

Lesão hepática grave induzida por fármacos anticonvulsivantes. Relato de casos*

Serious liver injury induced by anticonvulsants drugs. Case reports

Mariane Massaini Barbieri¹, Lucas Marciel Soares Silva¹, Amilcar Castro de Mattos², Maria Cristina Furian Ferreira³

*Recebido da Disciplina de Patologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (FM-PUC-CAMP); Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital e Maternidade Celso Pierro (HMCP), Campinas, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Inúmeros medicamentos empregados rotineiramente na prática médica podem apresentar como efeito adverso significativo a agressão hepática, manifestando-se, por vezes, com lesões graves irreversíveis, sendo possível causa de óbito em determinadas situações. O objetivo deste estudo foi relatar dois casos de pacientes que apresentaram hepatotoxicidade por fármacos anticonvulsivantes, suas consequências e possível prevenção.

RELATO DOS CASOS: Caso 1: Paciente do sexo feminino, 12 anos, com história de epilepsia, em uso de carbamazepina (CBZ), haloperidol, clorpromazina e clobazan. Ao exame clínico apresentava-se sonolenta e confusa, com exames laboratoriais contendo dosagem de CBZ elevada e enzimas hepáticas alteradas. Apresentou piora progressiva com surgimento de icterícia, elevação de enzimas hepáticas e diminuição do nível de consciência. A paciente evoluiu com broncopneumonia, hemorragia pulmonar, insuficiência respiratória e óbito. **Caso 2:** Paciente do sexo masculino, 4 anos, em uso contínuo de depakene, foi encaminhado com quadro de sonolência, icterícia, diminuição do nível de consciência, náuseas e dor abdominal. Houve agravamento do quadro hemodinâmico, com abalos mioclônicos, choque hipovolêmico e óbito. Durante a internação apresentou elevação de enzimas hepáticas e, assim como no primeiro caso, as sorologias virais eram negativas e a tomografia de crânio não apresentava anormalidades.

CONCLUSÃO: Nos últimos anos, lesões hepáticas induzidas por diferentes agentes têm sido cada vez mais observadas. E, progressivamente, a importância dada a esse fenômeno tem aumentado de maneira significativa. Sendo o fígado o principal órgão metabolizador corporal, é esperado um comprometimento proporcionalmente extenso à medida que um número crescente de substâncias farmacológicas é utilizado. Diante do exposto, destaca-se a importância do uso racional de interações medicamentosas, na tentativa de prevenir lesões possivelmente evitáveis. **Descritores:** Anticonvulsivantes, Fármacos, Hepatopatia, Iatrogenia.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Countless medicines employees routinely in medical practice can present as significant adverse effect the hepatic aggression, manifesting, sometimes, with serious irreversible injuries, being a possible cause of death in determined situations. The objective of this study was reported two cases of patients who presented hepatotoxicity by anticonvulsants, its consequences and possible prevention.

CASE REPORTS: Case 1: Female patient, 12 years, with a history of epilepsy, in use of carbamazepine (CBZ), haloperidol, chlorpromazine and clobazam. On clinical examination the patient was drowsy and confused, with laboratory containing elevation of CBZ dosage and liver enzymes changed. There was progressive worsening, with appearance of jaundice, elevation of liver enzymes and decreased level of consciousness. The patient evolved with bronchopneumonia, pulmonary hemorrhage, respiratory failure and death.

Case 2: Male patient, 4 years, in continuous use of depakene, was directed with drowsiness, jaundice, decreased level of consciousness, nausea and abdominal pain. There was aggravation of hemodynamic status, with myoclonic tremors, hypovolemic shock and death. During hospitalization in our department, presented liver enzymes elevated and, as in the first case, viral serology was negative and tomography of skull showed no abnormalities.

CONCLUSION: In recent years, liver injury induced by different agents has been increasingly observed. And gradually, the importance given to this phenomenon has increased significantly. Being the liver the main metabolizing organ body is expected a proportionally extensive involvement as a growing number of pharmacological substances is used. Given the above, highlights the importance of rational use of drug interactions in an attempt to prevent possibly avoidable injuries.

Keywords: Anticonvulsants, Drugs, Iatrogenic, Saliver disease.

1. Graduandos (6º Ano) da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (FM-PUC-CAMP). Campinas, SP, Brasil
2. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, SP, Brasil
3. Professora Assistente de Anatomia Patológica do Hospital e Maternidade Celso Pierro (HMCP); Especialista em Clínica Médica, Cardiologia e Ecocardiografia. Campinas, SP, Brasil

Apresentado em 25 de março de 2010

Aceito para publicação em 14 de setembro de 2010

Conflitos de interesse: nenhum; Fontes de fomento: nenhum.

Endereço para correspondência:

Mariane Massaini Barbieri

Avenida Anchieta, 968 - Centro

13015-101 Campinas, SP.

Fones: (19) 3235-3579 - (19) 9276-9694

E-mail: nanebarbieri@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

Um número crescente de medicações vem sendo empregado na tentativa de cura ou alívio de sintomas e, muitas vezes, podem estar implicadas em lesão celular hepática¹⁻⁴. Mais de 600 substâncias têm sido descritas como produtoras de lesão hepática, sendo que sua incidência tem aumentado exponencialmente em diferentes grandes séries². Acredita-se que mais de 10% dos casos de alto risco de morte por doença hepática grave, ou de necessidade de transplante de fígado são devidos a lesão hepatocelular causada por fármacos². Sabendo que o fígado apresenta um número relativamente pequeno de respostas-padrão às agressões e que estas não são específicas, muitas vezes tem-se uma sobreposição dos achados morfológicos implicados nas alterações induzidas por diferentes medicações²⁻³. Isso indica grande dificuldade na identificação de um agente causal a partir do estudo de uma lesão hepática avançada. No entanto, alguns autores têm apresentado padrões gerais de agressão celular e chamado atenção para o uso judicioso de fármacos que sabidamente têm sido implicados em hepatotoxicidade^{1,2,5}. De qualquer modo, sabendo que as dificuldades diagnósticas são consideráveis, parece não haver melhor ponto de partida do que uma forte suspeita clínica inicial. O objetivo deste estudo foi relatar dois casos de pacientes que ilustram a necessidade de se suspeitar de lesão hepatocelular secundária a fármacos em casos de doença hepática grave.

RELATO DOS CASOS

Caso 1: Paciente do sexo feminino, 12 anos, foi encaminhada ao Hospital e Maternidade Celso Pierro (HMCP) por história de epilepsia desde os quatro anos, retardo de desenvolvimento neuropsicomotor e desvios de comportamento (agressividade), em uso de carbamazepina (CBZ), haloperidol, clorpromazina e clobazam. Além destes fármacos, já havia usado imipramina e fenobarbital. Ao exame clínico apresentava-se sonolenta, dispersa, confusa; exame segmentar sem alterações. Exames laboratoriais: dosagem de CBZ: 19,1 mg/dL (normal até 12 mg/dL); TGO: 71 U/L; TGP: 27 U/L e gama-GT: 95 U/L. Após 5 meses, a paciente retorna com quadro de icterícia há um mês. Exames: glicemia: 71 mg/dL; TGO: 403 U/L; TGP: 226 U/L; BT: 5,91 mg/dL; BD: 5,08 mg/dL; EAS: urobilinogênio: 6 mg/dL e bilirrubina: 2 mg/dL. Após 40 dias, retorna ainda icterica, com tremores nos membros superiores. TGO: 610 U/L; TGP: 346 U/L; EAS: urobilinogênio, bilirrubina e proteinúria. Retorna em dois dias com piora da icterícia, agressividade extrema, confusa e obnubilada, mãe relatando lipotimia e queda da própria altura. TGO: 405 U/L; TGP: 225 U/L; BT: 9,7 mg/dL; BD: 7,3 mg/dL; FA: 168 U/L; dosagem de CBZ: 25 mg/dL. Sorologias negativas: hepatites A, B e C, anti-HIV, CMV, toxoplasmose, Epstein-Barr vírus. Coagulograma: TP: 104,1 seg.; AP: 4%; RNI: 11,87. Houve piora do quadro, com diminuição do nível de consciência. Tomografia computadorizada (TC) de crânio normal. A paciente evolui com quadro de broncopneumonia, hemorragia pulmonar, insuficiência respiratória e óbito.

Caso 2: Paciente do sexo masculino, 4 anos, em uso contínuo de depakene, foi internado em vários serviços com queixa de infecção de vias áreas superiores, sendo indicado ceftriaxone, metronidazol, cefalotina, clindamicina, amicacina, amiodarona e cefepime. Estes fármacos não

foram necessariamente utilizados de modo sincrônico ou contínuo. Foi encaminhado ao HMCP com quadro de sonolência, icterícia, diminuição do nível de consciência, náuseas e dor abdominal. Na laparotomia exploradora notou-se aspecto de pancreatite aguda e esteatose hepática. Houve agravamento do estado hemodinâmico, com abalos mioclônicos, choque hipovolêmico grave e óbito. Cerca de três semanas antes do encaminhamento apresentava níveis de TGO: 87 U/L; TGP: 57 U/L e gama-GT: 85 U/L. Durante a internação em nosso serviço, apresentou TGO: 685 U/L; TGP: 374 U/L; BT: 6,71 mg/dL; BD: 4,07 mg/dL; EAS: urobilinogênio: 7 mg/dL e bilirrubina: 4 mg/dL. Coagulograma: TP: 86,1 seg.; AP: 6%; RNI: 14,22. Assim como no primeiro caso, as sorologias virais eram negativas e tomografia de crânio não apresentava anormalidades.

DISCUSSÃO

Nos casos descritos, ao exame necroscópico, o primeiro paciente apresentou fígado com retração global e acometimento segmentar nítido, sendo que o lobo direito mostrava-se mais retraído e espesso que o esquerdo, esverdeado, bocelado, nodular e irregular; à esquerda, predomínio de padrão fibrosante, maciço, com bordas relativamente lisas e superfície de corte tendendo à homogênea. À microscopia, notou-se distorção da arquitetura, com formação de nódulos irregulares e pigmentos biliares intra e extracelulares; além de variável processo inflamatório peri-portal e peri-septal (Figura 1).

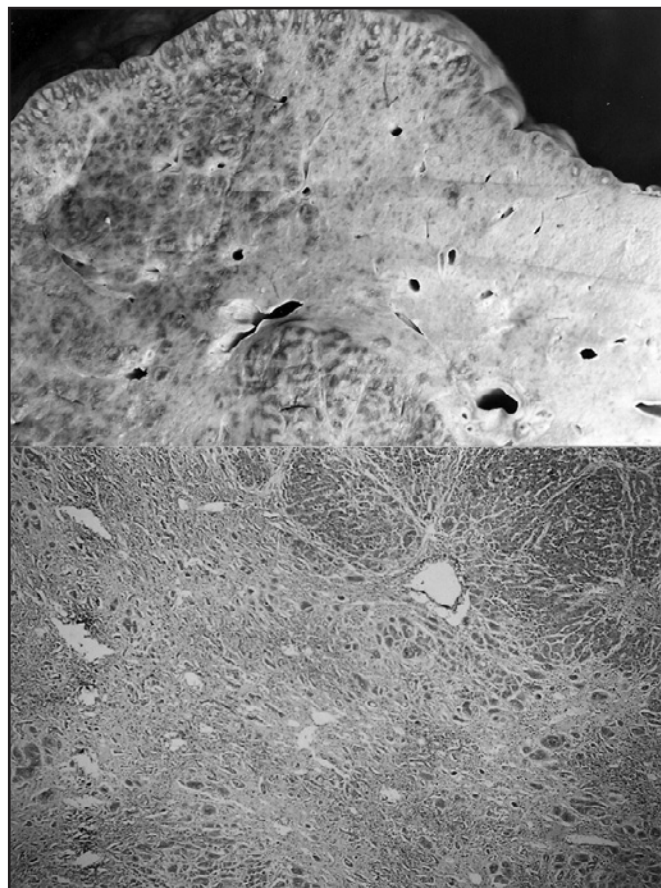


Figura 1 - Macroscopia (parte superior) e histologia (parte inferior) do fígado evidenciando extensa substituição fibrosa do tecido hepático e áreas de parênquima remanescente com intensa colestase.

O segundo paciente apresentou lesão de aspecto global semelhante, com predomínio de padrão fibrosante, embora contendo alguma proliferação ductular biliar.

Notou-se que as lesões hepáticas apresentadas não eram específicas. Isso se deve ao fato de que o fígado apresenta um número relativamente pequeno de respostas às agressões (não importando o mecanismo ou o agente envolvido)²⁻⁴, isto é, a mesma lesão pode ocorrer na vigência de diferentes agentes ou, ainda, o mesmo agente pode estar relacionado a diferentes respostas²⁻⁵. Assim, muitas vezes, há sobreposição dos achados morfológicos implicados nas alterações induzidas por diferentes fármacos. Embora isso possa resultar em considerável dificuldade na identificação de uma determinada medicação, alguns autores têm apresentado indicadores que são padrões gerais de agressão celular^{2-4,6}. Estes estudiosos ainda chamam atenção para o fato de que o uso pouco cuidadoso de fármacos sabidamente relacionados à lesão hepática pode levar a resultados adversos^{7,8}.

Vale ressaltar que estudos experimentais têm demonstrado diferentes respostas à agressão hepática, em diferentes idades².

De início, é descrito que a lesão hepática induzida por fármacos anticonvulsivantes ou psicotrópicos pode ter padrão parenquimal (citotóxico ou citolítico), colestativo, ou ainda uma combinação dos dois². Pode ainda estar relacionado à esteatose, granulomas, necrose, formação de corpúsculos de Mallory, dentre outras alterações^{2,3}. Aparentemente, alguns autores descrevem que pelo menos 10% dos casos considerados como “hepatites” são, na verdade, conseqüentes a lesões por fármacos e que, além disso, também são causa de importante número de hepatites crônicas, com falência hepática, cirrose e uma variedade de lesões tumorais e vasculares do fígado². Devido à multiplicidade de mecanismos envolvidos, a lesão pode ser imediata ou se estabelecer lentamente, não sendo rara a ocorrência de lesões intermediárias ou em associação^{2,3}. Isto se refere a situações com monoterapia, já que em “polifarmacoterapia”, as lesões combinadas parecem ser a regra²⁻⁴. Por exemplo, medicações como carbamazepina, haloperidol, clorpromazina e imipramina são relacionadas à colestase intra-hepática crônica, com destruição de ductos e também a infiltrado inflamatório peri-portal e lesão hepatocelular (Tabela 1).

A lesão causada pela clorpromazina é ainda de padrão hepatocanalicular. O achado histológico de colestase consiste em acúmulo de bile no citoplasma dos hepatócitos e intracanalicular e proliferação de colangíolos. A bilirrubina é o pigmento mais observado em padrões de lesão induzido por fármacos, proeminente em canalículos da zona perivenular e também nas células de Kupffer. Qualquer que seja a lesão hepática, a evolução final poderá resultar em cirrose; o padrão macro ou micronodular pode decorrer do uso contínuo ou seqüencial da medicação, resultando em necrose subaguda ou processo necro-inflamatório crônico²⁻⁵. Necrose dos hepatócitos pode ocorrer, com aumento importante das aminotransferases.

Em ambos os casos estudados, os marcadores sorológicos virais foram negativos, dados de extrema importância, já que as lesões hepáticas crônicas de doenças virais e de processos secundários ao uso de fármacos são indistinguíveis do ponto de vista puramente morfológico¹⁻⁶. Considerando a ausência de doença viral, a não ocorrência de doença alcoólica ou uso de drogas ilícitas e o fato da lesão se estabelecer fora do contexto clínico-laboratorial de

Tabela 1 – Medicações/fármacos principais utilizados no tratamento dos pacientes estudados²

Medicações / Fármacos	Alterações Morfológicas Hepáticas
Carbamazepina	1 e 2
Haloperidol / Imipramina	1
Urbanil	6
Fenobarbital	5
Clorpromazina	2, 3 e 4
Ceftriaxone	1 e 3
Metronidazol	6
Cefalotina	3
Clindamicina	5
Amicacina	1, 5 e 6
Amiodarona	7
Cefepime	3
Depakene	1

1 = colestase intra-hepática crônica (semelhante à cirrose biliar primária); 2 = granulomas (granulomas hepáticos induzidos por drogas não têm achados específicos e são muito distintos de granulomas hepáticos epitelioides não caseosos); 3 = colestase hepatocanalicular; 4 = colestase colangio-destrutiva; 5 = colestase (com lesão hepatocelular ou isolada); 6 = alterações inespecíficas; 7 = fosfolipidase com corpúsculos de Mallory.

eventual síndrome congênita, o diagnóstico de lesão hepática secundária à drogas se impõe.

CONCLUSÃO

Muitos anticonvulsivantes, assim como outros fármacos de diferentes classes causam alterações tóxicas hepáticas¹⁻⁶. Por isso, mesmo em pacientes de difícil controle, deve-se considerar a possibilidade do uso de um único medicamento. Caso não seja possível, analisar de modo muito cuidadoso a relação “custo-benefício” implicada em terapia com múltiplos fármacos. Considerando o aumento da frequência de lesões hepáticas causadas por fármacos hepatotóxicos, os dois casos relatados vêm como alerta para que se tenha o máximo bom senso na indicação de interações medicamentosas^{1-4,8}.

REFERÊNCIAS

- Buratti S, Lavine JE. Drugs and the liver: advances in metabolism, toxicity, and therapeutics. *Curr Opin Pediatr* 2002;14(5):601-7.
- Burt AD, Portmann BC, Ferrell LD, et al. *MacSween's pathology of the liver*, 5th ed. Churchill Livingstone: London; 2007. p. 649-94 - 706-11.
- Bertolami MC. Mechanisms of hepatotoxicity. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(Suppl 5):25-7.
- Piñero-Carrero VM, Piñero EO. *Liver*. *Pediatrics* 2004;113(Suppl 4):1097-106.
- Russmann S, Kullak-Ublick GA, Grattagliano I. Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. *Curr Med Chem* 2009;16(23):3041-53.
- Zhang J, Huang W, Chua SS, et al. Modulation of acetaminophen-induced hepatotoxicity by the xenobiotic receptor CAR. *Science* 2002;11;298(5592):422-4.
- Kimberlin DW. Antiviral therapies in children: has their time arrived? *Pediatr Clin North Am* 2005;52(3):837-67.
- Sokal E. Drug treatment of pediatric chronic hepatitis B. *Paediatr Drugs* 2002;4(6):361-9.