

Dano hepático induzido por medicamentos em pacientes ambulatoriais: análise retrospectiva da utilização de medicamentos

Drug-induced liver injury in outpatients: retrospective analysis of medication use

MARCELA GOTTSCHALD PEREIRA¹, NÍLIA MARIA DE B. LIMA PRADO², GENÁRIO SANTOS³, RAYMUNDO PARANÁ⁴

RESUMO

Introdução: Pouco se sabe sobre a hepatotoxicidade no Brasil, principalmente na assistência básica do Sistema Único de Saúde, devido à subnotificação. **Objetivo:** Determinar a prevalência de Dano Hepático Induzido por Medicamentos (DHIM), em pacientes ambulatoriais. **Método:** Estudo retrospectivo. Foram coletados os dados dos pacientes atendidos em clínica especializada por gastroenterologistas no período de 01 a 31 de agosto de 2010. **Resultados:** Dos 139 pacientes atendidos, foram encontrados quatro casos com suspeita de DHIM (2,87%). A idade média foi de 47,3 anos, 66,2% eram mulheres e média de medicamentos utilizados de 3,36/paciente. Os casos foram validados com a utilização da escala de RUCAM, por especialistas, confirmando um caso por uso de rifampicina e dapsona de sódico e três casos classificados como possível DHIM. Paciente 1 – antissecretores; Paciente 2- glicocorticoides; Paciente 3- antimicrobianos. **Conclusão:** Apesar da baixa incidência de DHIM, o quadro resultante pode ser grave, acarretando em grandes perdas econômicas para o paciente e para o sistema de saúde.

Unitermos: Efeitos Colaterais e Reações Adversas a Medicamentos, Doença Hepática Induzida por Drogas, Farmacovigilância.

SUMMARY

Introduction: Little is known about hepatotoxicity in Brazil, especially in the basic care of the Unified Health System, due to underreporting of cases. **Aims:** To determine the prevalence of Drug-Induced Liver Injury (DHIM) in outpatients. **Methods:** Retrospective study. We collected data from medical records, of patients seen in a specialized clinic by gastroenterologists from August 01 to August 31, 2010. **Results:** Of 139 patients enrolled, four cases were found with suspected DHIM (2.87%): The mean age was 47.3 years, 66.2% were women and average medication used 3.36 per patient. The cases were validated with the use of RUCAM scale, by specialists, confirming a case caused by rifampicin and dapsona and three cases classified as possible DHIM: Patient 1 - antisecretory; Patient 2 glucocorticoids; Patient 3 antimicrobials. **Conclusion:** Despite the low incidence of DHIM, the resulting picture can be severe, causing huge economic losses for both the patient and the healthcare system.

Keywords: Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Drug-Induced Liver Injury, Pharmacovigilance.

1. Farmacêutica/ Universidade Federal da Bahia/IMS, Residente em Saúde Mental/Universidade do Estado da Bahia. 2. Professora do Curso de farmácia do Instituto Multidisciplinar em Saúde /UFBA. 3. Farmacêutico do Serviço de Farmácia do Complexo HUPES da Universidade Federal da Bahia. 4. Professor Titular da Universidade Federal da Bahia. **Endereço para correspondência:** Marcela Gottschald Pereira – Rua Rio das Contas, 58 – Quadra 1 – Salvador - CEP 45029-094/ **e-mail:** marce.gotts@gmail.com **Recebido em:** 10/02/2016. **Aprovado em:** 25/03/2016.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, no mundo, mais da metade de todos os medicamentos são prescritos, dispensados ou vendidos inapropriadamente e que metade dos pacientes não os utiliza corretamente¹.

Os gastos associados ao uso irracional são expressivos, uma vez que dois terços das consultas resultam em prescrições, sendo que as Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) aumentam exponencialmente com o uso de quatro ou mais substâncias².

Segundo a Organização Panamericana de Saúde (OPAS), o Uso Racional de Medicamentos (URM) ocorre quando o paciente recebe um medicamento seguro, eficaz e de qualidade, em doses adequadas à sua necessidade clínica e por um período de tempo adequado. Com base nesse conceito, a inserção do farmacêutico como parte integrante da equipe de saúde, assim como o desempenho de atividades clínicas, adquirem grande importância na redução e prevenção de erros relacionados ao uso de medicamentos³.

Com a finalidade de identificar e reduzir a ocorrência de RAM, foi criada e implementada no cenário nacional a farmacovigilância, definida como “a ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos dos medicamentos ou qualquer outro problema relacionado com eles”⁴.

Desde então tem sido implementados diversos estudos na área, com delineamento retrospectivo e busca ativa de evidências em prontuários, sejam conclusivas ou sugestivas, para o rastreamento de aparecimento de sinais e sintomas associados a RAM nos pacientes em regime de internamento ou em atendimento ambulatorial.

Diante desse quadro, um dos problemas com grande destaque na mídia e em encontros científicos na área da saúde, tem sido o Dano Hepático Induzido por Medicamentos (DHIM). A sua ocorrência é baixa quando comparada à ocorrência global de RAM e à de outras hepatopatias (virais, alcoólicas, hereditárias e idiopáticas).

Em pacientes ambulatoriais, a frequência de DHIM é menor, variando de 1/100.000 e 1/10.000.⁵ Contudo, a ocorrência de casos de DHIM pode ser maior do que as estimativas oficiais indicam, podendo haver casos negligenciados,

principalmente pela dificuldade de diagnóstico e subnotificação por parte dos profissionais de saúde.

O DHIM possui um amplo espectro de apresentações clínicas, que podem variar desde a elevação subclínica das enzimas hepáticas, até a falência hepática aguda. É um tipo de RAM que pode levar a um grande impacto não só na saúde do paciente, mas também em todo o sistema de saúde, devido ao potencial de severidade do quadro⁶.

Este estudo objetivou avaliar a incidência de DHIM em pacientes ambulatoriais atendidos em uma unidade secundária de saúde, mediante a identificação de medicamentos com maior probabilidade de correlação ao quadro de cada indivíduo, considerando registros realizados em prontuários médicos, tais como medicamentos prescritos, sinais e sintomas apresentados, resultados de testes de funções hepáticas e demais exames clínicos e laboratoriais.

MÉTODOS

Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, realizado no período de 01 a 31 de agosto de 2011. Não houve intervenção.

Local do estudo

O estudo foi realizado no Centro Municipal de Atendimento Especializado (CEMAE) do município de Vitória da Conquista, Bahia. O CEMAE atende pacientes de Vitória da Conquista e demais municípios que participam da Programação Pactuada e Integrada (PPI), contando com 61 médicos de diversas especialidades e mais de 306 mil usuários cadastrados.

O ambulatório sede deste estudo é essencial neste contexto por dispensar todo o elenco de medicamentos municipal, selecionados de acordo com a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), uma publicação do Ministério da Saúde que seleciona os medicamentos para combater as doenças mais comuns que atingem a população brasileira.

Desta forma, os resultados do monitoramento terapêutico poderão ter reflexo em todo o território nacional, tendo em vista o caráter unânime de utilização de medicamentos constantes na RENAME.

Critérios de inclusão dos pacientes

Foram incluídos prontuários de pacientes com idade superior a 18 anos atendidos por gastroenterologistas.

A análise dos prontuários objetivou identificar sinais de RAM, com ênfase em casos de DHIM.

Para tal foram avaliadas as manifestações clínicas relatadas pelos pacientes e registradas no prontuário durante as consultas clínicas e a investigação de sinais e sintomas característicos de lesão hepática, tais como icterícia, prurido, principalmente noturno, rash cutâneo, linfadenopatias e náuseas.

Buscou-se também analisar os resultados de exames laboratoriais, particularmente: testes de função e lesão hepática, bilirrubina total, alanina transaminase (ALT), fosfatase alcalina, tempo de protrombina (TP), nível de gama-glutamil peptidase (GGT), bilirrubina conjugada, e aspartato transaminase (AST), visando descartar dano hepático prévio.

Para verificar se os eventos adversos suspeitos eram conhecidos e descritos na literatura, foram realizadas pesquisas utilizando as bases de dados Micromedex⁷, Lilacs⁸ e Medline⁹.

Todos os casos suspeitos foram avaliados por uma equipe de consenso (formada por especialistas convidados, médicos e farmacêuticos, cegos quanto à metodologia).

A equipe avaliou cada prontuário, considerando os aspectos clínicos e resultados de exames laboratoriais e de imagem (quando disponíveis).

O dano hepático foi confirmado através de avaliação de critérios cronológicos relacionados ao início do aparecimento das complicações hepáticas, do uso dos medicamentos e da aplicação dos métodos de RUCAM,¹⁰ que permitiu a categorização do dano hepático como definido (pontuação \geq a 9), provável (pontuação 5 a 8), possível (pontuação 1 a 4) e duvidosa (pontuação \leq 0).

Análise dos dados

Os dados obtidos foram tabulados na base de dados de Microsoft Excel[®], sendo os medicamentos classificados utilizando-se a *Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index (ATC)*, desenvolvido pelo *WHO Collaborating*

Centre for Drug Statistics Methodology.¹¹ Os diagnósticos foram classificados de acordo com a Classificação Internacional de Doenças - CID-10.¹² Todas as análises estatísticas foram realizadas pelos pesquisadores, com o uso do programa estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

Aspectos éticos

O projeto original intitulado "Avaliação da incidência de hepatotoxicidade induzida por fármacos em pacientes ambulatoriais", do qual este projeto analisou os resultados. Este artigo original faz parte do projeto Hepatox Brasil com recursos financeiros da Fundação Jonhson & Jonhson, apoio logístico da Sociedade Brasileira de Hepatologia e da Secretaria Municipal de Saúde de Vitória da Conquista, Bahia.

Ele foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Edigard Santos, CEP-HUPES, sob o parecer nº: 017/2011, de acordo com a resolução nº: 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Foram atendidos por gastroenterologistas no CEMAE no período de 01 a 31 de janeiro de 2011 um total de 139 pacientes, sendo 29,5% do sexo masculino e 66,2% do sexo feminino - em 4,2% dos prontuários não foi possível identificar o gênero do paciente.

A idade variou entre 19 e 87 anos com média de 47 anos. Do total, 71,94% dos pacientes fizeram uso de pelo menos um medicamento, sendo em 38,1% identificada a ocorrência de politerapia, com variação entre 1 e 13 e média de 4 medicamentos.

Foi feita a correlação entre os achados e os fatores de risco citados na literatura científica com potencial para o desenvolvimento de dano hepático induzido por fármacos.

Considerou-se como *fatores independentes* os dados demográficos, fatores de risco para desenvolvimento de dano hepático sem indução de medicamentos, alergias medicamentosas, especialidade do médico assistente, sinais e sintomas, dados laboratoriais diversos e co-morbidades tais como: Infecção viral pelos vírus da hepatite A, B ou C, Citomegalovírus ou Herpes Vírus.

Os *fatores dependentes* foram: uso de medicamentos com potencial para o desenvolvimento de DHIM, plantas medicinais, fitoterápicos e suplementos alimentares utilizados após a realização dos exames basais de função hepática em pacientes sem dano hepático prévio. A tabela 1 mostra os principais medicamentos com implicação em dano hepático, que foram identificados no levantamento retrospectivo dos dados.

Os grupos farmacológicos mais utilizados pelos pacientes do estudo foram medicamentos usados em gastroenterologia, com maior predominância de antissecretóres (35,7%), medicamentos utilizados em cardiologia (22,9%), saúde mental (12,7%) e antimicrobianos, antifúngicos e antivirais (11%): 75,9% dos medicamentos utilizados constavam na RENAME 2013.¹³ Foram identificados três casos suspeitos e um confirmado de DHIM (2,87% do total de 139 prontuários analisados no estudo).

Tabela 1. Principais medicamentos com implicação de dano hepático identificados no estudo retrospectivo.

Características	n (%)	
Quantidade de Princípio ativo por paciente	3,36	
Medicamentos utilizados em gastroenterologia	120 (35,7%)	
Medicamentos cardiovasculares	77 (22,9%)	
Medicamentos utilizados em saúde mental	43 (12,7%)	
Antimicrobianos/antifúngicos/antivirais	37 (11,0%)	
Dano Hepático	n	Medicamento
Confirmado	1	Rifampicina e Dapsona
Possível	3	
Paciente 1		Omeprazol e Pantoprazol
Paciente 2		Prednisona e Beclometasona
Paciente 3		Claritromicina e Amoxicilina

*p valor < 0,05

de um conjunto de critérios, que inclui a relação temporal compatível entre o início e o desaparecimento dos sintomas com o início e o final do tratamento medicamentoso, padrão bioquímico característico e a exclusão de outras etiologias.¹⁴

Para facilitar o diagnóstico, são utilizadas escalas, ou algoritmos, com o objetivo de identificar sinais e sintomas que formam o quadro clínico característico de DHIM.¹⁴

A frequência de DHIM encontrada nesse estudo, de 2,87%, está próximo dos resultados identificadas em outros estudos. Estima-se ainda que apenas 10% dos casos de DHIM sejam notificados, o que poderia elevar de forma significativa o número real de casos.¹⁵

Em um estudo de De Valle e colaboradores (2006), realizado com pacientes ambulatoriais, foi encontrada uma incidência de DHIM de 6,6% (77 casos, de um total de 1164 pacientes).¹⁶ A média de idade dos pacientes afetados foi de 58 anos, e houve uma maior incidência entre mulheres (56%). Os medicamentos mais implicados foram antibióticos e AINES, principalmente o diclofenaco.

No estudo realizado por Aithal e colaboradores (1999), foi encontrado resultado semelhante, com média de idade dos pacientes com quadro suspeito de DHIM de 49 anos e predominância do sexo feminino (59%).¹⁷

Com o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes para doenças crônicas não transmissíveis, entre elas a hipertensão e o diabetes, e a melhoria nas condições sanitárias e nutricionais da população, pode-se observar o aumento no número de idosos, que constituem um grupo de risco para diversos eventos adversos, sejam eles relacionados à metabolização do fármaco ou a erros na administração.¹⁸

Nesse estudo retrospectivo foi possível observar que a média de idade dos pacientes foi de 47,3 anos, com 29,5% acima dos 60 anos.

Uma maior incidência de DHIM em idosos pode ser explicada por alterações no fluxo sanguíneo hepático, redução da capacidade metabólica e depuração renal e pela politerapia, fator comumente presente em idosos.

DISCUSSÃO

Dada à dificuldade em se obter marcadores específicos para DHIM, o diagnóstico depende da avaliação

A média de medicamentos utilizados foi de 3,36. Sabe-se que este é um fator de risco para RAM, que potencializa a possibilidade de desenvolvimento de DHIM, assim como os pacientes em extremos de idades, como os neonatos e idosos.¹⁵

Além do envelhecimento populacional, a transição epidemiológica, com o aumento da incidência de doenças crônicas não transmissíveis e redução das infecto-contagiosas, constituem um novo ponto de vista a ser observado.

O perfil brasileiro é considerado misto, com aumento dos casos de neoplasias e problemas autoimunes, mas com um número ainda grande de parasitoses e doenças como tuberculose¹⁸.

Foi encontrado no estudo um caso confirmado de DHIM, que ocorreu durante o tratamento com rifampicina e dapsona. Tuberculostáticos são frequentemente associados a quadros de DHIM, e a Rifampicina, conhecida por ser um potente indutor enzimático que interfere na captação e excreção de bilirrubina, é conhecida por potencializar quadros de hepatotoxicidade induzida por outros fármacos e levar a quadros de hepatite¹⁹.

A rifampicina possui sozinha, baixo potencial hepatotóxico. Mas quando em associação com outros fármacos utilizados no tratamento contra tuberculose aumenta o risco de DHIM²⁰.

No estudo realizado por Restrepo e colaboradores (2008) com pacientes ambulatoriais e internados em um hospital em Medellín, antibióticos, e entre eles a associação de isoniazida e rifampicina, foram responsáveis por 35,8% dos casos de DHIM.⁶ Com relação aos outros três casos suspeitos encontrados no levantamento de dados, não foi possível identificar o fármaco causador do quadro, de forma isolada.

A possibilidade de DHIM está atrelada a 2 ou mais medicamentos, devido à impossibilidade de se estabelecer uma relação temporal entre a instalação do quadro e o início do uso de algum medicamento dado ao delineamento retrospectivo.

Desta forma, o resultado da aplicação do RUCAM associado a análise do prontuário apontaram possível dano para todos os medicamentos listados. A ocorrência de RAM, e mais especificamente DHIM, ainda não é totalmente conhecida no Brasil. Para tanto, é necessária a realização de

estudos com foco nessa população, criando um perfil epidemiológico local, e analisando à incidência real do problema. O perfil epidemiológico da população a ser estudada é de grande importância no rastreamento de DHIM, delimitando desta forma grupos de risco, o que facilita o monitoramento, detecção, tratamento e mesmo a prevenção de quadros mais severos.

Apesar da baixa incidência de DHIM, o quadro resultante pode ser grave, acarretando em grandes perdas econômicas para o paciente e para o sistema de saúde como alto custo do tratamento, aumento do tempo de internação, superlotação de hospitais.

O diagnóstico precoce é de extrema importância, pois a identificação da substância agressora, com auxílio de escalas diagnósticas como a RUCAM, pode reduzir ou cessar a agressão. O diagnóstico precoce também pode assim prevenir a evolução para formas mais severas ou cronificação do dano, sendo possível haver melhora mesmo quando já está instalado o quadro de hepatite crônica.

Mesmo com o auxílio de escalas como a RUCAM e critérios clínicos, danos hepáticos causados por medicamentos são de difícil detecção, visto que o quadro apresentado pode mimetizar um grande espectro de doenças hepato-biliares.¹⁹ Este fator aliado à subnotificação de casos de DHIM contribuem para aparente baixa incidência do problema.

A tarefa se torna mais complexa quando há uso concomitante de outros medicamentos ou plantas medicinais, sobre os quais ainda não há estudos.²⁰

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A falta de informações registradas nos prontuários é um problema em estudos retrospectivos, acarretando em dificuldades na identificação de sinais e sintomas apresentados por pacientes, dos medicamentos com maior probabilidade de levarem ao quadro clínico e no estabelecimento da relação temporal entre o início do tratamento e o aparecimento dos sintomas.

Salienta-se que estudos como este podem ser relevantes pela investigação da utilização de medicamentos inseridos nas Relações Municipais de Medicamentos Essenciais (REMUME) e na RENAME e, portanto, abranger uma parcela significativa da população brasileira.

REFERÊNCIAS

1. WHO. Report of the WHO Expert Committee on National Drug Policies (including the revised Model List of essential drugs) Geneva:WHO,1995
2. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. JAMA. 1997 277(4):307-11.
3. OPAS. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Washington, 2010.
4. OMS/OPAS. A Importância da Farmacovigilância: Monitorização da Segurança dos Medicamentos. Brasília, 2005.
5. Andrade, R.J.; Lucenab, M.I.; García-Cortésa, M. Utilidad de los de registros de hepatotoxicidad por fármacos. Gastroenterologia Hepatologia, Málaga, V. 24, P. 250-255, 2001.
6. Restrepo, J.C.; Muñoz, J.F.; Correa, G.; Zuleta, J.; Londoño, M.; Botero, A.; Osorio, G.; Sepúlveda, M. E.; Yepes, N. L. Hepatotoxicidad detectada en un hospital de cuarto nivel en la ciudad de Medellín. Acta Médica Colombiana, Medellín, V. 33 N. 4, P. 261-267, oct/dez. 2008.
7. Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Atualizado periodicamente.
8. LILACS. Centro latino-americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. Disponível em: http://bvsaalud.org/portal-lis/lis-search/?q=thematic_area%3A%22LIS-BR0%22
9. MEDLINE.- Literatura Internacional em Ciências da Saúde Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&base=MEDLINE&lang=p&form=F10>. 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. V. 46: P. 1323-30, 1993.
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
11. Organização Mundial da Saúde. CID-10: classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. 9 ed. rev. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 2003.
12. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME. Brasília, 2013.
13. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (2002).Geneva, World Health Organization,2002.
14. Cifuentes, F. T. Hepatotoxicidad por Fármacos. Revista Clínica de Medicina de Familia, Albacete, V. 3, N. 3, P. 177-191, 2010.
15. De Valle, M. B.; AvKlinteberg, V.; Alem, N.; Olsson, R.; Bjornsson, E. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, Gothenburg, V. 24, P. 1187-1195, 2006.17. Aithal, P. G.; Day, C. P. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. GUT, Newcastle, V. 44, P. 731-735, 1999.
16. Garrido, R.; Menezes, P. R. O Brasil está envelhecendo: boas e más notícias por uma perspectiva epidemiológica. Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, V. 24(Supl I), P. 3-6, 2002.
17. Matos, L. C.; Martins, B. Hepatites tóxicas: revisão da literatura. REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA INTERNA, Viseu, V.12,N. 4, P. 239-258, OUT/DEZ 2005.
18. Garrido, R.; Menezes, P. R. O Brasil está envelhecendo: boas e más notícias por uma perspectiva epidemiológica. Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, V. 24(Supl I), P. 3-6, 2002.
19. Matos, L. C.; Martins, B. Hepatites tóxicas: revisão da literatura. REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA INTERNA, Viseu, V.12,N. 4, P. 239-258, OUT/DEZ 2005.
20. Yew, W.W.; Leung, C.C. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. Respirology, Hong Kong, V. 11, P. 699-707. 2006.