

Hepatite aguda por estatina

Acute hepatitis by statin

Francisco de Assis Costa, Amilson Martins Pacheco Filho,¹ Antonio Leilton Luna Machado Jr,² Edécio Galindo de Albuquerque,³ Evandro Martins Filho⁴

Mestre e Doutor em cardiologia, Médico Cardiologista da Santa Casa de Misericórdia de Maceió - AL,¹ Médico Cardiologista da Santa Casa de Misericórdia de Maceió - AL,^{2,3,4,5}

Palavras chave: Hepatite; Estatinas; Hepatotoxicidade por drogas; Fígado; Transaminases

Key words: Hepatitis; Statins; Hepatotoxicity drugs; Liver; Transaminases

Resumo

Várias drogas utilizadas na prática clínica apresentam potencial capacidade de agressão ao fígado, entre elas as estatinas, muito utilizadas na prevenção de eventos cardiovasculares.

É relatado o caso de uma mulher de 76 anos, com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e dislipidemia, que evoluiu com hepatite medicamentosa após cinco anos de uso de atorvastatina. Houve forte elevação das enzimas hepáticas, que regrediram progressivamente, após suspensão da estatina.

O caso aqui apresentado discorre sobre potenciais fatores de risco para efeitos colaterais por estatinas, assim como sobre possíveis formas e mecanismos de agressão ao fígado por essas drogas.

Abstract

Several drugs used in clinical practice have potential attack capability liver, including statins, widely used in the prevention of cardiovascular events.

We report the case of a woman of 76 years with a diagnosis of hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia, who developed drug-induced hepatitis after five years of use of atorvastatin. There was a strong increase in liver enzymes, which progressively regressed after statin suspension.

The case presented here discusses potential risk factors for side effects for statins, as well as on ways and liver aggression mechanisms for these drugs.

Introdução

Vários medicamentos utilizados na prática clínica têm, como potencial efeito colateral, a capacidade de agressão ao fígado, fato que pode exigir a descontinuação do tratamento.

Entre tais medicamentos encontram-se as estatinas, drogas comprovadamente eficazes na redução do colesterol, especialmente sua fração *low density lipoprotein*, ou LDL-C, a mais aterogênica, causando uma diminuição de cerca de 20% da mortalidade por doença arterial coronariana¹.

A toxicidade hepática por estatinas é muito rara e apenas cerca de 1% dos pacientes apresenta elevação das transaminases hepáticas além de três vezes o limite superior da normalidade com o emprego dessas substâncias. Essas cifras frequentemente diminuem, mesmo que a terapia não seja interrompida. A suspensão temporária é recomendada quando há elevações superiores a três vezes o valor de referência e a suspensão definitiva em casos de hepatite ou disfunção hepática¹.

Relato de Caso

Mulher de 76 anos, branca, com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e hipercolesterolemia isolada, há seis anos em uso de valsartana 160 mg/dia, hidroclorotiazida 12,5 mg/dia, atorvastatina 10 mg/dia e estava em uso de metformina 500 mg/dia há um ano. Antecedentes de colecistectomia há seis anos e sigmoidectomia há dois anos, para tratamento de doença diverticular do cólon sigmoide. Frequentava o consultório cardiológico em média três vezes ao ano e tinha seu perfil lipídico, glicemia e transaminases hepáticas monitorados semestralmente. Em uma dessas consultas rotineiras a paciente queixou-se de adinamia, anorexia e perda de peso, algo em torno de 3 kg. A pressão arterial (PA) estava controlada (120/80 mmHg) e seu exame físico era normal. Solicitados hemograma, bioquímica sanguínea e perfil lipídico: hemoglobina (Hb) = 11,5 g/dL (13,5-17,5 g/dL); leucograma normal;

Relato de Caso

transaminase glutâmica oxalacética (TGO) = 293 U/L (13-30 U/L); transaminase glutâmica pirúvica (TGP) = 409 U/L (10-35 U/L); creatinofosquinase (CK) = 85 U/L (30-223 U/L); gama glutamil transpeptidase (GGT) = 358 U/L (5-36 U/L); glicemia de jejum (GJ) = 97 mg/dL; hemoglobina glicada (HbA1C) = 6,4% (4,0-6,0%); colesterol total (CT) = 125 mg/dL (até 200 mg/dL); triglicerídeos (TG) = 101 mg/dL (até 150 mg/dL); LDL-C = 42 mg/dL (até 130 mg/dL); HDL-C = 62 mg/dL (> 45 mg/dL). Para se ter uma melhor noção da evolução do caso, faz-se necessário frisar que aproximadamente quatro meses antes a paciente apresentava TGO = 22 U/L; TGP = 18 U/L; CK = 65 U/L. Dado o expressivo aumento das enzimas hepáticas, a atorvastatina foi imediatamente suspensa e a paciente devidamente orientada acerca da situação. Mas ela retornou 30 dias após, queixando-se de dor abdominal difusa, fraqueza, e a perda de peso já totalizava 7 kg em relação ao nível basal. Obviamente, pensou-se em hepatite medicamentosa, mas também em doença neoplásica. Nessa ocasião a paciente foi encaminhada a um hepatologista, que recomendou repouso, manter suspensa a estatina, todavia optou por não a internar. Eis os resultados dos exames pedidos pelo especialista: Hb = 11,0 g/dL; contagem de leucócitos = 6.540/ml, sem desvio à esquerda; plaquetas = 340.000/m³; TGO = 834 U/L; TGP = 1.173 U/L; GGT = 435 U/L; fosfatase alcalina (FA) = 205 U/L (30-120 U/L); INR = 1,2; albumina = 3,4 (3,5-5,5 g/dL); globulina = 2,9 (1,4-3,2 g/dL); eletroforese de proteínas normal; velocidade de hemossedimentação (VHS) = 90 mm (0 a 20 mm na primeira hora); proteína C reativa (PCR) = 10,9 mg/dL (< 8,0 mg/dL); bilirrubina total = 0,83 mg/dL (direta = 0,41 e indireta = 0,42), amilase = 119 U/L (25-100 U/L); lipase = 39 U/L (até 60 U/L); ureia = 23 (15-40 mg/dL); creatinina = 0,88 mg/dL (0,4-1,4 mg/dL); GJ = 95 mg/dL; HbA1C = 6,2%. Fator antinuclear, fator reumatoide, célula LE, anticorpo antimúsculo liso, anticorpo antimitocôndria, alfafetoproteína; antígeno carcinoembrionário; sorologias para hepatites A, B e C. Todos estes exames complementares foram realizados e se apresentaram normais ou negativos. Também foi submetida a uma ressonância nuclear magnética de abdome e pelve com contraste (gadolinio) que, digno de nota, evidenciou apenas sinais esteatose hepática (figura 1). Sendo assim, apesar de a principal hipótese diagnóstica ser a de hepatite medicamentosa por estatina, cuidou-se para se afastar a possibilidade de doenças autoimunes, hepatites virais e neoplasias. Como a paciente continuava perdendo peso e sua PA já era de 100/70 mmHg, optou-se pela suspensão também do medicamento anti-hipertensivo e do antidiabético

oral. Manteve-se o repouso e a paciente recebeu orientações dietéticas. Retornou 60 dias após com melhora do estado geral e com os seguintes exames: TGO = 31 U/L; TGP = 35 U/L; GGT = 111 U/L; FA = 68 U/L. Cerca de 60 dias depois: TGO = 27 U/L; TGP = 28 U/L; GGT = 35 U/L; FA = 66 U/L; GJ = 94 mg/dL; Hb = 12 g/L; leucograma sem alterações e lipidograma surpreendentemente normal. A paciente não apresentava queixas, havia recuperado 4 kg e sua PA era = 140/90 mmHg. Foi, então, orientada a voltar a usar valsartana e hidroclorotiazida, obtendo alta da hepatologia.

Discussão

Além dos conhecidos paraefeitos musculares, uma outra preocupação com o uso de estatinas diz respeito à elevação das transaminases hepáticas em níveis superiores a três vezes o limite máximo da normalidade. Alterações discretas ocorrem em torno de 1% a 5% dos pacientes e elevações prolongadas em 1% a 2% dos casos¹, habitualmente nos primeiros três meses de uso, razão pela qual se recomenda a dosagem dessas enzimas entre seis e 12 semanas após sua introdução ou aumento da dose¹.

Devem ser levados em conta alguns fatores que aumentam o risco de aparecimento de efeitos colaterais por estatinas: idade avançada, gênero feminino, baixa compleição física, hipotireoidismo, etilismo, atividade física intensa história familiar de miopatia, antecedente de CK elevada, disfunções renal e hepática².

Usualmente os pacientes que apresentam elevações de TGO e TGP têm a normalização dessas transaminases com suspensão ou redução da dose das estatinas, normalmente entre dois e três meses, fato verificado no caso aqui apresentado. Insuficiência hepática grave e óbito são condições extremamente raras e provavelmente seu mecanismo desencadeador seja idiossincrático³.

Há de se ressaltar que a paciente ora em estudo era idosa e do gênero feminino, dois importantes fatores de risco para a ocorrência de efeitos colaterais pelas estatinas, embora a dose que ela utilizasse fosse baixa. Também vale a pena salientar que a elevação enzimática se deu após aproximadamente cinco anos de uso da droga, fenômeno raro, uma vez que a toxicidade hepática ocorre, geralmente, nos primeiros seis meses de uso das estatinas⁴.

As manifestações clínicas são variáveis, podendo ocorrer apenas elevações discretas de TGO e TGP, até quadros de hepatites com características hepatocelulares (caracterizadas por elevações de TGO e TGP), colestáticas (caracterizadas por aumentos de bilirrubinas, sobretudo

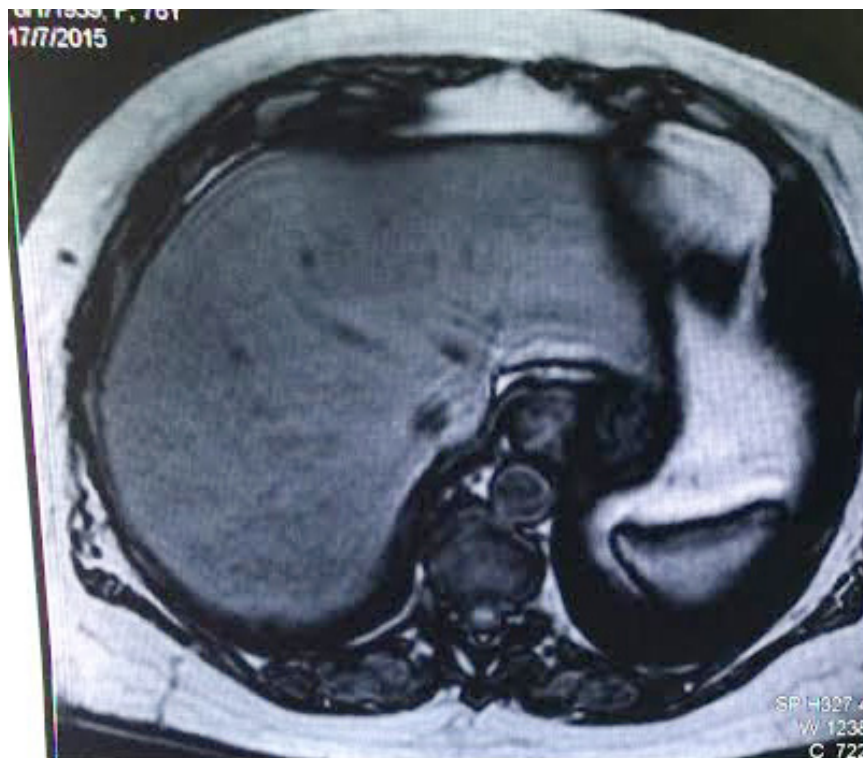


Figura 1 - Imagem de ressonância nuclear magnética contrastada de abdome, mostrando sinais de esteatose hepática.

da direta, FA e GGT) ou mistas. Também há relatos de indução de hepatite autoimune, com icterícia e expressivo aumento das transaminases, necessitando, por vezes, de terapia imunossupressora⁵. No caso ora discutido houve a preocupação de se afastar a possibilidade de doenças autoimunes, hepatites virais e neoplasias, conforme bem demonstrado pela investigação feita.

No caso específico da estatina aqui em evidência, a atorvastatina, sabe-se que é metabolizada principalmente pelo citocromo P450 3A4, via também utilizada por outros fármacos, como inibidores de protease, derivados imidazólicos, macrolídeos, ciclosporina e bloqueadores de canais de cálcio não diidropiridínicos⁶. Como se nota, a paciente não fazia uso de nenhuma das classes farmacológicas citadas.

A atorvastatina provoca elevação de TGO e TGP em menos de 1% dos pacientes e hepatites têm ocorrido após vários meses de seu emprego. A lesão hepática é comumente do tipo hepatocelular, mas hepatite colestática também tem sido referida, sendo a evolução favorável com a interrupção do medicamento, o que se observou no presente caso.

Importante lembrar que há relatos de hepatite autoimune induzida pela atorvastatina⁷.

Por fim, sublinhe-se que a única alteração vista no exame de imagem realizado foi uma esteatose hepática, provavelmente já preexistente. Em tais situações, a ausência de queixas e de doenças agudas, mesmo que na vigência de elevações estáveis das transaminases, não contraindica o uso de estatinas¹.

Concluindo, as estatinas são drogas seguras e eficazes na redução do colesterol e na prevenção de eventos cardiovasculares e mortes. Porém, apesar de muito baixos, seus potenciais efeitos colaterais nunca devem ser negligenciados.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes externas de financiamento.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Relato de Caso

Referências

1. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz brasileira de dislipidemia e prevenção da aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2013; 101(4 Supl.1):1-20.
2. Miname MH, Harada PHN, Santos Filho RD. Hipolipemiantes. In: Armaganijan D, Timerman A. Farmacologia cardiovascular com suas aplicações terapêuticas. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2013. p.333-341.
3. Russo MW, Jacobson IM. How to use statins in patients with chronic liver disease. Cleve Clin J Med. 2004;71(1):58-62.
4. Bays H, Cohen DE, Chalasani NP, Harrison SA. An assessment by the statins liver safety task force: 2014 update. J Clin Lipidol. 2014; 8(3 Suppl.):S47-57.
5. Alla V, Abraham J, Siddiqui J, Raina D, Wu G, Chalasani N, et al. Autoimmune hepatitis triggered by statins. J Clin Gastroenterol. 2006; 40(8):757-61.
6. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanism and clinical relevance. Clin Pharmacol Ther. 2006; 80(6):565-81.
7. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25:1135-51.