

HEPATITE AGUDA INDUZIDA POR PROPILTIOURACIL: RELATO DE CASO

PROPYLTHIOURACYL-INDUCED HEPATITIS: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Vinicius Renan Pinto de Mattos,^{*} Evelyn Santos de Paula,^{*} Mauro Martins Lippi,^{*} Aline Brasil Aranha,^{*} Maria Cristina Tavares da Costa^{**}

Resumo

O Propiltiouracil é uma droga amplamente utilizada no tratamento dos distúrbios da tireoide. A hepatite induzida por propiltiouracil se apresenta como uma séria complicação, ainda que rara, e deve ser considerada em todo paciente recebendo essa droga que se apresente com sintomas de disfunção hepática. O quadro clínico pode variar de rápida recuperação após interrupção da droga até hepatite fulminante com insuficiência hepática e morte. Relata-se um caso de hepatite aguda acometendo mulher de 38 anos em uso de propiltiouracil para tratamento de hipertireoidismo. Causas virais, metabólicas e autoimunes foram excluídas. Houve remissão dos sintomas e melhora laboratorial após pronta suspensão da droga.

Palavras-chave: Propiltiouracil, Hepatotxicidade, Hepatite Induzida por Drogas.

Abstract

Propylthiouracil is a drug widely used in the treatment of thyroid disorders. Propylthiouracil-induced hepatitis presents as a serious complication, although rare, and should be considered in all patients using this drug with symptoms of liver dysfunction. The clinical presentation may range from rapid recovery after discontinuation of the drug to fulminant hepatitis with hepatic failure and death. We report a case of acute hepatitis affecting a 38 years old woman using propylthiouracil as therapy for hyperthyroidism. Viral, metabolic and autoimmune causes were excluded. There was remission of the symptoms and laboratorial improvement after the prompt discontinuation of the drug.

Keywords: Propylthiouracil, Hepatotxicity, Drug-induced Hepatitis.

Introdução

O Propiltiouracil (PTU) vem sendo amplamente utilizado no tratamento dos distúrbios da tireoide desde sua apresentação em 1946.¹ Apesar de ter sido utilizado com segurança por muitos anos, diversas reações adversas foram relatadas, incluindo agranulocitose, leucopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica, coagulação intravascular disseminada, vasculite cutânea e

pneumonite intersticial.^{1,2,3} A hepatotoxicidade se apresenta como uma séria complicação, ainda que rara,² tendo sido relatada como efeito adverso inicialmente em 1947.⁴ A hepatite induzida por PTU deve ser considerada em todo paciente recebendo essa droga que se apresente com sintomas de disfunção hepática, as quais podem incluir icterícia, dor no quadrante abdominal superior direito, mal-estar, náuseas, vômitos e anorexia. O quadro de

* Médica residente em Ginecologia e Obstetrícia, Hospital Universitário Francisca Mendes.

** Professora de Tocoginecologia da Universidade do Estado do Amazonas.

hepatotoxicidade por PTU pode variar de rápida recuperação após interrupção da droga até hepatite fulminante com insuficiência hepática e morte.^{2,3,5-8}

Relato de Caso

EAL, feminino, parda, com 38 anos, diagnosticada com hipertireoidismo havia cinco anos, em tratamento irregular. Trinta dias antes da admissão hospitalar, iniciou terapia com propiltiouracil (PTU) na dose de 300 mg/dia, evoluindo após cerca de três semanas com quadro de icterícia, colúria, acolia, mialgias, fadiga e astenia. Negava uso de outras drogas, exceto Propranolol na dose de 120 mg/dia. Tampouco apresentava histórico de etilismo, uso de drogas ilícitas, exposição a sangue ou derivados, bem como exposição a outros fatores de risco para hepatites virais. Ao exame físico, apresentava-se em regular estado geral, icterícia importante de pele e escleras, exoftalmia com mobilidade ocular intrínseca preservada, tireoide palpável com presença de sopro e frêmito bilateralmente, hepatomegalia discreta e ausência de outros estigmas de hepatopatia crônica. A avaliação laboratorial anterior ao início da terapia com PTU mostrava-se sem alterações. Nova avaliação laboratorial diante do quadro clínico apresentou os seguintes resultados: Aspartato Aminotransferase (AST): 300U/L (VR: 12-38 U/L); Alanina Aminotransferase (ALT): 800U/L (VR: 7-41U/L); Fosfatase Alcalina (FA): 613U/L (VR: 35-104U/L), Gamaglutamil Transpeptidase (GGT): 181 (VR: 8-41U/L); Bilirrubinas Totais: 21 mg/dl (VR: 0,3-1,3 mg/dl); Bilirrubina Direta: 12 mg/dl (VR: 0,1-0,4 mg/dl); Bilirrubina Indireta: 9 (VR: 0,2-0,9 mg/dl). Por conta do conhecido potencial hepatotóxico do PTU, optou-se pela suspensão da droga, mantendo-se o propranolol (120 mg/dia) para controle das manifestações clínicas da tireotoxicose. Os marcadores sorológicos para hepatite A (anti-HAV Total), hepatite B (anti-HBc IgM, HBsAg) e hepatite C (anti-HCV) apresentaram-se negativos, bem como os testes sorológicos para Citomegalovírus (CMV), Epstein-Barr Vírus (EBV), e o fator antinuclear (FAN). Após suspensão da droga, a paciente apresentou melhora progressiva da sintomatologia e do padrão laboratorial. Foi submetida a tratamento definitivo do

hipertireoidismo com radioiodoterapia (I131). Pela boa evolução do quadro recebeu alta hospitalar após período de nove dias de internação, ainda com quadro de astenia, porém com melhora do padrão laboratorial (AST: 221U/L; ALT: 537U/L; FA: 172U/L; GGT: 152 U/L; Bilirrubina Total: 12,59 mg/dl; Bilirrubina Direta: 8,73 mg/dl/ Bilirrubina Indireta: 3,86 mg/dl). Manteve acompanhamento ambulatorial, e no seguimento apresentou remissão dos sintomas, com avaliação laboratorial após quatro meses demonstrando normalização das provas de função hepática (AST: 15U/L; ALT: 26U/L; FA: 152U/L; GGT: 61U/L).

Discussão

A incidência estimada de hepatotoxicidade associada ao PTU varia de 0,1 a 1,2%.^{1,9} A maior parte dos eventos tóxicos ocorre de um a três meses após o início da terapia (podendo variar de seis a 450 dias),^{3,10} com a dose média de 300 mg/dia, tanto em crianças quanto em adultos.¹⁰ A fisiopatologia da lesão hepática é controversa. Para uns, a observação da normalização das aminotransferases pela redução da dose de PTU sugere que o efeito tóxico é dose dependente,¹² contrariando a assertiva de outros, que sugerem tratar-se de reação imunológica desencadeada por linfócitos sensibilizados pelo PTU.^{2,3,12} Uma revisão de 1995 põe a hepatite induzida por PTU como uma reação idiossincrática secundária a mecanismos imunológicos, hipersensibilidade, além de toxicidade direta da droga entre as hipóteses patogênicas.¹³ Durante o tratamento pelo PTU a participação do sistema imunológico pode ser constatada pela presença de anticorpos antinucleares (FAN) e antitireoidianos, reação autoimune que desaparece pela suspensão da droga,¹ podendo levar a confusão com hepatite autoimune.^{1,14}

Até 72% dos pacientes com hipertireoidismo podem apresentar elevação de pelo menos uma enzima hepática.^{9,11,12} A elevação de transaminases parece ser multifatorial, e inclui consumo hepático de oxigênio aumentado, inadequada compensação do fluxo sanguíneo, congestão e redução da produção de ácidos biliares.^{3,9,12} Mesmo em casos de hipertireoidismo grave, porém as bilirrubinas

e as aminotransferases apresentam-se apenas levemente alteradas.^{1,15} e a elevação de transaminases não necessariamente contraindica o uso de drogas antitireoidianas.^{11,12} A hepatotoxicidade por PTU tem sido relatada em pacientes tanto com função hepática normal quanto anormal nos testes pré-tratamento, e nenhum fator específico pode identificar o risco de hepatite em um paciente.^{3,11,16}

Aumento transitório nas enzimas hepáticas seguindo o início de tratamento com PTU ocorre em 15-28% dos casos.^{9,11} Essas elevações são transitórias, reduzindo com a diminuição da dose da medicação ao longo do tempo, com os pacientes permanecendo assintomáticos, contradizendo observações prévias de que a hepatite induzida por PTU é evento raro e comumente severo.¹¹

Em 1997, um estudo de revisão analisou 30 casos relatados de hepatotoxicidade associada ao PTU,¹² tendo relatado maior incidência em mulheres do que em homens, com uma relação de 8:3:1. Quando foram comparados pacientes que sobreviveram e os que morreram, não houve diferença na idade, dose ou meses de tratamento com PTU antes do início do quadro de hepatotoxicidade. A apresentação do quadro é inespecífica,^{3,12} e varia de quadros assintomáticos, apresentando apenas anormalidade ou piora dos testes bioquímicos, até insuficiência hepática terminal. Na presença de hepatite aguda, a mortalidade pode ser tão alta quanto 25%.¹²

Anormalidades ou piora dos testes de função hepática sugerem o diagnóstico. Contudo, a busca por outras potenciais causas de disfunção hepática permanece necessária.¹² Injúria hepática induzida por drogas consiste em um diagnóstico difícil e frequentemente de exclusão.^{1,2} Critérios teóricos e práticos foram propostos por Hanson em 1984 para auxiliar no diagnóstico de hepatite induzida por drogas. Os critérios incluiriam: 1 - evidências clínicas e laboratoriais de disfunção hepatocelular; 2 - início dos sintomas temporalmente relacionados com o início da terapia farmacológica; 3 - ausência de evidência sorológica de infecção atual por hepatite A, B ou C, CMV ou EBV; 4

- ausência de insulto hepático agudo como choque ou sepse; 5 - ausência de evidência de doença hepática crônica; e 6 - ausência de outras drogas administradas, especialmente hepatotoxinas conhecidas.⁵

Necrose hepatocelular inespecífica é o achado comum da biópsia hepática.¹² Baseado na severidade do processo, os achados patológicos podem variar de sinais precoces de inflamação hepatocelular até necrose hepática submaciça.^{2,3,9,12}

No reconhecimento de hepatotoxicidade, o PTU deve ser interrompido.^{3,12} Com terapia de suporte, a maioria dos pacientes deve se recuperar. Contudo, a literatura não é clara se a rápida interrupção do tratamento garante uma boa evolução do quadro hepático. Deve ser realizado seguimento clínico intensivo, já que a disfunção pode progredir mesmo com a suspensão da droga.^{3,12} Não há na literatura registros de estudos controlados ou não controlados de tratamento com corticosteroides para hepatite induzida por drogas.¹²

A avaliação da função tireoidiana deve ser realizada com T4 livre (visto que o T4 total é adversamente afetado pela hiperbilirrubinemia).^{3,12} O tratamento da doença tireoidiana subjacente impede que a tireotoxicose contribua com a deterioração clínica.^{3,12} As opções de tratamento para o hipertireoidismo nesses pacientes é limitada.¹² PTU está contraindicado por conta do mecanismo desconhecido de hepatotoxicidade e a relatada recorrência de lesão após reexposição à droga.^{2,3,12} O tratamento definitivo deve constituir na terapia com iodo radioativo.¹² Na revisão de Williams e colaboradores, essa forma de tratamento foi significativamente associada com sobrevivência. Contudo, como o tempo médio de tratamento foi maior que a duração da sobrevivência dos pacientes que faleceram em razão da hepatotoxicidade por PTU, os efeitos positivos do I¹³¹ não podem ser firmemente estabelecidos com os dados disponíveis, podendo ter ocorrido viés de seleção dos pacientes. Mesmo assim, o tratamento ideal pode ser I¹³¹ quando a hepatotoxicidade por PTU foi suspeitada. Alternativamente, metimazol tem

sido utilizado com sucesso após a normalização das enzimas hepáticas.¹²

Referências

1. Parolin MB, Lopes RW, Telles JE, Ioshii SO, Hajar N. Hepatite Aguda Colestática pelo Propiltiouracil. Relato de Caso. Arq Gastroenterol. 2000; 37: 129-132.
2. Hardee JT, Barnett AL, Thannoun A, Eghtesad B, Wheeler D, Jamal M. Propylthiouracil-induced Hepatotoxicity. West J Med. 1996; 165: 144-147.
3. Gonçalves Júnior JC, Oliveira RA, Carvalho AM, Jorge PT. Hepatite por Propiltiouracil: Apresentação de Dois Casos com Evoluções Diversas. Arq Bras Endocrinol Metab. 1999; 43: 129-133.
4. Livingston HJ, Livingston SF. Agranulocytosis and hepatocellular jaundice. Jama. 1965; 193: 422-425.
5. Hanson J. Propylthiouracil and hepatitis: Two cases and a review of the literature. Arch Intern Med. 1984; 144: 994-996.
6. Limaye A, Ruffolo PR. Propylthiouracil-induced fatal hepatic necrosis. Am J Gastroenterol. 1987; 82: 152-4.
7. Safani MM, Tatro DS, Rudd P. Fatal propylthiouracil induced hepatitis. Arch Intern Med. 1982; 142: 838-9.
8. Jonas MM, Eidson MS. Propylthiouracil hepatotoxicity: two Pediatric cases and review of the literature. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1988; 7: 776-9.
9. Benyounes M, Sempoux C, Daumerie C, Rahier J, Geubel AP. Propylthiouracil-induced severe liver toxicity: An indication for alanine aminotransferase monitoring? World J Gastroenterol. 2006, October 14; 12(38): 6232-6234.
10. Cooper DS, Rivkees SA. Putting Propylthiouracil in Perspective. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 1881-1882.
11. Liaw YF, Huang MJ, Fan KD, Li KL, Wu SS, Chen TJ. Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism - A cohort study. Ann Intern Med. 1993; 118: 424-428.
12. Williams KV, Nayak S, Becker D, Reyes J, Burmeister LA. Fifty Years of Experience with Propylthiouracil-Associated Hepatotoxicity: What Have We Learned? Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1997; 82: 1727-1733.
13. Lee WM. Drug-Induced Hepatotoxicity. N Engl J Med. 1995; 333: 118-127.
14. Maggiore G, Larizza D, Lorini R, Scotta MS, Severi F. Propylthiouracil hepatotoxicity mimicking autoimmune chronic active hepatitis in a girl. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1989; 8: 547-8.
15. Levy M. Propylthiouracil hepatotoxicity. A review and case presentation. Clin Pediatr. 1993; 32: 25-9.
16. Peter SA. Propylthiouracil-Associated Hepatitis. J National Medical Assoc. 1989; 83: 75-77.