

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Artigo Tipo “Case Report”

**HEPATOTOXICIDADE INDUZIDA PELOS
TUBERCULOSTÁTICOS**

Rubina José Fernandes Rodrigues Oliveira

Orientadora:

Dr^a Judit Gàndara

Porto 2012

O estudo de investigação foi previamente analisado pela Comissão de Ética para a Saúde e Gabinete Coordenador de Investigação do Departamento do Ensino, Formação e Investigação do CHP, bem como pela Direcção Clínica, tendo obtido Parecer Favorável.

Dedico este trabalho aos meus Pais e Irmão,

a quem tudo devo.

Obrigada pela educação, amor, apoio incondicional e paciência.

Obrigada por me possibilitarem concretizar este meu sonho.

Agradeço à minha Orientadora, Dr^a Judit Gàndara,

Pela orientação e apoio.

Agradeço também à minha Família,

Amigos, Colegas de Curso e Professores,

Que me acompanharam durante esta etapa

Tão importante da minha vida,

E que contribuíram de forma directa ou indirecta

para a minha formação académica.

Obrigada!

RESUMO

A Tuberculose representa um problema sério de Saúde Pública e, apesar, de ser uma doença evitável e curável, constitui uma emergência mundial e uma das principais causas de morte no mundo.

Se tratada adequadamente, a tuberculose é curável em praticamente todos os casos. Contudo, se não tratada, esta doença pode ser fatal dentro de 5 anos em 50-65% dos casos.

O esquema terapêutico de primeira linha recomendado consiste, numa fase inicial de 2 meses com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, seguida de uma fase de continuação com isoniazida e rifampicina durante 4 meses.

Um dos efeitos adversos mais frequentemente associados ao tratamento com os tuberculostáticos é a hepatotoxicidade, que varia desde um aumento transitório assintomático das transaminases a insuficiência hepática aguda grave. A sua incidência varia entre 2 e 28% e corresponde à complicação mais grave e potencialmente fatal associada ao tratamento da tuberculose.

Apesar de vários estudos terem sido feitos nesta área, o mecanismo pelo qual os tuberculostáticos induzem lesão hepática é ainda desconhecido, contudo, pensa-se que os metabolitos tóxicos exerçam um papel fundamental no desenvolvimento da hepatotoxicidade, pelo menos no caso da isoniazida.

Assim, relatamos cinco casos de insuficiência hepática aguda causada pelos três tuberculostáticos potencialmente hepatotóxicos – isoniazida, pirazinamida e rifampicina, que foram tratados com sucesso com transplante hepático.

Em conclusão, a hepatotoxicidade a fármacos, nomeadamente aos tuberculostáticos, pode desencadear insuficiência hepática fatal, com necessidade de transplantação hepática, sendo a monitorização da função hepática neste tipo de drogas fundamental.

Palavras-chave: Tuberculose, Tratamento, Efeitos laterais, Hepatotoxicidade.

ABSTRACT

Tuberculosis represents a serious Public Health and, in spite of being a preventable and curable disease, it is a global emergency and one of the leading causes of death worldwide.

If properly treated, tuberculosis is curable in virtually all cases. However, if untreated, this disease can be fatal within 5 years in 50-65% of cases.

The recommended standard treatment consists of an initially 2 months course of isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol, followed by a continuation phase of isoniazid and rifampin for 4 months.

One of the most common adverse reaction of antituberculosis treatment is hepatotoxicity, ranging from asymptomatic transaminitis to acute liver failure. The reported incidence of antituberculosis drug induced hepatotoxicity, the most serious and potentially fatal adverse reaction, varies between 2 and 28%.

Although several studies have been made in this area, the mechanism by which the tuberculostatic induce liver injury is unknown, but toxic metabolites are suggested to play a crucial role in the development, at least in the case of isoniazid.

Here, we report five cases of patients with acute fulminant hepatic failure caused by the three most potentially hepatotoxic antituberculous drugs – isoniazid, pyrazinamide and rifapicin, who were successfully treated with liver transplantation.

In conclusion, drug hepatotoxicity, particularly, to antituberculosis drugs, can trigger fatal hepatic failure requiring liver transplantation, and that the monitoring of liver function in this type of drus are essencial.

Key-words: Tuberculosis, Treatment, Side effects, Hepatotoxicity.

ABREVIATURAS

Amk – Amicacina

BAAR – Bacilos Álcool-Ácido-Resistentes

DHC – Doença Hepática Crônica

ETH – Etambutol

IHA – Insuficiência Hepática Aguda

INZ – Isoniazida

Km – Canamicina

LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico

OMS – Organização Mundial de Saúde

PTT – Púrpura Trombocitopénica Trombótica

PZA – Pirazinamida

RIF – Rifampicina

SM – Estreptomicina

TB – Tuberculose

TH – Transplante Hepático

VHB – Vírus da Hepatite B

VHC – Vírus da Hepatite C

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

ÍNDICE GERAL

Resumo.....	v
Abstract.....	vii
Abreviaturas.....	ix
I. Introdução.....	14
II. Descrição dos Casos Clínicos.....	18
III. Discussão	
1. Aspectos Gerais.....	21
2. Hepatotxicidade Induzida pelos Tuberculostáticos.....	23
2.1. Incidência.....	24
2.2. Mecanismos de Toxicidade.....	25
2.2.1. Isoniazida.....	25
2.2.2. Rifampicina.....	26
2.2.3. Pirazinamida.....	27
2.3. Características Clínicas.....	28
2.4. Factores de Risco.....	29
2.5. Abordagem.....	30
2.6. Insuficiência Hepática Aguda.....	32
2.7. Transplante Hepático.....	35

2.8. Discussão dos Casos Clínicos.....	36
IV. Conclusão.....	38
V. Bibliografia.....	39
VI. Anexos.....	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Metabolismo da Isoniazida.....	26
--	----

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I – Fármacos utilizados nos esquemas iniciais da Tuberculose.....	16
Tabela II – Tuberculostáticos e seus efeitos laterais.....	16
Tabela III – Tabela-resumo dos 5 casos clínicos incluídos no estudo.....	20
Tabela IV – Factores de Risco para a Tuberculose activa em indivíduos infectados com BAAR.....	22
Tabela V – Definição de Hepatotoxicidade de acordo com a WHO Adverse Drug Reaction Terminology.....	23
Tabela VI – Monitorização de um doente com Tuberculose.....	30
Tabela VII – Causas de Insuficiência Hepática Aguda.....	33
Tabela VIII – Critérios de King’s College.....	35

I. INTRODUÇÃO

A TB é uma emergência global, encontrando-se sem controlo em muitas partes do Mundo. Apesar dos progressos recentes com a implementação da estratégia global da OMS, 9 milhões de novos casos ocorrem todos os anos, dos quais 2 milhões de pessoas morrem^{3,7}.

Em Portugal, a incidência da TB tem vindo a diminuir consistentemente nos últimos anos, contudo, Portugal mantém-se ainda no país da Europa Ocidental com maior incidência de TB. A situação é mais preocupante nas grandes áreas metropolitanas de Lisboa, Porto e Setúbal, onde o forte impacto dos factores de comorbilidade e psicossociais impõe um reforço na intervenção³.

A TB é uma doença bem conhecida e para a qual existem fármacos de reconhecida eficácia. O esquema terapêutico recomendado nos adultos, tem uma duração mínima aceitável de 6 meses e compreende duas fases. Uma fase inicial, de 2 meses, com INZ, RIF, PZA e ETH, que tem como objectivo a morte rápida dos bacilos e a melhoria dos sintomas, e, numa fase de continuação de 4, 7 ou 10 meses de INZ e RIF, com o intuito de prevenir as recidivas, através da esterilização/eliminação dos bacilos residuais.

Vários efeitos laterais estão frequentemente associados ao tratamento antibacilar, tais como, hepatotoxicidade, reacções cutâneas, problemas gastrointestinais e neurológicos. A hepatotoxicidade é o mais potencialmente grave e fatal, estando associada a uma substancial morbi e mortalidade e a uma diminuição na aderência ao tratamento¹³ (Tabela II).

O mecanismo pelo qual os tuberculostáticos induzem hepatotoxicidade é ainda desconhecido. Contudo, estudos recentes sugerem que os metabolitos tóxicos exercem um papel fundamental no desenvolvimento da hepatotoxicidade, pelo menos no caso da INZ¹³.

Geralmente, esta varia desde um aumento transitório assintomático das transaminases a IHA^{5,9} e, ocorre nos primeiros dois meses de tratamento, apesar de poder ocorrer durante qualquer altura durante o período de tratamento.

Apesar de vários factores de risco para o desenvolvimento da hepatotoxicidade pelos tuberculostáticos serem conhecidos, nos dias de hoje, é ainda difícil de prever quais os doentes que irão desenvolver hepatotoxicidade durante o tratamento da TB.

O que propomos ao longo deste trabalho é, analisar uma pequena amostra de doentes que desenvolveram IHA por toxicidade aos tuberculostáticos (quer em profilaxia quer por tratamento) e a sua evolução clínica.

Tabela I - Fármacos utilizados nos esquemas iniciais da Tuberculose

Classificação	Nome	mg/kg	dose média [máxima] (mg)
Grupo I Orais de 1ª linha	Isoniazida	5	300 [300]
	Rifampicina	10	600 [600]
	Pirazinamida	25 (20-30)	1500 [2000]
	Etambutol	20 (15-25)	1200 [2000]
	Rifabutina	5	300 [300]
Grupo 2 Injectáveis	Estreptomicina	15	1000 [1000]
	Canamicina	15-20	750-1000 [1000]
	Amicacina	15-20	750-1000 [1000]
Grupo 3 Fluoroquinolonas	Ofloxacina	7,5-15	600-1000
	Levofloxacina	-	500-1000
	Moxifloxacina	-	400

Tabela II – Tuberculostáticos e seus efeitos laterais

Tuberculostáticos	Efeitos adversos principais	Efeitos adversos raros
Isoniazida	Neuropatia periférica Rash cutâneo Hepatite Sonolência e letargia	Convulsões Psicose Artralgia Anemia
Rifampicina	Gastrointestinais (dor abdominal, náusea, vômitos) Hepatite Reação cutânea generalizada Púrpura trombocitopénica	Osteomalacia Colite pseudomembranosa Insuficiência renal aguda Anemia hemolítica
Pirazinamida	Artralgia Hepatite Gastrointestinais	Reacções cutâneas Anemia sideroblástica
	Nevrite retrobulbar	Reacção cutânea

Etambutol		generalizada Artralgia Neuropatia periférica
Estreptomicina	Lesão vestibular ou do nervo auditivo Lesão renal Reacção de Hipersensibilidade	Dor, rash ou induração no local de injeção

II. DESCRIÇÃO DOS CASOS CLÍNICOS

Apresentamos cinco casos de doentes que desenvolveram IHA, em contexto de hepatotoxicidade induzida pelos tuberculostáticos que, pela sua gravidade foram referenciados ao CHP-HSA, e, conseqüentemente tratados com sucesso com TH.

O primeiro caso, corresponde a uma doente do sexo feminino, de 33 anos, previamente saudável, que após o diagnóstico de presunção de TB (por contacto com familiar convivente com TB pulmonar) iniciou tratamento antibacilar com INZ, RIM e PZA. Um mês após iniciar a terapêutica, apresentava icterícia, alterações do perfil hepático e da coagulação e, encefalopatia hepática. Perante a gravidade do quadro clínico, é sujeita a TH. Após o transplante, por não evidenciar diagnóstico de doença infecciosa no pré e pós-transplante, não foi reiniciado tratamento antibacilar. Sem evidência de doença, até à data.

O segundo caso, é de uma doente do sexo feminino, de 56 anos, com antecedentes de asma, que iniciou tratamento com INZ, RIM, PZA e EMB após confirmação de TB pulmonar activa (baciloscopia positiva). Dois meses depois, é internada com IHA, sendo transplantada. Reiniciou tratamento para a TB com ETH e ofloxacina e, posteriormente, com monitorização apertada reintroduziu-se progressivamente os restantes fármacos.

O terceiro caso, corresponde a um caso de diagnóstico confirmado de TB pulmonar (baciloscopia positiva) em uma doente do sexo feminino, de 24 anos, sem antecedentes clínicos de relevo, que após 2 meses de tratamento com INZ, RIF e PZA desenvolveu IHA. Conseqüentemente, foi transplantada e retransplantada (ao 23º dia após o 1º TH) por trombose da artéria hepática. Posteriormente, reiniciou tratamento antibacilar com ETH, SM e RIF, sem evidência de alterações da função hepática.

O 4º caso, corresponde a uma jovem do sexo feminino, de 14 anos, previamente saudável, que iniciou tratamento antibacilar profilático (por contacto com familiar convivente com TB) com INZ, RIF e PZA. É sujeita a TH, 2 meses após início do tratamento por IHA fulminante. Não reiniciou terapêutica com tuberculostáticos por, não ter sido isolado nenhum agente.

O último caso, é de uma doente do sexo feminino, de 36 anos, sem antecedentes patológicos, que após o diagnóstico de TB ganglionar (baseado no estudo anatomopatológico de biópsia de adenomegalia cervical, que revelou granulomas sem isolamento do agente) iniciou terapêutica antibacilar com RIF, PZA e SM. Duas semanas após o início dos fármacos são, documentadas as primeiras alterações analíticas e da coagulação que, pela sua evolução e gravidade é referenciada para TH. Não foi confirmado o diagnóstico de TB, pelo que não reiniciou o tratamento.

Tabela III – Tabela-resumo dos 5 casos clínicos incluídos no estudo

Doentes	Sexo	Idade (anos)	Etnia	Localização da TB	Tratamento antibacilar	Intervalo entre introdução tuberculostáticos e início icterícia	Grau de encefalopatia	Tratamento antibacilar pós-TH
1	F	33	Caucasiana	*	INH/RIF/PZA	1 mês	III	Não
2	F	56	Caucasiana	Pulmonar	INZ/RIF/PZA/ETH	2 meses	II	ETH/Ofx
3	F	24	Caucasiana	Pulmonar	INZ/RIF/PZA	2 meses	III	ETH/SM/RIF
4	F	14	Caucasiana	*	INZ/RIF/PZA	1,5 mês	II	Não
5	F	36	Caucasiana	Ganglionar	RIF/PZA/SM	2 semanas	II	Não

F: Feminino

Ofx: Ofloxacin

*Diagnóstico de presunção (por contacto com familiar infectado com TB)

III. DISCUSSÃO

1. Aspectos Gerais

A terapêutica ideal da TB combina as acções bactericidas, a prevenção de resistências e de esterilização dos diversos fármacos, devendo ser realizada por um período de tempo suficientemente longo, de modo, a evitar falências no tratamento e recaídas.

A escolha do esquema terapêutico deve basear-se não apenas na compreensão da biologia do *Mycobacterium tuberculosis*, do hospedeiro e das actividades específicas dos fármacos, como também, ter em conta a prevalência e o padrão de susceptibilidade da TB na comunidade em questão.

O regime terapêutico recomendado nos doentes com TB, inclui três fármacos potencialmente hepatotóxicos - INZ, RIF e PZA - que podem conduzir a IHA grave.

Várias patologias ou condições favorecem o desenvolvimento de TB activa (Tabela IV). Em termos absolutos, a co-infecção pelo HIV é o factor de risco mais importante entre os indivíduos infectados pela TB⁷.

A chave para o diagnóstico de TB reside no alto índice de suspeita. Contudo, nem sempre o diagnóstico é fácil, nomeadamente, em doentes de alto risco, idosos e adolescentes. O diagnóstico pode ser presuntivo ou definitivo. O diagnóstico presuntivo, baseia-se comumente no achado de BAAR no exame microscópico (Ziehl-Neelsen) de uma amostra diagnóstica, como um esfregaço de expectoração ou de tecido (ex.: biópsia de um gânglio linfático). Já um diagnóstico definitivo, depende do isolamento e identificação do *Mycobacterium tuberculosis* de uma amostra clínica ou, da

identificação de sequências específicas de DNA através de testes de amplificação de ácido nucléico.

Tabela IV – Factores de risco para Tuberculose activa em indivíduos infectados com BAAR
Infecção recente (< 1 ano)
Lesões fibróticas
Comorbilidades
Infecção HIV
Silicose
Insuficiência Renal crónica / Hemodiálise
Diabetes
Uso de drogas IV
Tratamento Imunossupressivo
Gastrectomia
Pós-transplante (renal, cardíaco)
Tabaco
Malnutrição e baixo peso

2. Hepatotoxicidade Induzida pelos Tuberculostáticos

A hepatotoxicidade, define-se como uma elevação das transaminases superior a três vezes o limite superior do normal na presença de sintomas ou, a uma elevação superior a cinco vezes o limite superior do normal na ausência de sintomas^{1,13}.

Corresponde à causa mais comum de doença iatrogénica no tratamento da TB, sendo a sua incidência durante o tratamento antibacilar entre 2 a 28%¹³.

Os tuberculostáticos podem induzir vários graus de hepatotoxicidade, desde aumento transitório das transaminases a IHA^{5,9}.

A sua gravidade pode ser classificada, de acordo, com WHO Adverse Drug Reaction Terminology¹³ (Tabela V).

Tabela V – Definição de Hepatotoxicidade de acordo com a WHO Adverse Drug Reaction Terminology	
Reaction Terminology	
Grau I (mínimo)	< 2,5 vezes LSN (ALT 51-125 U/L)
Grau II (mínimo)	2,5-5 vezes LSN (ALT 126-250 U/L)
Grau III (moderado)	5-10 vezes LSN (ALT 251-500 U/L)
Grau IV (severo)	> 10 vezes LSN (ALT > 500 U/L)

ALT – Alamina Aminotransferase; LSN – Limite Superior do Normal.

2.1. Incidência

A INZ, a PZA e a RIF são dos fármacos antibacilares, os que estão associados a risco de hepatite tóxica.

A hepatotoxicidade induzida pela INZ é a mais comum, ocorrendo elevações significativas das transaminases em cerca de 0,5% de todos os doentes tratados com este fármaco em monoterapia¹³.

Em geral, a RIF é bem tolerada e a hepatotoxicidade ocorre em 1-2% dos doentes tratados profilaticamente em monoterapia com este tuberculostático¹³. No entanto, devido ao seu efeito indutor enzimático, este fármaco pode aumentar a toxicidade da INZ, quando ambos os fármacos são combinados.

Relativamente à PZA, esta é o mais hepatotóxico entre os antibacilares de primeira linha, nomeadamente, em doses > 30 mg/kg/dia¹⁵.

2.2. Mecanismos de Toxicidade

A maioria dos fármacos antibacilares são lipossolúveis e a sua eliminação requer a sua biotransformação em compostos mais hidrossolúveis. Isto é, maioritariamente, conseguido por dois tipos de reacções que ocorrem a nível hepático. Na reacção de fase 1, reacções de hidroxilação e oxidação ocorrem por intermédio das enzimas do complexo citocromo P450 (CYP450), formando os intermediários tóxicos. Já na reacção de fase 2, ocorre a conjugação do composto hidrosolúvel a pequenas moléculas endógenas, resultando na formação de metabolitos não-tóxicos.

2.2.1. Isoniazida

A via metabólica predominante do metabolismo da INZ consiste, na acetilação pela enzima hepática N-acetiltransferase (NAT2) (Figura I).

A hepatotoxicidade secundária à INZ é considerada idiosincrática e não resultado de uma reacção alérgica ou de hipersensibilidade¹³. Estudos recentes, sugerem que a hidrazina, e não a INZ ou a acetilhidrazina, é a responsável pela hepatotoxicidade¹³.

Da acetilação da INZ, ambos os fenótipos dos acetiladores lentos e rápidos ocorrem. Estudos iniciais, sugeriam que os acetiladores rápidos eram mais susceptíveis de causar a hepatotoxicidade pela INZ, contudo, estudos mais recentes, demonstram que são os acetiladores lentos que desenvolvem com mais frequência e de forma mais grave este tipo de hepatotoxicidade¹³.

Outros estudos em desenvolvimento, sugerem a existência de outros possíveis mecanismos envolvidos na hepatotoxicidade induzida pela INZ, como o citocromo P450 2E1 (CYP2E1) e o stress oxidativo.

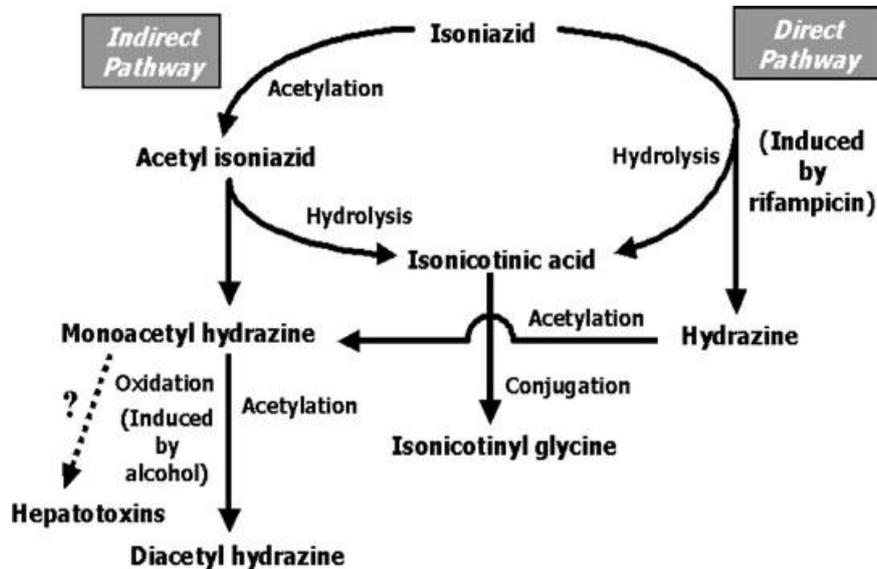


Figura I – Metabolismo da Isoniazida.

2.2.2. Rifampicina

O mecanismo de hepatotoxicidade induzida pela RIF é ainda desconhecida e imprevisível, não havendo nenhuma evidência para a presença de um metabolito tóxico.

Apesar de a RIF ser bem tolerada e da hepatotoxicidade por este fármaco ser incomum, há que ter em conta que, a RIF é um potente indutor do complexo CYP450, aumentando assim, o metabolismo de vários compostos. Por esta razão, o uso concomitante da RIF com a INZ tem sido associado a um risco aumentado de hepatotoxicidade.

2.2.3. Pirazinamida

A incidência da hepatotoxicidade induzida pela PZA é substancialmente maior, quando comparada com as incidências atribuíveis aos outros antibacilares de primeira linha.

Tal como a RIF, o mecanismo pelo qual a PZA induz hepatotoxicidade é desconhecido. No entanto, evidências sugerem que é provável que este mecanismo seja dose-dependente. Por esta razão, várias autoridades, actualmente recomendam o uso de uma dose baixa de PZA diariamente, ou, de uma dose tripla por semana¹⁴.

2.3. Características Clínicas

Os sinais e sintomas de lesão hepática são icterícia, dor abdominal, náuseas, vômitos e astenia. Contudo, uma vez que estes, não são específicos o suficiente para determinar doença hepática, a confirmação por testes laboratoriais é essencial. Além disso, pelo facto de outras patologias cursarem com uma apresentação clínico-patológica semelhante, uma relação causal entre o uso destes fármacos e a lesão hepática subsequente, deve ser estabelecida.

Elevações das transaminases em doentes assintomáticos, ocorrem em cerca de 20% dos doentes tratados com os tuberculostáticos de primeira linha, antes ou imediatamente após o início do tratamento e, normalmente, resolvem espontâneamente¹³.

Quando o tratamento é interrompido, frequentemente as queixas são aliviadas. No entanto, se não interrompidos a tempo, a hepatotoxicidade secundária aos tuberculostáticos pode ser fatal.

2.4. Factores de Risco

Existem vários factores de risco conhecidos, que se bem identificados, podem levar à detecção precoce da hepatotoxicidade.

Alguns desses factores de risco são, factores demográficos (idade > 60 anos, sexo feminino, baixo IMC ou malnutrição), a infecção VIH/SIDA, doença hepática pré-existente (coinfecção a VHC e/ou VHB), factores genéticos (nomeadamente, polimorfismos genéticos das enzimas NAT2, do complexo P450 2E1 e da glutathione S-transferase) e, por último, o abuso de álcool e o uso concomitante com outras drogas hepatotóxicas^{13,14}.

2.5. Abordagem

Perante um quadro de hepatotoxicidade é recomendada, a suspensão de todos os fármacos potencialmente hepatotóxicos (INZ, RIF e PZA) e a identificação de outras causas possíveis (ex.: vírica, álcool)¹. Contudo, perante os quadros de resolução mais lenta, prêve-se a introdução temporária de um esquema terapêutico com fármacos com menos potencial hepatotóxico, como o ETH, SM, Amk/Km ou uma fluoroquinolona.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de TB e iniciado o seu correcto tratamento, é de grande importância manter um acompanhamento regular destes doentes, de forma a garantir que a terapêutica seja cumprida com o mínimo de efeitos secundários (TabelaVI).

Tabela VI – Monitorização de um doente com Tuberculose

Monitorização	Meses de Tratamento								
	0	0,5	1	2	3	4	5	6	
Clínica									
Laboratorial (sangue)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Microbiológica (exame de expectoração directo e cultural)	X	X	X	X		X		X	
Teste de sensibilidade aos antibacilares	X	X		X					
Radiológica	X			X		X		X	

Uma avaliação clínica, deve ser efectuada no início do tratamento através da colheita de uma história clínica detalhada e, posteriormente repetida após o início e a conclusão do tratamento, de modo, a detectar possíveis efeitos adversos da medicação ou de complicações decorrentes da própria doença e/ou eventuais recaídas.

Relativamente à avaliação laboratorial, uma colheita de sangue deverá ser realizada logo no início do tratamento, para avaliar os valores basais do doente e, até ao final do tratamento. Esta avaliação compreende a determinação dos valores de hemograma, plaquetas, transaminases, bilirrubinas (total e directa) e creatinina.

2.6. Insuficiência Hepática Aguda

A IHA define-se como um rápido desenvolvimento de insuficiência hepática (alterações da coagulação e encefalopatia), em indivíduos sem doença hepática prévia ou com doença hepática compensada¹.

O tempo para se poder definir IHA é variável. Contudo, a maioria dos autores considera um intervalo inferior a oito semanas, desde o aparecimento de icterícia até ao aparecimento de encefalopatia em doentes sem patologia anterior, e, nos casos dos doentes com patologia hepática subjacente, um intervalo inferior a duas semanas.

Quanto à etiologia da IHA, em cerca de 60 a 80% dos casos, é possível estabelecer a causa, sendo a maioria, mais de 50%, por hepatotoxicidade a fármacos¹ (Tabela VII).

O seu diagnóstico baseia-se, no exame objectivo (pelo desenvolvimento de encefalopatia) e nos achados laboratoriais (hiperbilirrubinémia, prolongamento do tempo de protrombina e do INR ≥ 1.5)¹, sendo essencial, o diagnóstico diferencial com outras patologias que se manifestem com icterícia, coagulopatia e alteração do estado de consciência como sépsis, LES, PTT ou DHC descompensada.

Contudo, o diagnóstico deste tipo de reacções é geralmente difícil de estabelecer, devido à falta de especificidade dos exames laboratoriais e à impossibilidade de repetir a exposição para comprovação, podendo-se apenas fazer um diagnóstico fortemente sugestivo, de acordo com o intervalo de administração e o início da reacção¹.

Quanto à abordagem terapêutica da IHA, esta inclui o tratamento da etiologia responsável pela IHA e das suas complicações sistémicas, assim como, de medidas

intensivas de suporte, com correcção das alterações hemodinâmicas, da coagulação ou do equilíbrio hidro-electrolítico¹.

Pelo facto de, a taxa de mortalidade dos doentes com IHA ser elevada, é necessário referenciar estes doentes para Unidades de transplantação hepática, já que esta terapêutica pode ser a única opção de sobrevivência destes indivíduos. Actualmente, cerca de 43% sobrevive sem TH, 28% morrem e 29% são submetidos a TH¹.

Tabela VII – Causas de Insuficiência Hepática Aguda	
Viral	
Vírus da Hepatite A (VHA)	Vírus de Epstein-Barr (EBV)
Vírus da Hepatite B (VHB)	Citomegalovírus (CMV)
Vírus da Hepatite C (VHC)	Vírus de Herpes simplex (HSV)
Vírus da Hepatite D (VHD)	Vírus de Varicela zoster
Fármacos/Toxinas	
Acetaminofeno/paracetamol	Isoniazida
Ácido valpróico	Metildopa
Álcool	Ouro
Amiodarona	Rifampicina
Antidepressivos tricíclicos	Sulfonamidas
Anti-inflamatórios não esteróides	Tetraciclina
Cetoconazol	Tetracloro de carbono
Fenitoína	Amanita phalloides
Halotano	Produtos de ervanária
Inibidores da monoamino-oxidase	Suplementos dietéticos
Vascular	

Trombose da veia porta	Doença Venó-oclusiva
Síndrome de Budd-Chiari	Hepatite isquémica
Metabólica	
Doença de Wilson	HELLP
	Síndrome de Reye
Outras	
Infiltração maligna	Hepatite auto-imune
Sépsis	Indeterminada

2.7. Tranplante Hepático

O TH por hepatotoxicidade induzida por fármacos corresponde, a 15% de todos os TH por IHA¹⁰, sendo a hepatotoxicidade pela INZ a 2ª causa mais frequente¹.

A decisão para TH baseia-se, num conjunto de critérios e indicadores de prognóstico que sugerem alta probabilidade de morte e, quando já foram exploradas todas as alternativas terapêuticas. Vários modelos estatísticos, foram criados para tentar prevêr o prognóstico dos doentes com IHA e propô-los para TH. Um dos modelos mais conhecidos baseia-se nos Critérios do King's College (Tabela VIII).

Tabela VIII – Critérios do King's College	
Etiologia por Paracetamol	Etiologia Não-Paracetamol
pH < 7,3*	TP > 100 seg / INR > 6,5*
ou	ou
TP > 100 seg	3 das seguintes variáveis:
e	- Idade < 10 anos e > 40 anos
Creatinina > 3,4 mg/dL	- Etiologia**
e	- Icterícia > 7 dias antes do
EPS III ou IV	aparecimento da EPS
	- TP > 50 seg / INR > 3,5
	- Bilirrubina total > 17,5 mg/dL

*independente do grau EPS

** Hepatite viral não-A, não-B, halotano, reacção idiosincrática a fármacos

TP – Tempo de protrombina, EPS – Encefalopatia Porto-sistémica

2.8. Discussão dos Casos Clínicos

Dos nossos cinco doentes, quatro estavam em esquema de tratamento e, apenas um em profilaxia. Como se pode verificar, apenas um dos cinco doentes (último caso) não realizou o esquema terapêutico com os três fármacos-chave do tratamento da TB.

Relativamente ao diagnóstico da TB, apenas dois destes doentes tinham um diagnóstico de confirmação de TB, com isolamento do agente. Os restantes três, tinham iniciado a terapêutica antibacilar com base num diagnóstico de presunção, sem isolamento de agente.

Nenhum dos doentes apresentava doença hepática prévia conhecida (tendo sido despistadas outras causas de IHA, como víricas, metabólicos, auto-imunes ou pelo álcool) ou outra patologia/condição de risco para o desenvolvimento de hepatotoxicidade induzida pelos tuberculostáticos (HIV, história de consumo concomitante de outros fármacos hepatotóxicos).

Desconhecíamos também, os valores basais do perfil hepático dos doentes, antes de iniciarem o tratamento antibacilar.

Desde o início do tratamento até se detectarem as primeiras alterações hepáticas, verificou-se uma média de 1,4 mês, o que coincide com os estudos já realizados, que concluíram que as reações hepáticas induzidas por fármacos, ocorrem nos primeiros 2 meses de tratamento, apesar de poderem ocorrer a qualquer momento durante o período de tratamento.

À data de entrada no nosso hospital, todos os doentes apresentavam IHA (icterícia, náuseas, vômitos e astenia), alterações do perfil hepático (aumento das transaminases hepáticas e da bilirrubina) e da coagulação e, encefalopatia hepática.

Pela gravidade da situação clínica, em nenhum dos doentes foi realizada biópsia hepática, e por esta mesma razão, foram todos referenciados para o CHP-HSA para a realização de TH. Apenas um doente teve de ser retransplantado, por complicações da artéria hepática.

Relativamente à necessidade de reinstaurar o tratamento com os tuberculostáticos, no caso dos três doentes em que o diagnóstico prévio de TB foi de presunção, não foi necessário continuar com a terapêutica antibacilar pós-TH. Quanto, aos dois casos de TB pulmonar confirmada anteriormente ao TH, foi retomada, em ambos os doentes, terapêutica antibacilar de segunda linha após a realização do TH, com um tempo médio de tratamento de 1,5 ano.

IV. CONCLUSÃO

Apesar da significativa taxa de hepatotoxicidade induzida pela terapêutica antibacilar de 1ª linha, nomeadamente, com a INZ, RIF e PZA, esta é a opção terapêutica mais efectiva no tratamento e profilaxia da TB.

Geralmente, a hepatotoxicidade secundária aos tuberculostáticos ocorre nas primeiras semanas de tratamento, e, se não for reconhecida a tempo e tratada correctamente, pode levar à interrupção do tratamento ou até mesmo ser fatal, pondo a vida do doente em risco. Como tal, uma monitorização adequada e regular é necessária durante todo o curso do tratamento, envolvendo diferentes vertentes, desde a educação do doente (alertando para os sinais e sintomas de hepatotoxicidade) a uma avaliação clínica e laboratorial.

Como verificado pela análise do nosso estudo, a IHA induzida pelos tuberculostáticos é geralmente um diagnóstico presuntivo. Por isso, é essencial sensibilizar os médicos para esta situação, que na maior parte dos casos pode ser evitada.

Actualmente, o TH é a única terapêutica definitiva e, em alguns casos, a única opção para os doentes que desenvolveram IHA grave que, não conseguiram regenerar um número suficiente de hepatócitos compatível com a sua sobrevivência.^{1, 10}

V. BIBLIOGRAFIA

1. Alberto S et al (2009) *Insuficiência Hepática Aguda*. Acta Med Port 22(6): 809-820.
2. Direcção Geral de Saúde (2006) *Manual de Tratamento da Tuberculose - Linhas Orientadoras*.
3. Direcção Geral de Saúde (2010) *Relatório para o Dia Mundial da Tuberculose – Ponto da Situação Epidemiológica e de desempenho*.
4. Duarte R et al (2010) *Abordagem Terapêutica da tuberculose e resolução de alguns problemas associados à medicação*. Revista de Pneumologia Vol XVI nº 4: 559-572.
5. Idilman R et al (2006) *Antituberculous Therapy-Induced Fulminant Hepatic Failure: Successful Treatment With Liver Transplantation and Nonstandard Antituberculous Therapy*. Liver Transplantation Vol 12: 1427-1430.
6. Kumar R et al (2010) *Antituberculosis Therapy-Induced Acute Liver Failure: Magnitude, Profile, Prognosis, and Predictors of Outcome*. Hepatology Vol 51 nº 51: 1665-1674.
7. Longo D et al (2012) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition, The McGraw-Hill Companies Chapters 165, 310 e e50.
8. Matos L, Martins B (2005) *Hepatites Tóxicas: revisão da literatura*. Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna Vol 12 nº 4: 239-258.

9. Philippe I et al (2010) *Acute Liver Failure Due to Antitubercular Therapy: Strategy for Antitubercular Treatment Before and After Liver Transplantation*. *Liver Transplantation* Vol 16 n° 10: 1136-1146.

10. Polson J et al (2005) *AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure*. *Hepatology* 5 (41): 1179-11797.

11. Russo M et al (2004) *Liver Transplantation for Acute Liver Failure From Drug Induced Liver Injury in The United States*. *Liver Transplantation* Vol 10 n° 8: 1018-1023.

12. Saukkonen J et al (2006) *An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Vol 174: 935-952.

13. Tostmann A et al (2008) *Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* Vol 23: 192-202.

14. Yew W et al (2006) *Antituberculosis drugs and hepatotoxicity*. *Respirology* Vol 11: 699-707.

15. Zaleskis R (2005) *WHO Regional Office for Europe. Postgraduate Course ERS Copenhagen - The side-effects of TB therapy*. *Breath* 2: 69-73.

VI. ANEXOS

Anexo 1 – Formulário de Registo de Dados

1. Sexo:

- a. Masculino
- b. Feminino

2. Idade:

- a. ≤ 35 anos
- b. > 35 anos

3. Tuberculose:

- a. Tratamento
- b. Profilaxia

4. Diagnóstico:

- a. Comprovado
- i. Qual o método de diagnóstico: _____
- b. Suspeito

5. Estudo Etiológico:

- a. Vírus Hepatite B:
- Negativo
- Positivo
- b. Vírus Hepatite C:
- Negativo
- Positivo

6. Terapêutica:

- a. Isomiazida
- b. Rifampicina

c. Pirazinamida

d. Etambutol

e. Outros

i. Quais:

7. Data da 1ª toma dos antibacilares: _____

8. Data da 1ª alteração analítica: _____

9. Perfil Hepático:

a. TGO

b. TGP

c. FA

d. Gama-GT

e. Bilirrubina Total

f. INR

10. Encefalopatia:

a. Grau I

b. Grau II

c. Grau III

d. Grau IV

11. Biópsia Hepática:

a. Não

b. Sim

i. Resultado:

12. Evolução Analítica:

13. Evolução Clínica:

14. Severidade da Doença

- a. Mínima
- b. Moderada/avançado