



12º FÓRUM DE EXTENSÃO E CULTURA DA UEM

IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL NA OCORRÊNCIA DE INJÚRIA HEPÁTICA CAUSADA POR MEDICAMENTOS

Evelyn Sayuri Ishikawa¹
Camila Steinbach²
Bárbara Matsumoto Lima¹
José Gilberto Pereira³
Zenilda Soares Beltrami⁴
Estela Louro⁵
Paulo Roberto Donadio⁶
Paula Nishiyama (Coordenadora)⁷

A complexidade do processo de confirmação diagnóstica de uma reação adversa a medicamento é abordada através da análise relação causal, com a exclusão de outras possíveis etiologias e certificando-se de que o evento adverso relatado não seria apenas mais uma manifestação clínica de uma patologia associada. Relatamos o caso de um paciente de 1 ano e 5 meses, sexo masculino, admitido num serviço de cuidados intensivos com quadro clínico compatível com pneumonia e que cursou com uma série de complicações, incluindo injúria hepática e óbito. O objetivo desse trabalho foi analisar a relação causa-efeito de injúria hepática suspeita de ter sido provocada por medicamentos, utilizando a abordagem de diagnósticos diferenciais seguida pela aplicação da escala de probabilidade de Naranjo.

Palavras-chave: Doença Hepática Induzida por Medicamentos. Diagnóstico Diferencial. Reações Adversas a Medicamentos.

Área temática: Saúde.

Coordenador(a) do projeto: Paula Nishiyama, pnishiyama@uem.br, Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Estadual do Maringá.

Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define reação adversa a medicamento (RAM) como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas”. Não são consideradas reações adversas os efeitos que ocorrem depois do uso acidental ou intencional de doses maiores que as habituais (toxicidade

¹ Acadêmica do curso de Medicina, Universidade Estadual de Maringá.

² Acadêmica do curso de Farmácia, Universidade Estadual de Maringá.

³ Doutor em Saúde Pública, Farmácia Hospitalar, Hospital Universitário Regional de Maringá.

⁴ Gerente de Risco, Projeto Hospital Sentinela, Hospital Universitário Regional de Maringá.

⁵ Mestre em Saúde Pública. Departamento de Farmácia, Universidade Estadual de Maringá.

⁶ Especialista em Reumatologia, Departamento de Medicina, Universidade Estadual de Maringá.

⁷ Doutora em Saúde Coletiva, Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Estadual de Maringá.



absoluta)¹⁻³. As conseqüências às reações adversas a medicamentos têm variedade, abrangendo desde reações de leve intensidade ou pouca relevância clínica até as que causam prejuízo mais grave como internações em hospital, incapacidade ou até morte.

As RAM são mais comuns do que se pode esperar e nunca se pode garantir que um medicamento seja completamente seguro. A determinação precisa do número de RAM ocorridas é, entretanto, virtualmente impossível devido a dificuldade em se avaliar a relação de causalidade e pela baixa proporção de notificações de RAM. A variedade da gravidade e dos medicamentos pelos quais são causadas e dos sítios de ocorrência fazem da identificação de uma RAM um processo muito complexo⁴.

De maneira geral, alguns dos seguintes aspectos devem ser observados na identificação e estabelecimento de validade de uma suspeita de RAM: existência de dados epidemiológicos prévios, relação temporal com o uso do fármaco, resposta diante da cessação e reintrodução do fármaco, identificação de causas alternativas, presença de alterações nos exames de laboratório ou na concentração plasmática do fármaco suspeito, ou de ambos⁵.

Injúria hepática induzida por medicamentos é uma doença hepática comum, que geralmente ocorre entre 5 e 90 dias após o uso de medicamentos por 1% de pacientes hospitalizados. Os aspectos clínicos da doença são variáveis, indo desde elevação moderada e transitória das enzimas hepáticas até insuficiência hepática fulminante que leva à morte⁶

Materiais e Métodos

Tratou-se de relato de um caso de injúria hepática, suspeita de estar relacionada a medicamentos, que foi notificado espontaneamente à gerência de risco de um Hospital Ensino da Região Noroeste do Estado do Paraná. A notificação foi analisada utilizando-se a abordagem de diagnósticos diferenciais, seguida pela aplicação da escala de probabilidade de Naranjo.

RELATO DE CASO

Paciente N. K. R., masculino, 1 ano e 5 meses, portador de Síndrome de Down, POT de megacólon congênito. Foi admitido no pronto atendimento do Hospital com história de febre de 39°C no dia anterior, quadro de tosse, secreção nasal amarelada e taquidispnéia sem melhora à inalação com fenoterol. Ao exame físico: REG, corado, desidratado +/-++++, afebril, taquipnéico, saturação de O₂ em 88%. MV + bilateralmente, com roncospasmos difusos em base D. Radiografia de tórax apresentou infiltrados difusos, hemograma sem alterações, PCRQ: 4,7. Iniciada ceftriaxona e nebulização com abudesonida. Pela madrugada, evoluiu com piora do desconforto respiratório e períodos de pausa respiratória, sendo transferido para unidade de terapia intensiva. Diagnósticos iniciais: pneumonia e insuficiência respiratória aguda. Durante internação, foram instituídos vários esquemas antibacterianos, porém o paciente nunca chegou a reagir satisfatoriamente a nenhum deles. Evoluiu com broncoespasmos, sepse por translocação bacteriana, vários episódios de picos febris e má saturação de oxigênio. Paciente foi mantido em ventilação mecânica e sedado durante quase toda internação, devido à agitação. No quarto dia de internação: episódio de pneumotórax, resolvido com dreno em selo d'água (retirado no décimo sexto dia de internação). Ao décimo terceiro dia, paciente icterico

++/++++, com hematúria importante, hemoglobínúria e bilirrubinúria, aumento de bilirrubina total (4,4mg/dL), elevação de transaminases (TGO = 92U/L, TGP = 143U/L), Gama GT = 1911U/L, FA = 267U/L. Inicia quadro importante de colestase séptica, com distensão abdominal e presença de resíduo bilioso em SNG. USG abdominal evidenciou dilatação de alças. Ao décimo quarto dia foi solicitada avaliação do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar e o Serviço de Informação de Medicamentos sobre as possíveis interações medicamentosas e efeitos hepatotóxicos dos medicamentos utilizados até então. No décimo sexto dia saem resultados de sorologia para citomegalovírus, hepatites A,B e C, todos negativos. Resultados de hemocultura, urocultura, swab retal e swab nasal, também, sempre negativos. Valores de bilirrubina total, transaminases, Gama GT e FA seguem elevando-se. Vigésimo primeiro dia de internação: piora da icterícia, relatada colúria intensa. Vigésimo quarto dia: episódio de taquicardia supraventricular, resolvida com manobra vagal. Nos dias subseqüentes, paciente evolui com instabilidade hemodinâmica, sem resposta às drogas vasoativas. Elevação dos valores de creatinina acima de 0,82mg/dL, acompanhada de plaquetopenia. Vigésimo nono dia: valores de TGO e TGP voltam aos parâmetros normais. Trigésimo primeiro dia de internação, paciente em anasarca, abdome extremamente distendido. Diurese de 0,7ml/kg/hora, em estado gravíssimo, hidratação limítrofe. No dia seguinte, conversado com a família sobre a falta de resposta aos medicamentos, retirado os antibióticos, continuado apenas medicações paliativas. Parada cardiorrespiratória na madrugada do trigésimo terceiro dia.

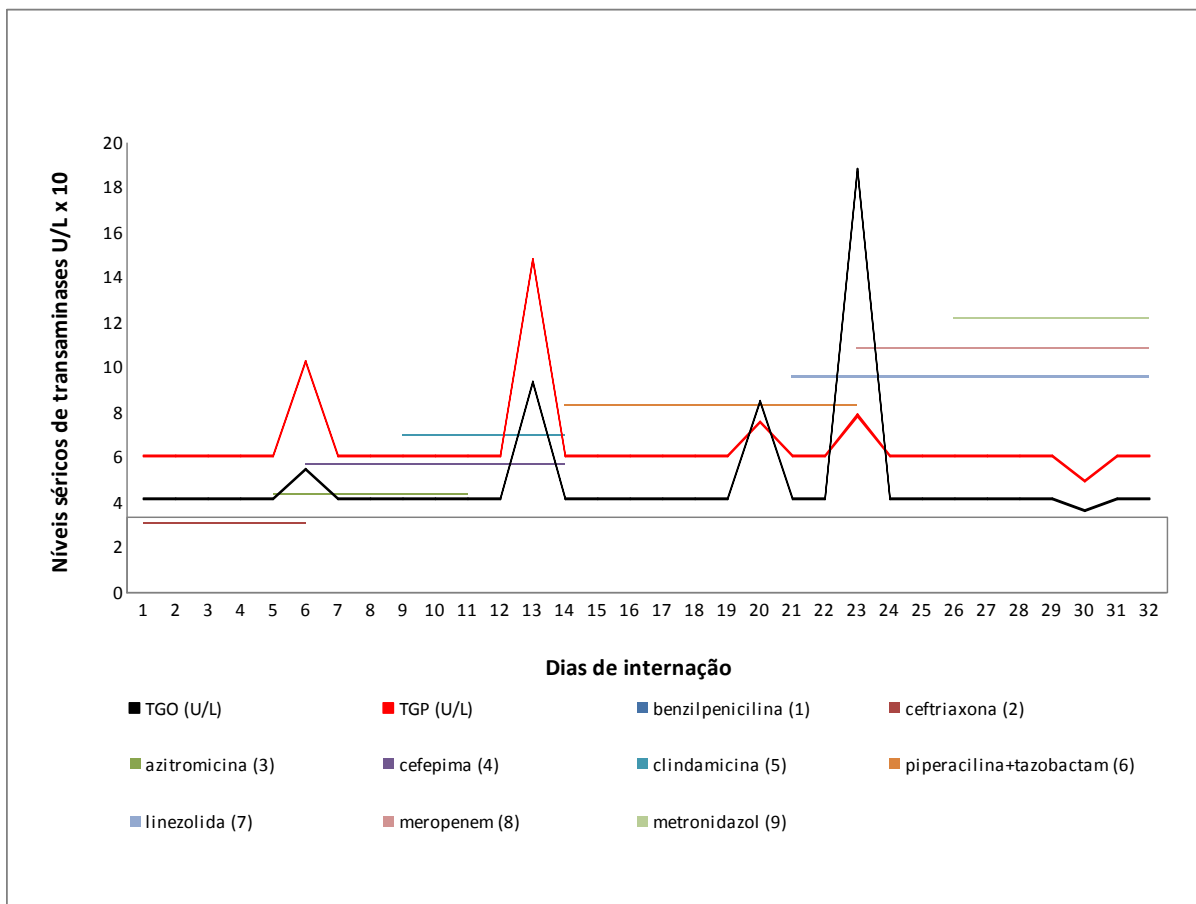


Figura 1. Correspondência temporal entre antimicrobiano administrado e alterações séricas das enzimas hepáticas.



Diagnósticos: Falência múltipla dos órgãos; choque séptico; sepse; infecção abdominal; colangite; pneumonia; íleo paralítico; infecção bacteriana não especificada.

Discussão de Resultados

Para a suspeição de injúria hepática de causa medicamentosa deve haver a exclusão de outras possíveis etiologias somada aos sinais clínicos e laboratoriais de lesão hepática (icterícia, colúria, aumento dos níveis de transaminases e bilirrubina total). Importante observar que a lesão hepática causada por medicamentos tem um espectro grande de manifestações, podendo estar assintomática, apenas com leves alterações bioquímicas e até mesmo cursando com hepatites fulminantes.

Os principais diagnósticos diferenciais são: hepatites virais (hepatites A, B, C e E, citomegalovírus, Epstein-Barr vírus), colelitíase, abuso de álcool, doenças autoimunes do fígado.⁶

A suspeita se reafirma em casos de: início de novo medicamento nos últimos 3 meses, presença de rash ou eosinofilia, tipo misto de injúria (hepatocelular e colestática), tipo colestática com imagem hepatobiliar normal, hepatite crônica ou aguda sem auto-anticorpos ou hipergamaglobulinemia.⁷ Além disso, existem algumas classes de medicamentos mais comumente identificados como causadores desse evento: antibióticos, anti inflamatórios não esteróides, anticonvulsivantes, antiretrovirais, analgésicos, agentes hipolipemiantes, antineoplásicos, anti-tuberculose e anestésicos.⁶

E entre os antibióticos, alvos de suspeita de injúria hepática, aparecem: amoxicilina-clavulanato, azitromicina, trovafloxacina, eritromicina, clindamicina, nitrofurantoína, levofloxacino, ciprofloxacino, flucloxacilina, isoniazida+rifampicina+pirazinamida. Além disso, infecções virais sistêmicas aumentam suscetibilidade à injúria hepática de causa medicamentosa.⁶

A análise dos dados do prontuário do paciente, que mostra as datas de início e suspensão dos antibióticos e as datas de aparecimento dos sinais clínicos e laboratoriais de lesão hepática (figura 1), corrobora a hipótese de reação adversa à azitromicina/clindamicina. A elevação moderada das transaminases (não configurando um quadro de injúria hepática fulminante), a exclusão de outras patologias associadas, como as hepatites virais e citomegalovírus também reafirmam a hipótese.

Aplicando o algoritmo de Naranjo, encontra-se o valor total +3 estabelecendo uma relação causal "possível" entre os antimicrobianos azitromicina e clindamicina e a ocorrência da injúria hepática relatada.

Conclusões

A ocorrência da injúria hepática relacionada a medicamentos é um diagnóstico de exclusão, portanto a abordagem dos diagnósticos diferenciais deve ser realizada de forma concisa e sólida, para que o tratamento correto seja instaurado. Assim, ao se considerar a injúria hepática uma RAM, os medicamentos devem ter sua prescrição e administração suspensas o mais breve possível, levando em consideração a importância da RAM no quadro geral do paciente.

Temos a possibilidade de a lesão hepática do caso acima citado ser uma reação aos antibióticos anteriormente citados, porém, não temos como descartar a possibilidade



de a própria translocação bacteriana, causadora da sepse, como etiologia, reafirmando a dificuldade no diagnóstico de injúria hepática por medicamentos.

Referências

1. EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. v. 356, n. 9237, p.1255-1259, 2000.
2. MAGALHAES, S. M. S.; CARVALHO, W. S. Reacoes adversas a medicamentos. In: GOMES, M. J. V. M.; MOREIRA, A. M. (Org.) *Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. Sao Paulo: Atheneu, 2001. p. 125-45.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The Importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products*. Geneva: World Health Organization, 2002.
4. GHANDI, T. K.; SEGER, D. L.; BATES, D. W. Identifying drug safety issues: from research to practice. *Int. J. Qual. Health Care*, v. 12, n. 1, p. 69-76, 2000.
5. NARANJO, C. A.; BUSTO, U.; SELLERS, E. M.; SANDOR, P.; et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharm. Ther.* v. 46, p. 239-45, 1981.
6. TAJIRI, K; SHIMIZU, Y. Pratical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World Journal of Gastroenterology*, 2008.
7. CHITTURI, S; FARRELL, G. C. (2011) Drug-Induced Liver Disease, in Schiff's Diseases of the Liver, Eleventh Edition (eds E. R. Schiff, W. C. Maddrey and M. F. Sorrell), Wiley-Blackwell, Oxford, UK.