

II Workshop Internacional
de Atualização em Hepatologia

TIPOS DE

HEPATOTOXICIDADE

MÁRIO REIS ÁLVARES-DA-SILVA

Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Curitiba, Maio de 2007



HEPATOXICIDADE

CONCEITO

- Lesão associada à ↓ da função hepática
 - Repercussão bioquímica
 - Repercussão clínica
- Drogas ou agentes não-infecciosos
 - Uso geralmente por via oral
- Potencial evolutivo grave
- Risco de morte

CIRCUNSTÂNCIAS DE EXPOSIÇÃO A AGENTES HEPATOTÓXICOS

- Ocupacional
- Doméstica
 - Acidente ou suicídio / etanol
- Ambiental
 - Poluição ar / água / alimentos
- Farmacêutica
 - Iatrogênica ou auto-medicação

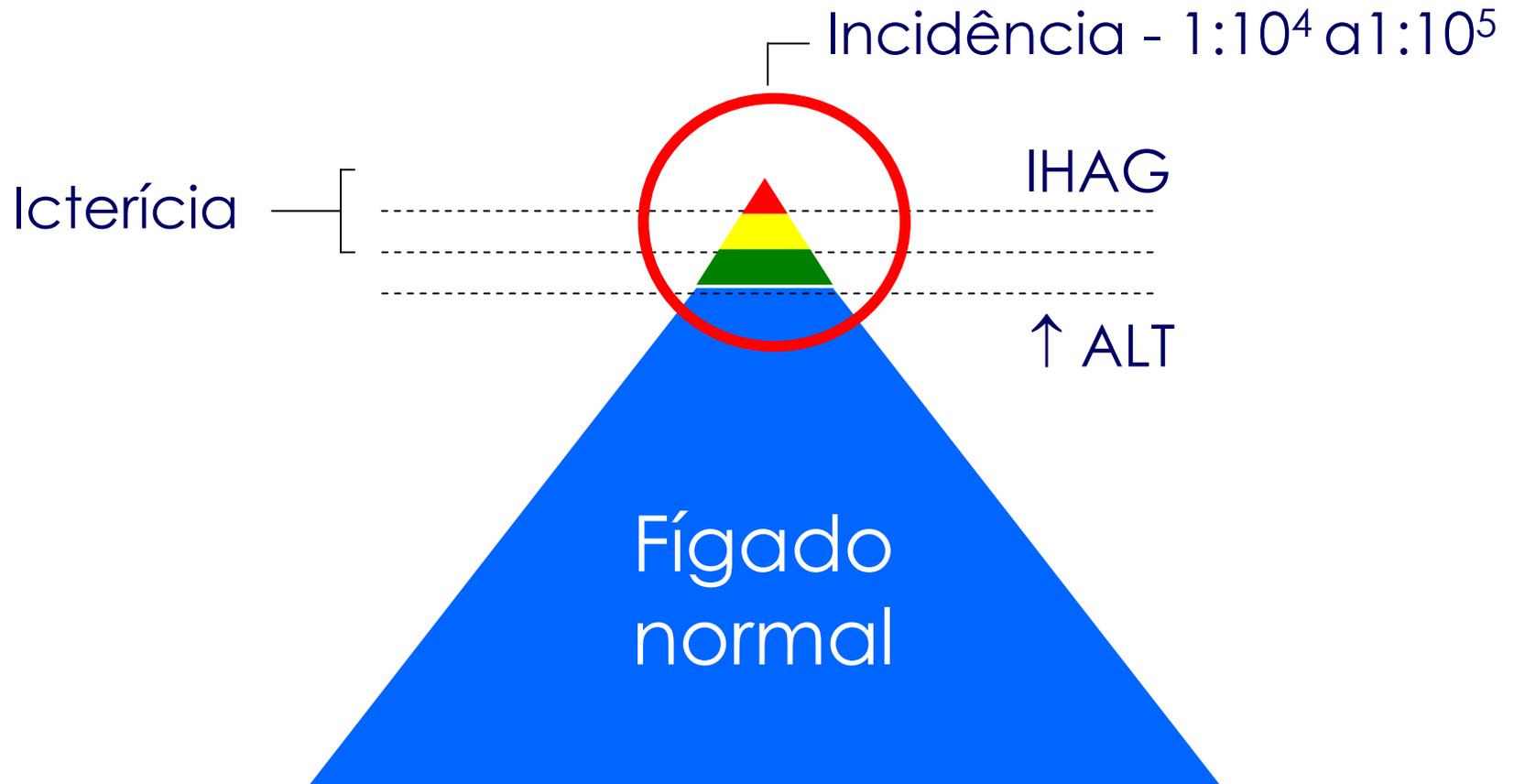
EPIDEMIOLOGIA DA LESÃO HEPÁTICA POR DROGAS

- 2 a 5% dos internados por icterícia
- 10% das hepatites em adultos
- 40% das hepatites > 50 anos
- 96% hepatites idiopáticas graves Espanha
- Principal causa de IHAG EUA e Europa
- Alto grau de suspeita é requerido

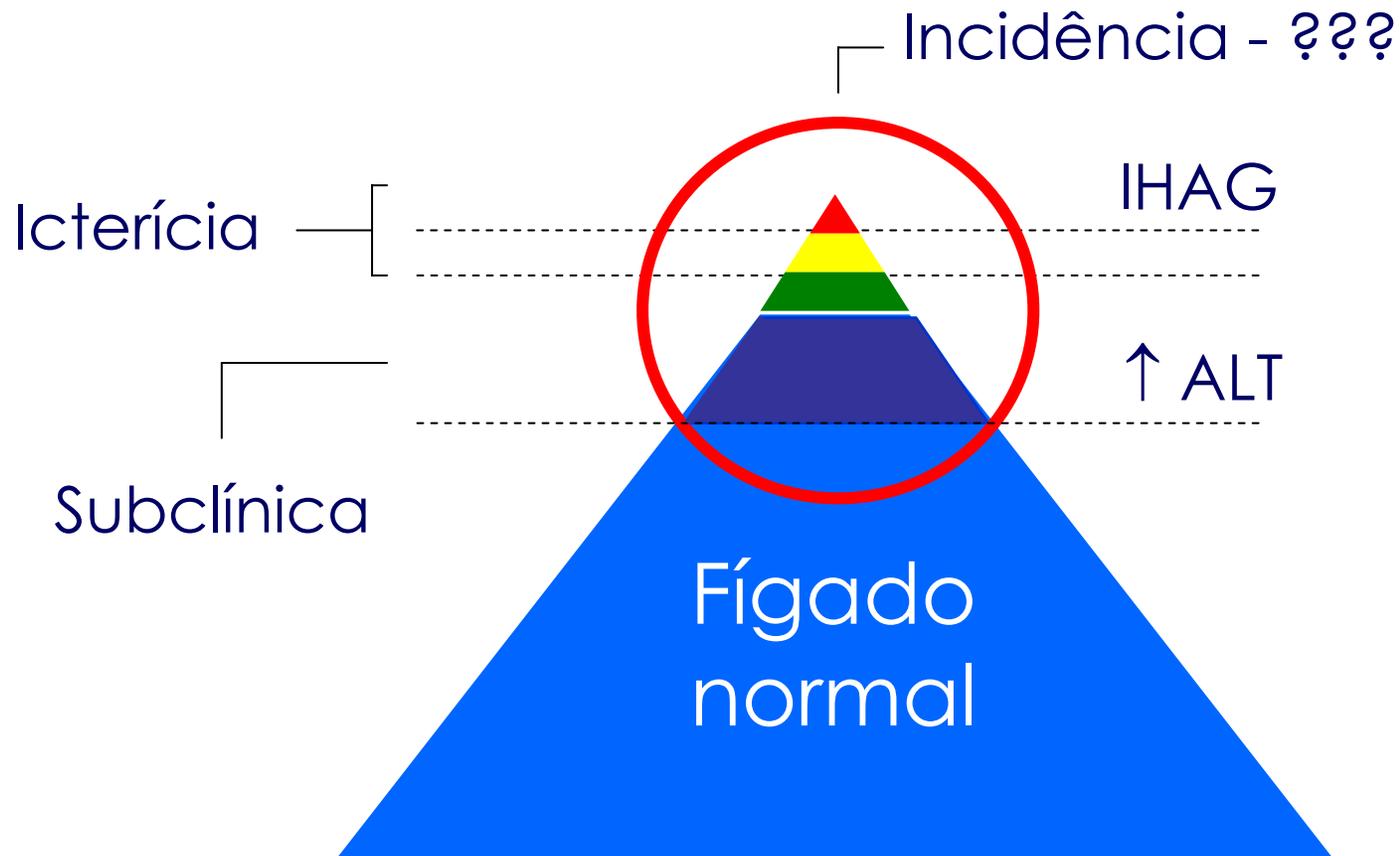
Ibañez et al, J Hepatol 2002;

Larson, UpToDate 2006; Saukkonen et al, Am J Respir Crit Care Med 2006

O ESPECTRO DA HEPATOTOXICIDADE



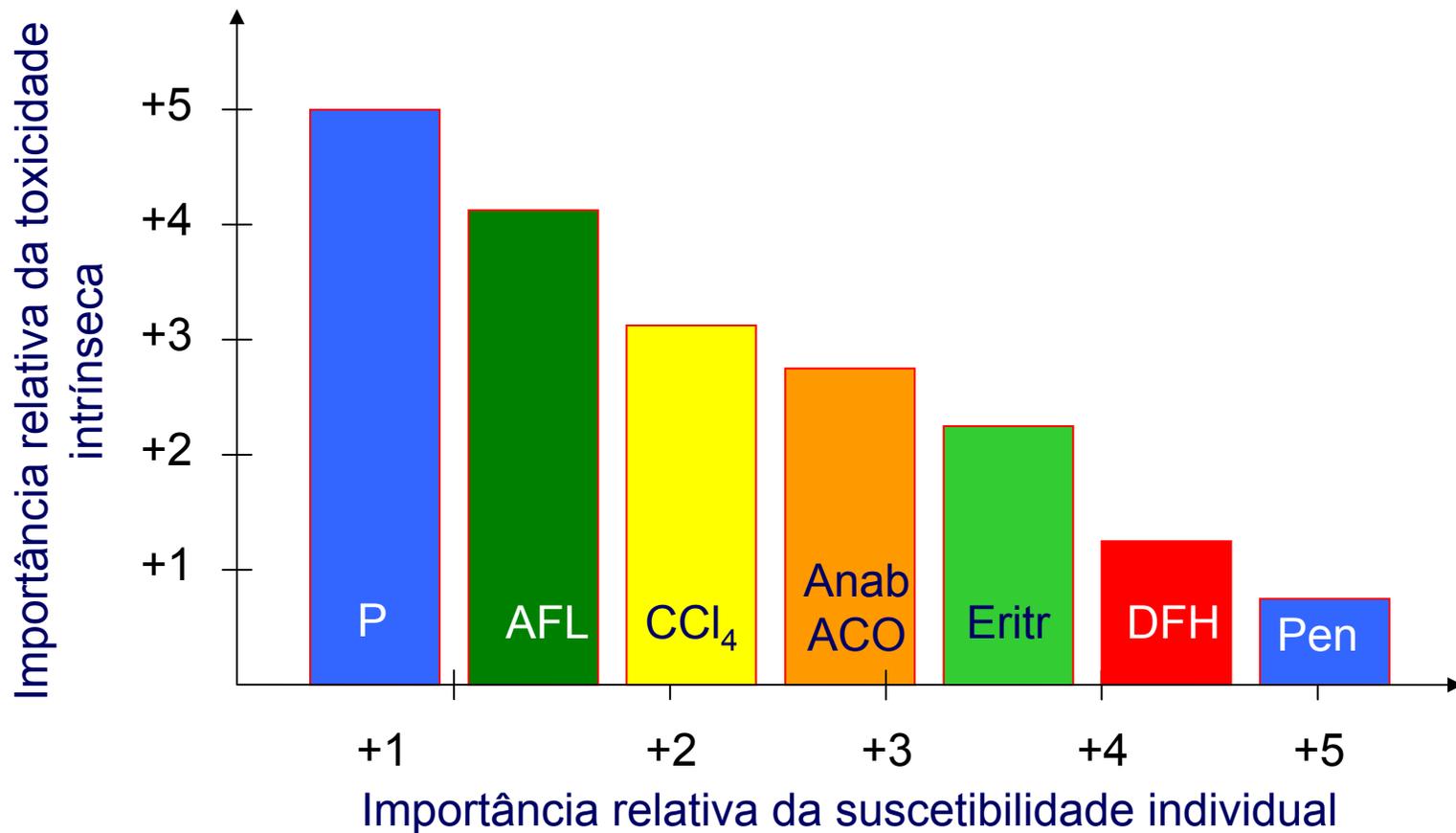
HEPATOTOXICIDADE SUBCLÍNICA É PROVÁVEL QUE SEJA MAIS FREQUENTE



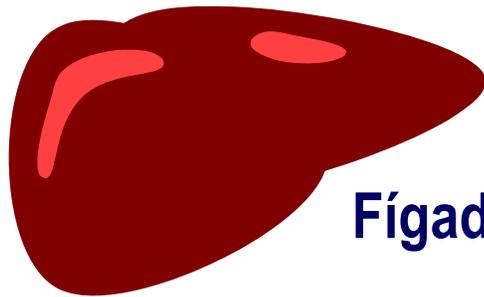
OS MECANISMOS DA HEPATOTOXICIDADE

- Hepatotoxinas verdadeiras
 - Dose-dependente
 - Dose-independente
- Reação idiossincrásica
- Hepatotoxicidade
 - Previsível
 - Não-previsível

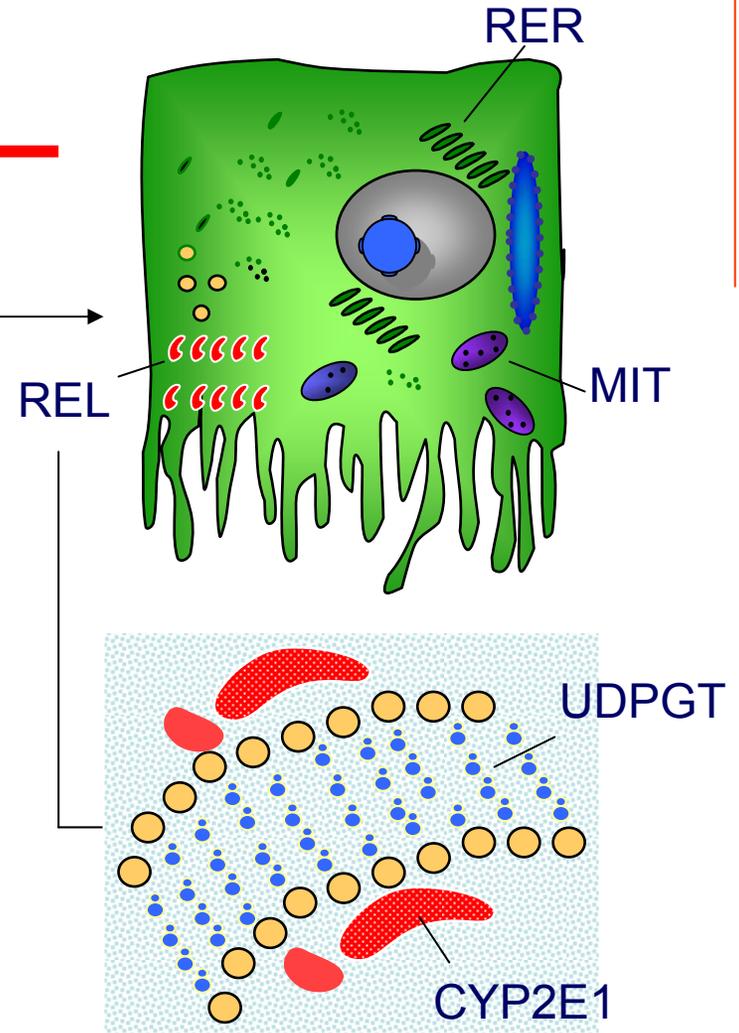
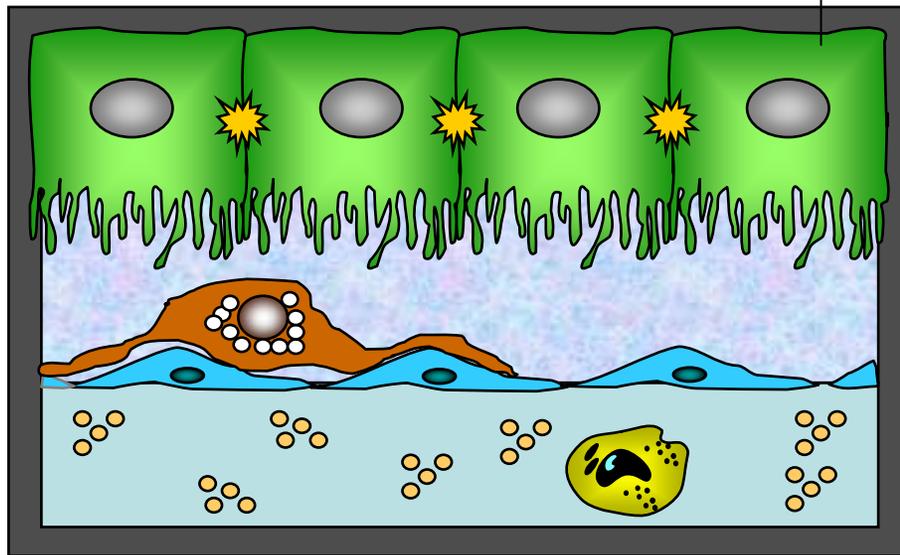
TOXICIDADE INTRÍNSECA E SUSCETIBILIDADE INDIVIDUAL



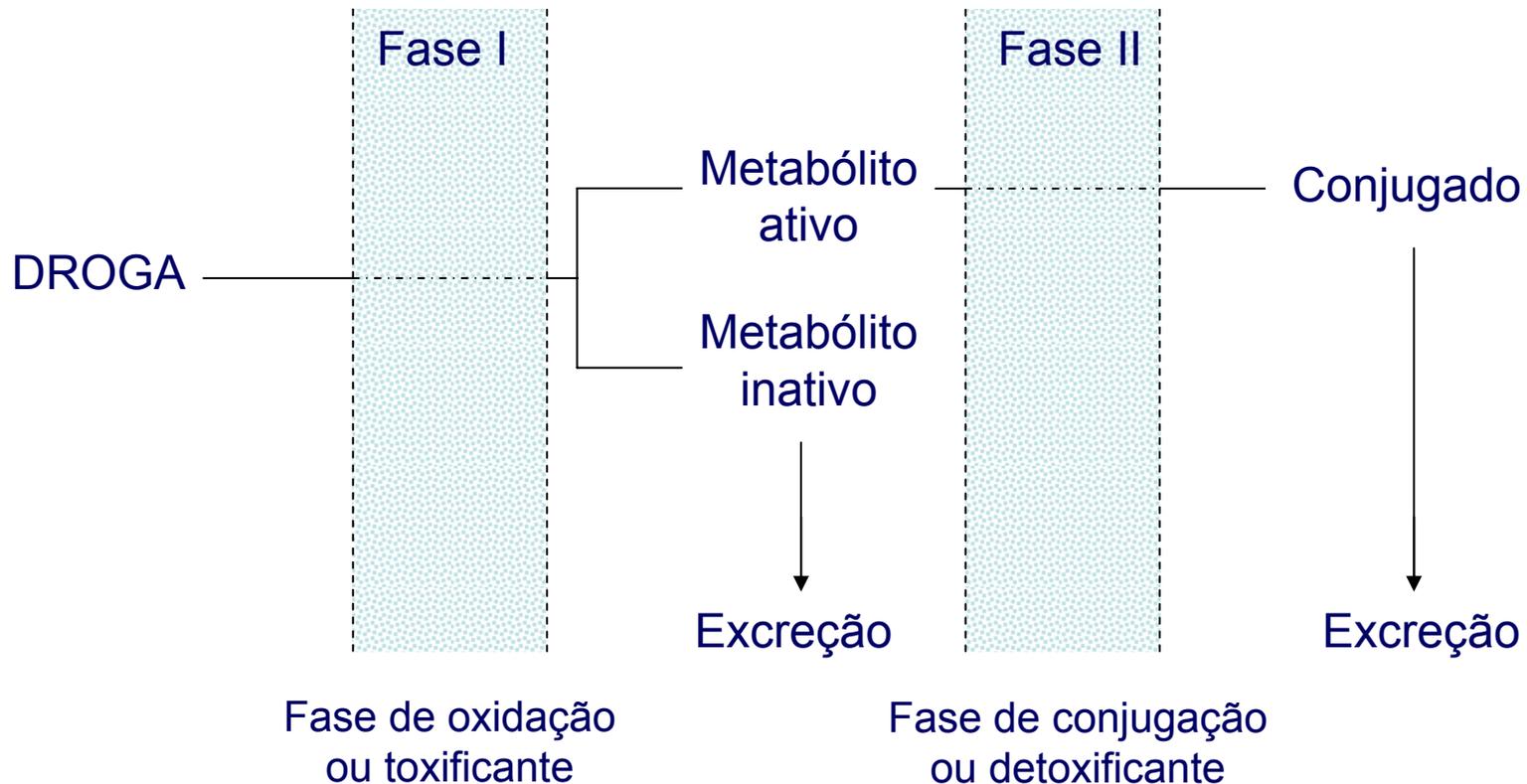
O METABOLISMO HEPÁTICO DE DROGAS



Fígado normal

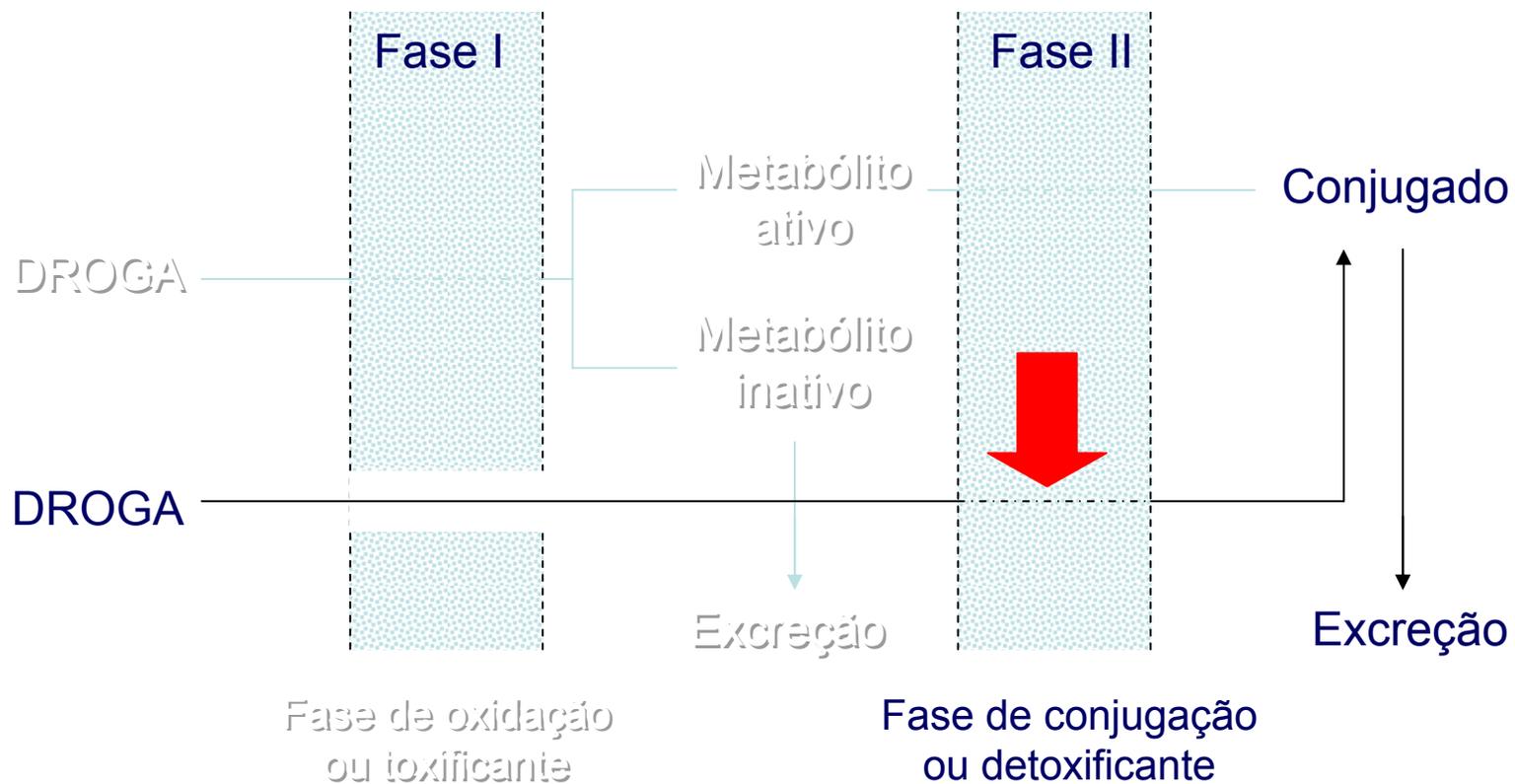


AS FASES DO METABOLISMO HEPÁTICO DE DROGAS

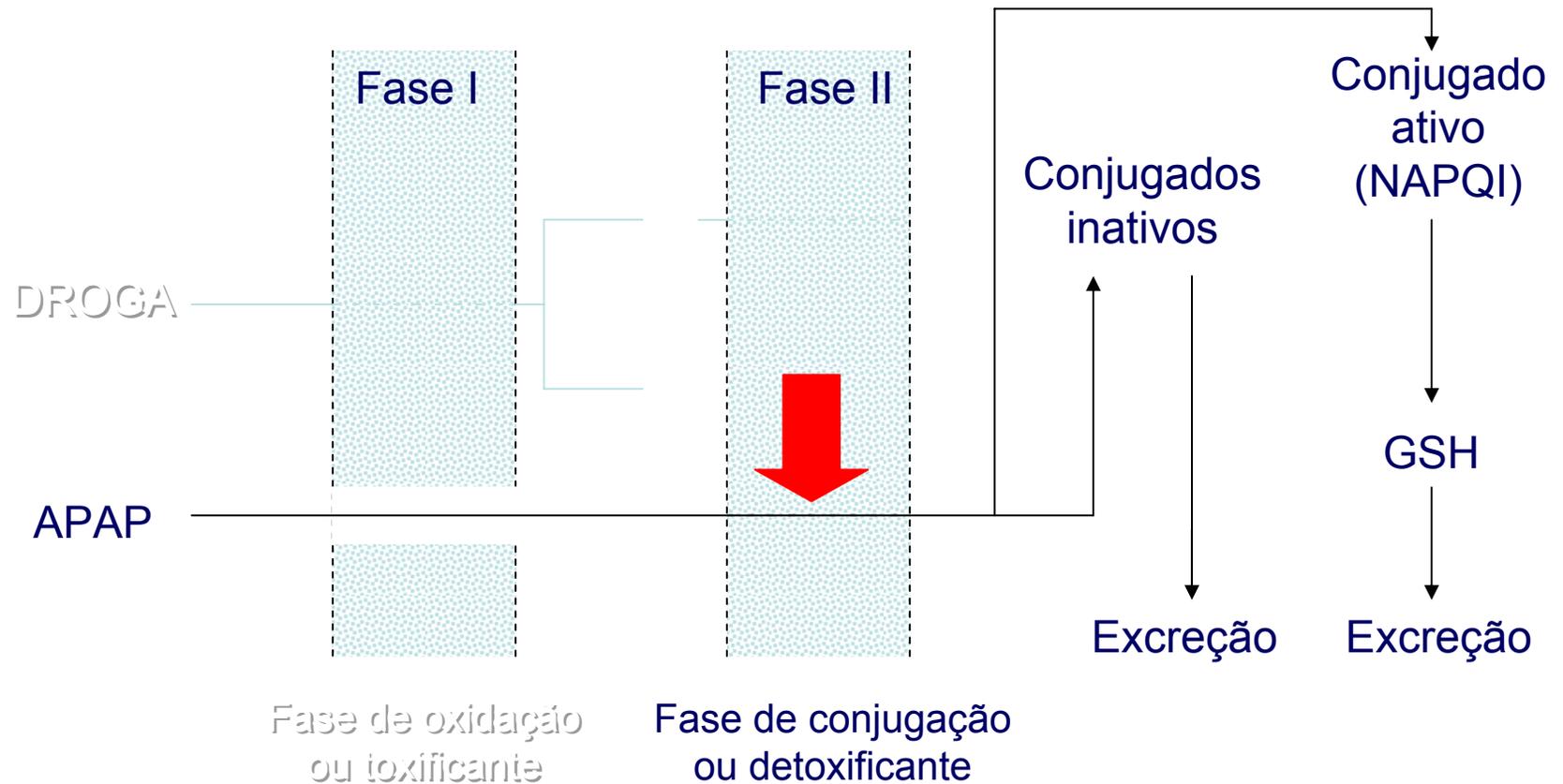


REL

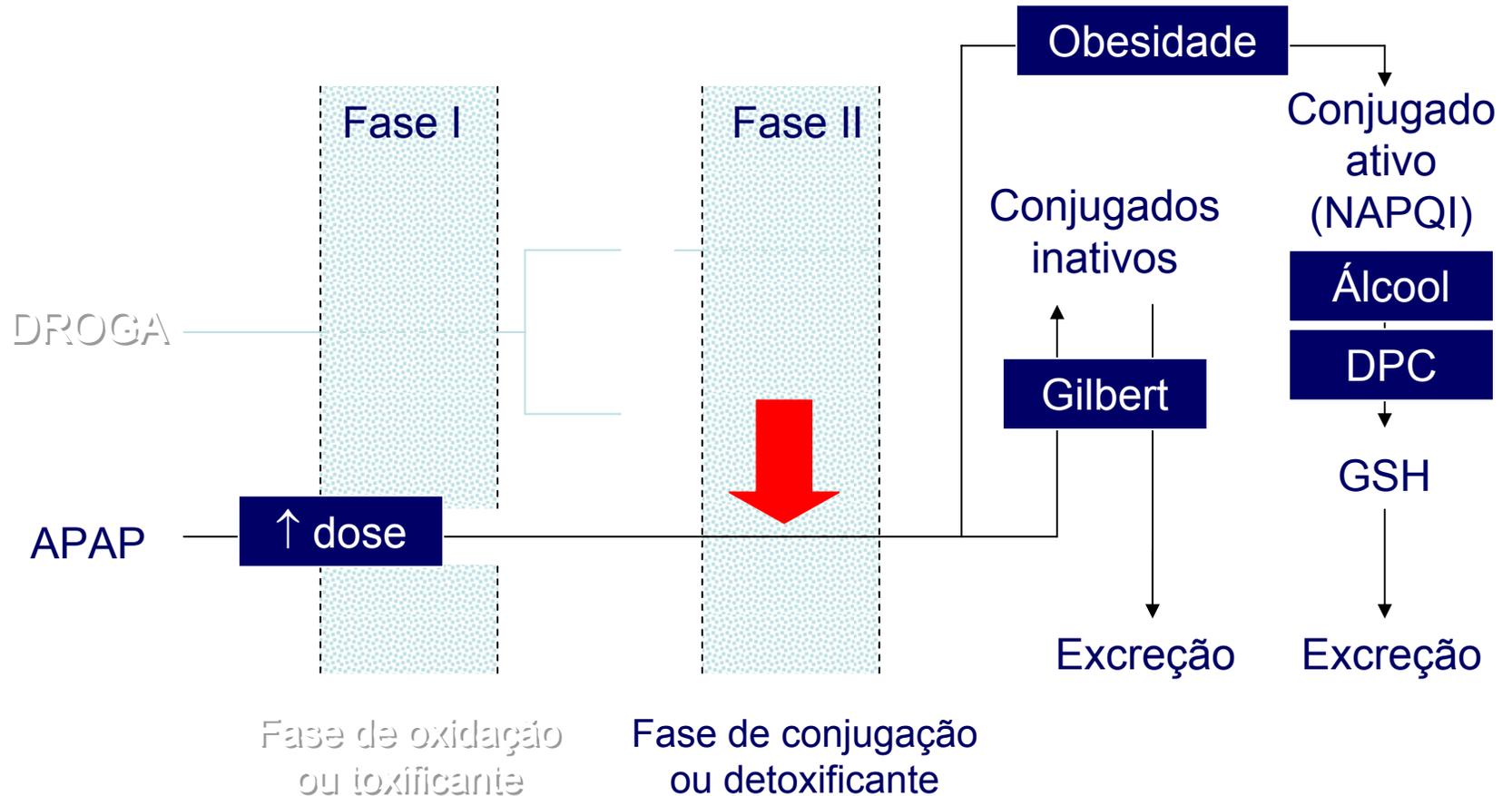
AS FASES DO METABOLISMO HEPÁTICO DE DROGAS



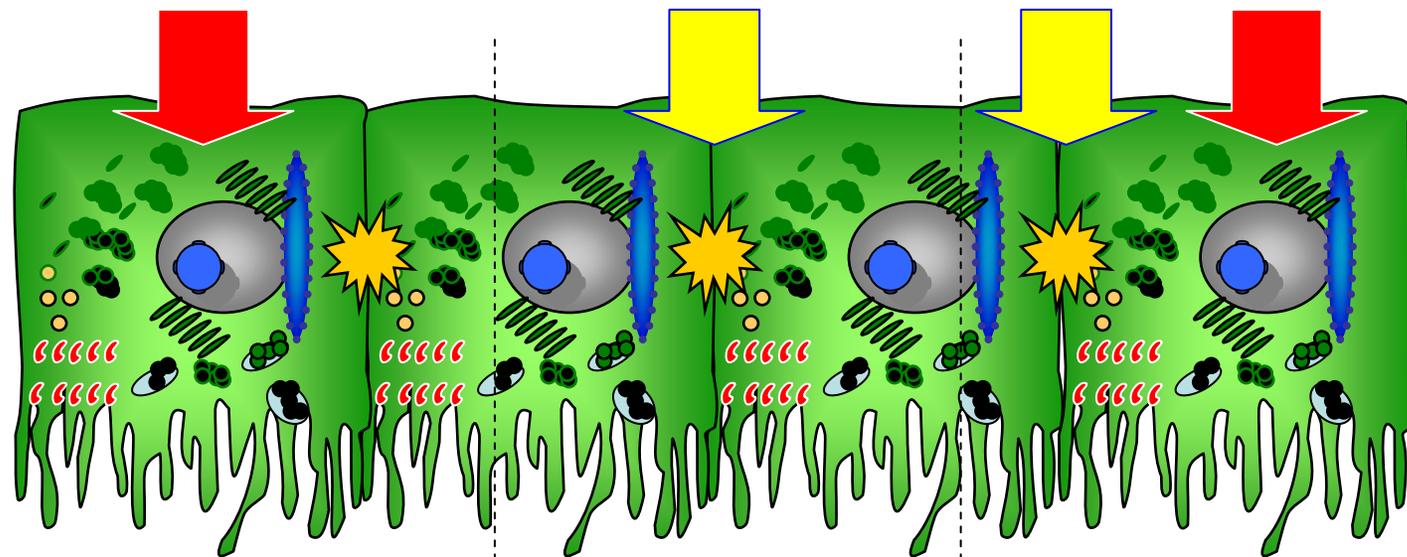
ACETAMINOFEN E HEPATOTOXICIDADE



ACETAMINOFEN E HEPATOTOXICIDADE



É IMPORTANTE CARACTERIZAR O TIPO DE LESÃO HEPÁTICA AGUDA



Hepatocelular
↑ ALT

Coletática
↑ FA

Mista
↑ ALT e FA

INTERVALOS SUGESTIVOS DE HEPATOTOXICIDADE POR DROGAS

Critério	Sugestivo	Compatível	Incompatível
Intervalo início-sintomas	5 a 90 dias	<4 ou >90 dias	Antes da droga
Intervalo parada-sintomas	≤ 15 dias	15 a 35 dias	> 35 dias
Comportamento retirada	↓ ALT(50% 8 d)	↓ ALT(50% 30 d)	↓ ALT> 30 d

INTERVALOS SUGESTIVOS DE HEPATOTOXICIDADE POR DROGAS

Critério	Sugestivo	Compatível	Incompatível
Intervalo início-sintomas	5 a 90 dias	<4 ou >90 dias	Antes da droga
Intervalo parada-sintomas	≤ 15 dias	15 a 35 dias	> 35 dias
Comportamento retirada	↓ ALT(50% 8 d)	↓ ALT(50% 30 d)	↓ ALT> 30 d

QUANDO CONSIDERAR A ELEVÇÃO DE PFH SIGNIFICATIVA?

- $ALT \geq 3x N$
- $FA \geq 2x N$
- $BT \geq 2x N + \uparrow ALT$ ou FA
- Icterícia não é um dado a mais
 - Lei de Hy
- Icterícia marca prognóstico mais sombrio
- Mortalidade significativa – 10 a 50%

FORMAS DE LESÃO HEPÁTICA CRÔNICA POR DROGAS

- Esteatose macrovesicular
- Colestase crônica
- Hepatite crônica / cirrose
- Hepatites granulomatosas
- Doenças vasculares
- Tumores benignos
- Hepatocarcinoma

MENSAGENS PARA GUARDAR

- Hepatotoxicidade é freqüente
 - Inúmeras drogas podem lesar o fígado
 - Lesão deve ser caracterizada
 - Hepatocelular / colestática / mista
 - Doença aguda ou crônica
 - Atenção para a icterícia
 - Alto grau de suspeição
-