Recentemente, esse grupo de drogas vem conquistando popularidade mundial devido a um perfil de segurança gastrointestinal melhor em comparação aos AINEs não-seletivos¹.

Eventos adversos cardiovasculares induzidos por AINEs têm gerado uma quantidade significativa de pontos de vista controversos^{2,3}. Devido ao alto risco de infarto do miocárdio e aumento da pressão sanguínea, o rofecoxib foi retirado do mercado pela Merck Company em 2004⁴.

O valdecoxib também foi interrompido voluntariamente por seu fabricante (Bextra, Pfizer Canada Inc.) e pelo FDA em 2005. O que causou o banimento desta última droga não foram apenas as graves lesões alérgicas de pele, incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson, mas também o risco maior de ataque cardíaco e derrame⁵.

Contudo, o celecoxib continua a ser comercializado em muitos países em todo o mundo. Laine e colaboradores publicaram recentemente uma avaliação abrangente da literatura até 2007, analisando estudos controlados, metanálises e revisões relacionadas ao perfil de segurança de inibidores seletivos de COX-2 em pacientes com osteoartrite (OA)⁶. Esses resultados são verdadeiramente encorajadores e mostraram que o coxib possui eficácia terapêutica comparável a outros AINEs e superior à do acetaminofeno.

Isso foi observado quando pacientes com OA foram tratados para grau de dor de moderado a grave. Quando os autores analisaram seletivamente por meio de metanálise, documentaram que os coxibs possuem um risco 74% menor de complicações de úlcera gastroduodenal. Em contrapartida, eles descobriram um risco maior (duas vezes maior) de infarto do miocárdio em comparação ao placebo e pacientes tratados com naproxeno.

Não houve diferenças significativas de risco cardiovascular entre coxibs comparados aos AINEs que não contêm naproxeno. Não obstante esses resultados encorajadores, o FDA informou acerca de um alerta relacionado ao aumento de risco cardiovascular induzido por coxib.

CARACTERÍSTICAS DE DANO HEPÁTICO INDUZIDO POR COXIBS

O dano hepático induzido por coxib é um evento incomum e a incidência anual de hepatotoxicidade relatada é de 1 em cada 100.000 pessoas expostas⁷. Um estudo de longo prazo de avaliação do perfil de segurança do celecoxib em pacientes artríticos (*Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study-CLASS*) descobriu um aumento do nível de transaminase em 0,6% dos pacientes (0,2% dos 0,6 tiveram um aumento ALT > 3 x UNL)⁸.

Um aumento do nível de transaminase foi também relatado e associado ao rofecoxib (2%) e a doses maiores de lumiracoxib (3%). Nesse estudo, maior frequência de hepatite clínica foi encontrada em pacientes que receberam 400 mg de lumiracoxib quando comparado a pacientes tratados com ibuprofeno e naproxeno⁹. Em outro estudo, o lumiracoxib também foi vinculado à necrose hepatocelular grave e autoridades de saúde do Reino Unido o retiraram do mercado¹⁰. Autoridades escocesas relataram 20 casos de doença hepática grave até outubro de 2007, provavelmente associados ao lumiracoxib. Foi documentada falha hepática fulminante em catorze dos 20 pacientes (dois pacientes morreram e três precisaram de transplante de fígado).

Além disso, relatos pós-comercialização recentes da Austrália de reações hepáticas graves com lumiracoxib a doses de pelo menos 200 mg (dois pacientes morreram e 2 passaram por transplante de fígado) também levaram a retirada do medicamento do mercado naquele país¹¹.

Por outro lado, o rofecoxib mostrou estar associado a uma baixa taxa de reações hepáticas e um aumento de ALT ≥ 3 x UNL foi documentado em 1,8/100.000 pessoas expostas⁶. Não obstante esse excelente perfil de segurança, Yan e colegas relataram dois casos bem documentados de hepatite colestatia induzida por rofecoxib. Embora apresentassem características clínicas e histológicas semelhantes, os LFTs desses pacientes eram substancialmente diferentes em ambos os casos¹². O primeiro paciente apresentou um alto nível de fosfatase alcalina (APH) associado ao dano hepatocelular na zona 1 enquanto no outro caso foi observado um aumento significativo de ALT associado a um aumento mínimo de APH. Nesse último paciente, foi descrito um dano hepático leve

1. Professor Associado de Gastroenterologia - Escola de Medicina da Universidade de Rosário - 2000, Rosário - Argentina

tanto na zona acinar 1 como na 3 na histologia do fígado. Em contrapartida, quatro outros casos publicados de toxicidade hepática induzida por rofecoxib eram caracterizados por uma apresentação predominantemente colestatória^{13,14}. Pelo que sabemos, nunca tinha sido publicada hepatotoxicidade grave induzida por etoricoxib, contudo, foi relatada elevação de ALT e/ou AST (3 x ULN) em aproximadamente 1% dos pacientes dos estudos clínicos tratados por até um ano¹⁵. Considerando que o mecanismo de dano hepático induzido por coxib ainda não foi completamente elucidado, Kung e colaboradores sugeriram recentemente que a bioativação do lumiracoxib e seu metabólito [4'-hidroxilumiracoxib [M5]] podem produzir depleção de GSH (glutaciona), ligação covalente com proteínas e stress oxidativo que, por sua vez, pode levar potencialmente a dano hepático¹⁶.

No entanto, a hepatotoxicidade causada por AINEs não seletivos vem sendo mais amplamente estudada. Além disso, o dano mitocondrial, colestatose e stress oxidativo induzidos pela formação de metabólito reativo são as desordens moleculares mais evidentes relatadas. Uma hipótese atrativa sugere que os AINEs inibidores de COX-2 também podem causar dano hepático através das prostaglandinas (PGs). Com relação a esse conceito, os autores propuseram que a inibição de PGE2 poderia regular para baixo a proteína mitocondrial antiapoptótica Bcl-2, a qual protege contra apoptose induzida por ácido biliar¹⁷. O etoricoxib foi aprovado para uso fora dos EUA e foi avaliado no programa MEDAL que compara o etoricoxib (60-90 mg diariamente) contra o diclofenaco (150 mg diariamente). Esses resultados mostraram que as taxas de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) ≥ 3 x ULN foram de 0,7% contra 3,1%, as interrupções relacionadas ao fígado foram de 0,3% contra 2,7% e hospitalizações relacionadas ao fígado foram 0 contra 0,02%; não ocorreu falha hepática, transplante ou morte relacionada a problemas de fígado¹⁸.

CONCLUSÃO

Os coxibs comercializados atualmente não demonstraram uma taxa maior de hepatotoxicidade se comparados ao resto dos AINEs. Contudo, um deles foi retirado do mercado em vários países devido à falha hepática e necessidade de transplante de fígado em vários casos (lumiracoxib). Não existem dados prospectivos comparando a incidência de dano hepático entre coxibs, sendo o etoricoxib atualmente o mais seguro e, segundo sei, não existem dados que descrevam grave dano hepático.

REFERÊNCIAS

- Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. In: Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Disease Randall. By E. Harris, R. Bittman, D. Dasgupta, H. Engelhardt, L. Flohe, H. Herrmann, A. Holzenburg, H-P. Nasheuer, S. Rottem, M. Wyss and P. Zwickl. Subcell Biochem. 2007;42:3-27.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Bosi Ferraz M, Hawkey C, Hochberg M, Kvien T, Schnitzer T. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-1528.
- Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs do not protect against coronary heart disease among people at high risk. *Evidence based Cardiovascular Medicine* 2002; 6(2): 62.
- Rainsford KD. The coxib controversies. *Inflammopharmacology* 2005;13:331-341.
- FDA Requests Voluntarily Withdrawal of Valdecoxib (BextraR) from US Markets: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm>
- Laine L, White W., Rostom A., Hochberg M., COX-2 Selective Inhibitors in the Treatment of Osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38:165-187.
- Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: Focus on nimesulide. *Drug Saf* 2002;25:633-48.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA* 2000;284:1247-55.
- Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehsam E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:665-74.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Authority. Lumiracoxib (Prexige): suspension of marketing authorisation; 2007. www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2033073&ssTargetNodeId=22. Acessado em 25 de janeiro de 2008.
- Techman A. Novartis Withdraws Lumiracoxib (PrexigeR) in Australia in Response to Decision From Therapeutic Goods Administration to Cancel Registration. *CIAOMed*. 14 de agosto de 2007 http://www.ciaomed.org/articles.cfm?articleID_1460.
- Yan B., Leung Y., Urbanski SJ., Myers RP. Rofecoxib-induced hepatotoxicity: A forgotten complication of the coxibs. *Can J Gastroenterol* 2006;20 (5):351-355.
- Huster D, Schubert C, Berr F, Mossner J, Caca K. Rofecoxib-induced cholestatic hepatitis: Treatment with molecular adsorbent recycling system (MARS). *J Hepatol* 2002;37:413-4.
- Papachristou GI, Demetris AJ, Rabinovitz M. Acute cholestatic hepatitis associated with long-term use of rofecoxib. *Dig Dis Sci* 2004;49:459-61.
- Baraf H., Fuentealba H., Greenwald M., Brzezicki J., O'brien K., Soffer B., Polis A., Bird S., Kaur A., Curtis S., For The Edge Study Group. Gastrointestinal Side Effects Of Etoricoxib In Patients With Osteoarthritis: Results Of The Etoricoxib Versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability And Effectiveness (EDGE) Trial. *J Rheumatol* 2007; 34(2):408-420.
- Kang P, Dalvie D, Smith E, Renner M. Bioactivation of lumiracoxib by peroxidases and human liver microsomes: identification of multiple quinone imine intermediates and GSH adducts. *Chem Res Toxicol*. 2009 22(1):106-17.
- Souto EO, Miyoshi H, Dubois RN, Gores GJ. Kupffer cell-derived cyclooxygenase-2 regulates hepatocyte Bcl-2 expression in choledochovenous fistula rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001 280:805-11.
- Laine L, Goldkind L, Curtis S, Connors L, Cannon C. How common is Diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17289 arthritis patients in a long term prospective clinical trial. *Gastroenterology* 2007;132 (Suppl 2):A742-3.

Há evidências de menor hepatotoxicidade com o uso de inibidores de Cox2?

EDNA STRAUSS¹

Analisando os estudos existentes na literatura, constatamos uma abundância de ensaios randomizados, correspondendo geralmente a estudos de registro desses novos produtos.

Durante esses estudos houve uma proporção não significativa de efeitos colaterais, incluindo hepatotoxicidade. Entretanto, como foi acontecer no período de pós-comercialização, quando dos relatos de maior incidência de problemas cardíacos com alguns dos produtos da família dos Coxibs já retirados do mercado, levantou-se o problema de maior ou menor prevalência de hepatotoxicidade.

Diferentes autores, nos últimos anos, desenvolveram estudos com modelos de maior ou menor consistência metodológica, conforme a tabela abaixo, sugerindo menor hepatotoxicidade dos inibidores da Cox2 quando comparados principalmente ao diclofenaco. Na revisão sistemática de Rostom (2005), assim como em estudo prospectivo randomizado e duplo-cego de Laine (2009), os índices de hepatotoxicidade foram muito menores com os coxibs.

Na Associação Médica Brasileira (AMB), o grupo de estudos do projeto Diretrizes fez uma revisão sistemática sobre o uso dos anti-inflamatórios inibidores seletivos da Cox2 na dor crônica de pacientes com osteoartrite. Foram analisados nesta revisão 658 trabalhos, com 137 textos completos, sendo revisados os efeitos colaterais gastrointestinais, cardiovasculares e renais comparativamente entre placebo

e coxibs (Andrada NA, 2010). Ao comparar elevações das enzimas hepáticas decorrentes de AINhs, observaram-se maiores taxas no uso de diclofenato em relação ao etoricoxibe, com RR 0,14 (IC 95% 0,03-0,56).

A reunião de expertos da SBH conclui, pela análise de evidências científicas, que está comprovada a menor toxicidade dos inibidores de Cox2 em relação ao diclofenaco.

REFERÊNCIAS

1. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007 Feb 10;369(9560):465-73. PubMed PMID: 17292766.
2. Laine L, Goldkind L, Curtis SP, Connors LG, Yanqiong Z, Cannon CP. How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):356-62. Epub 2009 Jan 27. PubMed PMID: 19174782.
3. Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M, Evans JK, Oxenius B. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol*. 2003 Aug;98(8):1725-33. PubMed PMID: 12907325.
4. Nathalia C Andrada. Projeto Diretrizes da AMB/CFM (2010).

Autores/ano	Tipo estudo	Achados	Grau de Evidência
Abajo, FJ <i>et al.</i> / 2004	Caso-controle Base populacional	Diclofenaco > hepatotoxicidade	B 3 B
Traversa G <i>et al.</i> 2003	Coorte retrospectiva Nimesulida x AINEs	RR 2,2 → nimesulida RR 1,5 → diclofenaco	B 2 B
Laine, L <i>et al.</i> 2009	Prospectivo randomizado duplo-cego	> Hepatotoxicidade Diclofenaco x Etoricoxib	A 1 B
Rostom <i>et al.</i> 2005	Revisão sistemática - AINEs	Diclofenaco → 3,55% Rofecoxib → 1,8% outros ~ placebo	A 1 A
Rubenstein, JH 2004	Revisão sistemática AINEs hospitalizações e óbitos	Comparações N.S.	B
Goldkind, L & Laine L 2006	Revisão sistemática AINEs retirada do bromfenac	Vigilância pós-marketing	B

1. Hepatologista e professora de Metodologia Científica do curso de pós-graduação em Gastroenterologia da USP

Hepatotoxicidade: há evidências para o uso de hepatoprotetores?

ADALGISA DE SOUZA PAIVA FERREIRA¹

Há inúmeros medicamentos chamados hepatoprotetores que teriam efeitos de proteger o fígado contra agressões tanto de agentes externos como também de metabólitos produzidos no próprio órgão. Muitos destes fármacos são provenientes de plantas tais como o Curcumin, a Glicirrizina, a Liv 52 e a Silimarina e produtos sintéticos como a S-adenosilmetionina (SAME)¹.

A maioria destes fármacos foi testada apenas em modelos experimentais, sendo a Silimarina a mais estudada também em humanos para várias indicações e é a que será apresentada nesta revisão.

A Silimarina é um extrato derivado da semente da planta *Silybum marianum* (*Milk Thistle*), originária do sul da Europa, norte da África e Ásia Menor e bem aclimatada nas Américas do Sul e do Norte e Sul da Austrália². Tem sido utilizada como medicamento para seres humanos desde o século IV antes de Cristo, contra náuseas, mordidas de serpentes, distúrbios menstruais e como indutores da lactação³.

A partir do século XVI passou a ser utilizada para doenças hepatobiliares, revitalizada na Europa a partir dos anos 60 e hoje é utilizada com esta indicação em todo o mundo³.

O extrato é composto por um complexo de flavonolignans (Silibina, Isosilibina, Silicristina e Silidianina), sendo a primeira responsável por 60% do total e considerada o principal princípio ativo⁴. Seu mecanismo de ação ainda está por ser definitivamente determinado e provavelmente é multifatorial como revisado recentemente por Saller *et al.* 4 e Abenavoli *et al.*²

Estes autores identificaram a partir de estudos experimentais, que a ação hepatoprotetora da Silimarina é encontrada em cinco sítios: (1) atividade antioxidante contra peroxidação de lipídios por retirar espécies reativas de oxigênio e aumentar a quantidade de Glutation; (2) habilidade de regular a permeabilidade da membrana dos hepatócitos aumentando sua defesa contra a agressão de xenobióticos; (3) ação anti-inflamatória agindo sobre o receptor do TNF-alfa, diminuindo a ação pró-inflamatória de diversos agentes agressores; (4) aumento da síntese proteica por estímulo da RNA-polimerase I, e esta propriedade promoveria a regeneração hepática tão importante na defesa do órgão contra doenças agudas e crônicas e finalmente (5) a diminuição da ativação das células estreladas, promovendo uma ação anti-fibrogênica.

Todas estas ações observadas em animais de experimentação, se confirmadas em humanos, teriam um grande impacto na proteção do fígado contra as principais agressões sofridas pelo órgão, especialmente em relação à hepatotoxicidade.

Infelizmente são muito escassos os estudos publicados com o uso de Silimarina ou Silibina em hepatotoxicidade. Uma ação protetora que parece ser efetiva é seu efeito sobre a doença hepática aguda causada por envenenamento pela Amatoxina (veneno dos cogumelos do gênero Amanita, Galerina e Lepiota) como descrito por Enjalbert *et al.*⁵ Estes autores revisaram estudos publicados em 20 anos com 2.018 pacientes internados na América do Norte e Europa com insuficiência hepática aguda por Amatoxina.

Eles compararam a mortalidade entre indivíduos que fizeram uso ou não de Silibina e concluíram que os que a utilizaram isoladamente ou em associação com outras terapias apresentaram maior sobrevida. Há que se considerar que este estudo não avaliou Ensaio Clínico Randomizado (ECR), por absoluta inexistência destes, e as intervenções ocorreram em momentos e locais diferentes com condutas diferentes.

Apesar destas limitações, a Silibina é recomendada para tratamento desta intoxicação². Atualmente existe um ECR utilizando Silibina ou placebo para tratar insuficiência hepática aguda por Amatoxina, registrado no website www.clinicaltrials.gov, que se encontra na fase de inclusão de pacientes.

Entre os poucos estudos que avaliaram a Silimarina em hepatotoxicidade, um ECR recentemente publicado, envolvendo crianças com Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) que apresentaram lesão hepática pela quimioterapia, fizeram uso de Silimarina ou placebo durante 28 dias. Não houve diferença na melhora dos níveis de Alanina Aminotransferase (ALT), Aspartato Aminotransferase (AST) e bilirrubina até o final do tratamento entre os dois grupos, mas ao final de 56 dias foram observados menores níveis de AST no grupo de intervenção⁶.

Apesar de poucos estudos avaliando este fármaco em hepatotoxicidade, já existem muitas informações sobre o uso da Silimarina em várias outras situações, o que tem gerado a publicação de Metanálises. A primeira delas foi publicada em 2002 e envolveu 1.209 pacientes portadores de

1. Gastroenterologista da Universidade Federal do Maranhão

doenças hepáticas agudas e crônicas em 14 ECRs placebo-controlados⁷. Não houve diferença quanto à mortalidade, níveis de AST, Tempo e Atividade de Protrombina (TAP) e Albumina nos dois grupos, mas houve melhora dos níveis de ALT favoravelmente ao uso da Silimarina.

Uma segunda Metanálise foi publicada em 2005 e revisada em 2007⁸ pela Colaboração Cochrane, envolvendo 915 pacientes, com doença hepática pelo vírus da hepatite C (HCV), pelo vírus da hepatite B (HBV) e por álcool, em 13 ECRs. Neste estudo não houve diferença na mortalidade por qualquer causa entre os dois grupos, mas houve menor mortalidade de causa hepática no grupo que usou a Silimarina. Os autores chamam a atenção para o fato de que esta diferença não foi confirmada quando foi avaliado o estudo de melhor qualidade incluído nesta subanálise; por este motivo eles concluem que este achado deve ser visto com reservas.

A última Metanálise que estudou o uso de Silimarina foi publicada em 2008 e incluiu 19 ECRs placebo-controlados, com um total de 1.204 indivíduos portadores de doença hepática de várias etiologias⁹. Nesta, os autores avaliaram mortalidade em cirróticos que utilizaram ou não a Silimarina e encontraram que não houve diferença entre os dois grupos quando se avaliaram todas as causas de óbito, mas quando se avaliaram apenas as causas de origem hepática, houve um benefício para o grupo que utilizou Silimarina.

Mais uma vez os autores chamam a atenção para o fato de que estes resultados podem ter sido influenciados por um único estudo clínico¹⁰, que encontrou uma diferença muito elevada a favor da Silimarina e pode ter introduzido um viés nesta subanálise dos resultados.

Em conclusão, a despeito dos inúmeros estudos experimentais que mostram efeitos protetores hepáticos da Silimarina contra lesões tóxicas, os estudos clínicos são escassos e não permitem conclusões definitivas. Quanto à ação sobre

outras doenças hepáticas, aguardam-se resultados definitivos que poderão ser obtidos a partir de estudos ainda em andamento.

Há doze ensaios clínicos utilizando a Silimarina em diferentes indicações para doenças hepáticas, em diferentes fases de estudo, registrados no www.clinicaltrials.gov e ainda sem resultados publicados que talvez permitam definir o verdadeiro papel deste fármaco nas doenças hepáticas.

REFERÊNCIAS

1. Muriel P, Rivera-Espinoza. Beneficial Drugs for Liver Diseases. *J of Appl Toxicology* 2008;28:93-103.
2. Abenavoli L, Capasso R, Milic N, Capasoo F. Milk Thistle in Liver Diseases: Past, Present, Future. *Phytother Res* 2010(in press).
3. Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective Herbal Drug, Silymarin from Experimental Pharmacology to Clinical Medicine. *Indian J Med Res* 2006;124:491-504.
4. Saller R, Melzer J, Reichling J, Brignoli R, Meier R. *Forschende Komplementarmedizin*, 2007;14:70-80.
5. Enjalbert F, Rapior S, Nouguiet-Soule J, Guilon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of Amatoxin Poisoning: 20-year Retrospective Analysis. *Journal of Toxicology – Clinical toxicology*, 2002;40:715-57.
6. Ladas EJ, Kroll DJ, Oberlies NH, Cheng B, Ndao D, Rheingold SR et al. A Randomized Controlled Double-Blind, Pilot Study of Milk Thistle for the Treatment of Hepatotoxicity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 2010; 116:506-13.
7. Jacobs BP, Dennehy C, Ramirez J, Sapp J, Lawrence V. Milk Thistle for the Treatment of Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med* 2002;113:506-15.
8. Rambaldi A, Jacobs BP, Christian G. Milk Thistle for Alcoholic and/or Hepatitis B or C Virus Liver Diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art No. CD003620. DOI: 10.102/14651858.pub2.
9. Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R. An Updated Systematic Review with Meta-Analysis for the Clinical Evidence of Silymarin. *Forschende Komplementarmedizin*, 2008;15:9-20.
10. Ferenci P, Dragostes B, Ditrich H, Frank H, Benda L, Lochs H et al. Randomized Controlled Trial of Silymarin Treatment in Patients with Cirrhosis of the Liver. *J Hepatol*, 1989;9:105-13.

Discutidor da Evidência Científica

ARGEMIRO D'OLIVEIRA JR¹

HEPATOTOXICIDADE: HÁ EVIDÊNCIA PARA O USO DE HEPATOPROTETORES?

METODOLOGIA

A seleção dos artigos avaliados pelo analista da evidência científica foi realizada pelo especialista que apresenta o tema. A evidência foi classificada segundo "Evidência Científica por Tipo de Estudo do Oxford Center for Evidence-based Medicine" que tem 04 Graus de Recomendação: A, B, C, e D. O Grau de Recomendação A tem os Níveis de Evidência (NE): 1A, 1B, 1C; O Grau de Recomendação B: 2A, 2B, 2C, 3A e 3B; o Grau de Recomendação C: tem apenas um nível, 4 e o D igualmente um nível, 5. A melhor evidência é classificada como 1A.

ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Comentários resumidos da evidência dos trabalhos apresentados.

*Saller R (2008), Suíça, RS-M [2001]. Objetivo: avaliar a eficácia e segurança de Silimarina principalmente do ponto de vista clínico e levando em consideração relevantes "endpoints". Dezenove trabalhos compilados com os critérios "duplo" ou "mono-cego". Conclusões: sugere uso de Silimarina como suporte em intoxicação com *A. phalloides* (série de casos e caso-controle). Sem conclusão evidente para doença hepática tóxica, iatrogênica ou HVC. Segundo o autor: é "pragmático" empregar Silimarina como suporte em terapia da cirrose hepática. alcoólica e grau Child "A". NE: 1A (-).

**Andrea A (2007), Dinamarca, (RS). Objetivo: avaliar benefício ou malefício do leite de cardo (Milk Thistle) ou seus constituintes em hepatite viral e/ou doença alcoólica hepática (cirrose, fibrose, hepatite e/ou esteatose) *versus* placebo ou não intervenção. 915 pacientes foram analisados. Conclusões: o resultado combinado dos 13 EC não demonstra eficácia do MT na mortalidade: (IC-0,53-1,15); nas complicações da doença hepática; na histologia; MT não esteve associado com o aumento significativo de efeitos adversos. Demonstra efeito significativo na redução

dos níveis de bilirrubina e GGT. Em EC de alta qualidade não houve efeito significativo do MT na mortalidade relacionada à doença hepática; na doença hepática alcoólica; nos níveis de GGT e bilirrubina. NE: 1A.

Jacobs BP (2002), EUA, RS-M. Objetivo: rever ECRs controlados por placebo, envolvendo leite de cardo no tratamento de doença hepática aguda e crônica: hepatite A, B ou C, hepatite alcoólica, mista ou, desconhecida. 433 pacientes foram analisados. 14 EC foram incluídos. Conclusões: mortalidade: (RR:0,8; IC: 0,5 a 1,5); P=0,6). Histologia: melhora em EC de baixa qualidade (escore Jadad=3), MT não diferente de placebo em EC de alta qualidade (escore Jadad=5). AST, ALT. Tempo de Protrombina e Albumina: sem diferença significativa. Efeitos adversos: variação de 2 a 10%, similar ao placebo. NE:1A.

Mayer KE (2005), Canadá, RS. Objetivo: examinar a farmacologia, modo de ação, eficácia e segurança da Silimarina em hepatite viral B e C. Conclusões: até ECRs de tamanho amostral adequado e duração e em população sorologicamente comprovando hepatite B ou C, excluindo-se outras causas de doença hepática como álcool, não se pode tirar conclusão definitiva. 1A(-).

Ladas ES, (2010), EUA, ECR. Objetivo: avaliar em estudo piloto, multicêntrico, a exequibilidade e segurança do Silimarina (MT) para tratamento da hepatotoxicidade em crianças em quimioterapia de manutenção para Leucemia Linfoblástica Aguda. 23 pacientes analisados no grupo intervenção e 26 pacientes analisados no grupo placebo. O grupo tratamento (MT) e o grupo placebo usaram a medicação por 28 dias. Conclusões: em crianças com LLA e toxicidade hepática, MT foi associado com uma tendência para significativa redução da toxicidade hepática (conclusão baseada apenas em níveis de AST no 56º dia de observação). NE: 2B.

El-Kamary (2009), Egito, ECR. Objetivo: avaliar a eficácia de Silimarina vs placebo em hepatite viral aguda (A-E). 55 pacientes no grupo Silimarina e 50 pacientes no grupo placebo foram elegíveis. Conclusões: diferença marginal (P=0,042) para resolução da excreção biliar comprometida (icterícia, icterus esclerótico, urina escura). Sem significância para dano hepatocelular e efeitos sistêmicos de inflamação hepática. NE: 2B.

Enjalbert F (2002), França, R&SC. Revisão com objetivo de analisar a eficácia, modo de uso e mortalidade de diferentes tratamentos utilizados no envenenamento por Amatoxina. Compilados 2.118 casos internados de intoxicação por Amatoxina. Conclusões: a eficácia clínica

1. Professor Associado da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia

de qualquer modalidade terapêutica para o envenenamento de Amatoxina é difícil de demonstrar desde que ECR e controlados dentro de um contexto multicêntrico não têm sido relatados. NE: C.

Parés A (1998), Espanha, ECR. Objetivo: avaliar o efeito de Silimarina em alcoolistas com cirrose hepática, objetivando aumento da sobrevida e redução da taxa de complicações a longo prazo. 103 pacientes no grupo Silimarina e 97 pacientes no grupo placebo foram analisados. Conclusões: taxa de sobrevida similar: quando se analisam todos os dados ($0,71 \pm 0,06/0,76 \pm 0,05$) ou apenas de pacientes seguidos por mais de 2 anos. Melhora clínica e laboratorial semelhantes. Efeitos adversos: grupo Silimarina em 7 pacientes e no grupo placebo em 4 pacientes. NE: 1A.

+Ferenci P (1989), Áustria, ECR. Objetivo: determinar se Silimarina melhora o prognóstico de pacientes com cirrose hepática. 62 pacientes no grupo Silimarina (G1) e 61 pacientes no grupo placebo (G2) foram analisados. Conclusões: a taxa de sobrevida em 4 anos foi de $58 \pm 9\%$ (S.E) nos pacientes tratados com Silimarina e $39 \pm 9\%$ no grupo placebo ($P=0,036$). Análise de subgrupo indicou que o tratamento foi efetivo em pacientes com cirrose alcoólica ($P=0,01$) e em pacientes com "Child A" ($P=0,03$). Precauções na interpretação: subgrupos podem não ser comparáveis; G2: mais indivíduos com Child C; G2: maior consumo de álcool; G2: maior número de pacientes com AgHbs; não houve rastreamento para HCV. NE: 2B.

CONCLUSÕES

Na questão proposta (há evidência para o uso de Silimarina como hepatoprotetor?), a análise dos artigos com melhor nível de evidências não sugere efeito hepatoprotetor de Silimarina (Milk Thistle).

Para a análise da questão acima proposta, avaliamos oito trabalhos: três deles com NE= 1A, dois com NE=1A (-), dois deles com NE=2B e um deles com NE=C.

NE: nível de evidência científica por tipo de estudo (Oxford Center for Evidence-based Medicine).

(-): heterogeneidade.

RS: revisão sistemática.

RS-M: revisão sistemática com metanálise.

EC: ensaio clínico; ECR: ensaio clínico randomizado.

R&SR: relato e série de casos.

REFERÊNCIAS

1. Saller R, Brignole R, Melzer J, Meier M. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of Silymarin. *Forsch Komplementarmed* 2008; 15:9-20.
2. Rambaldi A, Jacobs BP, Gluud C. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003620. DOI: 10.1002/14651858.CD003620.pub3.
3. Mayer KÉ, Myers RP, Lee SS. Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review. *Journal of Viral Hepatitis* 2005; 12:559-67.
4. Jacobs BP, Dennehy C et al. Milk thistle for the treatment of liver disease: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Medicine* 2002; 113:506-15.
5. Ladas JE, Kroll DJ et al. A randomized, controlled, double-blind, pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2010; 15:506-13.
6. El-Kamary SS, Shardel MD et al. A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of Silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis. *Phytomedicine* 2009; 16:391-400.
7. Enjalbert F, Rapior S et al. Treatment of Amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *Clinical Toxicology* 2002; 40:715-77.
8. Parés A, Planas R et al. Effects of Silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *Journal of Hepatology* 1998; 28:615-21.
9. Ferenci P, Dragosics B et al. Randomized controlled trial of Silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *Journal of Hepatology* 1989; 9:105-13.

*OBS: Essa RS-M é uma atualização de trabalho publicado em 2001. **Conclusões semelhantes ao trabalho de Valerie Lawrence 2000. +O trabalho de P. Ferenci foi analisado por ser frequentemente citado na literatura.

Há evidências para o uso do ácido ursodesoxicólico (AUDC) na colestase por hepatotoxicidade?

FERNANDO WENDHAUSEN PORTELLA¹

O AUDC é um ácido biliar terciário que existe em pequena concentração na bile humana. Quando administrado por via oral em doses terapêuticas, passa a constituir mais de 50% do *pool* de ácidos biliares presentes na bile. Ao enriquecer a bile humana, substituindo os ácidos biliares primários e secundários, considerados tóxicos na colestase, o AUDC exerce seus efeitos benéficos através de vários mecanismos: aumento da colerese, anti-apoptose, anti-inflamação, imunomodulação, mudanças na sinalização celular e citoproteção^{1,2}. Tem sido utilizado com êxito nas seguintes condições:

1 – Doenças colestáticas do adulto: cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, colestase intra-hepática da gravidez, colestase intra-hepática recorrente benigna e ductopenia idiopática do adulto.

2 – Doenças colestáticas pediátricas: fibrose cística, colestase intra-hepática familiar progressiva e síndromes de hipoplasia dos ductos biliares.

2 – Outras hepatopatias: doença enxerto-hospedeiro, rejeição de transplante hepático e colestases medicamentosas¹.

As colestases medicamentosas representam cerca de 30% das hepatopatias medicamentosas³ e podem ser classificadas de acordo com a lesão predominante na árvore biliar intra-hepática:

- **Hepatocaniculares**, subdivididas em *colestases simples* (esteroides anabolizantes, ciclosporina, infliximab) e *hepatites colestáticas* (clorpromazina, terbinafina, azatioprina); *ductulares* (trimetoprim-sulfametoxazol, alopurinol, terfenadina);
- **Ductais** (ductopenias: amoxicilina-clavulanato, tiabendazol, tetraciclina);
- **Septais** (floxuridina, agentes escolícidas)⁴.

Revisão recente da literatura permitiu o levantamento de casuística em que o AUDC foi utilizado no tratamento de diversas formas de colestase medicamentosa, incluindo, desde colestases simples e hepatites colestáticas, até colestases prolongadas e quadros de ductopenia, alguns evoluindo com sequelas de fibrose e cirrose biliar terminal, com indicação de transplante. Nos quadros a seguir é apresentada síntese dessa revisão em que, ao lado do medicamento implicado, se encontram o diagnóstico do tipo de colestase, muitas vezes confirmado por biópsia hepática, os níveis máximos de bilirrubina atingidos, as doses de AUDC utilizadas e a resposta ao tratamento.

Os diversos relatos apresentados nos quadros a seguir parecem confirmar a eficácia do AUDC nas diferentes formas de colestase medicamentosa, seja promovendo a recuperação do paciente, seja apressando a cura após a retirada do agente causal, seja modificando o curso de colestases crônicas complicadas pelo advento de ductopenia, fibrose ou cirrose biliar.

Algumas perguntas importantes devem ser respondidas:

1 – Quando o AUDC deve ser usado, qual o momento de iniciar o tratamento, qual a dose ideal e qual o tempo de administração?

2 – Quando não usá-lo ou usá-lo em associação com imunossuppressores?

Alguns autores, analisando estudos abertos com pequenas coortes, concluem que “a substancial eficácia do AUDC reflete-se no alívio dos sintomas e em grande melhora nos testes hepáticos, o que ocorreria em dois terços dos casos”⁵. Considerando que o “AUDC tem um perfil relativamente benigno de efeitos colaterais e que a colestase prolongada, independentemente da causa, pode levar à morte por falência hepática”, outros autores julgam razoável considerar o tratamento da colestase prolongada de origem medicamentosa com o AUDC na dose de 13 a 15 mg/kg⁶.

1. Hepatologista do Grupo de Fígado do Rio de Janeiro

Revisão da Literatura (1)

Agente	Dose de AUDC	Resposta
Amoxicilina - Clavulanato Katsinelos P et al. - Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12:365-8. Hepatite Colestática - 2 pacientes (BH) BT: 22 e 18,6	750 mg/d	Melhora rápida (4 semanas)
Amoxicilina - Clavulanato Smith L A et al. - J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41:469-73. Ductopenia (BH) BT: 26,5	15 → 30 → 45 mg/kg/d	Melhora gradual (semanas) Fibrose residual
Amoxicilina - Clavulanato Barrio J et al. - Rev Esp Enferm Dig 1998; 90:523-6. Hepatic Colestática - 2 pacientes (1 BH) BT: 22,4 e 7,7	600 mg/d (1 paciente)	Melhora mais rápida em paciente com AUDC
Anabolizante (Metandienona + Estanozolol) (Abstract) Habscheid W et al. - Dtch Med Wochenschr 1999; 124:1029-32. Colestase Intensa BT: 77,9(Cr: 4,2)	NR	Melhora rápida (semanas)
Andrógeno (17 - alfa - metiltestosterona) (Abstract) Mörk H et al. - Z Gastroenterol 1997; 35:1087-91. Icterícia Prolongada	NR	Melhora rápida

44

GED

Revisão da Literatura (2)

Agente	Dose de AUDC	Resposta
Azitromicina Danica J et al. - Clin Pharmacol Toxicol 2009; 106:62-5. Ductopenia (BH) (+ Stevens - Johnson) BT: 13 LSN	15 mg/kg/d (+ metil-prednisolona)	Sem melhora → transplante
Ciclosporina Kallinowski B et al. - Transplantation 1991;51:1128-9. Colestase simples - 4 pacientes BT: 1,9	10 mg/kg/d	Melhora rápida, com recidiva após retirada do AUDC
Clorpromazina (Abstract) Chlumská A et al. - Cesk Patol 2001; 37:118-22. Ductopenia em grávida (BH) Colestase Prolongada (10 meses)	NR	Melhora lenta (> 2 anos) Fibrose residual
Clorpromazina Moradpour D et al. - Hepatology 1994; 20:1437-41. Ductopenia / Cirrose Biliar (BH) BT: 32,7	900 mg/d (início após 1 ano de colestase)	Melhora clínica gradual Cirrose biliar secund (4 anos)

Revisão da Literatura (3)

Agente	Dose de AUDC	Resposta
Etil Estradiol no rato Jacquemin E et al - Eur J Clin Invest 1993; 23:794-802. Colestase Experimental	25 mg/kg/d 10 dias	Resposta favorável
Etil Estradiol no rato Hilstrom J et al - Proc Soc Exp Biol Med 1992; 200:122-6. Colestase Experimental	200 mg/d 4 dias	Má resposta
Etil Estradiol no rato (Abstract) Azer S A et al - J Gastroenterol Hepatol 1995; 10:261-9. Colestase Experimental	AUDC x Tauro UDC (via intraperitoneal)	Tauro UDC superior

45

GED

Revisão da Literatura (4)

Agente	Dose de AUDC	Resposta
Fenofibrato (Abstract) Hadju D et al. - J Clin Pharm Ther 2009; 34:599-602. Hepatite Colestática BT: 27	750 mg/d	Melhora rápida
Flucloxacina Pietrowicz A et al. - J Hepatol 1995; 22:119-21. Hepatite Colestática - 2 pacientes (BH) BT: 16,4 e 11,5	750 mg/d	Melhora rápida
Flutamida Cicognani L et al. - Dig Dis Sci 1996; 41:2219-21. Hepatite Colestática BT: 24,5	12 mg/kg/d	Melhora rápida (6 semanas)
Proclorperazina O'Brien C B et al. - Am J Gastroenterol 1996; 91:1456-7. Ductopenia (BH) BT: 11,8	600 mg/d → 300 mg/d continuamente	Melhora rápida Sequela crônica Dependência do AUDC (6 anos)
Terbinafina (Abstract) Ajit et al. - Am J Med Sci 2003; 325:292-5. Hepatite Colestática	AUDC + Corticosteroide	Melhora parcial completada com corticosteroide
Terbinafina Agca et al. - Am Pharmacol 2004; 38:1088-9. Hepatite Colestática (BH) BT: 60,2	15 mg/kg/d	Melhora rápida (7 semanas)

Revisão da Literatura (5)

Agente	Dose de AUDC	Resposta
Tetraciclina Hunt CM et al. - Gastroenterology 1994; 107:1844-7. Ductopenia - 2 pacientes (BH) BT: 30 e 11,8	NR	Melhora parcial
Tiabendazol Caso pessoal Hepatite Colestática + Ductopenia (BH) BT: 44,76	12 mg/kg/d + Prednisona	Melhora lenta ("normalização" em 2 anos) Sequela?
Ticlopidina Wengrower D - Am Fam Physician 2000; 62:1258-1262. Hepatite Colestática BT: 8,5	NR	Melhora (lenta) (10 meses)
Vitamina A (Abstract) Becker P et al. - Z Gastroenterol 2007; 45:1063-6. Colestase Intensa Hepatite Colestática	NR	Melhora rápida (3 sem)

46

GED

REFERÊNCIAS

1. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxicholic acid "mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders". J Hepatol 2001;35:134-146.
2. Paumgartner G, Beuers U. Mechanisms of Action and Therapeutic Efficacy of Ursodeoxicholic Acid in Cholestatic Liver Disease. Clin Liver Dis 2004;8:67-81.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009;51:237-267.
4. Lewis JH, Zimmerman HJ. Drug and Chemical-Induced Cholestasis. Clin Liver Dis 1999;3:433-464.
5. Velayudham LS, Farrell GC. Drug-induced cholestasis. Expert Opin Drug Saf. 2003;2:287-304.
6. Nathwani RA, Kaplowitz N. Drug Hepatotoxicity. Clin Liver Dis 2006;10:207-217.



Discutidor da Evidência Científica

HÁ EVIDÊNCIAS PARA USO DE ÁCIDO URSO DESOXCÓLICO (AUDC) NA COLESTASE POR HEPATOTOXICIDADE?

FRANCISCO SOUTO¹

Foram usados mais de 30 artigos nessa revisão, mas nenhuma revisão sistemática foi encontrada. Em verdade, a maioria das publicações é sobre casos isolados, o que

mostra a aridez de informação a respeito deste tema mesmo nos países líderes em pesquisa clínica.

Uma *Guideline* recente, da Associação Europeia para o Estudo do Fígado, ressaltou a falta de dados sobre esse assunto e classificou as evidências como insuficientes e o grau de recomendação baixo. Deste modo, apesar das experiências pessoais anedóticas e das opiniões de especialistas, o uso do AUDC nesta situação não pode ser considerado baseado em evidências. Consequentemente, sua recomendação não apresenta respaldo científico.

Nível de Evidência 2c. Grau de recomendação: C

1. Hepatologista e Professor de Metodologia Científica da Universidade Federal de Mato Grosso

