

HEPATOTOXICIDADE INDUZIDA POR ESTATINAS

Aécio Flávio Meirelles de Souza

Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG; Chefe do Serviço de Gastroenterologia e Coordenador do Centro de Referência em Hepatites Virais do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG

As estatinas induzem discreta alteração das aminotransferases em cerca de 1 a 5 % dos pacientes e elevações prolongadas em níveis superiores a três vezes o normal são encontradas em 1-2 % dos casos⁽⁷⁾, em geral nos primeiros três meses do seu uso, por mecanismo relacionado principalmente à dose do medicamento, não apresentando diferença com significância estatística em relação ao uso de placebo⁽²⁾. Geralmente os pacientes que evoluem com elevação das enzimas hepáticas, normalizam seus exames com a suspensão, ou mesmo com a redução da dose utilizada, provavelmente por um mecanismo de adaptação, que faz com que as aminotransferases se estabilizem mesmo com a manutenção da medicação. Estudos em animais, utilizando altas doses de estatinas provocaram lesões hepáticas, o que não ocorreu quando se usou doses adequadas. Ainda que a hepatotoxicidade das estatinas tenha sido constantemente questionada desde o seu lançamento comercial, insuficiência hepática grave necessitando transplante hepático e mesmo evolução para o óbito é extremamente rara, e provavelmente é desencadeada por mecanismo idiossincrásico⁽⁵⁾. As manifestações clínicas determinadas pelo seu uso regular é muito variável, podendo manifestar-se tão somente com elevações discretas das aminotransferases ou, determinar quadros de hepatites com características hepatocelulares, colestáticas ou mistas⁽³⁾. Também tem sido relato que elas podem induzir, ainda que raramente, hepatite auto-imune, com icterícia e grande elevação das aminotransferases e, necessitando por vezes tratamento imunossupressor⁽¹⁾.

Os fatores de risco para aumento da hepatotoxicidade pelas estatinas não são totalmente conhecidos. Não há correlação entre a dose terapêutica da medicação e a maior probabilidade de indução de doença hepática, embora isto possa determinar elevações das aminotransferases, mas sem repercussão clínica. Há relatos contraditórios de hepatotoxicidade cruzada entre as várias classes de estatinas.

De maneira geral a hepatotoxicidade induzida por elas são semelhantes, apresentando, no entanto algumas particularidades:

Atorvastatina – provoca elevação das aminotransferases superiores a 3N em 0,7% dos pacientes e doença hepática declarada tem sido demonstrada após vários meses do seu

uso. A lesão hepática é frequentemente do tipo misto, mas hepatite colestática tem sido relatada sendo a evolução favorável com a suspensão da droga. Hepatite auto-imune foi também relatada com uso desta medicação⁽²⁾;

Lovastatina - determina também elevações transitórias das aminotransferases sem especificidade clínica inferiores a 3N, que se normalizam espontaneamente mesmo com a continuação do tratamento. Quando se instala doença clássica, a mesma é do tipo hepatocelular ou colestática, iniciando-se como nas outras estatinas, após vários meses de uso da medicação e evoluindo para cura em torno de 2 meses após a suspensão da droga. O risco de hepatite fulminante tem sido estimado em 2 pacientes por milhão de pessoas⁽⁶⁾;

Sinvastatina – além das manifestações de hepatotoxicidade semelhante a das outras estatinas, ela apresenta interações com outras substâncias que potencializam seus efeitos hepatotóxicos. Há vários relatos incriminando seu uso com amiodarona, diltiazem e flutamida. As manifestações clínicas são do tipo misto, mas podem induzir também lesões hepatocelulares;

Pravastatina - aparentemente menos hepatotóxica, induz lesão do tipo colestática. Tem sido relatado doença hepática induzida por sua associação com ezetimibe;

Rosuvastatina - como a atorvastatina tem sido implicada como causadora de hepatite com característica auto-imune; e

Fluvastatina - produz alterações hepáticas semelhantes às induzidas pelas outras estatinas.

Em virtude das alterações hepáticas provocadas por todos os derivados das estatinas, há recomendação para avaliação de testes hepáticos antes do seu início e de modo periódico durante o tratamento. Esta orientação tem sido muito contestada, pois as elevações das aminotransferases geralmente são transitórias e não refletem a gravidade da doença hepática, uma vez que pacientes com fibrose ou cirrose hepática podem evoluir com aminotransferases normais.

As estatinas são prescritas para pacientes com hiperlipidemia e exercem hoje um papel importante na prevenção das doenças coronarianas. Uma decisão importante que enfrentamos na clínica diária é a necessidade, por vezes, de utilizarmos medicamentos com potencialidade hepatotóxica em portadores de doenças hepáticas. Entretanto não existem estudos consistentes sugerindo que hepatopatas apresentem

Recebido em 03/06/2009

Aceito em 13/06/2009

Endereço para correspondência: DProf. Aécio Flávio Meirelles de Souza, Av. Barão do Rio Branco, 2.679, sala 605 - 36010-012 Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. Brazil. E-mail: accio.meirelles@gmail.com.

risco aumentado para o uso das estatinas. Muitos trabalhos controlados têm demonstrado que portadores de doenças hepáticas crônicas não apresentaram taxas de aminotransferases superiores aos indivíduos sem patologia hepática⁽⁴⁾, demonstrando que seu uso é seguro em portadores de hepatopatias crônicas. De modo prático, nesta classe de pacientes pode ser sugerido a determinação das enzimas hepáticas antes do início da medicação e repeti-la no momento do controle do colesterol sérico.

Referências

1. Alla V, Abraham J, Siddiqui J, et al. Autoimmune hepatitis triggered by statins. *J Clin Gastroenterol* 40:757-761, 2006.
2. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 25: 1135-1151, 2007.
3. De La Iglesia FA. Hepatotoxicity of cardiovascular and antidiabetic drugs. *In: Kaplowitz N, Deleve LD (eds), Drug-induced Liver Disease*. 2ªed. New York: Marcel Dekker Inc, p. 529-592, 2003.
4. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, et al. Pravastatin in chronic liver disease. Study investigators. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well compensated chronic liver disease: results of a prospective, randomized double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology* 46: 1453-1463, 2007.
5. Russo MW, Galanko JA, Shreta R, et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver transpl* 10: 1018-1023, 2004.
6. Tolman KG. The liver and lovastatin. *Am J Cardiol* 89: 1374-1380, 2002.
7. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity. The Adverse Effects of Drugs and other Chemicals on the Liver. 2ªed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.