



HEPATITE AGUDA MEDICAMENTOSA INDUZIDA POR MEDICAMENTO EM UM PACIENTE AMBULATORIAL: RELATO DE CASO

Nilcéia Aparecida Mota Marques

**Médica do Programa de Residência da Fundação de Medicina Tropical
Heitor Vieira Dourado/ FMT-HVD**

RESUMO

Introdução: As hepatites medicamentosas constituem um efeito adverso raro, mas significativo, de alguns fármacos de uso comum na prática clínica

Casos há em que a reexposição ao fármaco, leva à hepatite aguda fulminante. Será descrito um caso clínico de hepatite aguda, provavelmente induzida por dolutegravir, cuja resolução clínica e laboratorial ocorreu após a suspensão do fármaco. Paciente do sexo masculino, de 30 anos, pardo, diagnosticado com retrovirose. Iniciou em 25/01/19 terapia antirretroviral (TARV) com lamivudina 300 mg + tenofovir 300mg, dolutegravir 50mg.

Admitido no dia 09/02/2019 no pronto atendimento da FMT HVD, após dez dias de com a TARV, com dor abdominal difusa, náuseas, vômitos e febre. Sem fatores de risco para hepatites virais, história de alcoolismo ou de hepatopatia anterior, nem outros antecedentes patológicos relevantes. Exames laboratoriais anteriormente realizados não evidenciavam alterações hematológicas ou bioquímicas relevantes.

Internado para investigação diagnóstica. Conclusão: a lesão hepática do paciente apresentou forte relação com causal com o uso de dolutegravir.



INTRODUÇÃO

As hepatites medicamentosas constituem um efeito adverso raro, mas significativo, de alguns fármacos de uso comum na prática clínica. De acordo com Maria (1994), cerca de 10% das hepatites agudas internadas, e 25% das hepatites fulminantes, têm etiologia medicamentosa. O diagnóstico é de presunção, apresentando múltiplas dificuldades.

A sua execução é, contudo, de grande importância, uma vez

que tem implicações individuais e epidemiológicas. Casos há em que a reexposição de indivíduos susceptíveis ao fármaco, leva à hepatite aguda de curso fulminante.

Será descrito um caso clínico de hepatite aguda, provavelmente induzida por dolutegravir, cuja resolução clínica e laboratorial ocorreu após a suspensão do fármaco.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, de 30 anos, pardo, diagnosticado com

retrovirose em 08/01/19, com carga viral de 39.834 cópias e CD4 de 577. Iniciou em 25/01/19 terapia antirretroviral (TARV) com lamivudina 300 mg (3TC) + tenofovir 300mg (TDF) (2 em 1) 1 comprimido uma vez ao dia + dolutegravir 50mg (DTG) 1 comprimido uma vez ao dia.

Admitido no dia 09/02/2019 no Pronto Atendimento da Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado (FMT HVD), após dez dias de tratamento com a TARV, com dor abdominal difusa, náuseas, vômitos e febre. Não

apresentava fatores de risco para hepatites virais, história de alcoolismo ou de hepatopatia anterior, nem outros antecedentes patológicos relevantes. Exames laboratoriais anteriormente realizados não evidenciavam alterações hematológicas ou bioquímicas relevantes. Ao exame físico apresentava dor a palpação abdominal no hipocôndrio direito e icterícia de pele e mucosas. Não havia sinais de encefalopatia hepática ou de hepatite crônica.

Hemograma: ELEVAÇÃO DAS TRANSAMINASES HEPÁTICAS E ENZIMAS CANALICULARES. Pesquisa de plasmódio em gota espessa negativo para malária.

Internado para investigação diagnóstica. Solicitado no decorrer da internação hemograma, bioquímica, exame parcial de urina, carga viral HIV, contagem de linfócitos CD4 / CD8, hemocultura para anaeróbios / aeróbios / micobactérias e antibiograma. Sorologias IgM (dengue) Hepatites. Radiografia de tórax. Ultrassonografia de abdômen total.

Suspenso uso do medicamento DOLUTEGRAVIR no quinto dia de internação, 13/02/2019 devido persistência dos sintomas e hipótese diagnóstica de hepatite medicamentosa.

Os exames laboratoriais não evidenciavam alterações no hemograma. O tempo de ativação de protrombina (TAP) é de 15,2 segundos para um controle de 12,8 segundos. Para a investigação etiológica foram solicitadas sorologias para vírus das Hepatites A, B e C (Ac anti VHA; Ag HBs, Ag Hbe, Ac anti HBc Ig M e Ig G, Ac anti HBs; Ac anti VHC),

Após a suspensão as Transaminases voltaram à normalidade

DISCUSSÃO

As hepatopatias causadas por fármacos classificam-se em dois tipos:

Tipo I

A hepatotoxicidade é dose dependente e atinge a maioria dos indivíduos expostos ao fármaco na mesma dose (toxicidade previsível). O exemplo clássico de hepatotóxico com estas características é o paracetamol.

Tipo II

A hepatotoxicidade é independente da dose administrada e atinge apenas indivíduos susceptíveis. A sua patogenia parece envolver um mecanismo metabólico idiossincrático, em que vias metabólicas aberrantes levam à produção de metabolitos reativos, tóxicos directos ou que se ligam a macromoléculas, formando neo-antígenos. Estes neo-antígenos são responsáveis pela resposta imunológica induzida.

O diagnóstico das Hepatites Medicamentosas de Tipo II é difícil, necessitando da exclusão de outras etiologias. Além disso, é um diagnóstico presumido uma vez que o teste de maior valor preditivo seria o da reexposição ao fármaco, contra-indicado na maioria dos casos.

Na bula do dolutegravir há descrição de reações muito comum, comum e reações incomuns:

Reações incomuns ($>1/1000$ e $<1/100$):

Hipersensibilidade, síndrome de reconstituição imune, hepatite e ideias suicidas ou tentativas de suicídio (especialmente em pacientes com histórico de depressão ou alterações psiquiátricas pré-existent).

Observou-se semelhança do perfil de segurança entre a população de pacientes virgens de tratamento, a daqueles previamente tratados com antirretrovirais (e virgens de tratamento com inibidores da integrase) e a dos resistentes a inibidor da integrase.

Reações comuns ($>1/100$ e $<1/10$):

Insônia; sonhos anormais, depressão; ansiedade; vertigem; vômito; flatulência; dor na parte superior do abdômen; erupção cutânea; prurido; fadiga; dor e desconforto abdominal.

Reações muito comuns ($>1/10$):

Dor de cabeça; náusea; diarreia.

Nesta situação, a hipótese diagnóstica de hepatite aguda medicamentosa induzida por medicamento é bastante plausível, visto que os testes hepáticos normalizaram após a descontinuação do tratamento com o dano hepático foi revertido.

BIBLIOGRAFIA

LOPES, AC et al. **Tratado de Clínica Médica**. 2ed: Roca, São Paulo, 2009

MARIA, VA, Victorino RM. **Hepatites medicamentosas por hipersensibilidade**.

Revista Port. Imunoalergol 1994; 2(3):151-158.

MATOS, Luis Costa; MARTINS, Borges. **Hepatite Tóxica**: Revisão de Literatura. Revista da sociedade portuguesa de medicina interna Vol.12, nº 4, out/dez 2005.

MEHTA, Nilesh ; MICHAEL, Pinsky. Drug-Induced Hepatotoxicity. Publicado em 26 de abril, 2010. Artigo disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/169814-overview> Acessado em 02/05/2019.

PARANÁ, Raimundo; WASKMAN, J.C. Reunião com Expertos em Hepatotoxicidade da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Revista GED Volume 30 - Suplemento nº01 - Jan/Mar, 2011 p. 10-14.