

Hepatite tóxica medicamentosa

Drug-induced toxic hepatitis

Cláudia Delgado*, Margarida Coelho**, Manuel Domingos**, Isabel Colaço***, Barros Veloso****

Resumo

A propósito do crescente número de hepatites tóxicas medicamentosas identificadas na prática clínica, os autores apresentam um caso de hepatite aguda secundária à associação da amoxicilina e ácido clavulânico num doente infectado pelo VIH. Descrevem-se os aspectos clínicos, laboratoriais e histológicos e discutem-se os critérios de um diagnóstico que é quase sempre de exclusão.

Abordam-se os possíveis mecanismos etiológicos, com particular destaque para a interacção da toxicidade dos fármacos no contexto da infecção viral e para fenómenos de hipersensibilidade imunológica em que se baseiam os testes de proliferação linfocitária cuja sensibilidade ainda é limitada.

Palavras chave: *hepatite, insuficiência hepática, ácido clavulânico*

Abstract

Given the growing number of pharmacologically induced cases of toxic hepatitis in clinical practice, the authors present a clinical case of acute toxic hepatitis, secondary to the association of the association of amoxicillin and clavulanic acid, in an HIV infected patient. Clinical laboratorial and histopathological findings are described along with a discussion of the diagnostic criteria for drug-induced hepatic injury.

The etiopathogenic mechanisms, particularly immunological mediated hypersensitivity, which is the proposed basis for lymphocyte proliferation tests (to date of limited sensitivity) and the role of HIV infection, are subsequently considered.

* Interna do Complementar de Gastroenterologia

** Assistente Hospitalar de Medicina Interna

*** Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

**** Director de Serviço

Serviço de Medicina I do Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

Recebido para publicação a 13.05.98

Key words: *hepatitis, hepatic failure, clavulanic acid*

Introdução

São inúmeros os fármacos utilizados na prática clínica que têm sido implicados na etiopatogenia de lesões hepáticas¹ cuja tradução mais frequente são as alterações bioquímicas, transitórias ou persistentes².

A expressão clínica das reacções tóxicas está relacionada com as propriedades biológicas do agente farmacológico e com as características individuais do doente, sejam elas geneticamente determinadas ou relacionadas com a idade, consumo de álcool, administração concomitante de outros fármacos e existência prévia de doença hepática.

Desde 1989 têm sido relatados vários casos, e mesmo casuísticas, de hepatotoxicidade aguda, sobretudo de tipo colestático ou misto, associada à terapêutica combinada com amoxicilina-ácido clavulânico, introduzida no mercado em 1984^{3,4}.

Dada a escassez de casos de toxicidade com a utilização da amoxicilina isoladamente, tem-se imputado ao ácido clavulânico a responsabilidade pela lesão hepática^{2,5} através de uma reacção metabólica idiossincrática por um mecanismo de hipersensibilidade^{2,5,6}.

Os casos descritos referem um espectro de reacções tóxicas que mais frequentemente apenas se traduzem em alterações laboratoriais da enzimologia hepática. A hepatite é de tipo colestático puro ou misto, podendo em alguns casos adquirir a forma granulomatosa. A insuficiência hepática é rara^{2,3,7}.

Em regra a doença tem evolução benigna mas a resolução clínico-laboratorial é lenta, prolongando-se até 4 a 16 semanas após a suspensão do fármaco^{3,4}.

Apresenta-se aqui o caso clínico de um doente que desenvolveu um quadro de insuficiência hepática aguda no decurso da terapêutica com amoxicilina-ácido clavulânico.

Caso clínico

Doente do sexo masculino, 43 anos de idade, observado no H.S.A.C. por pneumopatia caracterizada clinicamente por tosse pouco produtiva, deterioração do estado geral e febre com um mês de evolução, tendo feito antibioterapia que não sabia especificar. Posteriormente apurou-se que se tratava da associação de amoxicilina (500mg) com ácido clavulânico (125mg) administrada de 8/8h, por dois períodos não consecutivos de 10 e 15 dias.

O doente apresentava mau estado geral, temperatura axilar de 38,8°C, dermite seborreica e exantema macular punctiforme frustre, de distribuição centrífuga, pouco descamativo e não pruriginoso; a auscultação pulmonar evidenciava um murmúrio vesicular globalmente diminuído em ambos os hemitórax, sem outros ruídos adventícios.

Nos antecedentes pessoais salientava-se a existência de hábitos etanólicos de 100gr/dia e contactos sexuais de

risco, negando hábitos medicamentosos ou consumo de tóxicos bem como diagnóstico prévio de doença hepática.

Do estudo laboratorial realizado à entrada destacavam-se anemia normocítica e normocrômica e leucocitose ligeira sem neutrofilia (Quadro 1).

A teleradiografia do tórax mostrava um reforço bilateral do retículo.

O doente foi internado e iniciou terapêutica com a associação amoxicilina (500mg) e ácido clavulânico (125mg) de 8/8h "p.os." e paracetamol quando a temperatura axilar era superior a 38°C, não tendo ultrapassado a dose total de 2g administrada nas primeiras 48h de internamento.

A evolução clínica inicial foi favorável com apirexia ao 3º dia; porém manteve-se o exantema generalizado.

Ao 6º dia de internamento verificou-se aumento do volume abdominal sem ascite clinicamente evidente e edema maleolar bilateral. Ao 9º dia o quadro clínico agravou-se e o doente apresentava icterícia, ascite, hepatomegalia e edema dos membros inferiores até à raiz das coxas.

Laboratorialmente destacava-se a elevação significativa das transaminases e dos indicadores de colestase, alterações acentuadas da coagulação, trombocitopenia, hipoalbuminemia e hipereosinofilia (Quadro 1).

A ecografia abdominal mostrava ascite volumosa, fígado com hipertrofia dos lobos esquerdo e caudado; os ramos da veia porta estavam permeáveis e de calibre mantido e não havia dilatação das vias biliares.

Suspendeu-se a antibioterapia e foi instituída terapêutica de suporte com medidas gerais e dietéticas, fluidos dextrosados, lactulose e vitamina K.

Apesar da exuberância das manifestações clínicas e dos

parâmetros laboratoriais, nunca apresentou sinais de encefalopatia, instabilidade hemodinâmica ou deterioração da função renal.

Posteriormente introduziu-se a terapêutica diurética e assistiu-se a parcial melhoria clínica traduzida por diminuição do volume abdominal e do edema dos membros inferiores. Constatou-se uma tendência à normalização dos valores das transaminases em discordância com a icterícia que se acentuou, atingindo ao 20º dia o valor mais elevado de bilirrubina total (Quadro 1).

Da investigação etiológica desta situação de lesão e insuficiência hepáticas salienta-se serologia viral negativa para as hepatites A, B, C (anticorpo HCV IgM repetido às 4 semanas), C.M.V. e E.B.V.

A serologia para V.I.H. 1 foi positiva pela técnica de ELISA, sendo posteriormente confirmada por Western-Blot. O estudo da imunidade celular revelou um compromisso moderado com 3417 linfócitos totais por mm³, com 444 CD4/mm³.

A elevação tardia e mantida dos indicadores de colestase justificou a realização de biópsia hepática percutânea, efectuada ao 28º dia de internamento.

O estudo histológico mostrou espaços porta com irregularidade do contorno, infiltrado inflamatório constituído por mono e polimorfonucleares com alguns eosinófilos, ausência de lesões ductais ou rolhões de biliar; parênquima acinar com lesões inflamatórias e regenerativas e células de Kupffer com pigmento ceróide, traduzindo lesão hepatocitária recente. A degenerescência e necrose dos hepatócitos era predominantemente periportal e não se observaram colestase, esteatose ou corpos de Mallory.

Quadro 1

	Entrada	6º dia Int.	9º dia Int.	12º dia Int.	28º dia Int.	60º dia Cons.Ext.
Hemoglobina	12.0	11.4	10.6	11.3	12.0	11.3
Leucócitos	11.800	7.000	6.400	5.800	7.000	7.500
Eosinófilos		13.8 %	11.5%	4.7%		
Plaquetas	211.000	71.000	63.000	82.000	174.000	185.000
Taxa de prot.		53%	16%	48%	83%	94%
aPTT		44.0"	>120.0"	53.6"	36.0"	27.0"
Fibrinogénio		160	110	140	380	375
Albumina		2.8	1.9	2.3	3.6	4.0
Bilirrubina tot.		4.83	9.59	12.80	16.00	1.06
Billirubina dir.		3.20	7.88	8.64	11.57	0.55
A S A T		1670	926	374	157	15
A L A T		1050	760	496	136	11
Fosf. Alcalina		786	506	513	540	44
Y GT		218	136	100	123	22
L D H		1074	513	400	532	429

Evolução dos parâmetros laboratoriais

No conjunto estas alterações sugeriam um processo inflamatório agudo, com envolvimento preferencial do parênquima acinar compatível com etiologia medicamentosa.

Na tentativa de corroborar o diagnóstico etiológico da hepatite aguda foi realizado o teste de sensibilização dos linfócitos à amoxicilina-ácido clavulânico, considerado inconclusivo por verificada ausência de proliferação linfocitária.

A resolução clínica e laboratorial completa ocorreu cerca de oito semanas após a suspensão da terapêutica anti-biótica.

Discussão

Estamos perante um doente de 43 anos que foi internado para esclarecimento de um quadro sugestivo de infecção respiratória, de evolução prolongada, que não resolveu após dois ciclos de terapêutica com a associação de amoxicilina e ácido clavulânico.

Da observação à entrada, para além de mau estado geral e febre, constataram-se dermite seborreica e exantema generalizado, na altura ainda pouco valorizáveis. A auscultação pulmonar inespecífica, conjugada com a imagem radiológica, sugeria processo inflamatório intersticial – pneumonite. Todos estes aspectos, aliados à evidência de hipereosinofilia periférica, poderiam integrar-se no contexto de uma reacção de hipersensibilidade.

A evolução laboratorial (Quadro 1) reflecte o curso da doença hepática, manifestada de início como hepatite aguda traduzida por elevação predominante das aminotransferases e concomitante subida dos indicadores de colestase, sendo a hiperbilirrubinémia mais tardia e prolongada.

A hepatite aguda teve uma evolução clínica complicada com insuficiência hepática grave, manifestada laboratorialmente por trombocitopenia, queda da taxa de protrombina, aPTT prolongado e hipofibrinogenemia.

Para além das manifestações clínicas, aspectos radiológicos e alterações laboratoriais já discutidas, identificaram-se eosinófilos no infiltrado inflamatório do tecido hepático traduzindo fenómenos de hipersensibilidade que, no conjunto, sugerem um processo inflamatório agudo de etiologia medicamentosa, admitindo-se um mecanismo imunomediado neste doente^{2,4,6}.

O estudo do material da biópsia hepática revelou ainda envolvimento preferencial do parênquima acinar periportal sem colestase ou lesões ductais, afastando-se assim dos aspectos mais frequentemente descritos em revisões de vários autores^{4,7}.

Neste doente foi possível estabelecer uma associação temporal entre a exposição ao referido fármaco e a manifestação clínica de hepatite aguda, situando-se o período que as medeia entre os 7 e 45 dias^{3,4}.

O agente antibacteriano utilizado – associação de amoxicilina (a-amino-p-hidroxibenzil trihidrato de penicilina) com ácido clavulânico (clavanulato de potássio) – foi introdu-

zido no mercado em 1984 com o objectivo de associar a uma penicilina semi-sintética de largo espectro um inibidor das β -lactamases bacterianas e desde então tem sido largamente prescrito, sendo cada vez mais frequentes os casos de hepatotoxicidade associados à sua utilização^{2,6}.

A exposição cumulativa e prolongada, que neste doente se verifica em três períodos intercalados, correspondendo a uma dose total de 34.5 gr de amoxicilina e 8.6 gr de ácido clavulânico, conduz a um aumento do risco de toxicidade².

O doente também referia consumo elevado de etanol que, mesmo na ausência de doença hepática crónica previamente estabelecida, constitui um factor de amplificação da reacção tóxica, apesar de nem sempre se observarem alterações histopatológicas compatíveis com lesão hepática alcoólica, como exemplifica o caso apresentado.

Detectaram-se anticorpos para o VIH 1 com compromisso moderado da imunidade celular.

De acordo com alguns estudos recentes, a incidência de reacções tóxicas provocadas por fármacos em organismos infectados por vírus tem sido crescente⁸. Os vírus de Epstein-Barr, influenza, varicela-zoster e, sobretudo, o vírus da imunodeficiência humana são os mais frequentemente associados a estes fenómenos.

São vários os possíveis mecanismos de interacção entre fármacos ou metabolitos intermediários e infecções virais conduzindo, por um lado, à modulação imunológica das células alvo e, por outro, a modificações no metabolismo do medicamento.

Em relação à infecção pelo VIH os fármacos habitualmente implicados são as sulfonamidas, fluconazol, antibacteriais e alguns anti-retrovirais. No entanto estão descritas reacções de hipersensibilidade, traduzidas semiologicamente por febre e exantema, associadas a fármacos pertencentes a diversos grupos, sugerindo que a infecção pelo VIH assume importância primordial na sua etiopatogénese.

A infecção viral determina a activação dos linfócitos T “helper” induzindo o aumento da produção de interferão que poderá afectar a síntese proteica e comprometer o metabolismo hepático do fármaco bem como estimular o subgrupo T citotóxico.

Outro factor que tem sido implicado na amplificação das reacções tóxicas medicamentosas nestes doentes é o défice de glutatião sistémico que se verifica mesmo nos estádios iniciais da infecção pelo VIH e tende a agravar-se no decurso da doença⁹.

Quanto à associação da amoxicilina com o ácido clavulânico parece existir um aumento da incidência de reacções exantemáticas em doentes infectados pelo VIH, sendo o número de casos inversamente relacionado com o número de CD₄⁹.

A ausência de confirmação laboratorial, através dos testes imunológicos de sensibilização realizados com várias concentrações do fármaco em estudo, poderá estar relacio-

onada com algumas limitações da técnica utilizada e não permite excluir o diagnóstico de hepatite aguda medicamentosa.

Estes testes assentam na sensibilização dos linfócitos T ao fármaco e/ou aos seus metabolitos, detectando-se apenas 25% de respostas positivas, de acordo com os dados obtidos num dos centros de referência da técnica¹⁰.

A reduzida sensibilidade da técnica pode ser consequência de vários factores: o mecanismo envolvido não ser de natureza imunológica, i.é, reacções idiossincráticas metabólicas; o fármaco pode comportar-se como hapteno e não ter capacidade por si só de induzir a proliferação linfocitária, necessitando de constituir ligação com uma macromolécula, nem sempre presente nos sistemas de cultura utilizados.

Os estudos mais recentes, utilizando inibidores das prostaglandinas, permitiram elevar a sensibilidade para os 50-60%. Esta modificação da técnica baseia-se na verificada capacidade das células mononucleares periféricas produzirem prostaglandinas que inibem a proliferação linfocitária em resposta a vários antigénios "in vitro"¹¹.

Apesar do aperfeiçoamento progressivo da técnica a sua aplicação no diagnóstico das hepatites medicamentosas continua a ser limitada.

O diagnóstico assenta essencialmente em elementos da história farmacológica, salientando-se a relação temporal entre a administração do medicamento e o aparecimento das manifestações clínicas e laboratoriais. Devem ser excluídas outras causas de doença hepática e valorizar as manifestações extra-hepáticas, como febre, exantema, artralgias e eosinofilia superior a 6%. Para corroborar a hipótese etiológica são também importantes a reexposição acidental (ou provocada) ao fármaco e a análise de casos análogos previamente descritos na literatura.

De acordo com estes parâmetros foi desenvolvido um "score" de probabilidade para o diagnóstico de hepatite medicamentosa¹².

Da análise evolutiva deste doente salienta-se a gravidade da insuficiência hepática com tradução clínica e laboratorial exuberantes, necessitando de medidas de suporte vigorosas; situação que é extremamente rara nas várias séries publicadas, conhecendo-se apenas um caso fatal^{1,2,3}.

Apesar de ter sido possível reverter a insuficiência hepática, a resolução clínica e laboratorial foi prolongada, verificando-se a normalização bioquímica completa cerca de 60 dias após a suspensão da antibioterapia, em concordância com vários autores^{3,4}.

Bibliografia

1. Pillans PI. Drug associated hepatic reactions in New Zealand: 21 years experience. *N Z Med J* 1996; 109(1028): 315-319.
2. Garcia Rodriguez LA, Stricker BH, Zimmerm HJ. Risk of Acute Liver Injury associated with the combination of Amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med* 1996; 156(12): 1327-1332.
3. Reddy KR, Brillant P, Schiff ER; Amoxicillin-Clavulanate potassium Associated Cholestasis. *Gastroenterology* 1989; 96: 1135-1141.
4. Larrey D, Vial T, Micallef A, Babany G, Morichau-Beauchant M, Michel H, Benhamou JP. Hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid combination: report of 15 cases. *Gut* 1992; 33: 368-371.
5. Peroux JL, Peroux E, Jais F, Philit F, Chichmanian RM. Hepatotoxicité de l'Augmentinâ: responsabilité de l'acide clavulanique? A propos d'un cas. *Gastroenterologie Clin Biol* 1992;(15): 102-103.
6. Alexander P, Roskams T, Van Steenberg W, Peetermans W, Desmet V, Yap SH. Intrahepatic cholestasis induced by amoxicillin/clavulanic acid: a report on two cases. *Acta Clin Belg* 1991; 46(5): 327-332.
7. Silvan C, Fort E, Levillan P, Labat-Labourdette J, Beauchant M. Granulomatous hepatitis due to Combination of Amoxicillin and Clavulanic Acid. *Dig Dis Sci* 1992; 37(1): 150-152.
8. Koopmans P, Van der Ven A, Vree T, Van der Meer J. Pathogenesis of hypersensitivity reactions to drugs in patients with HIV infection: allergic or toxic? *AIDS* 1995; 9: 217-222.
9. Maria VAJ, Vitorino RMM. Diagnostic value of specific T cell reactivity to drugs in 95 cases of drug induced liver injury. *Gut* 1997;41(4): 534-540.
10. Vitorino RMM, Maria VAJ, Pinto LA. Evidence for prostaglandin-producing supressor cells in drug-induced liver injury and implications in the diagnosis of drug sensitization. *Clin Exp Immunol* 1992; 87:132-137.
11. Maria VAJ, Vitorino RMM. Development and Validation of a Clinical Scale for the Diagnosis of Drug-Induced Hepatitis. *Hepatology* 1997; 26(3): 664-669.