

# H EPATITE ASSOCIADA À ASPIRINA

*Autores*

Pedro Duarte Gaburri<sup>1</sup>  
Adilton Toledo Ornellas<sup>1</sup>  
Aécio Flávio Meirelles de Souza<sup>1</sup>  
Raimunda Violante C. Assis<sup>2</sup>

## RESUMO

*Os autores relatam um caso de hepatite em paciente tomando altas doses de aspirina por longo período e fazem uma breve revisão da literatura pertinente.*

## UNITERMOS

*Hepatite; Drogas; Insuficiência Hepática.*

### Correspondência:

Pedro Duarte Gaburri  
Rua São Sebastião 1050/301  
Juiz de Fora - MG  
CEP - 36015-410  
E-mail:  
pgaburri@artnet.com.br

1 - Professor Adjunto de Gastroenterologia da UFJF.

2 - Professora Adjunta de Patologia da UFJF.

As lesões hepáticas iatrogênicas têm despertado a atenção dos médicos em todo o mundo, não só pelo surgimento constante de novas drogas, mas acima de tudo, pela comprovação crescente de lesões he-

páticas agudas e crônicas causadas por medicamentos, muitos deles de uso corrente. Nosso propósito é a descrição de um caso de lesão hepática aguda grave onde a única causa evidenciada foi a aspirina.

## RELATO DE CASO

Homem branco de 34 anos, natural e residente na Zona da Mata de Minas Gerais, referiu início dos sintomas há 10 dias, com adinamia, icterícia, colúria e hipocolia fecal. Há 5 anos faz uso de aspirina diariamente (de 1,5 a 3,0 g/dia) por causa de cefaléia. Não é tabagista e nem etilista. Apresenta bom estado geral com escleróticas ictericas +++/4. Ausência de estigmas de doença hepática crônica. Hepatimetria de 10 cm. O hemograma e a contagem de plaquetas foram normais enquanto outras avaliações laboratoriais revelaram: bilirrubina direta (BD) 18,0 mg/dl e bilirrubinas totais (BT) 23,7 mg/dl, AST 230 UI/l, ALT 680 UI/l, fosfatase alcalina (FA) discretamente elevada; glicose 96 mg/dl proteína totais (PT) 8,8 g/dl, albumina 4,1 g/dl, globulina 4,7g/dl, atividade protrombínica (AP) 27 %; HbsAG, Anti-HBcIgM, Anti-HbclgG, Anti-HAVIgM, Anti-HAVIgG e Anti-HCV (Elisa 2ª geração) foram todos negativos. Ultra-sonografia abdominal e Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica não revelaram anormalidades. Foi orientado a guardar repouso e não usar aspirina visto a hipótese de hepatotoxicidade medicamentosa ter sido aventada em virtude da gravidade e do caráter agudo do quadro clínico bem como da negatificação dos marcadores sorológicos para vírus A e B em duas ocasiões. Quinze dias após, a atividade protrombínica aumentou para 52 %. Um exame oftalmológico não identificou anel de Kaiser Fleischer; em 20/04/98 a BT foi 4,31 mg/dl, AST 118 UI/l, ALT 163 UI/l, FA 42 UI/l, AP 84 % N; o cobre urinário estava normal.

No 3º mês de evolução manifestou

acentuação da adinamia, colúria e da icterícia; relatava uso de antiácido popular efervescente contendo aspirina, várias vezes nos últimos dias. Foram notadas pequenas aranhas vasculares no tórax. Nova Ultra-sonografia de abdome foi normal. A AP oscilou entre 55% e 64 % na semana anterior; o tempo de tromboplastina parcial era 32,4 segundos; BD 1,53 mg/dl, BT 2,14 mg/dl, FA 1,5X LSN, AST 121 UI/l, ALT 236 UI/l. Uma Endoscopia digestiva alta mostrou ausência de varizes.

Em torno do 5º mês apresentou piora dos sintomas; pesquisa de auto-anticorpos revelou: anticorpo anti-músculo liso (positivo 1:320), anti - LKM1, anti-mitocôndria e fator anti-nuclear foram negativos; as aminotransferases e as bilirrubinas mantinham-se elevadas e a protrombina continuava com os mesmos valores do 3º mês. A laparoscopia com biopsia hepática evidenciou à macroscopia um fígado de coloração vinhosa com superfície lisa e redução moderada do volume do lobo direito, mas o lobo esquerdo tinha volume normal, sem esplenomegalia.

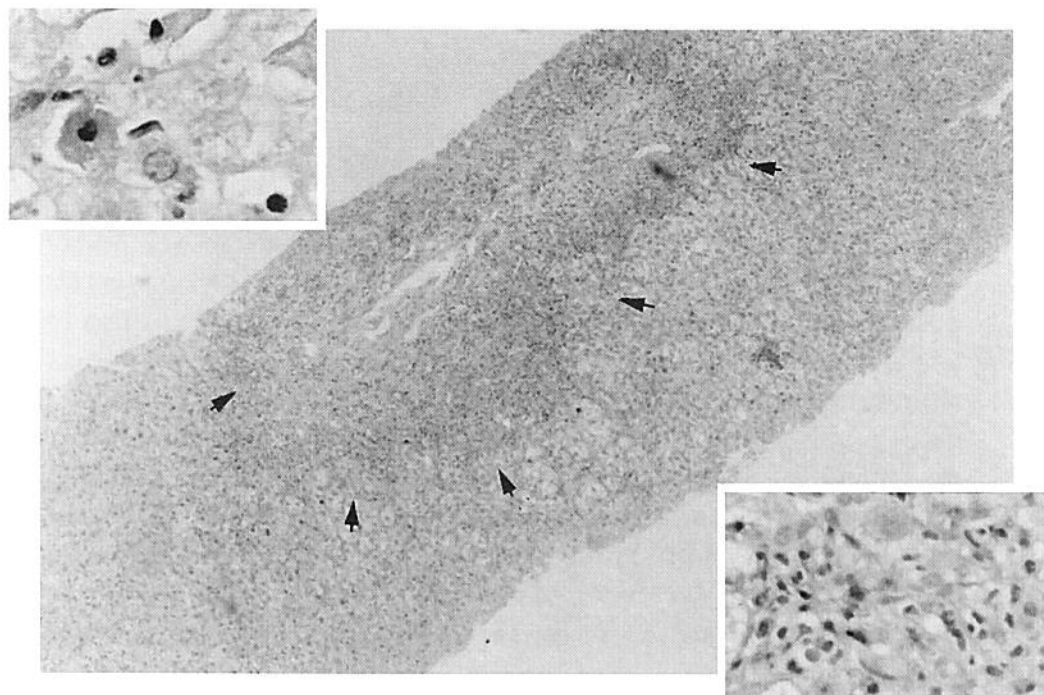
Os achados histopatológicos revelaram aspecto de hepatite aguda com necrose sub-macilha, proliferação ductular e processo inflamatório linfocitário difuso com vários eosinófilos de permeio (Figura 1).

Em razão da positividade do anticorpo anti-músculo liso e dos achados histopatológicos, foi iniciada prednisona na dose de 1 mg/kg/dia. O paciente evoluiu com melhora progressiva dos sintomas e das provas laboratoriais tendo sido suspenso o emprego do corticosteróide 60 dias após, quando as transaminases já se encontravam 1,5X LSN e a AP se mantinha acima

de 75%.

No 10º mês o paciente apresentou-

se anictérico com aminotransferases normais e com auto-anticorpos negativos.



## DISCUSSÃO

As hepatites agudas medicamentosas constituem cerca de 2 a 5 % das causas de icterícias nos Estados Unidos <sup>(1)</sup>, mas atingem 10 % na França <sup>(2)</sup>. Além disso, 25 % das hepatites fulminantes nos Estados Unidos têm origem medicamentosa <sup>(3,4)</sup>. As substâncias capazes de produzir lesão hepática são classificadas em dois grupos:

a) substâncias hepatotóxicas intrínsecas (hepatotóxicas previsíveis ou verdadeiras);

b) substâncias com hepatotoxicidade não previsível ou idiossincrásicas;

As *hepatotoxinas intrínsecas*, ou *previsíveis*, ou *verdadeiras* são capazes de produzir lesão hepática relacionada à dose empregada, podendo ser reproduzida em modelos animais de experimentação, tendo um período de latência curto e constante. As *hepatotoxinas intrínsecas diretas*, são assim chamadas, quando a hepatotoxicidade está relacionada com a própria substância química, ou então por seus metabólitos tóxicos. As *indiretas* lesam o fígado ao determi-

narem alterações metabólicas seletivas, modificando seu metabolismo essencial ou ligando-se covalentemente à macromoléculas que são indispensáveis à manutenção da vida celular, produzindo seu efeito citotóxico através de necrose ou esteatose. Também podem induzir colestase.

As *hepatotoxinas idiossincrásicas* ou *não previsíveis*, são substâncias que lesam o hepatócito em virtude da susceptibilidade alterada do hospedeiro, dependente, em alguns casos, de um mecanismo alérgico e, em outros, de aberração metabólica produzida pela droga em uma pessoa sensível. A hepatotoxicidade ocorre em baixo percentual de pessoas expostas à droga, não dependendo da dose empregada e não podendo ser reproduzida em modelos animais. Têm um curto período de latência, em geral de 1 a 5 semanas após o início do contato, associando-se com outros sinais de hipersensibilidade como febre, erupção cutânea e eosinofilia. As alterações histológicas são geralmente a necrose e a colestase.

O primeiro relato de toxicidade hepática atribuída à aspirina ocorreu em 1971<sup>(5)</sup>. Desde então várias publicações têm descrito, sobretudo em portadores de doenças do colágeno, a ocorrência de lesões no fígado, em pacientes recebendo doses altas de salicilatos. Em pessoas saudias a aspirina pode levar a lesões hepáticas graves, mas os casos descritos são pouco numerosos<sup>(6)</sup>.

A aspirina produz lesão hepática dose-dependente, geralmente assintomática e traduzida apenas por elevação das aminotransferases. A lesão ocorre quando os níveis séricos da droga estão acima de 10mg/ml e é caracterizada na maior parte dos casos por uma hepatite focal inespecífica. Casos porém de lesão hepática grave, alguns com evolução à encefalopatia hepática e ao óbito já foram descritos na literatura<sup>(7)</sup>. A ampla utilização da aspirina na prática médica não se faz acompanhar de lesões hepáticas clinicamente evidentes em razão do emprego de doses que não seriam suficientes para causar dano significativo ao órgão.

A síndrome de Reye é descrita em associação com uso de salicilatos em crianças e a avaliação das transaminases nos primeiros 14 dias de seu emprego têm sido enfatizada<sup>(8,9)</sup>. Em alguns casos eritema máculo-papular, fraqueza, confusão mental, hipoprotrombinemia, hipoglicemia e encefalopatia hepática grave configuram o quadro agudo de apresentação da lesão hepatocelular<sup>(10)</sup>.

No paciente acima descrito, o uso prolongado de aspirina, em dose diária elevada, e a ocorrência de quadro de insuficiência hepática aguda grave sem outra causa

detectável, permite inferir a possibilidade de etiologia medicamentosa para a lesão encontrada, a qual é reforçada por achados histopatológicos, tais como intensa balonização de hepatócitos, com necrose sub-mácula e infiltrado inflamatório linfocitário e eosinofílico. A melhora imediata do quadro, com seu agravamento semanas após, quando o paciente voltou a ingerir aspirina, reforça ainda mais a hipótese de lesão medicamentosa. O achado de anti-corpo anti-músculo liso em títulos elevados e o agravamento do quadro em torno do 5º mês, evidenciado pelas alterações laboratoriais, nos levaram ao emprego de prednisona, baseados na suspeita de possível componente autoimune desencadeado pela droga. A evolução clínica mostrou pronta resposta favorável, permitindo interromper sua administração após 8 semanas.

O fato de muitos portadores de doenças hepáticas, já referirem o uso de medicamentos quando da primeira abordagem diagnóstica, torna obrigatória a consideração dessa possibilidade etiológica na sua avaliação. Em muitas ocasiões a exclusão de outras etiologias representa a chave principal da implicação de medicamentos na gênese da lesão ao fígado. A possível reutilização de um medicamento suspeito para confirmação diagnóstica, não é admissível, por razões de ordem ética e riscos pertinentes.

O presente caso revela a importância do acompanhamento cuidadoso de pacientes em uso de drogas potencialmente hepatotóxicas, para buscar a prevenção de lesões hepáticas graves que podem inclusive induzir ao óbito.



## SUMMARY

---

**HEPATITIS ASSOCIATED WITH ASPIRIN** *The authors relate a case of hepatitis in a patient taking high dosis of aspirin for a long period of time and make a brief review of concerned literature.*

**KEY WORDS:** *Hepatitis; Drugs; Hepatic Failure.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- 1 - KOFF R; GARDNER R; HARINASUTA U; PHILL C O: *Clin Res*, 18:680-684, 1970.
- 2 - TREY C; DAVIDSON C S: *Prog Liver Dis*, 3:282-286, 1970
- 3 - TREY C; LYPWORTH L; CHALMER T: *N Engl J Med*, 279:798-801, 1968.
- 4 - MEIRELLES DE SOUZA, A F; OLIVEIRA E SILVA, A; GABURRI, P D; ORNELLAS, A T: *Fígado e Drogas*. In: Dani R; Castro, LP: *Gastroenterologia Clínica*, 3ª ed. Ed Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 1993.
- 5 - RUSSEL A S; STURGE R A; SMITH M A: Serum transaminases during salicylate therapy. *Br Med J*, 2: 428-429, 1971.
- 6 - RICHR R; JOHNSON J S: Salicylate hepatotoxicity in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 16: 1-9, 1973.
- 7 - DE LEEUW P; LEFEBVRE C; TOMASI J P; RAHIER J; GEUBEL A: Hépatite grave avec encéphalopathie imputable à l'acid acétylsalicylique dans un cas de lupus érythémateux disseminé. *Gastroenterol Clin Biol*, 16: 359-361, 1992.
- 8 - SILLANPAA M; MAKELA A L; KOIVIKKO A: Acute liver failure and encephalopathy (Reye's syndrome?) during salicylate therapy. *Acta Paediatr Scand*, 64: 877-880, 1975.
- 9 - MAKELA A L; LANG H; KORPELA P: Toxic encephalopathy with hyperammonaemia during high-dose salicylate therapy. *Acta Neurol Scand*, 61: 146-156, 1980.
- 10 - EVERSON G W; KRENZELOK E P: Chronic salicylism in a patient with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Pharm*, 5:334-341, 1986.