

HEPATOTOXICIDADE À LEVOFLOXACINA

Risco aumentado em diabéticos?

Joana COELHO, Carla GONÇALVES, Sara LEITÃO, R. MARQUES DOS SANTOS,
J.M. NASCIMENTO COSTA

RESUMO

A Levofloxacina, muito usada na prática clínica, está indicada no tratamento de primeira linha da pneumonia da comunidade nos doentes com comorbilidades. Em geral, bem tolerada e segura, tem hepatotoxicidade conhecida mas raramente relatada, pouco caracterizada e de difícil identificação, com *assinatura* ainda desconhecida. Com casos descritos de hepatite fulminante, os episódios de colestase têm evolução aparentemente benigna. Sendo também conhecida a sua capacidade de interferir com o metabolismo glucídico, a susceptibilidade para estes eventos inclui idade, presença de múltiplas patologias e polimedicados.

A relação entre Diabetes Mellitus e hepatotoxicidade à levofloxacina não foi ainda estabelecida, no entanto, o relato de vários casos na literatura e o facto de identificarmos dois casos em doentes diabéticos insulino-tratados levanta a hipótese de se tratar de um grupo de maior risco.

SUMMARY

LEVOFLOXACIN HEPATOTOXICITY Higher risk in Diabetics?

Levofloxacin, commonly used in medical practice, is prescribed to treat pneumonia in patients with comorbidities. Although generally well tolerated and safe, it has a well-known, but rarely reported, undercharacterized and ill-identified hepatotoxicity, with an unknown signature. With cases of fulminant hepatitis, cholestasis episodes reveal an apparently benign progression. Its capability of interference with the glucidic metabolism is also well-known, and the susceptibility factors to these events include age, presence of multiple pathologies and polimedications.

The link between Diabetes Mellitus and hepatotoxicity has not yet been identified. Nonetheless, reports of several cases in literature along with the identification of two cases in insulin-treated diabetics, lead to believe that this is a higher-risk group.

J.C., C.G., S.L., R.M.S.,
J.M.N.C.: Serviço de Medicina
Interna. Hospitais da Univer-
sidade de Coimbra. Coimbra.
Portugal

INTRODUÇÃO

As fluoroquinolonas são antibióticos muito usados na prática clínica.

Têm um espectro de acção largo (sobretudo em bacilos gram negativos, como as Enterobacteriaceae, *Haemophilus*, *Pseudomonas aeruginosa*, em cocos gram negativos como as *Neisseria* e *Moraxella*, mas também em cocos gram positivos e até anaeróbios). São antibióticos de primeira linha no tratamento da Pneumonia Adquirida na Comunidade em doentes com pluripatologia e têm emergido como terapêutica de segunda linha da Tuberculose.

São agentes bactericidas e pertencem à única classe de antibiótico capaz de inibir directamente a síntese de ADN, ao bloquear a ADN girase e topoisomerase IV das bactérias.

São bem absorvidas a nível do tracto gastrointestinal, com boa biodisponibilidade e semi-vidas longas, permitindo uma a duas tomas diárias. A sua excreção faz-se nuns casos por via renal e noutros por via hepática e biliar, daí que seja necessário o ajuste de dose em situações de insuficiência renal e hepática.

Em geral são bem toleradas e seguras, no entanto, têm alguns efeitos secundários reconhecidos¹, sendo a hepatotoxicidade e a interferência no metabolismo da glicose raramente relatados^{2,3} e, por isso, menos caracterizados e de mais difícil identificação. A recuperação destes eventos pode demorar de dias a anos, podendo mesmo ser permanentes.

A toxicidade hepática é a reacção adversa mais comum a medicamentos, motivando a suspensão do licenciamento e da comercialização de inúmeras substâncias. Algumas dessas reacções são raras e inaparentes durante o decurso de ensaios clínicos o que explica a sua introdução no mercado^{4,6}. A maioria das vezes só é identificada nos primeiros dois anos de comercialização. O clínico deve ter presente que a hepatotoxicidade é a primeira causa de morte relacionada com a toxicidade medicamentosa^{4,5}.

Acredita-se que a toxicidade hepática induzida por medicamentos seja subestimada na população geral⁴. Estima-se que os casos diagnosticados não representem mais do que 10% do total⁵.

Deve ter-se também em conta a susceptibilidade do indivíduo (predisposição genética, idade, estado nutricional, doenças sistémicas e exposição concomitante a outros agentes hepatotóxicos).

Os idosos, por terem na maioria das vezes multipatologias, nomeadamente Diabetes Mellitus e por serem polimedicados, são o grupo etário com maior propensão a desenvolverem situações de toxicidade medicamentosa. A levofloxacina está associada quer a hipo quer a hiperglicémias, sobretudo nos doentes geriátricos

diabéticos^{2,3}.

A hepatotoxicidade secundária à levofloxacina parece ser rara, contudo, já foram relatados casos de toxicidade severa, incluindo hepatite fulminante e morte^{7,8}. A maioria destes casos ocorreu 6 a 14 dias após o início da terapêutica na população geriátrica.

O diagnóstico de hepatotoxicidade pressupõe um elevado índice de suspeição e exclusão de outros diagnósticos diferenciais, pelo que deve ser realizada uma história minuciosa de exposição a agentes potencialmente tóxicos.

O tratamento é essencialmente de suporte e tem início com a suspensão do fármaco. Quando ocorre hepatite fulminante, o transplante hepático pode ser inevitável.

CASO CLÍNICO 1:

Homem de 87 anos, natural e residente na Mealhada, raça branca, foi enviado ao Serviço de Urgência (SU) pelo médico assistente por alterações das aminotransferases e icterícia com cerca 2 semanas de evolução. Trata-se de um doente diabético tipo 2 insulinotratado, hipertenso, com doença pulmonar obstrutiva crónica e sequelas de acidente vascular cerebral, sob oxigenoterapia de longa duração durante a noite. Esteve medicado com levofloxacina durante 15 dias para infecção respiratória, tendo este antibiótico sido suspenso três dias antes da vinda ao Serviço de Urgência. Como antecedentes havia uma provável toxicidade à ciprofloxacina.

Ao exame objectivo apresentava-se colaborante, desorientado no tempo e no espaço, apirético, com icterícia cutâneo-mucosa, sem adenopatias palpáveis, auscultação cardiopulmonar (ACP) sem alterações. TA 126/70 mmHg. FC 86 bpm. Abdómen ligeiramente globoso, indolor, depressível, sem massas ou organomegalias palpáveis. Timpânico à percussão. Ruídos hidroaéreos de timbre e intensidade normais. Sem edemas periféricos. IMC: 23.4 Kg/m².

Analicamente apresentava aminotransferases duas vezes o normal (xN) (alanina aminotransferase - ALT 85 U/L e aspartato aminotransferase - AST 84 U/L), fosfatase alcalina (FA) 10 vezes o limite superior da normalidade (1129 U/L) e gama glutamil transpeptidase (GGT) 40xN (2049 U/L), com bilirrubina total 2,2mg/dL. O estudo abdominal ecográfico mostrou hepatomegália homogénea, sem outras alterações. Do estudo complementar, salienta-se serologias para os vírus de hepatite B e C negativos, imunização para hepatite A, ANA, ANCA, anticorpos anti- ds-DNA, anti mitocondriais, anti-músculo liso e anti LKM negativos, urocultura e hemoculturas negativas. Estudo imagiológico sem alterações relevantes excepto hepatomegália, já referida anteriormente na ecografia abdominal, não foi identificada dilatação das vias biliares.

Foi suspensa a medicação considerada prescindível, ficando com insulina mista, beclometasona inalada, aminofilina, desloratidina, furosemida.

Houve progressiva melhoria, no entanto, sem completa resolução da colestase.

No seguimento em consulta verificou-se melhoria gradual dos parâmetros colestáticos, apresentando dois meses depois, GGT 5xN e FA 3xN, com normalização das aminotransferases.

A biopsia hepática transjugular mostrou esteatose macrovacuolar ligeira, não sendo possível excluir lesão hepatocelular e/ou colestática, por se tratar de uma amostra pouco representativa.

CASO CLÍNICO 2:

Mulher de 81 anos, raça branca, natural e residente em Lagarinhos, transferida do Hospital de Seia por náuseas, vômitos alimentares, prurido, colúria, acolia fecal e icterícia, cinco dias após o início da toma de levofloxacina para síndrome febril associada a infecção respiratória alta. Sem outro agente hepatotóxico conhecido.

Trata-se de uma doente com antecedentes de carcinoma do cólon submetida a hemicolectomia direita em 2004 e posterior ressecção de metástase hepática, colecistectomia e herniorrafia há 20 anos e há 40 anos submetida a apendicectomia, diabética insulino-tratada, hipertensa, hipercolesterolemia e com vários internamentos por quadros suboclusivos.

Medicada habitualmente com insulina, ácido acetilsalicílico, pantoprazol, sinvastatina, ramipril, furosemida, tramadol associado a paracetamol, lactulose. Ao exame objectivo apresentava-se orientada e colaborante, apirética, pele e mucosas ictéricas, sem adenopatias palpáveis, ACP sem alterações. TA 180/80 mmHg. FC 124 bpm. Abdómen com várias cicatrizes cirúrgicas, mole, depressível, doloroso no epigastro com defesa, timpânico à percussão. Ruídos hidroaéreos de timbre e intensidade normais. Varizes dos membros inferiores. Sem edemas periféricos. IMC: 23,8 Kg/m².

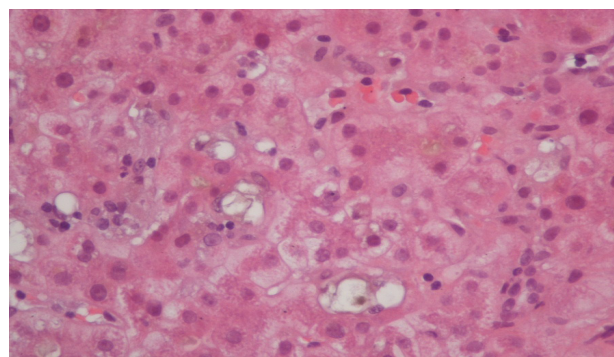


Fig. 1 - alterações histológicas de colestase intra-hepática HE 400x;

Foi internada por suspeita de icterícia obstructiva.

Do estudo analítico salienta-se AST 6xN (240 U/L), ALT 6xN (352 U/L), GGT 24xN (1430 U/L), FA 6,5xN (908 U/L), Bilirrubina total 7,77 mg/dL com 7,2 mg/dL de bilirrubina directa, albumina 3.0g/dL, tempo protrombina aumentado 4 segundos. Serologias para hepatites A, B e C, VIH, CMV, EBV IgM negativas. ANA, ANCA, anticorpos anti- ds-DNA, anti mitocondriais, anti-músculo liso e anti LKM negativos. Ecograficamente apresentava fígado heterogéneo de forma difusa, nódulo hipocogénico no segmento VI/VII mal definido, com aparente ectasia das vias biliares na sua vizinhança, aspectos que levantavam a suspeita de lesão maligna, ecos no sistema porta, sem derrame peritoneal.

A TAC abdominal mostrou perda de volume do lobo direito, em relação com anterior procedimento cirúrgico (segmentectomia VI) onde se visualizava imagem nodular, homogénea com densidades líquidas medindo 4,8x6,1 cm, não tomava qualquer contraste e apresentava pelo menos três pontos de comunicação com a árvore biliar, a qual se apresentava moderadamente dilatada. Lesão sugestiva de biloma. A via biliar principal apresentava calibre normal. Sem lesões sugestivas de metástases. Exame sem outras alterações.

Realizou RMN hepática que confirmou características sugestivas de biloma, e foi submetida a drenagem guiada por TAC.

Por manter hepatite colestática de causa não esclarecida, com aumento da bilirrubina e diminuição das aminotransferases, foi colocada a hipótese de diagnóstico provável de hepatotoxicidade à levofloxacina.

Realizada biopsia hepática ecoguiada, o resultado histológico veio a revelar alterações de colestase isolada intra-hepática compatíveis com toxicidade medicamentosa (figuras 1 e 2).

Teve alta com aminotransferases 1,5xN, GGT 3xN e FA 2xN, vindo a normalizar durante o seguimento em consulta. Foi medicada com ácido ursodesoxicólico na dose de 750 mg por dia, para além da sua medicação habitual.

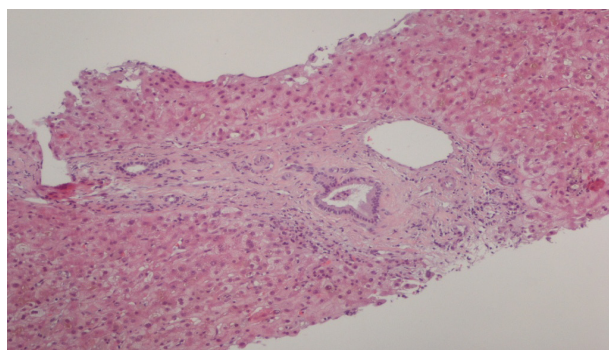


Fig. 2 - alterações histológicas de colestase intra-hepática HE 100x

DISCUSSÃO

Apesar das quinolonas serem de uma forma geral seguras, a toxicidade existe e o clínico deve estar em alerta para esse facto¹. Uma história clínica minuciosa, com uma anamnese pormenorizada é crucial para que se possam colocar as hipóteses de diagnóstico e orientar o estudo.

A hepatotoxicidade pode manifestar-se através de reacções directas (dose dependente, reprodutível e evolução geralmente previsível, o período de latência entre a exposição e a lesão hepática habitualmente é de horas, embora as manifestações clínicas possam instalar-se até 24 a 48 horas) ou idiossincráticas (imprevisível e independente da dose, manifestam-se após um atraso ou período de latência que pode ir de 5 a 90 dias). As reacções idiossincráticas podem ser classificadas em hepatocelulares - ALT / FA ≥ 5 ou ALT >2 xN, coleostáticas (ALT/FA ≤ 2 ou FA >2 xN) ou mistas ($2 < \text{ALT/FA} < 5$) e podem ser divididas em duas categorias: metabólicas (podem resultar de um polimorfismo genético específico culminando com a formação de um metabolito tóxico) ou imunológicas (reacções de hipersensibilidade a uma droga específica)⁴⁻⁶. As quinolonas podem causar dano hepático, que pode ser agudo e, por vezes, evoluir para a cronicidade, sobretudo quando o tratamento é prolongado ou quando se usam doses elevadas (toxicidade directa, dose-dependente); mas também estão descritos casos de toxicidade idiossincrática, isto é, imprevisível e independente da dose, manifestam-se após um período de latência que pode ir de 5 a 90 dias. Atendendo ainda ao número reduzido de casos relatados de toxicidade hepática associada às quinolonas, ainda não está definida uma assinatura própria destes fármacos, mas parece haver um predomínio do padrão coleostático, podendo, no entanto, a reacção tóxica manifestar-se sob a forma de lesão hepatocelular, coleostática ou mista.

Segundo os critérios propostos na reunião de consenso de 1990 realizada com o apoio do *Council for International Organization of Medical Sciences* (CIOMS) as alterações hepáticas decorrentes da toxicidade medicamentosa devem ser classificadas em três grupos: alterações inespecíficas das provas hepáticas (critérios bioquímicos que não se enquadram nos definidores de lesão hepática, incluindo o aumento isolado mesmo que >2 xN de aspartato aminotransferase (AST) ou FA ou bilirrubina total ou qualquer outra alteração <2 xN), lesão hepática (definida apenas por critérios bioquímicos – aumento de pelo menos duas vezes o limite superior da normalidade da ALT ou da bilirrubina conjugada, ou uma elevação concomitante da AST, da FA e da bilirrubina total, devendo uma delas exceder 2xN) e doença hepática (com base em critérios histológicos).

Em ambos os casos descritos estamos perante uma lesão do tipo coleostático, uma vez que por definição este tipo pressupõe elevação >2 x da FA ou relação ALT/FA <2 .

No caso clínico 1, foram excluídas outras causas, o início da reacção foi inferior a 90 dias e após suspensão do fármaco a descida da FA foi superior a 50%, o que torna a reacção sugestiva de se dever ao medicamento suspenso. Mais ainda, havia referência a episódio semelhante no passado recente, associado à toma de ciprofloxacina.

No caso clínico 2, a análise histológica foi compatível com toxicidade medicamentosa, o início das queixas 5 dias após a toma da levofloxacina e a descida da FA superior a 50% torna muito sugestivo de ser causado por este antibiótico, sendo que não foi identificada progressão ou descompensação e nenhuma das patologias anteriormente identificadas. A doente melhorou com a suspensão do fármaco e o tratamento com ácido ursodesoxicólico. Não voltou a apresentar episódio semelhante.

Nos dois casos, os doentes são idosos, com comorbilidades nomeadamente Diabetes Mellitus e polimedicados. Os idosos apresentam uma diminuição de depuração hepática, devida a um menor volume hepático e fluxo sanguíneo⁶. A levofloxacina interfere no metabolismo glucídico, estando relatados casos de hipoglicémia e hiperglicémia, sendo os indivíduos com esta susceptibilidade na sua maioria idosos diabéticos^{2,3}.

Após suspensão do fármaco, nas duas situações apresentadas houve melhoria dos parâmetros analíticos e clínicos. A relação entre o início e a melhoria clínica e analítica com o início e a descontinuação da terapêutica com levofloxacina, suporta a forte possibilidade de que o agente causal seja este fármaco. Os mecanismos que conduzem esta quinolona a causar lesão hepática não são bem conhecidos⁷.

O diagnóstico definitivo é difícil, uma vez que não dispomos de biomarcadores e as alterações histológicas não são patognomónicas, daí que tenhamos de recorrer às escalas de probabilidade.

A aplicação da escala de Roussel Uclaf Causality Assessment Method Scale (RUCAM) identificou como *alta probabilidade* de associação nos dois casos, com uma pontuação de 11 pontos. A escala de Naranjo - Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale - atribui como associação *provável* com uma pontuação de sete pontos. A relação entre Diabetes Mellitus e hepatotoxicidade à levofloxacina ainda não foi estabelecida, no entanto o relato de vários casos na literatura e o facto de os dois casos identificados serem nesta população levantam a hipótese de esta associação existir.

CONCLUSÃO

Em ambos os casos clínicos apresentados as alterações coleostáticas documentadas estão muito provavelmente associadas à administração de levofloxacina.

Os idosos, diabéticos e polimedicados parecem ter um

maior risco para este tipo de reacção.

Sendo raro o relato de hepatotoxicidade à levofloxacina e sendo a sua identificação em dois doentes diabéticos alerta para a possibilidade de se tratar de um grupo de maior risco de toxicidade hepática.

Os clínicos devem ter presente a possibilidade de toxicidade hepática quando prescrevem levofloxacina.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. STAHLMANN R, LODE H: Toxicity of Quinolones. *Drugs* 1999;58(Suppl 2):37-42
2. HUNT M: Levofloxacin: dysglycemia and liver disorders. *Can Adverse Reaction Newsletter* 2007;17(1):1-2
3. KANBAY M, AYDOGAN T, BOZALAN R et al: A Rare but Serious Side Effect of Levofloxacin: Hypoglycemia in a geriatric patient (letter). *Diabetes Care* 2006; 29(7):1716-7
4. LEITÃO S, CARVALHO A: Hepatotoxicidade Medicamentosa. In: Chaves FC, ed. *Biblioteca Hepatológica - Diagnóstico em Hepatologia*. Permanyer Portugal 2004;2:45-53
5. SIMÃO A, LEITÃO J, LEITÃO S, CARVALHO A: Doenças hepáticas induzidas por fármacos e tóxicos. In: Areias J, ed. *Tratado de Hepatologia*. Permanyer Portugal 2006;295-324
6. MATOS LC, MARTINS B: Hepatites tóxicas: revisão da literatura. *Medicina Interna* 2005; 12(4):239-55
7. COBAN S, CEYDILEK B, EKIZ F et al: Levofloxacin-induced acute fulminant hepatic failure in a patient with chronic hepatitis B infection. *Ann Pharmacother* 2005;39(10):1737-40
8. FIGUEIRA-COELHO J, PEREIRA O, PICADO B et al: Acute hepatitis associated with the use of levofloxacin. *Clin Ther* 2010;32(10):1733-7

