

Mecanismos de hepatotoxicidade

Mechanisms of hepatotoxicity

Marcelo Chiara Bertolami

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Hepatopatia relacionada ao uso de drogas hipolipemiantes tem sido definida como um dano celular (aumento das enzimas AST e ALT) sem alterações colestáticas (aumento de bilirrubinas e/ou fosfatase alcalina). Seis mecanismos são propostos para a hepatopatia:

1. Reações de alta energia no citocromo P450 comprometendo a homeostase do cálcio com a ruptura de fibrilas intracelulares e lise de hepatócitos.

2. Disfunção de proteínas transportadoras relacionadas com o fluxo de ácidos biliares (mecanismo proposto para a toxicidade hepática dos fibratos).

3. Reações imunes geradas pela formação de metabólitos das drogas hipolipemiantes formados no fígado.

4. Hepatotoxicidade promovida por células T com inflamação adicional mediada por neutrófilos.

5. Apoptose mediada por TNF e Fas (imune-mediada).

6. Estresse oxidativo gerado por dano a organelas intracelulares.

Ainda, idade avançada, consumo excessivo de álcool, altas doses de drogas hipolipemiantes, interação com outros fármacos, e doença hepática ativa prévia podem aumentar a hepatotoxicidade.

Liver disease following the use of hypolipidemic drugs has been reported as a cellular damage (increases in AST or ALT enzymes) without cholestatic alterations (bilirubin and or alkaline phosphatase increases). Six mechanisms were proposed for hepatotoxicity :

1. High energy reactions on P450 cytochrome impairing calcium homeostasis with rupture of intracellular fibrils and hepatocyte lysis.

2. Impairment of transporter proteins related to the bile acids flux (mechanism proposed for fibrate liver toxicity).

3. Immune reactions due to the formation of metabolites linked to enzymes following liver metabolism of hypolipidemic drugs.

4. Hepatotoxicity by T cells with additional inflammation mediated by neutrophils.

5. Apoptosis mediated by TNF and Fas (immune mediated).

6. Oxidative stress due to damage of intracellular organelles.

In addition, advanced age, alcohol in excess, high doses of hypolipidemic drugs, interaction with other drugs, and previous active liver disease might increase liver toxicity.

PALAVRAS-CHAVE

Hepatotoxicidade, metabolismo, tratamento com drogas

KEY WORDS

Hepatotoxicity, metabolism, drug treatment

INTRODUÇÃO

Muitos medicamentos empregados rotineiramente na clínica podem apresentar, como reação colateral indesejável, a agressão ao fígado, o que poderá limitar seu uso e os benefícios esperados.

O dano hepático induzido por medicamentos pode ser hepatocelular, o que se traduzirá por aumento das transaminases oxaloacética e pirúvica (TGO e TGP), ou colestático, o que levará ao aumento de bilirrubinas (particularmente da direta, da fosfatase alcalina e da gama-glutaril transferase (G-GT)).¹ Observe-se que a agressão hepática causada pelos hipolipemiantes é principalmente hepatocelular, levando, portanto, ao aumento de TGO e/ou TGP. Geralmente esse aumento é assintomático, transitório e resolve após a descontinuação do medicamento.¹

Todos os hipolipemiantes empregados no dia a dia têm potencial hepatotóxico. Assim, as estatinas, os fibratos, a niacina e as resinas podem produzir alterações hepáticas.

MECANISMOS DE HEPATOXICIDADE

Existem, basicamente seis tipos de alterações hepáticas que podem ser induzidas pelos medicamentos e o modo com que várias organelas intracelulares são afetadas define o padrão da doença:^{2,3}

- reações de alta energia envolvendo as enzimas do citocromo P-450 podem levar a alteração da homeostase do cálcio intracelular, produzindo ruptura das fibrilas de actina na superfície do hepatócito, culminando com a lise celular.

- medicamentos que afetam proteínas de transporte na membrana canalicular podem interromper o fluxo biliar, por exemplo, ligando-se à proteína exportadora de sais biliares ou inativando-a. A ruptura dos filamentos de actina ocorre junto aos canálculos (porção especializada da célula responsável pela excreção biliar). Esse processo causa colestase, entretanto produz pouca agressão celular. Este mecanismo é o mais provável na toxicidade hepática decorrente do uso de fibratos.

• os medicamentos são moléculas relativamente pequenas e, portanto, é improvável que evoquem resposta imunológica. Entretanto, a biotransformação que envolve reações de alta energia, pode resultar na formação de produtos inativos, ou seja, medicamentos covalentemente ligados a enzimas. Estas moléculas, que são grandes o suficiente para servir como alvos imunológicos podem migrar para a superfície do hepatócito aonde podem induzir a formação de anticorpos (citotoxicidade mediada por anticorpos).

• induzir respostas citolíticas diretas por células T. A resposta secundária das citocinas a esses processos pode causar inflamação e hepatotoxicidade adicional mediada por neutrófilos.

• a morte celular programada (apoptose) pode ocorrer pela agressão imuno-mediada, com a destruição de hepatócitos pelas vias do TNF e da Fas. Estas funcionam como gatilho para a cascata de caspases, que levam à contração das células e fragmentação da cromatina nuclear.

• quando os medicamentos agredem as mitocôndrias, seja por inativação ou ligação a enzimas respiratórias ou ao DNA mitocondrial, desregulam a oxidação dos ácidos graxos e a produção de energia celular. Isto resulta em estresse oxidativo com aparecimento de metabolismo anaeróbico, acidose láctica e acúmulo de triglicérides nas células (esteatohepatite).

Quanto aos hipolipemiantes, pouco ainda é conhecido sobre quais os mecanismos que podem estar envolvidos quando eles determinam hepatotoxicidade. Acredita-se que, na maioria das vezes em que a agressão hepática ocorre, existe a participação de mais de um mecanismo.^{2,3}

HEPATOTOXICIDADE: FATORES PREDISPONETES

Com a experiência clínica foram identificados determinados fatores que podem contribuir para maior chance de que os medicamentos hipolipemiantes produzam hepatotoxicidade. Assim, entre esses fatores destacam-se: idade avançada, diabetes com emprego de hipoglicemiantes orais, doença hepática preexistente, uso excessivo de álcool, doses médias diárias maiores dos hipolipemiantes.

HEPATOTOXICIDADE COM ESTATINAS

Os dados dos diversos estudos em que as estatinas foram empregadas são muito consistentes em mostrar que a hepatotoxicidade é rara (< 2%), mas quando ocorre manifesta-se com aumento de TGP e/ou TGO. Além disso, os eventuais aumentos dessas enzimas são assintomáticos. A icterícia e a hiperbilirrubinemia raramente estão associadas às estatinas (chance de hepatite clínica com o emprego das estatinas é menor que uma em um milhão de casos tratados).⁴

Sabe-se que a hepatotoxicidade é dose-relacionada, com doses mais altas associadas a maiores taxas de anormalidades enzimáticas. Os aumentos das enzimas usualmente ocorrem nas primeiras 12 semanas de tratamento. A TGP tem-se mostrado mais sensível no acompanhamento do tratamento com estatinas. São recomendados, como critérios para interrupção do tratamento – TGO e/ou TGP acima de três vezes o limite superior da normalidade para o método empregado para dosagem dessas enzimas.⁵ Habitualmente, os níveis de TGO e de TGP normalizam com a interrupção da terapia em dois a três meses. Após a normalização dos exames, outra estatina pode ser utilizada em substituição àquela que produziu o problema.

Os diversos estudos com estatinas excluíram pacientes com história de hepatopatia crônica ou cirrose, de forma que os dados sobre o uso desses fármacos em hepatopatas crônicos são limitados a descrições de casos e a pequenos estudos. De acordo com trabalho apresentado por Chalasani e cols. durante o “54th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases” em 2003, pacientes com enzimas hepáticas aumentadas no basal, antes de iniciar o tratamento com as estatinas, quando tomam esses medicamentos, têm maior risco de desenvolver hepatotoxicidade leve a moderada do que aqueles que têm enzimas normais no início. Entretanto, o risco de desenvolver hepatotoxicidade grave é igual em quem começa a terapia com enzimas hepáticas aumentadas versus quem tem testes hepáticos normais. Além disso, esses autores mostraram que se tiver que aparecer, a toxicidade hepática muito provavelmente ocorrerá nos primeiros seis meses do tratamento.

Russo e Jacobson,¹ salientam que quando um paciente necessita o uso de uma estatina para a prevenção ou tratamento da doença coronariana, o médico deve prescrever tal medicamento, mesmo que haja doença hepática crônica ou história pregressa de hepatopatia aguda. No entanto, advertem que, quando os níveis de transaminases já estão acima de três vezes o limite superior da normalidade antes do início do tratamento, deve-se agir com maior prudência, sugerindo a investigação da causa da doença hepática antes de prescrever uma estatina. Pacientes com cirrose avançada apresentam aumento de 10 a 20 vezes dos níveis séricos de estatinas.¹ Entretanto, os pacientes portadores de cirrose tipicamente têm baixos níveis de colesterolemia e não requerem agentes hipolipemiantes. Observe-se que o tratamento da hiperlipidemia em pacientes com fígado gorduroso pode, na verdade, melhorar os níveis de transaminases.⁶

As estatinas têm sido empregadas para tratar hiperlipidemia após transplante hepático. De acordo com estudo randomizado que envolveu 16 pacientes com hiperlipidemia após transplante, pravastatina e cerivastatina efetivamente reduziram os níveis de colesterol, sem ocorrência de aumentos enzimáticos atribuíveis a esses medicamentos. Não houve, também, necessidade de redução das doses ou descontinuação do tratamento.⁷

DOENÇA HEPÁTICA AGUDA

Pacientes com doença hepática aguda em atividade (hepatites A ou B) ou hepatite alcoólica não devem receber tratamento com estatinas até que tenham se recuperado da agressão aguda e os níveis de TGO, TGP, bilirrubinas e fosfatase alcalina tenham retornado ao normal. Os riscos potenciais de exacerbação da agressão hepática não justificam a adição de estatinas durante o período de recuperação.¹

HEPATOTOXICIDADE COM FIBRATOS

Ocorre mais raramente que com as estatinas, sendo que o controle das enzimas hepáticas não é consenso. Desde a época em que o clofibrato era o único medicamento disponível desse grupo, sabe-se que os fibratos aumentam o conteúdo de colesterol da bile, levando à maior litogenicidade.⁸

Tem sido verificado na prática, que a associação das estatinas com os fibratos, aumenta a chance de hepatotoxicidade para 3,2%.⁹

HEPATOTOXICIDADE COM NIACINA

As apresentações da niacina, ou ácido nicotínico, têm evoluído ao longo do tempo, de acordo com as necessidades e com os efeitos colaterais apresentados. Assim, inicialmente era empregada a niacina de ação rápida, cujo principal

efeito colateral, que praticamente inviabilizava seu emprego, era o "flush" cutâneo, que aparecia minutos após a ingestão do medicamento. Posteriormente foi desenvolvida a niacina de ação prolongada, com a qual se obteve melhora do efeito "flush", mas a possibilidade de alterações hepáticas induzidas por essa formulação chegava até 50% dos casos. Finalmente podemos contar com a niacina de ação programada, que apresenta boa redução da chance de aparecimento do "flush" e também com pouca probabilidade de levar a alterações hepáticas. É recomendada a determinação das transaminases antes e durante o tratamento com a niacina de ação programada.

HEPATOTOXICIDADE COM RESINAS

O emprego das resinas (colestiramina, colestipol e colesevelam) raramente se acompanha de agressão hepática.¹⁰ Diante disso, não é necessário o controle periódico das enzimas hepáticas durante seu uso.

CONCLUSÕES

- A hepatotoxicidade decorrente do emprego dos hipolipemiantes não é comum.
- É recomendado o controle das enzimas hepáticas antes de iniciar o tratamento e depois, periodicamente.
- Deve-se suspender o tratamento quando os níveis de TGO e/ou de TGP forem maiores que três vezes o limite superior da normalidade.

REFERÊNCIAS

1. Russo MW, Jacobson IM. How to use statins in patients with chronic liver disease. *Cleve Clin J Med.* 2002;71:58-62.
2. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2003;349:474-485.
3. Jaeschke H, Gores GJ, Cedebaum AI et al. Mechanisms of Hepatotoxicity. *Toxicological Sciences.* 2002;65:166-176.
4. Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation.* 2002;106:1024-1028.
5. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretrizes de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2001;77 (supl III):4-48.
6. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346:1221-1231.
7. Zachoval R, Gerbes AL, Schwandt P et al. Short-term effects of statin therapy in patients with hyperlipoproteinemia after liver transplantation: results of a randomized cross-over trial. *J Hepatol.* 2001;35:86-91.
8. Shek A, Ferril MJ. *Ann Pharmacother.* 2001;35:908-917.
9. Shek A, Ferril MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother.* 2001;35:908-917.
10. Sirmans SM, Beck JK, Banh HL et al. Colestipol-induced hepatotoxicity. *Pharmacotherapy.* 2001;21:513-516.