

Methyldopa hepatotoxicity in pregnancy: case report

Alfa-Metildopa na gravidez: um caso de hepatotoxicidade

Nídia Eira-Velha*, Filipa Marques*, Carla Rodrigues**, Carlos Barata***, Isabel Santos Silva***
Maternidade Bissaya Barreto

Abstract

Alpha-methyldopa is an antihypertensive agent innocuous to the fetus, so it can be used safely in pregnancy. Minor alterations in liver tests are reported in less than 5 percent of patients treated with this antihypertensive agent. In about 1 percent of patients acute liver injury resembling viral or chronic hepatitis is seen. We report a case of toxic hepatitis on a 38-year-old pregnant woman, with chronic hypertension without medication. The treatment with methyldopa was initiated at the nineteenth week of pregnancy. At 32 weeks she was referred to our department with hypertension and liver tests alterations. Toxic hepatitis was suspected and one week after drug cessation the clinical situation of the patient improved. Toxic hepatitis should be included in the differential diagnosis of an elevated aminotransferase levels after initiation of alpha-methyldopa therapy during pregnancy.

Keywords: Pregnancy; hypertension; alpha-methyldopa; hepatitis.

INTRODUÇÃO

Alfa-metildopa é um anti-hipertensor (classe B) que pode ser usado, com segurança, durante a gravidez. Em cerca de 5% dos doentes tratados com este fármaco podem surgir alterações hepáticas *minor*. Estas alterações são reversíveis mesmo com a manutenção da terapêutica¹. Já 1 a 2,5% dos doentes tratados podem desenvolver hepatotoxicidade cujo quadro se assemelha a uma hepatite aguda, crónica e mais raramente colestática^{1,2}. Um número escasso de casos tem sido descrito na literatura e resultam, frequentemente, de achados acidentais. O quadro, sub-clínico, surge habitualmente entre 1 a 20 semanas após o início da terapêutica com o fármaco. Em 50% dos casos o intervalo é inferior a 4 semanas¹. Pode estar presente um período prodrómico caracterizado por febre, anorexia e mal-estar geral, antes do aparecimento da icterícia. Em 15% dos doentes com hepatotoxicidade à metildopa, a clínica, bioquímica e achados histológicos são de hepatite crónica moderada a grave. Este distúrbio habitualmente regride com a suspensão do fármaco¹. A utilização de corticoterapia é controversa e deverá depender de uma avaliação individual do caso.³

*Internos do Internato Complementar de Obstetria e Ginecologia

**Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetria

***Assistente Hospitalar Graduado de Obstetria

CASO CLÍNICO

Grávida de 38 anos, primigesta, transferida para o nosso departamento às 32 semanas de gestação por hipertensão arterial (HTA) e alteração dos valores das transaminases. Tratava-se de uma mulher obesa (índice de massa corporal de trinta e quatro kg/m²) com antecedentes pessoais de HTA crónica não medicada. A gravidez, não planeada, foi diagnosticada às 14 semanas de gestação. Complicou-se com diabetes gestacional no segundo trimestre, com necessidade de introdução de insulino-terapia, por manutenção do perfil glicémico alterado apenas com recurso a dieta e exercício físico. Para o controlo da HTA foi medicada com alfa-metildopa 250 mg, 3 vezes por dia, às 19 semanas de gestação⁴.

À entrada no serviço da área de residência, ao qual se dirigiu por perfil tensional elevado, apresentava tensão arterial de 150-100 mmHg, contudo teste rápido de urina sem alterações. Analiticamente apresentava aspartato aminotransferase (AST) de 31 U/L, alanina aminotransferase (ALT) de 749 U/L, lactato desidrogenase (LDH) de 901 U/L. Os restantes parâmetros bioquímicos e hematológicos eram normais. A grávida mantinha-se assintomática, negando qualquer clínica que pudesse estar associada: cefaleias, epigastralgias, alterações visuais, icterícia, ou outras. Foi então transferida para o nosso departamento para estudo.

QUADRO I: EVOLUÇÃO ANALÍTICA DOS VALORES DE TRANSAMINASES E LDH

Bioquímica	Idade gestacional em semanas								
	20	32			33		34	37	
TGO	16	305	600	365	302	79	52	38	13
TGP	25	749	1107	860	812	412	173	94	34
LDH	517	901	688	419	320	222	312	265	229
	ALFA-METILDOPA			ATENOLOL					

Maternidade Bissaya Barreto

Exterior

Após exclusão de pré-eclâmpsia sobreposta ou de síndrome de HELLP, foram colocadas as hipóteses diagnósticas de hepatite vírica ou tóxica. Efetuou-se então ecografia abdominal que não apresentou alterações. Foi solicitada serologia dos vírus da hepatite A, B e C que foram negativos. A paciente apresentava imunidade para citomegalovírus. Outras infecções foram excluídas, dada a ausência de evidência clínica ou analítica. A alfa-metildopa foi substituída por atenolol, 50 mg uma vez por dia.

A grávida foi mantida sob vigilância clínica e laboratorial em regime de internamento. Durante este período o perfil tensional foi normal e a pesquisa de proteinúria das 24 horas foi negativa. A evolução analítica dos valores das transaminases e LDH é apresentada no Quadro I. Foi realizada uma ecografia obstétrica às 32 semanas, que mostrou feto com biometria adequada à idade gestacional e um índice de resistência placentar normal.

Após nove dias de internamento, em que se verificou melhoria clínica e laboratorial, teve alta, orientada para a consulta externa do nosso departamento, onde manteve vigilância obstétrica. Às 37 semanas foi internada por início de trabalho de parto, tendo o desfecho sido uma cesariana por sofrimento fetal agudo. O recém-nascido, do sexo masculino, pesava 2520 grama e apresentou um índice de Apgar de 5, 8, 10. O puerpério decorreu sem complicações e teve alta ao quarto dia.

O recém-nascido, avaliado em consultas de seguimento, apresentava um padrão de desenvolvimento estatoponderal e psicomotor adequado à idade.

DISCUSSÃO

A alfa-metildopa é um pro-fármaco utilizado fre-

quentemente no controlo de HTA na gravidez, por apresentar um perfil de segurança conhecido. O seu efeito hipotensor resulta da estimulação de recetores alfa-adrenérgicos inibidores centrais e redução dos níveis de renina plasmática. Está associado a diversos efeitos secundários frequentes como tonturas, sedação, depressão, bradicardia ou hipotensão ortostática³. Está contudo também relacionado com efeitos secundários mais raros, mas potencialmente graves, como hepatotoxicidade, descrito pela primeira vez em 1969 por *El-kington*⁵. Crê-se que a fisiopatologia desta complicação se relacione com uma anormal transformação da alfa-metildopa pelo citocromo P450, resultando um metabolito capaz de desencadear uma reação auto-imune³. O caso clínico descrito ilustra este efeito secundário ao uso da alfa-metildopa, que surgiu 13 semanas após início da terapêutica e como achado acidental nas provas de função hepática, sem que alguma clínica estivesse associada. Aqui ocorreu uma melhoria com a suspensão do fármaco, mas na literatura está descrito um caso fatal de hepatite tóxica associada à alfa-metildopa⁶. Nos casos obstétricos já relatados, assistiu-se muitas vezes ao diagnóstico desta identidade na sequência de icterícia ou alterações da coloração da urina. A dose de alfa-metildopa foi variável (entre 500 a 1000 mg por dia) e o tempo de instalação do quadro também, oscilando entre aquilo que está descrito, ou seja, entre 1 a 20 semanas após início da terapêutica⁷⁻⁹.

Apesar da raridade desta complicação, é aconselhável o doseamento das transaminases durante o tratamento com este fármaco⁹. Entre 2,5 a 10% das mulheres não grávidas tratadas com alfa-metildopa pode ocorrer hepatotoxicidade. Na maioria das vezes esta é subclínica, detetada acidentalmente pela elevação isolada das transaminases. Em 25% dos casos de hepatite por alfa-metildopa podem ocorrer manifestações extra-hepáticas, como por exemplo *rash*, artralgias, febre,

leucocitose ou eosinofilia⁹.

A alfa-metildopa tem sido usada na gravidez por ser considerado um anti-hipertensor inócuo para o feto no que respeita à teratogenicidade e quando comparado com outros fármacos, no entanto a sua utilização não é completamente isenta de risco para a grávida. Um extenso estudo sobre a alfa-metildopa foi efectuado por *Reedman e al* e publicado em 1976, no qual se concluiu que o fármaco era seguro para o feto e recém-nascido. Preconizou-se então que a alfa-metildopa deveria ser o fármaco de eleição na gravidez¹⁰. Contudo, neste mesmo estudo, os efeitos secundários da alfa-metildopa foram tão preocupantes que 15% das mulheres abandonaram o estudo.

Outros fármacos têm-se revelado igualmente eficazes e seguros para o feto, como é o caso dos antagonistas dos canais de cálcio ou bloqueadores beta 2. Em 1983 foi efectuado um estudo com o atenolol (bloqueador beta 2), que mostrou ser eficaz no controlo da tensão arterial da grávida e sem efeitos adversos no desenvolvimento fetal ou neonatal¹¹. Este trabalho foi posteriormente corroborado por outras publicações, tendo mesmo sido concluído que o labetalol, outro bloqueador beta 2, é superior à alfa-metildopa no controlo da hipertensão e apresenta vantagens sobre o atenolol¹².

Os antagonistas dos canais de cálcio, nomeadamente a nifedipina, exercem a sua acção essencialmente a nível da vasodilatação periférica. Têm sido usados no controlo da hipertensão na gravidez, sem efeito adverso perinatal⁴. Estudos comparativos entre a alfa-metildopa e a nifedipina revelam que ambos os fármacos apresentam taxas de eficácia semelhantes, ao descerem a tensão arterial em situações de HTA ligeira e moderada induzida pela gravidez, sem interferência ao nível da perfusão placentar e desenvolvimento fetal^{13,14}.

Além dos efeitos secundários, outra desvantagem associada à alfa-metildopa prende-se com a sua curta duração de acção, que implica administração de 8 em 8 horas. A experiência de utilização do fármaco no nosso departamento, ainda que não esteja documentada com dados concretos de casuística, transmite-nos a noção de que a referida necessidade de 3 administrações diárias poderá conduzir a uma menor adesão terapêutica relativamente aos fármacos de toma única.

Em conclusão, atendendo aos efeitos secundários maternos da alfa-metildopa, é importante ter presente a possível hepatotoxicidade secundária à sua utilização e incluí-la no diagnóstico diferencial perante um quadro compatível com hepatite. Uma avaliação da

função hepática deverá ser realizada nas semanas subsequentes à introdução da terapêutica. Estes efeitos secundários em conjunto com a sua curta duração de acção, deverão sensibilizar para a utilização de outros fármacos no controlo da HTA na gravidez, que se têm mostrado igualmente seguros, eficazes e com melhor perfil de biodisponibilidade.

REFERÊNCIAS

1. Dienstag JL. Hepatite tóxica e induzida por medicamentos. In: Harrison Medicina Interna (17a Edição). Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, et al. São Paulo: McGraw-Hill; 2009: 1949-1955.
2. Lorie A, Thomas DO, Cardwell MS. Acute reactive hepatitis in pregnancy induced by alpha-methyldopa. *Obstet Gynecol* 1997; 90:658-9.
3. Ali T, Srinivasam N, LE V, Rizvi S. Alpha-Methyldopa Hepatotoxicity in Pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009, 19(2): 125-126.
4. Souza A, Amorim M, Costa A, Neto C. Tratamento anti-hipertensivo na gravidez. *Acta Med Port* 2010; 23(1): 077-084.
5. Elkington SG, Schreiber WM, Conn HO. Hepatic Injury caused by L-Alpha-Methyldopa. *Circulation* 1969, 40: 589-596.
6. Picaud A, Walter P, de Preville G, Nicolas P. Hepatite toxique mortelle au cours de la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990; 19: 192-196.
7. Phadanis S, Sangay MR, Sanusi F. Alpha-methyldopa-induced acute hepatitis in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynecol*. 2006; 46(3): 256-257.
8. Slim R, Ben Salem C, Hmouda H, Bouraoui K. Hepatotoxicity of alpha-methyldopa in pregnancy. *J Clin Pharm Ther*. 2010; 35(3): 361-363.
9. Smith GN, Piercy WN. Methyldopa hepatotoxicity in pregnancy: A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 222-224.
10. Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet* 1976; 2: 753-756.
11. Rubin PC, Butters L, Clark DM, Reynolds B, Summer DJ, et al. Placebo-controlled trial of atenolol in treatment of pregnancy-associated hypertension. *Lancet* 1983; 1: 431-434.
12. Plouin PF, Breart G, Maillard F, Papiernik E, Relier JP. Comparison of antihypertensive efficacy and perinatal safety of labetalol and metildopa in the treatment of hypertension in pregnancy: a randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 95: 868-876.
13. Bharathi K N, Prasad K, Jagannath P, Nalini KS. A comparison of nifedipine with methyldopa for control of blood pressure in mild to moderate pregnancy induced hypertension. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2010; 4(3): 2406-2409.
14. Jayawardana J, Lekamge N. A comparison of nifedipine with methyldopa in pregnancy induced hypertension. *Ceylon Med J*. 1994; 39(2):87-90.