

Toxicidade hepática de chás, ervas e fitoterápicos

REALIZAÇÃO



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA

APOIO



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA



RAYMUNDO PARANÁ
Presidente

A Sociedade Brasileira de Hepatologia tem como um de seus objetivos primordiais a promoção de Educação Médica Continuada de elevada qualidade científica. Neste projeto ela se propõe a fazê-lo através de discussão de casos clínicos, entrevistas e revisões de atualização sobre temas fundamentais em Hepatologia, abordados por renomados especialistas da área.

A Zambon participa desta iniciativa, levando à classe médica a melhor mensagem técnico-científica, com a realização da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

Nesta edição o médico terá a oportunidade de atualizar seus conhecimentos através da informação mais precisa e atual sobre um importante problema: Toxicidade hepática de chás, ervas e fitoterápicos.

Editores Científicos



ALBERTO QUEIROZ FARIAS

Professor-Doutor do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) Coordenador Clínico do Programa de Transplante Hepático do Hospital das Clínicas da USP.



PAULO LISBOA BITTENCOURT

Coordenador da Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia e Coordenador Clínico do Transplante Hépatico do Hospital Português, Bahia.



REALIZAÇÃO:
**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**



APOIO:
**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:



Toxicidade hepática de chás, ervas e fitoterápicos



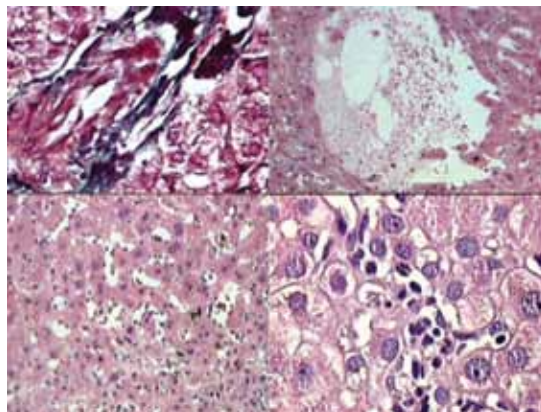
Aécio Flávio Meirelles de Souza

Mestre em Gastroenterologia pelo Instituto Brasileiro de Estudos e Pesquisas em Gastroenterologia (IBEPEGE) – São Paulo, SP. Professor Adjunto de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG. Chefe do Serviço de Gastroenterologia e Coordenador do Centro de Referência em Hepatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG.

A medicina fitoterápica tem crescido em todo o mundo, sendo estimado que, anualmente, seja responsável por 10 a 20% do movimento comercial do mercado farmacêutico. O aumento da sua popularidade é devido a vários fatores, entre os quais, a crença de que os produtos naturais são isentos de toxicidade e eficazes para o tratamento de novas e antigas doenças que apresentam tratamento convencional insatisfatório. Sua hepatotoxicidade é de difícil comprovação, uma vez que a automedicação é frequente e o paciente em geral não informa o uso destas substâncias a seu médico. O risco aumenta com a utilização de compostos que associam várias plantas, com a seleção inadequada da porção atóxica da mesma e por contaminação química ou biológica (microorganismos) do composto. As manifestações clínicas da doença hepática induzida por produtos naturais é semelhante àquelas produzidas pelos medicamentos tradicionais, variando desde as simples alterações das enzimas hepáticas, até hepatites agudas, crônicas, síndrome de obstrução sinusoidal e mesmo cirrose hepática. Além disso, muitos chás caseiros podem interagir com medicamentos tradicionais, interferindo no seu metabolismo, modificando sua ação terapêutica ou exacerbando seus efeitos hepatotóxicos.

Hepatotoxicidade induzida por algumas plantas utilizadas com fins fitoterápicos

Alcaloides da Pirrolizidina – Seu poder hepatotóxico é bem conhecido, induzindo, principalmente, síndrome de obstrução sinusoidal (doença veno-oclusiva). Em altas doses, determina doença hepática aguda, inclusive fulminante e, em exposição prolongada, desencadeia hepatites crônicas e cirrose. As principais espécies implicadas são: *Heliotropium*, *Senecio*, *Crotalaria* e *Symphytum officinale* (confrei). É o mais importante grupo de plantas com potencial hepatotóxico. A forma aguda apresenta-se com dor abdominal, hepatomegalia, ascite. Icterícia também pode estar presente. Período de latência em torno de 19-45 dias. A mortalidade é alta, atingindo 20 a 40% das pessoas expostas. Em uma epidemia na Índia e Afeganistão, com 188 casos comprovados, houve relato de 73 óbitos. O mecanismo de lesão hepática provavelmente é devido à ação tóxica direta, dose dependente, podendo, no entanto, haver fenômenos de idiosincrasia. Drogas indutoras enzimáticas, como fenobarbital, que é indutora do citocromo P-3A4, podem agravar a hepatotoxicidade destas plantas⁽¹⁾. Um paciente nosso, após uso de chá de confrei durante dois meses, apresentou quadro de icterícia importante, hepatomegalia e ascite, com a histologia hepática confirmando síndrome de obstrução sinusoidal (doença veno-oclusiva).



Presença de *plugs* biliares, infiltrado inflamatório lobular com degeneração balonzante, necrose perivenular HE 400X, após uso prolongado de chá de confrei.

Germander – Conhecida entre nós como erva cavalinha, é usada comumente para tratamento de dor abdominal, da obesidade e como antipirética. Alterações hepáticas aparecem entre três e 18 semanas após início do seu uso, geralmente quando utilizada em doses superiores a 600mg/dia. A utilização prolongada pode induzir hepatite crônica e cirrose hepática. A análise histológica pode demonstrar necrose de zona 3. Geralmente, há melhora gradual em dois a seis meses após sua interrupção. Os metabólitos tóxicos são os diterpenoides, que são metabolizados pelo CYP3A. A depleção do glutation, que é agravada pela desnutrição e pela indução enzimática produzida pelo uso concomitante com outros fármacos que competem na mesma via metabólica, constitui fator de risco para hepatotoxicidade⁽²⁾.

Ervas chinesas – Cerca de 7.000 plantas medicinais são usadas na China, e muitas delas são implicadas como causadoras de doenças



Erva cavalinha

hepáticas, sendo que várias estão em uso no Brasil. Algumas merecem citação especial.

Jin Bu Huan – usada como analgésica e sedativa, pode produzir hepatite aguda e, recentemente, foi descrita uma possível associação com o surgimento de hepatite crônica⁽¹⁾.

Syo-Saiko-To – utilizada como antipirética, tornou-se popular recentemente, ao ser empregada em alguns países como tratamento alternativo da hepatite C. Demonstrou-se que ela aumenta a produção das interleucinas 1B,6 e do fator alfa de necrose tumoral e reduz a produção aumentada das interleucinas 4 e 5, frequentemente vistas nos portadores de hepatite crônica C⁽³⁾. Por outro lado, há relatos de pacientes que agravaram a sua doença com seu uso. Hepatite aguda e crônica, fibrose hepática, esteatose microvesicular e colestase têm sido associadas à sua administração⁽³⁾.

Ma-huang – tem como constituinte a efedrina e é relacionada com casos de hepatite aguda grave⁽⁴⁾. Acompanhamos um paciente que desenvolveu hepatite aguda com manifestação colestatística. Houve evolução favorável, mas com remissão lenta da icterícia e normalização das enzimas canaliculares três meses após a sua suspensão.



Ma-huang

Sacaca (*Croton cajucara Benth*) – Planta comum na Amazônia, utilizada popularmente para tratamento da obesidade e hipercolesterolemia. Pode causar hepatite aguda, crônica e mesmo fulminante. Em um caso acompanhado em nosso serviço, ocorreu hepatite aguda colestatística grave, com normalização lenta [quatro meses] das enzimas hepáticas após a suspensão da droga. Com a sua reintrodução, realizada pela paciente, houve reaparecimento das manifestações clínicas e bioquímicas de hepatite aguda, semelhante à forma inicial, que evoluiu para cura após a retirada da substância. Esta evolução clínica sugere um provável mecanismo imunoalérgico.

Chá Verde (*Camellia sinensis*) – É uma das bebidas naturais mais consumidas no mundo, sendo utilizada como planta medicinal para várias situações. Alguns poucos casos de hepatite do tipo hepatocelular têm sido descritos, com resolução completa, em torno de dois meses. Entretanto, há relato de indicação de transplante hepático em uma paciente, embora neste caso houvesse também abuso alcoólico. Na literatura, 34 casos de hepatotoxicidade relacionada à ingestão deste chá foram descritos entre 1999 e 2008⁽⁵⁾. As mulheres são as mais acometidas, havendo, em geral, período de latência de cinco dias a 20 semanas. A lesão hepática geralmente é do tipo hepatocelular, de evolução benigna, mas hepatite fulminante é descrita^(6,7). Os metabólitos reativos são as catequinas, sendo que a sua forma de extração e preparação favorecem a hepatotoxicidade. Esta praticamente inexistente quando o chá é manipulado de forma tradicional, com água fervente, ao contrário dos produtos industrializados que fornecem o chá nas preparações em cápsulas ou fazem seu preparo com derivados hidroalcoólicos⁽⁶⁾. A nossa experiência com essa substância induzindo doença hepática restringe-se a dois pacientes: um com hepatite colestatística, que evoluiu para cura de modo lento,

necessitando quatro meses para normalização dos exames hepáticos e um com quadro citotóxico que normalizou seus exames em 30 dias após suspensão da droga.

Kava-Kava (*Piper methysticum*) – Vários relatos de hepatite aguda têm sido apresentados, alguns com evolução grave para transplante hepático e mesmo para a morte⁽⁸⁾.

Sena (*Cassia angustifolia*) – Utilizada como laxante; foi responsabilizada por hepatite aguda em um paciente que a utilizava em doses elevadas.



Kava-Kava

Porangaba (*Cordia salicifolia*) – Conhecida também como cafezinho, chá de mato, chá de bugre e chá de frade, tem como constituinte a alantoína. Em uma paciente nossa, foi responsável por hepatite aguda tipo hepatocelular, com elevações discretas das aminotransferases e rápida normalização destas com a suspensão do chá.

Isabgol (*Plantago ovata*) – Usada na constituição de muitos laxantes; tem sido relacionada como causadora de hepatite aguda, com presença de fibrose e células gigantes na histologia hepática⁽¹⁾.

Valeriana (*Valeriana officinalis*) – Alguns casos de hepatite aguda têm sido relatados com seu uso, inclusive com hepatite fulminante⁽⁹⁾.

Poejo (*Mentha pulegium L*) – Seu constituinte tóxico é a pulegona, que tem como via metabólica o sistema enzimático CYP2E1 e pode produzir hepatite aguda e mesmo hepatite fulminante⁽¹⁰⁾. O tratamento é o mesmo da hepatite por acetaminofen, com administração precoce de n-acetilcisteína.

Chaparral (*Larrea tridentata*) – Encontrada sob a forma de chás, cápsulas e tabletes. Tem sido usada para tratamento de resfriados comuns e, ultimamente, até para doenças mais sérias, como infecção pelo HIV. Induz doença hepática aguda colestatística, que se manifesta após três a 52 semanas do início de seu uso, com recuperação em torno de uma a 17 semanas depois da sua descontinuação⁽¹¹⁾. Tam-



Poejo

bém foi descrita evolução para cirrose hepática e hepatite fulminante com necessidade de transplante do fígado.

Quelidônia-maior (*Chelidonium majus*) – Muitos são os relatos de hepatotoxicidade relacionados ao seu uso, principalmente hepatites colestáticas associadas a baixos títulos de autoanticorpos, sugerindo mecanismo de autoimunidade, manifestadas após períodos variados da sua ingestão⁽¹⁰⁾.

Cáscara Sagrada (*Rhamnus purshiana*) – É utilizada principalmente como erva laxativa. Tem sido implicada como causadora de hepatite colestática, mas também por associação com casos de hepatopatia crônica⁽¹⁰⁾.



Cáscara sagrada

Hydroxycut – Produto utilizado, geralmente, para perda de peso. Vem sendo descrita, recentemente, insuficiência hepática, manifestada, principalmente, sob forma de doença aguda colestática ou como insuficiência hepatocelular, com relação de casualidade com início do seu uso de dias a várias semanas, evoluindo por vezes com hepatite grave, inclusive com necessidade de transplante hepático⁽¹⁵⁾.

Erva de São Cristovão (*Cimicifuga racemosa*) – É uma planta indicada para diminuir os sintomas da menopausa, artralgias, mialgias, bronquites e obesidade. Sua hepatotoxicidade manifesta-se como doença hepática tipo autoimune, ou como insuficiência hepática grave^(16,17).

Harp (*Uncária tomentosa*) – Conhecida popularmente como unha de gato; usada para tratamento de artrites, dores de coluna e gota. Em nossa experiência, houve quadro de hepatite aguda tipo hepatocelular, desenvolvida com seu uso, havendo recuperação completa com a suspensão da substância.

Conclusões

Várias ervas de uso rotineiro produzem lesões hepáticas, em virtude de ser o fígado o principal responsável pelo metabolismo e excreção destas substâncias. As hepatites medicamentosas podem ser assintomáticas, manifestando-se tão somente por alterações das enzimas hepáticas ou apresentando-se com espectro clínico variado, muitas vezes como hepatites agudas, de evolução benigna, ou na forma grave, em que seu prognóstico é sombrio. A forma fulminante acomete um percentual elevado dos indivíduos com hepatites agudas medicamentosas que desenvolvem icterícia e, desses, somente 20% sobrevivem com tratamento conservador. As hepatites crônicas e a cirrose hepática são manifestações raras, sendo responsáveis por menos de 1% dos casos.

O diagnóstico das hepatites medicamentosas é preponderantemente clínico e de difícil comprovação, em virtude da ausência de manifestações clínicas e bioquímicas específicas, sendo necessária a exclusão de outras patologias. A suspensão imediata do agente responsável é ainda a melhor opção terapêutica, devendo-se evitar a sua reintrodução, ou mesmo a administração de substâncias com estruturas químicas semelhantes, em virtude do risco de se desencadear doença hepática grave, às vezes com evolução fatal.

Referências

1. Stedman C. Herbal hepatotoxicity. *Semin Liver Dis.* 2002;22:195-206.
2. Larrey D, Vial T, Pawels A. Hepatitis after germander (*Teucrium chamaedrys*) administration: another instance of herbal medicine hepatotoxicity. *Ann Inter Med.* 1992;117:129-32.
3. Schiano TD. Liver injury from herbs and other botanicals. *Clin Liver Dis.* 1998;2:607-31.
4. Peyrin-Biroulet L, Barraud H, Petit-Laurent F, Ancel D, Waltelet J, Hudziak H, et al. Hépatotoxicité de La phythérapie: données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;28:540-50.
5. Bjornsson E, Olsson R. Serious adverse liver reactions associated with herbal weight-loss supplements. *J Hepatol.* 2007;47:295-7.
6. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:331-41.
7. Molinari M, Watt KDS, Kruszyna T, et al. Acute liver failure induced by green tea extracts: case report and review of the literature. *Liver Transpl.* 2006;12:1892-5.
8. Russmann S, Lauterburg BH, Helbling A. Kava hepatotoxicity. *Ann Intern Med.* 2001;135:68-9.
9. Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity. The Adverse Effects of Drugs and other Chemicals on the Liver.* 2nd ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
10. Stickel F, Patsenker E, Schuppan D. Herbal hepatotoxicity. *J Hepatol.* 2005;43:901-10.
11. Sheik NM, Philem RM, Love LA. Chaparral-associated hepatotoxicity. *Arch Inter Med.* 1997;157:913-9.
12. Elina E, Pinsker G, Safadi R, Pappo R, et al. Association between consumption or Herbalife[®] nutritional supplements and acute hepatotoxicity. *J Hepatol.* 2007;47:515-20.
13. Stickel F. Slimming at all costs: Herbalife[®]-induced liver injury. *J Hepatol.* 2007;47:444-6.
14. Navarro VJ. Herbal and Dietary Supplement Hepatotoxicity. *Semin Liver Dis.* 2009;29:373-82.
15. Stevens T, Qadri A, Zein NN. Two patients with acute liver injury associated with use of the herbal weight-loss supplement Hydroxycut. *Ann Intern Med.* 2005;142:477-8.
16. Cohen SM, O'Connor AM, Hart J, Merel NH, Te HS. Autoimmune hepatitis associated with the use of black cohosh: a case study. *Menopause.* 2004;11:575-7.
17. Lynch CR, Folkers ME, Hutson WR. Fulminant hepatic failure associated with the use of black cohosh: a case report. *Liver Transpl.* 2006;12:989-92.

Colestase induzida por drogas



Dvora Joveleviths

Professora Adjunta da FAMED (Faculdade de Medicina da UFRGS).
Coordenadora do Ambulatório de DHOA (Doença Hepática Ocupacional e Ambiental) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS (HCPA).

Introdução

A hepatotoxicidade é uma lesão hepática causada por ingestão, inalação ou administração parenteral de agentes farmacológicos ou químicos. É um problema relevante na prática clínica, correspondendo a cerca de 0,2% de todas as internações hospitalares e a 2 a 3% das internações por efeitos adversos de medicamentos⁽¹⁾.

Apesar da incidência reduzida [7,6 por 1.000.000 habitantes/ano], a doença hepática induzida por drogas (DHID) é causa frequente (até 25%) de insuficiência hepática aguda com prognóstico reservado – taxa de mortalidade de 12% por novos casos/ano^(2,3).

Mais de 1.100 medicamentos que prescrevemos são considerados potencialmente hepatotóxicos⁽⁴⁾. A causa mais frequente de retirada de medicamentos do mercado é o aparecimento de hepatotoxicidade⁽⁴⁾, como, por exemplo, o lumiracoxibe, tolcapone, troglitazona e kava-kava. O consumo de drogas de abuso também é uma das causas de agressão ao fígado, bem como a proliferação das “medicinas alternativas” e aditivos alimentares^(5,6). O espectro da hepatotoxicidade pode mimetizar quase todas as formas de doenças hepatobiliares sendo fundamental que seja considerado no diagnóstico diferencial de hepatopatia.

Qualquer substância química pode, em teoria, causar lesão hepática de natureza hepatocelular, biliar ou mista.

O objetivo deste é a descrição da colestase induzida por drogas (CID). Embora esta, em geral, seja menos grave do que as lesões agudas hepatocelulares – com risco de hepatite fulminante – a CID destaca-se por apresentar-se dentro de um amplo espectro de doenças hepáticas agudas e crônicas, incluindo obstrução biliar extra-hepática, cirrose biliar primária (CBP) e colangite esclerosante⁽⁷⁾. Nos EUA, 2 a 5% dos adultos internados por icterícia decorrem de reações a drogas⁽⁸⁾, sendo alguns fatores de risco citados no Quadro 1.

Fisiopatogenia

Por definição, colestase (do grego – chole = bile, stasis = parada) é a redução do fluxo biliar por diminuição de sua secreção ou por obstrução da árvore biliar. Pode, portanto, ser decorrente de lesão hepatocitária comprometendo a produção e secreção da bile, ou de interferência no fluxo biliar ao longo de suas vias excretoras⁽⁷⁾.

Os mecanismos pelos quais as drogas induzem colestase são complexos. As drogas podem interferir em praticamente todos os processos anatômicos e fisiológicos da formação e fluxo biliares. Podem bloquear seletivamente a captação de componentes biliares, interferir na excreção biliar, e destruir ou deformar as membranas, organelas e dútulos responsáveis pelo fluxo normal da bile^(7,10).

A lesão pode ser produzida pelo próprio agente tóxico, por um ou mais metabólitos, ou por idiosincrasia imunológica. Mesmo nas reações de hipersensibilidade, a droga pode ter alguma toxicidade intrínseca. Os mecanismos imunológicos incluem complexos antígeno-anticorpo circulantes que podem alterar os vários componentes estruturais envolvidos no fluxo da bile⁽¹¹⁾.

A classificação clínico-patológica atual da CID leva em conta a localização anatômica do dano e os padrões clínico e bioquímico da lesão^(7,18) [tabela 1].

Quadro 1. Fatores de risco para colestase induzida por drogas.

Idade	Idosos (43% das internações por hepatite aguda em > 50 anos ⁽⁹⁾)	ISZ, metotrexate, AINEs, amoxicilina, ampicilina, AMX-CLV	
	Crianças	eritromicina, valproato	
Sexo	Mulheres	diclofenaco, ISZ, halotano	
	Homens	azatioprina	
Interação com outros fármacos	Indutores do CP450	halotano, ISZ, valproato	
	Inibidores da β -oxidação	amiodarona, valproato	
Características individuais	Doença hepática (cirrose)	ISZ, metotrexate	
	Insuficiência renal	alopurinol, metotrexate	
	Obesidade	halotano, metotrexate	
	SIDA	sulfamidas	
	Exposição repetida	halotano	
Polimorfismos enzimáticos	CP450	CYP 2D6	β -bloqueadores, ADT, clorpromazina, perexilina
		CYP 2C19	benzodiazepínicos, β -bloqueadores, corticosteroides, esteroides sexuais, cetoconazol, omeprazol, warfarina
	N-acetilação	NAT2	ISZ, cafeína, sulfamidas, procainamida, hidralazina, dapsona, acebutolol
Sistema HLA	DR6 e DR2	nitrofurantóina	
	A11	ADT	
	A11	diclofenaco	
	DR6	clorpromazina	
	DRB1 1501 e DRB1 0602	AMX-CLV	

ISZ: isoniazida, AMX-CLV: amoxicilina-ácido clavulânico, ADT: antidepressivos tricíclicos

Adaptado de Matos & Martins, 2005

Características clínicas

A colestase desenvolve-se cinco a 50 dias após o início da medicação e melhora rapidamente após sua suspensão, porém pode haver persistência do quadro em alguns casos⁽⁹⁾.

A CID geralmente manifesta-se com quadro agudo de icterícia, prurido e, em grau variável, sintomas inespecíficos como anorexia, mal estar, náuseas e fadiga. Dor abdominal semelhante à da colecistite aguda foi descrita na CID associada ao uso de eritromicina, amoxicilina-clavulanato e ceftriaxone, confundindo assim o diagnóstico⁽⁷⁾. Manifestações sistêmicas sugerindo hipersensibilidade, tais como febre, erupção cutânea ou eosinofilia, são características de certas formas de CID, como a causada pela clorpromazina e amoxicilina-clavulanato⁽¹¹⁾. Toxicidade extra-hepática também é descrita, como a nefrite intersticial aguda e a inflamação da glândula lacrimal aguda observadas com a amoxicilina-clavulanato^(7,12).

Algumas drogas podem levar à colestase crônica com icterícia prolongada e com achados semelhantes aos da CBP, como xantomas, prurido, melanoderma; porém, geralmente há resolução após seis a 76 meses⁽⁷⁾.

Tabela 1. Formas clínico-histológicas de colestase induzida por drogas (*).

	Canalicular	Hepatocanalicular (hepatite colestática)	Ductular	Colangiodestrutiva (SDDB)	Colangite esclerosante
Achados histológicos					
Plugs de bile	+	+	+++	+	+
Inflamação portal	0	++ (precoce)	±	+	+
Necrose hepatocelular	-	+	±	+	+
Destruição ductal	0	+	±	+++	+++
Colangite	-	±	+	+	+
Hipersensibilidade	Não	Frequente	Não	Não	Não
Achados bioquímicos					
Bilirrubina	+++	+++	+++	+ a +++	+ a +++
Fosfatase alcalina	< 3 x	3 – 10 x	> 3 x	> 3 x	> 3 x
AST/ALT	1 – 8 x	2 – 10 x	2 – 10 x	2 – 10 x	2 – 10 x
Características	Dose-dependente, reversível	Mimetiza icterícia obstrutiva, reversível	Mais em idosos	Icterícia prolongada (> 6 meses), 25% evolui para cirrose de padrão biliar	Semelhante à CEP, mecanismo de lesão ductal = isquêmico, 3-6 meses após infusão
Exemplos	Esteroides anabólicos, ACO, ciclosporina, quinolonas	Clorpromazina, AMX-CLV, eritromicina, SMT-TMP	Alopurinol, AMX-CLV, captopril, clindamicina, CBZ, fenitoína	Clorpromazina, tiabendazol, ampicilina, AMX-CLV, amitriptilina, CBZ, ibuprofeno	5-fluoracil e fluoxuridina intra-arterial (quimioterápicos)
SDDB: Síndrome de desaparecimento dos ductos biliares, ACO: anticoncepcionais, CBZ: carbamazepina, AMX-CLV: amoxicilina-ácido clavulânico, SMT-TMP: sulfametazol-trimetoprim					
* Barro/litíase biliar pode decorrer da precipitação de ceftriaxone e tem como característica a cólica biliar. Isto também pode ocorrer com anticoncepcionais orais e clofibrato.					

Adaptado de Mohi-uddin & Lewis, 2004; Matos & Martins, 2005; Robles & Andrade, 2008.

Uma lesão aguda pode levar à perda de ductos biliares interlobulares, sendo conhecida como síndrome do desaparecimento dos ductos biliares (SDDB). Mesmo nesses casos, a icterícia geralmente melhora, apesar de a ductopenia persistir⁽¹¹⁾.

Nos exames laboratoriais de lesões predominantemente colestáticas,

Referências

1. Matos LC, Martins B. Hepatites tóxicas: revisão de literatura. Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. 2005;12(4):239-58.
2. Almdal TP, et al. Incidence of parenchymal liver diseases in Denmark, 1981 to 1985: analysis of hospitalization registry data. Hepatology. 1991;13:650-55.
3. Ibanez L, et al. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive or metabolic drugs: epidemiological and clinical features and exposure to drugs. J Hepatol. 2002;37(5):592-600.
4. Biour M, et al. Drug-induced hepatotoxicity. The 13th updated edition of the bibliographic database of drug-related liver injuries and responsible drugs. Gastroenterol Clin Biol. 2000;24(11):1052-91.
5. Campos FJ, et al. Cocaine related fulminant liver failure. An Med Interna. 2002;19(7):365-67.
6. Christine A, et al. Making a diagnosis of herbal-related toxic hepatitis. West J Med. 2002;176(1):39-44.
7. Mohi-uddin R, Lewis JH. Drug- and chemical-induced cholestasis. Clin Liver Dis. 2004;8:95-132.
8. Simon FR. Drug-induced cholestasis: pathobiology and clinical features. Clin Liver Dis. 1998;2(3):483-99.
9. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. N Engl J Med. 1989;321:303-9.
10. Bohan A, Boyer JL. Mechanisms of hepatotoxicity transport of drugs: implications for cholestatic drug reaction. Semin Liver Dis. 2002;22:123-36.

observa-se aumento da fosfatase alcalina – geralmente três vezes acima do limite superior da normalidade – e da GGT. As aminotransferases, na maioria dos casos, encontram-se normais ou levemente elevadas. As estatinas geram elevação assintomática das transaminases em 1 a 2% dos pacientes e podem provocar alguns casos de hepatite aguda provavelmente por mecanismo idiossincrático. As lesões hepáticas são do tipo hepatocelular, colestáticas e mistas (sinvastatina, atorvastatina)⁽¹³⁾.

Produtos fitoterápicos, como sene e cáscara sagrada e outras ervas medicinais como o chá verde, podem produzir também quadros de hepatite colestática aguda⁽¹⁴⁾. Cabe lembrar que algumas substâncias aparentemente inertes e presentes nos excipientes de alguns medicamentos podem ser hepatotóxicas como o sacarinato de sódio, propilenoglicol e fosfato mono e dissódico, porque, às vezes, “incriminam” a substância ativa da formulação farmacêutica⁽¹⁾.

Os principais diagnósticos diferenciais para CID incluem obstrução biliar devido a cálculos, tumores, estenoses ou doenças pancreáticas, e desordens autoimunes que afetam principalmente os ductos biliares, tais como cirrose biliar primária ou colangite esclerosante primária. Há também as síndromes sobrepostas da colangite autoimune e hepatite autoimune⁽¹⁵⁾.

Tratamento

A medida mais eficaz é impedir a progressão da CID e provocar sua remissão. Portanto, interromper a administração da droga ou impedir sua ingestão permite, de modo geral, uma evolução benigna.

O manejo é fundamentalmente de suporte. Várias medicações foram testadas para pacientes com icterícia e prurido significativos, entre elas a colestiramina e o ácido ursodesoxicólico (AUCD). O AUCD pode ser benéfico, embora não haja evidência científica até o momento para indicá-lo na CID. Suporte nutricional é essencial para os indivíduos com colestase prolongada, pois estes estão em maior risco de desenvolver cirrose biliar e insuficiência hepática. O encaminhamento oportuno ao transplante hepático pode ser crucial nestes pacientes⁽⁷⁾.

Prevenção

Estratégias de farmacovigilância eficientes são fundamentais na liberação de novas drogas. O médico e o paciente devem conhecer os eventuais efeitos secundários da droga, devendo haver um monitoramento clínico e bioquímico em relação às provas de função hepática quando em uso de medicações com potencialidade hepatotóxica^(1,16).

11. Lewis JH, Zimmerman HJ. Drug- and chemical-induced cholestasis. Clin Liver Dis. 1999;3(3):433-64.
12. Hautekeete ML, Brenard R, Harsmans Y, et al. Liver injury related to amoxicillin-clavulanic acid interlobular bile-duct lesions and extrahepatic manifestations. J Hepatol. 1995;22:71-7.
13. Souza AFM. Hepatotoxicidade induzida por estatinas. Gazeta Médica da Bahia. 2009;79(2):50-1.
14. Chituri S, Farrell GF. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2008;23:366-73.
15. Bonkovsky, Herbert L, Jones DP, LaBrecque DR, Shedlofsky SL. Drug-induced liver injury. In Zakim and Boyer's Hepatology - A Textbook of Liver Disease, by Thomas D. Boyer, Teresa L. Wright, Michael P. Manns and David Zakim, 503-550. Elsevier, 2006.
16. Filho RJC, Khouri-Seyoufi ST, Kemp VL. Lesões hepáticas induzidas por drogas. In: Miszputer, Sender J. Guia de Gastroenterologia. Barueri: Manole, 2007. P. 155-70.
17. Robles M, Andrade RJ. Hepatotoxicidad por antibióticos: actualización en 2008. Rev Esp Quimioter 2008; 21(4):224-33.
18. Gayotto LCC, Vianna MR, Leitão RMC. Fígado e drogas. In: Doenças do fígado e vias biliares. Editores Luiz Carlos da Costa Gayotto, Venâncio Avancini Ferreira Alvez. São Paulo: Editora Atheneu, 2001. P. 713-49.
19. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Cholestatic Liver Disease
20. J Hepatol. 2009;51:237-67

Ursacol

ácido ursodesoxicólico

O uso prolongado diminui a progressão da CBP e a necessidade de transplante hepático¹

Estimula a secreção biliar²

Diminui a evolução para o óbito e melhora os sintomas de prurido e fadiga



202977 URSACOL/PECSBH3/JUNHO/2011

Referências bibliográficas: 1. Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis; The UDCA-PBC Study Group. N Engl J Med. 1994;330:1342-7. 2. Bula do produto. Ursacol®.

Ursacol®, ácido ursodesoxicólico. Comprimido simples 50, 150 e 300 mg, embalagens com 20 comprimidos. **Uso oral - Uso adulto. Indicações:** Dissolução dos cálculos biliares, formados por colesterol que apresentam litíase por cálculos não radiopacos, com diâmetro inferior a 1 cm, em vesícula funcionante ou no canal colédoco; para pacientes que recusaram a intervenção cirúrgica ou apresentam contraindicações para a mesma; em casos de supersaturação biliar de colesterol na análise da bile colhida por cateterismo duodenal. Cirrose biliar: tratamento da forma sintomática da cirrose biliar primária; alterações qualitativas e quantitativas da bile; colecistopatia calculosa em vesícula biliar funcionante; litíase residual do colédoco ou recidivas após intervenção sobre as vias biliares; síndrome dispéptico-dolorosa das colecistopatias com ou sem cálculos e pós-colecistectomia; discinesias das vias biliares e síndrome associada; alterações lipêmicas por aumento do colesterol e/ou triglicérides; terapêutica coadjuvante da litotripsia extracorpórea.

Contraindicações: *Ictericia obstrutiva e hepatites agudas graves; colecistite, cólicas biliares frequentes, úlcera gastroduodenal em fase ativa; alterações hepáticas e intestinais, que interferem com a circulação entero-hepática dos ácidos biliares; insuficiência renal grave; pacientes em estado terminal de cirrose biliar primária. É contraindicado em processos inflamatórios do intestino delgado ou do intestino grosso e em caso de hipersensibilidade aos componentes da fórmula.*

Precauções e advertências: - *Gerais: Os cálculos radiotransparentes, que melhor respondem ao tratamento litolítico, são aqueles pequenos e múltiplos em vesícula biliar funcionante; um eventual controle da composição biliar, para verificar a saturação em colesterol, representa importante elemento de previsão para um êxito favorável do tratamento.* - *Gravidez e/ou lactação: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Não há estudos que confirmem ou não a eliminação através do leite materno e, portanto, não é recomendado a mulheres que estejam amamentando.*

Interações medicamentosas: Com antiácidos à base de alumínio, colestiramina, clofibrato e neomicina.

Reações adversas: *Diarreia, dores estomacais, náusea a vômito, constipação intestinal, dor de cabeça, indigestão ou gosto metálico na boca.* **Posologia e administração:** A dose diária deve ser administrada em 2 ou 3 vezes ao dia, após as refeições. Metade da dose diária poderá ser administrada após o jantar. A ingestão antes de deitar aumenta a eficácia do medicamento. - Dissolução de cálculos biliares: 5 a 10 mg/kg de peso corporal, dividida em duas ou três tomadas, por períodos de 4 a 6 meses, pelo menos, podendo chegar a 12 meses. - Sintomas dispépticos: geralmente são suficientes doses de 50 mg três vezes ao dia, ou 150 mg duas vezes ao dia. - Cirrose biliar primária estágio I a III: 12 a 15 mg/kg/dia, dividida em duas a quatro doses, por um período de 9 meses a 2 anos de tratamento. - Cirrose biliar primária estágio IV com bilirrubinemia normal: 12 a 15 mg/kg/dia, dividida em duas a quatro doses, por um período de 9 meses a 2 anos de tratamento, devendo ser realizado controle periódico da função hepática. - Cirrose biliar primária estágio IV com bilirrubinemia elevada: 6 a 8 mg/kg/dia (metade da normal), dividida em duas a quatro doses. - Terapia coadjuvante de litotripsia extracorpórea: 8 mg/kg/dia, associada a 7 mg/kg/dia de ácido ursodesoxicólico, por um período de tratamento que se inicia 2 a 3 semanas antes da intervenção até 1 mês após o procedimento. Não é necessária a redução posológica na insuficiência renal, uma vez que o ácido ursodesoxicólico é excretado predominantemente pela bile e somente uma quantidade muito pequena pela urina. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Registro MS.: 1.0084.0067. Se persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.

SAC Zambon: 0800-0177011 - www.zambon.com.br

figadosaudavel.com

Zambon