

Hepatotoxicidade pela flutamida em paciente sob tratamento para acne - Relato de caso*

*Flutamide-induced hepatotoxicity during treatment of acne - A case report**

Maria de Fátima Duques de Amorim¹
Paulo Duques de Amorim⁴

Waldir Pedrosa Dias de Amorim²
Juliana Ramalho de Vasconcelos⁵

Pedro Duques³

Resumo: A flutamida é agente antiandrogênico não esteróide usado no tratamento do câncer de próstata, da acne e do hirsutismo. Alguns casos de hepatotoxicidade grave têm sido apresentados na literatura com seu uso. Relata-se o caso de uma paciente com 21 anos de idade, que apresentou significativa elevação das aminotransferases durante o tratamento para acne com flutamida, completamente resolvida após a descontinuação da droga. Discute-se o diagnóstico, a relação risco/benefício e conclui-se que a monitoração com exames que avaliem o fígado é imperativa e que a droga deve ser suspensa se houver elevação de aminotransferases, dada a possibilidade de disfunção hepática grave.

Palavras-chave: Acne vulgar; Flutamida; Hepatite tóxica

Abstract: *Flutamide is a non-steroidal anti-androgenic drug used in the treatment of prostate cancer, acne and hirsutism. Some cases of severe flutamide-induced hepatotoxicity have been reported in the literature. We report the case of a 21-year-old female who presented with a significant increase of aminotransferase levels during the treatment of acne with flutamide, which resolved completely after discontinuation of the drug. We discuss the diagnosis, the risk/benefit ratio, and conclude that monitoring liver function tests is mandatory and that the drug should be discontinued if an increase in aminotransferase levels occurs, due to the possibility of severe liver dysfunction.*

Keywords: *Acne vulgaris; Flutamide; Hepatitis, toxic*

INTRODUÇÃO

A flutamida é substância antiandrogênica não esteróide indicada no tratamento do câncer prostático, prescrita também no tratamento da acne,¹ alopecia e hirsutismo.² A incidência de hepatotoxicidade por flutamida não excede 0,18%, mas há casos graves descritos.² Deve-se provavelmente a mecanismo idiossincrásico² ou que envolve o citocromo P450. Sugere-se que, em indivíduos com câncer de próstata, a redução

da atividade da CYP1A2 (principal enzima de ativação da flutamida) favoreça a injúria hepática.³

Há relatos de hepatite aguda em pacientes jovens durante o uso da flutamida para o tratamento da acne,^{4,5} evoluindo com encefalopatia e coagulopatia.⁵ O objetivo do presente trabalho é apresentar um caso de hepatotoxicidade durante o uso de flutamida via oral para o tratamento da acne.

Recebido em 23.01.2003.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 17.10.2003.

* Trabalho realizado no Endocenter - Unidade do Fígado e Gastroenterologia. Ambulatório de Hepatologia - Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) - CCS/UFPB. Departamento de Nutrição (DN) - CCS/UFPB. Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Federal da Paraíba / UFPB (LTF) - Paraíba (PB), Brasil.

¹ Professora do DN, Médica do HULW, Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos do LTF da Universidade Federal da Paraíba - UFPB - Paraíba (PB), Brasil.

² Hepatologista do HULW e do Endocenter - PB.

³ Médico Residente de Hepatologia - Universidade de Campinas - UNICAMP - Campinas (SP), Brasil.

⁴ Médico Residente de Clínica Médica - Hospital Mandaqui - São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Médica Residente de Pediatria - Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, de 21 anos de idade, com índice de massa corpórea (IMC) = 20,55, encaminhada por dermatologista; fizera uso de flutamida via oral (250mg/dia), iniciada há oito meses, para o tratamento de acne, durante cinco meses. Descontinuou por um mês e reiniciou com a mesma dose há dois meses, totalizando sete meses de uso. Interrompera a medicação 10 dias antes da consulta no Endocenter, devido à elevação de aminotransferases, aspartato aminotransferase (AST)=1762, valor de referência (VR)=até 50U/L; alanina aminotransferase (ALT)=1862, VR=até 65U/L e bilirrubinas, bilirrubina total (BT)=2,61; bilirrubina direta (BD)=0,77; bilirrubina indireta (BI)=1,84. Era assintomática, negava consumo de bebidas alcoólicas, epidemiologia para hepatites virais, passado de icterícia ou hepatopatia. Quatro meses antes (no quinto mês de uso da flutamida), fizera uso simultâneo do anorexígeno cloridrato de sibutramina (15mg/dia) por um mês, com redução de 2kg no peso corporal. Não tinha antecedentes cirúrgicos ou de transfusão sanguínea nem história familiar de doença hepatobiliar. O exame físico era normal, e, além da ausência de sintomas, a paciente não apresentava icterícia ou qualquer outro sinal de dano hepático.

Exames laboratoriais: O hemograma demonstrou hemácias=4140000/mm³, hemoglobina=11,1g/dL, hematócrito=32,7%; leucócitos totais=6100/mm³, neutrófilos = 56%, contagem absoluta de neutrófilos = 3416, eosinófilos = 4%, basófilos = 0, linfócitos = 34%, monócitos = 6%; plaquetas = 322000/mm³. Glicose, uréia, creatinina, colesterol, triglicérides e TSH foram normais. A eletroforese de proteínas demonstrou proteínas totais (PT)=6,8g/dL; albumina=3,3g/dL com alfa1, alfa2 e beta normais, gama=1,7g/dL (VR=até 1,6g/dl). Tempo e atividade de protrombina (TAP) iniciais=15" e 62%. O anti-HAV IgM foi negativo, e o anti-HAV IgG, positivo. O HbsAg, o anti-HBcIgM e o anti-HBcIgG foram negativos, bem como o anti-HCV, o anti-HEV IgM e o IgG. Os anticor-

pos antimúsculo liso, antimitocôndria, antiDNA, e o fator antinúcleo (FAN) foram negativos, assim como as sorologias para dengue, citomegalovírus e Epstein-Barr. A ultra-sonografia do abdômen foi normal. Os resultados e a evolução dos exames bioquímicos encontram-se expressos na tabela 1.

Para avaliar a causalidade, aplicou-se a escala de Maria & Vitorino,⁶ sendo o escore obtido de 14 a 17, igual a provável. No seguimento clínico orientou-se a paciente a manter-se em suas atividades habituais, com dieta normal e sem medicamentos. Houve redução progressiva dos níveis de aminotransferases e normalização no 71º dia após a suspensão da medicação (Tabela 1). Não ocorreram alterações clínicas nem outras alterações laboratoriais.

DISCUSSÃO

O fígado é o principal órgão de metabolização de praticamente todas as drogas. Potencialmente pode ocorrer lesão hepática secundária ao uso da maioria das substâncias. A manifestação mais freqüente é a hepatite aguda, geralmente reversível, que ocorre com necrose hepatocelular ou colestase, variando de alterações bioquímicas moderadas a falência hepática aguda. Manifestações crônicas são menos comuns e incluem hepatite crônica, colestase crônica, doença gordurosa com esteato-hepatite, fibrose/cirrose, doença granulomatosa ou venoclusiva, peliose hepática e neoplasia benigna ou maligna.⁷

Na maioria dos casos, o diagnóstico de hepatite por drogas é baseado em evidências circunstanciais. Para o estabelecimento de relação causal, utilizam-se vários critérios, como exclusão de outras causas, melhora do quadro após suspensão da droga e fatores de risco associados. Embora não exista um padrão ouro para o diagnóstico, podem ser aplicadas escalas para avaliação de causalidade, a do Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) e a de Maria & Vitorino, facilitando a interpretação dos achados.⁷ A escala de Maria & Vitorino expressa a probabili-

TABELA 1: Resultados e evolução laboratorial após suspensão da flutamida

| Exame | Dia 0 Resultado/(VR) | Dia 11 Resultado/(VR) | Dia 27 Resultado/(VR) | Dia 71 Resultado/(VR) | Dia 170 Resultado/(VR) |
|-------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| AST | 1762U/L (até 50) | 537U/L (até 50) | 81U/L (até 50) | 41U/L (até 50) | 40U/L (até 50) |
| ALT | 1862U/L (até 65) | 840U/L (até 65) | 94U/L (até 65) | 48U/L (até 65) | 52U/L (até 65) |
| GGT | - | 149U/L (até 40) | 82U/L (até 40) | 32U/L (até 40) | 33U/L (até 40) |
| BT | 2,61mg/dL | 1,79mg/dL | - | 0,82mg/dL | 0,88mg/dL |
| BD | 0,77mg/dL | 0,69mg/dL | - | 0,40mg/dL | 0,41mg/dL |
| BI | 1,84mg/dL | 1,10mg/dL | - | 0,42mg/dL | 0,47mg/dL |
| TAP | - | 15" 62% | 14" 70% | 12" 100% | 12" 100% |
| FA | - | 109U/L (até 105) | 101U/L (até 105) | - | 91U/L (até 105) |

Dia 0 = suspensão da flutamida (VR)=valor de referência

dade de diagnóstico de injúria hepática induzida por drogas por meio de um resultado ou escore final, obtido após a inclusão e pontuação de informações que compreendem a relação temporal entre o uso da droga e o início das manifestações clínicas, exclusão de outras causas, manifestações extra-hepáticas, manifestações clínicas quando de nova exposição à droga, além de relato prévio na literatura médica.⁶

No presente caso, foram excluídas as principais causas possíveis de provocar alteração laboratorial semelhante (hepatites virais agudas, hepatite auto-imune); houve relação temporal (uso durante sete meses, interrupção por um mês e uso por mais dois meses consecutivos); a interrupção foi seguida de redução e normalização dos níveis de aminotransferases.

Durante o quinto mês de uso da flutamida, como houve o uso concomitante de sibutramina (inibidor da recaptação da serotonina e norepinefrina metabolizado no fígado via CYP 3A4), pode-se questionar a interação medicamentosa. No entanto, há estudo em pacientes obesos com esteato-hepatite não alcoólica, em que o uso da sibutramina por seis meses foi associado, além de à perda de peso, à redução significativa de ALT, AST e GGT séricas previamente elevadas, embora com aumento inexplicável da fosfatase alcalina (FA).⁸ Diante do comportamento praticamente inalterado da FA no presente caso, a sibutramina poderia não estar relacionada às alterações encontradas.

A literatura mostra que vários casos em que ocorreu hepatite tóxica por flutamida a dose utilizada foi de 750mg/dia, a indicação foi a neoplasia maligna de próstata, e a idade dos pacientes era superior a 70 anos.² Nessa faixa etária, há maior frequência de utilização concomitante de outros medicamentos, geralmente para doenças crônicas, havendo maior potencial de interação entre drogas e aumentando a probabilidade de ocorrência de hepatotoxicidade. Um estudo de tratamento da acne com 250mg/dia da flutamida em 38 mulheres em idade fértil por até 18 meses não mostrou alterações clinicolaboratoriais significativas.⁹ Outro estudo mostrou reações graves após período de três a seis meses de uso da flutamida, variando de quatro a 443 dias, média de 151 dias, em pacientes com câncer prostático.² No presente caso, não ocorreram alterações além das bioquímicas, detectadas após sete meses de uso, embora não se possa precisar o início das mesmas, dada a ausência de exames prévios.

Sabe-se que as manifestações clínicas mais frequentes da hepatite aguda induzidas por drogas são sintomas sistêmicos (astenia, náuseas, vômitos), icterícia, elevação de aminotransferases, sobretudo da ALT, e da FA, cerca de cinco vezes o limite superior de normalidade. Em casos mais graves, podem ocorrer coagulopatia e encefalopatia, indicativos de falência hepática aguda.⁷ Neste caso, a elevação tanto da AST

como da ALT foi 30 vezes maior do que o limite superior de normalidade. Na maioria dos casos já descritos, a doença hepática apresentou-se com icterícia e manifestações gerais, num espectro que incluiu a hepatite colestática, hepatocelular ou mista,^{2,4,5,10} alguns com boa evolução após a suspensão da droga, mas vários evoluíram para insuficiência hepática grave e até para óbito.^{2,5}

Há estudo em portadores de câncer prostático com significativa redução da toxicidade hepática induzida por flutamida quando a ela se associa o ácido ursodesoxicólico, que é utilizado no tratamento da hepatopatia induzida por drogas, entre outras indicações.¹¹ Um estudo demonstra que pode ser aplicado o teste de cafeína para predizer uma possível ocorrência de hepatotoxicidade em indivíduos com câncer de próstata.³ Esse teste avalia a atividade da principal enzima envolvida na ativação da flutamida, a CYP1A2 do citocromo P450, por meio da dosagem de metabólitos urinários realizada de quatro a cinco horas após a ingestão de café.³

O diagnóstico da hepatite induzida por drogas é difícil, pois essa manifestação assemelha-se às vezes à hepatite por vírus. Não se pode excluir a hipótese de hepatite aguda por vírus A assintomática, pois a presença do anticorpo da classe IgM, embora possa permanecer detectável por seis meses e, raramente, por até dois anos, é curta em alguns pacientes (30 dias ou menos), e a soroconversão pode ocorrer em até uma semana.¹² Neste caso, somente 10 dias após a constatação de aminotransferases elevadas determinaram-se o anti-HAV IgG (positivo) e o anti-HAV IgM (negativo). Mas o uso durante sete meses de droga potencialmente hepatotóxica, o surgimento de alterações bioquímicas e a melhora após a suspensão sugerem que a presença do anti-HAV IgG se deva à infecção pregressa não relacionada ao evento atual.

Após a comercialização da flutamida nos Estados Unidos da América (EUA), para o tratamento de carcinoma metastático de próstata, a agência americana Food and Drug Administration (FDA) recebeu, entre fevereiro de 1989 e dezembro de 1994, relatos de 20 pacientes que foram a óbito e 26 que foram hospitalizados devido à hepatite tóxica relacionada à flutamida.¹³

Embora não se conheçam totalmente os mecanismos de hepatotoxicidade, a literatura reforça a hipótese de essa droga poder induzir hepatite aguda grave, uma vez que se sucedem as publicações de relatos de casos, ocorridos em vários países (Chile, China, Dinamarca, Espanha, EUA, Itália, Japão), de provável associação de hepatite tóxica com o uso da flutamida.^{4,13,14} Essa diversidade geográfica sugere que provavelmente a raça não contribua para a hepatotoxicidade.

Observa-se ainda que nem a dose, nem o período de utilização parecem interferir como fatores preponderantes para o surgimento de reação adversa. Há

larga variação temporal do início do uso até ocorrerem sinais de toxicidade nas descrições dos casos.² Descreve-se toxicidade hepática com as doses de 250mg/dia,⁵ 375mg/d e 750mg/d.¹⁰ Ocorreu, porém, predominância do sexo feminino quando a flutamida foi indicada para outras condições que não o câncer de próstata e a hipertrofia prostática benigna.^{2,5}

Sugere-se que portadores de hepatite viral crônica B ou C provavelmente têm maior risco de desenvolver hepatotoxicidade relacionada à terapia antian-drogênica.¹⁴ Esses dados, no entanto, não dão suporte à recomendação de rastreamento sorológico prévio das hepatites crônicas B e C para o uso da flutamida, sendo necessários mais estudos.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)¹⁵ determinou a atualização na bula do produto comercializado, enfatizando a toxicidade hepática dessa droga e divulgou alerta técnico sobre os casos notificados de hepatite fulminante associada a seu uso. Realizou também estudo de utilização da flutamida, sob a forma de questionário aplicado a médicos, a respeito da prescrição dessa droga para pacientes com condições dermatológicas, além de ter emitido alerta de farmacovigilância sobre os riscos de seu uso em mulheres

com condições para as quais não há aprovação.¹⁵

Considerando a possibilidade de desenvolvimento de disfunção hepática grave, pacientes em uso de flutamida devem ser observados para detecção de sintomas e sinais relacionados ao desenvolvimento de dano hepático, como náuseas, vômitos, fadiga e icterícia, além de realizar testes de avaliação hepática antes de iniciar o tratamento e nas segunda, quarta, sexta e oitava semanas, suspendendo-a prontamente se forem detectadas anormalidades.¹³

Com base nos dados apresentados, conclui-se que, no presente caso, a flutamida na dose de 250mg/d, utilizada durante sete meses para tratamento da acne, pode ter sido responsável pela hepatotoxicidade com predomínio hepatocítico. É necessário seguir as recomendações já estabelecidas para o uso dessa droga, monitorando a bioquímica hepática, mesmo nos indivíduos assintomáticos, para flagrar eventuais alterações que exijam sua suspensão. Uma vez que o mecanismo de indução mais provável da hepatite tóxica por flutamida é o idiossincrásico, deve-se também atentar para a relação risco/benefício de seu uso em condições para as quais não há aprovação das agências reguladoras. □

REFERÊNCIAS

1. Shaw JC. Acne: effect of hormones on pathogenesis and management. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3:571-8.
2. García Cortés M, Andrade RJ, Lucena MI, Sánchez Martínez H, Fernández MC, Ferrer T, et al. Flutamide-induced hepatotoxicity: report of a case series. *Rev Esp Enferm Dig Jul.* 2001;93:423-32.
3. Ozono S, Yamaguchi A, Mochizuki H, Kawakami T, Fujimoto K, Otani T, et al. Caffeine test in predicting flutamide-induced hepatic injury in patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002;5:128-31.
4. Apablaza HMS, Varas CJ. Hepatitis aguda inducida por flutamida. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2001;66:437-8.
5. Gaedike CA, Borini O, Cunha ACF, Medeiros JM, Filho OG, Corrêa EBD. Hepatite colestática secundária à administração de flutamida. In: XXXVI Congresso Brasileiro de Gastroenterologia. 2000; Foz do Iguaçu - PR. *GED Gastroenterol Endosc Dig.* 2000;19:Suppl. 2:43S. [Abstract 269].
6. Maria VAJ, Vitorino RMM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 1997;26:664-9.
7. Kaplowitz N. Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity. *Hepatology.* 2001; 33:308-10.
8. Sabuncu T, Nazligil Y, Karaoglanoglu M, Ucar E, Kilic FB. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rom J Gastroenterol.* 2003;12:189-92.
9. Bakos L, Rossi V, Filgueira AL, Bakos RM. Flutamida no tratamento da acne. *An Bras Dermatol.* 1998;73:83-6.
10. Lee HW, Chung JP, Lee KS, Kim KC, Lee KS, Chon CY, et al. A case of flutamide-induced acute cholestatic hepatitis--a case report. *Yonsei Med J.* 1996;37:225-9.
11. Muneke K, Kazumi K, Osamu U, Akira F, Masahiro N, Shigeki T, et al. Clinical utility of ursodeoxycholic acid in preventing flutamide-induced hepatopathy in patients with prostate cancer: A preliminary study. *Int J Urol.* 2002;9:42.
12. Silva LC. Importância e uso clínico dos marcadores virais e sorológicos. In: Silva, L. C. *Hepatites agudas e crônicas.* São Paulo: Sarvier; 2003. p.60-81.
13. Wysowski DK, Fourcroy JL. Flutamide hepatotoxicity. *J Urol.* 1996;155:209-12.
14. Pu YS, Liu CM, Kao JH, Chen J, Lai MK. Antiandrogen hepatotoxicity in patients with chronic viral hepatitis. *Eur Urol.* 1999;36:293-7.
15. ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). [sítio na internet]. [citado 2004 nov 17] Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Maria de Fátima Duques de Amorim
Endocenter - Unidade do Fígado e
Gastroenterologia
Rua Sílvio Almeida, 620 - Expedicionários
58041020 - João Pessoa - PB
Tel.: (83) 3246-7707 - Tel/fax: (83) 3244-8080
E-mail: fatimaduques@hotmail.com