

Hepatites tóxicas: revisão da literatura

Toxic hepatitis: literature review

Luís Costa Matos*, Borges Martins**

Resumo

Considera-se hepatite tóxica a lesão hepática causada por agentes farmacológicos ou químicos, e deve ser considerada como diagnóstico diferencial na abordagem inicial de patologia hepática. Os autores apresentam uma revisão da literatura sobre este tema, abordando a fisiologia da metabolização hepática, factores de risco e predisposição para hepatotoxicidade, critérios de diagnóstico, quadros clínicos e laboratoriais, fazendo em seguida referência a vários fármacos classicamente hepatotóxicos, bem como a medicamentos mais recentes, excipientes e produtos ditos “naturais”, algumas vezes causadores de lesão hepática.

Palavras chave: Hepatite tóxica, hepatite medicamentosa

Abstract

We consider toxic hepatitis to be liver injury caused by chemical or pharmacological agents and we feel that it should be considered in the initial differential diagnosis of liver disease. The authors present a literature review of this subject, including hepatic drug metabolism physiology, diagnostic criteria, laboratory and clinical presentations, and a review of the classic hepatotoxic drugs, as well as newer drugs, excipients and “natural” products, that sometimes cause hepatic damage.

Key words: Toxic hepatitis, drug hepatitis

Introdução

Consideramos hepatite tóxica como a lesão hepática causada por inalação, ingestão ou administração parentérica de agentes farmacológicos ou químicos.

É um problema relevante na prática clínica actual: corresponde a cerca de 0.2% de todos os internamentos hospitalares e a 2 a 3% de internamentos por efeitos adversos de fármacos.

Apesar de uma incidência reduzida (7,6:1 000 000 habitantes/ano), as hepatites tóxicas são uma causa frequente (até 25%) de falência hepática aguda com prognóstico reservado – estima-se em cerca de 12% a taxa de mortalidade por novos casos/ano.^{1,2}

Apesar de considerarmos “seguros” a maioria dos medicamentos que prescrevemos, mais de 1100 estão descritos como potencialmente hepatotóxicos. A causa mais frequente de retirada de medicamentos do mercado é o aparecimento de hepatotoxicidade.³

O consumo de drogas de abuso é, muitas vezes, causa de agressão hepática.⁴⁻⁶

Também a proliferação das “medicinas alternati-

vas” e “produtos naturais”, podem ter consequências deletérias.⁷

O quadro clínico da hepatite tóxica pode mimetizar quase todas as formas de doenças hepato-biliares, sendo, quase sempre, um diagnóstico diferencial a considerar perante patologia deste foro.⁸

Metabolização hepática

A maior parte dos medicamentos ou tóxicos são absorvidos através do tracto gastrointestinal ou por via parentérica; uma minoria através da pele ou das vias aéreas. O fígado é um alvo principal de toxicidade, por ser um órgão central no seu metabolismo. A arquitectura hepática garante um máximo contacto entre o plasma e o hepatócito a nível do espaço de Disse; 30% do volume sanguíneo corporal total passa pelo fígado a cada minuto. A dupla circulação pela artéria hepática e veia porta permite que o sangue proveniente do intestino seja imediatamente depurado.⁹

A depuração hepática depende da eficácia dos enzimas metabolizadores, do fluxo sanguíneo hepático, da ligação às proteínas plasmáticas e da “depuração intrínseca” dessa substância. Esta última propriedade depende do grau de lipossolubilidade e do peso molecular (*Fig. 1*).

Substâncias com uma elevada depuração intrínseca são avidamente captadas pelo tecido hepático e o factor limitante do seu metabolismo tende a ser o

*Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Graduado de Medicina Interna

Serviço de Medicina 1 do Hospital de São Teotónio S.A., Viseu

Recebido para publicação a 02.04.03

Aceite para publicação a 05.05.05

$$CLH = QH \left(\frac{CL_{int} \times pb}{QH + CL_{int} \cdot pb} \right)$$

CLH = depuração hepática
 QH = fluxo sanguíneo
 CL_{int} = Dep. intrínseca
 pb = ligação às prot. plasmáticas

Relação entre os factores que afectam a depuração hepática de uma droga.

FIG. 1

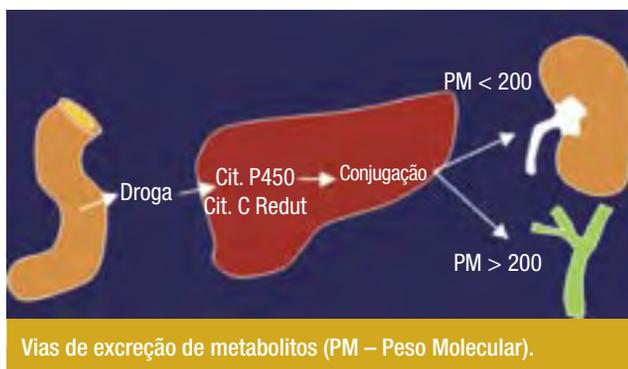


FIG. 2

próprio fluxo sanguíneo hepático. Têm um elevado metabolismo de primeira-passagem e, no limite, podem mesmo ser usadas para medir o fluxo sanguíneo hepático, como o corante verde de indocianina. Como fármacos, são substâncias ineficazes por via oral, dada a sua rápida inactivação (ex: nitroglicerina, lidocaína).

Substâncias com baixa depuração intrínseca têm um metabolismo dependente da eficácia dos sistemas enzimáticos e relativamente independente do fluxo sanguíneo; um exemplo é a teofilina.^{10,11}

O objectivo da metabolização hepática é tornar o fármaco mais hidrossolúvel, para a excreção renal ou biliar. Isto é conseguido por dois tipos de reacções:

Reacção de fase 1 envolve os complexos Citocromo C reductase e Citocromo P450. Tendo como co-factor o NADPH citosólico, efectuam reacções de hidroxilação e oxidação. Outras reacções alternativas envolvem álcool-desidrogenases e reacções de metilação.

Reacção de fase 2 envolve a conjugação do fármaco ou do metabolito com pequenas moléculas endógenas, de forma a aumentar a sua polaridade.¹²

A eliminação de metabolitos faz-se, geralmente, por

via urinária ou biliar, sendo o seu peso molecular um dos factores determinantes da via de excreção (Fig. 2).

Mecanismos de lesão hepática

As reacções hepatotóxicas são divididas em tipo A ou de toxicidade directa e tipo B ou idiossincráticas.

As reacções de tipo A ocorrem de uma forma previsível, dose-dependente e com uma curta fase de latência. As lesões anatomopatológicas são características e reprodutíveis em modelos experimentais. Exemplos clássicos são o tetracloreto de carbono, tricloroetileno, fósforo, tetraciclinas, paracetamol, toxina de *Amanita phalloides*.

As reacções Tipo B envolvem idiossincrasia; ocorrem de uma forma imprevisível, muitas vezes independentemente da dose, usualmente a níveis terapêuticos. Apresentam uma baixa incidência, uma fase de latência variável e, geralmente, estão envolvidos mecanismos imunológicos. As lesões anatomopatológicas são incharacterísticas e não uniformes. As manifestações sistémicas são frequentes (febre, rash, artralgias, eosinofilia, leucocitose, aparecimento de auto-anticorpos); alguns exemplos: halotano, isoniazida, clorpromazina.^{12,14}

Esta divisão é útil em termos didácticos, mas não se deve considerar estanque, pois a lesão celular metabólica dos hepatócitos, a participação de outras células hepáticas e activação de mecanismos imunes estão interligados de uma forma estreita e sujeitos à modulação de vários factores predisponentes, tanto ambientais como individuais.

Uma substância pode ser intrinsecamente hepatotóxica, ou então pode dar origem a um metabolito tóxico, que o tecido hepático pode ter ou não capacidade de depurar. Se não a tiver ou caso essa capacidade seja superada, quer por ineficácia dos sistemas enzimáticos hepáticos, quer por elevada concentração local, existem vários mecanismos pelos quais pode surgir lesão no tecido hepático (Fig. 3).¹³

Lesão celular metabólica dos hepatócitos Podemos considerar vários mecanismos de agressão: ligação covalente a estruturas celulares, peroxidação lipídica, reacções de oxidação, depleção de glutatião. Destas agressões celulares podem resultar alterações mitocondriais, alterações no citoesqueleto celular ou alterações da homeostase iónica. Dependendo da extensão do envolvimento mitocondrial e do balanço de factores activadores/inibidores de vias intracelulares de sinalização, nomeadamente as famílias de

ZARATOR SENHORA

proteínas Bcl₂ e caspases, o destino da célula poderá ser a necrose ou a apoptose, sendo a primeira situação geradora de mecanismos inflamatórios. (Fig. 4)^{14,15}

Participação de outras células hepáticas Os hepatócitos lesados podem libertar produtos de peroxidação lipídica, intermediários reactivos de oxigénio e IL 8, activando por estes meios as células de Kupffer. Estas libertam diversas citocinas tais como TNF, IL 1, IL 8 e também intermediários reactivos de oxigénio, que podem lesar directamente os hepatócitos e activar outras células como as células de Ito, responsáveis pelo desencadear de fibrose hepática, e as células endoteliais dos vasos sanguíneos, que favorecem o recrutamento e activação de polimorfonucleares.¹⁴⁻¹⁶ (Fig. 5)

Activação de mecanismos imunes Estreitamente interligado com o anterior, este mecanismo é mais subtil e direccionado do que a resposta inflamatória à lesão celular (Fig. 6).

A formação de um metabolito tóxico pode conduzir a ligações covalentes com estruturas celulares, formando um hapteno, que é apresentado pelas células macrofágicas aos linfócitos. Estes desencadeiam uma resposta imune direccionada quer aos haptenos (*self* modificado) quer mesmo a estruturas celulares íntegras, tendo-se verificado experimentalmente respostas tão selectivas como a produção de auto-anticorpos contra isoenzimas do Citocromo P450 que dão origem ao metabolito.^{14,17}

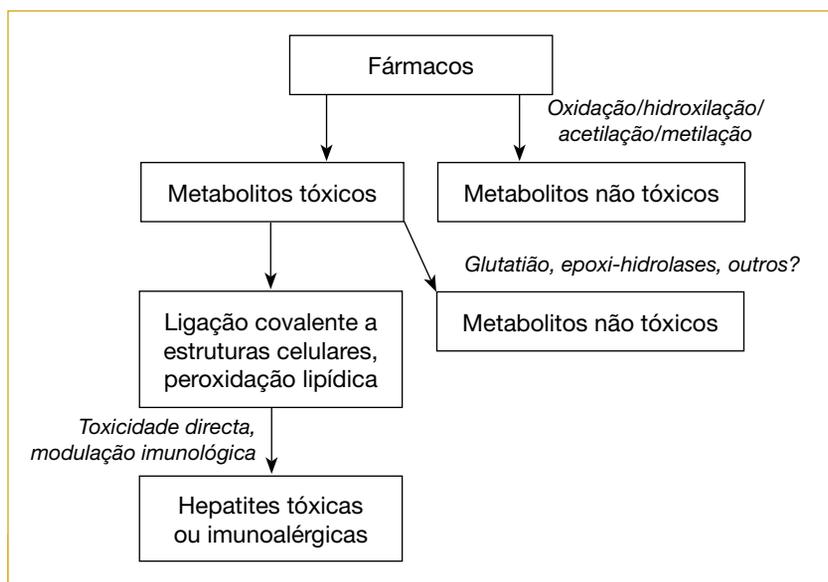
Factores de risco para hepatotoxicidade

Apesar de uma reacção de hepatotoxicidade ser, na maioria das vezes, imprevisível, existem vários factores predisponentes¹² (Quadro I).

Os idosos apresentam uma diminuição de depuração hepática, devida a um menor volume hepático e fluxo sanguíneo.¹⁸ A hepatotoxicidade é rara nas crianças, mas formas idiossincráticas de reacção a certos fármacos têm uma incidência superior à dos adultos.¹

De uma forma geral as mulheres são mais propensas à hepatotoxicidade.^{12,14}

A combinação de várias substâncias indutoras



Mecanismos pelos quais uma substância pode lesar o tecido hepático.

FIG. 3

do citocromo P450 e/ou que causem concomitantemente outros danos celulares, como a inibição da β -oxidação microsomal, ou a ingestão simultânea de álcool, pode ter um efeito sinérgico e não aditivo na toxicidade hepática de cada droga considerada isoladamente.^{14,19-21}

A doença hepática prévia, especialmente a cirrose, condiciona a metabolização: diminuição do fluxo sanguíneo hepático, diminuição da síntese de proteínas, condicionando um volume de distribuição maior por diminuição da albumina plasmática e da sua capacidade de transporte. As reacções de conjugação, e particularmente as de oxidação, estão comprometidas.^{22,23}

De referir a susceptibilidade de indivíduos com Doença de Still aos salicilatos.²⁴⁻²⁶

A insuficiência renal, por dificultar a excreção de fármacos ou metabolitos, é uma predisponente óbvia.

A obesidade modifica a distribuição e a metabolização de fármacos muito lipossolúveis,¹⁴ e predispõe à existência prévia de esteatose/esteatohepatite.

Exposições anteriores a determinados fármacos podem contribuir, por um mecanismo de sensibilização, para reacções hepatotóxicas mediadas imunologicamente. Um exemplo é o halotano.²⁷

A infecção VIH/SIDA parece favorecer a hepatotoxicidade de vários antibióticos, nomeadamente penicilinas e sulfamidas.²⁸

QUADRO I

Factores de risco para hepatotoxicidade

Idade	Idosos	INZ, MTX, AINE's, Paracetamol, Penicilinas
	Crianças	Eritromicina, Valproato
Sexo	Mulheres	Diclofenac, Sulindac, INZ, Penicilinas, Halotano
	Homens	Azatioprina
Interação com outros fármacos	Indutores do Cit. P450	Halotano, INZ, Valproato, Paracetamol, Álcool
	Inibidores da β -ox mitoc.	Amidarona, Valproato
Características individuais	Doença hepática (cirrose)	INZ, MTX, Paracetamol, BZD
	Dça de Still	Aspirina
	Ins. Renal	Alopurinol, MTX
	Obesidade	Halotano, Paracetamol, MTX
	SIDA	Penicilinas, Sulfamidas
	Exposição repetida	Halotano
	Polimorfismos Enzimáticos	Quadro 2
	Sistema HLA	Quadro 3
Raça	Asiáticos e Negros	Isoniazida?
Estado de Nutrição	Alcoólicos, Dças neoplásicas, idosos, indigentes	↓ Glutatião, ↑ toxicidade por paracetamol

INZ – Isoniazida, MTX – Metotrexato, AINE's – Antiinflamatórios não esteroides, BZD – Benzodiazepinas.

QUADRO II

Polimorfismos enzimáticos

Sistema Enzimático	Fármacos implicados	
Tiopurina metiltransferase	Azatioprina	
Cit. P450	CYP 2D6	Bloqueadores β , A.D. tricíclicos, clorpromazina, perhexilina
	CYP 2C19	Benzodiazepinas, bloqueadores β , nilutamida, glicocorticoides, esteroides sexuais, cetoconazol, omeprazol, warfarina
N-acetilação	NAT2	INZ, cafeína, sulfamidas, procainamida, hidralazina, dapsona, acebutolol
Sulfoxidação		Clorpromazina, estrogéneos?
Glutatião sintetase		Paracetamol, metronidazol, nitrofurantoína
Glutatião S-transferases		Tacrina?, carcinogénios

A raça negra era, classicamente, um factor preditor de maior risco de reacção adversa à isoniazida,²⁹ mas trabalhos epidemiológicos mais recentes parecem não o confirmar.³⁰

Deficiências nutricionais podem também aumentar o risco de toxicidade por substâncias como o paracetamol, por depleção hepática de glutatião.¹⁴

Estão descritos vários polimorfismos genéticos de enzimas, condicionando fenotipicamente a sua actividade e assim predispondo à hepatotoxicidade de várias substâncias¹³ (*Quadro II*).

A deficiência em tiopurina metiltransferase condiciona uma toxicidade aumentada da azatioprina. Numa população com doença inflamatória intestinal medicada com azatioprina, cerca de 9% mostraram uma actividade reduzida daquele enzima.³¹

Foram identificadas deficiências de isoformas de enzimas do complexo citocromo P450. Uma delas (isoenzima 2D6) afecta de 5%-10% dos caucasianos e pode ter implicações na metabolização de bloqueantes β , antidepressivos tricíclicos ou clorpromazina.³²

Outro (isoenzima 2C19) encontra-se deficitário em 2 a 6% de populações caucasianas mas pode atingir uma prevalência de até 20% em asiáticos. É importante na metabolização de benzodiazepinas, bloqueantes β , varfarina, nilutamida, glicocorticóides, esteróides sexuais, cetoconazol e omeprazole.¹³

A N-acetilação é fundamental para a metabolização de inúmeros fármacos, sendo conhecido desde há algum tempo o fenótipo dos acetiladores lentos e rápidos da isoniazida. É um defeito autossómico recessivo da N-acetiltransferase 2 (NAT), que condiciona o fenótipo “lento”. Outros fármacos potencialmente implicados são: cafeína, sulfamidas, procainamida, hidralazina, dapsona e acebutolol.¹³

Foi descrito um défice enzimático na sulfoxidação da carbocisteína, devido a um defeito genético autossómico recessivo. A sua importância na metabolização da clorpromazina ainda está por esclarecer, bem como na patogenia da cirrose biliar primária.^{33,34}

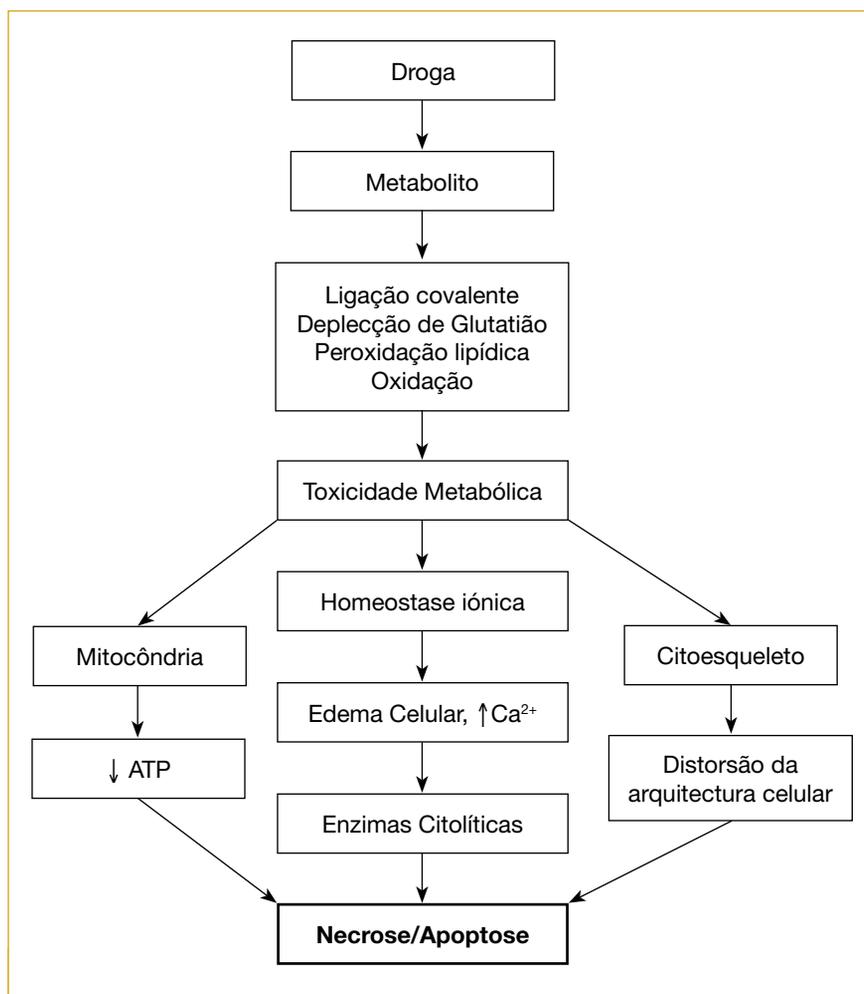
O défice de glutatião sintetase (5-oxiprolinúria) está associado a aumento da hepatotoxicidade de fármacos que são eliminados por conjugação com a glutatião, como o paracetamol.³⁵

Foram descritos vários polimorfismos do complexo enzimático glutatião S-transferases, alguns associados a toxicidade aumentada de fármacos como a Tacrina, bem como a alteração da metabolização de alguns carcinogénios.^{13,36,37}

Como já foi referido, a mediação imunoalérgica desempenha um papel fundamental na patogenia de muitas reacções hepatotóxicas. Foi encontrada uma associação significativa entre a expressão de determinados fenótipos HLA de classes I e II e a susceptibilidade a toxicidade por fármacos (*Quadro III*).¹³

Tipo de lesão hepática e classificação laboratorial

Laboratorialmente, podemos caracterizar uma reac-



Dano celular metabólico nos hepatócitos.

FIG. 4

ção hepatotóxica em citolítica, colestática ou mista, consoante os valores da ALT, fosfatase alcalina e da relação entre eles (*Quadro IV*).³⁸

As reacções hepatotóxicas mais frequentes apresentam-se com quadros de citólise moderada a severa, clinicamente indistinguíveis de uma hepatite viral aguda.³⁹

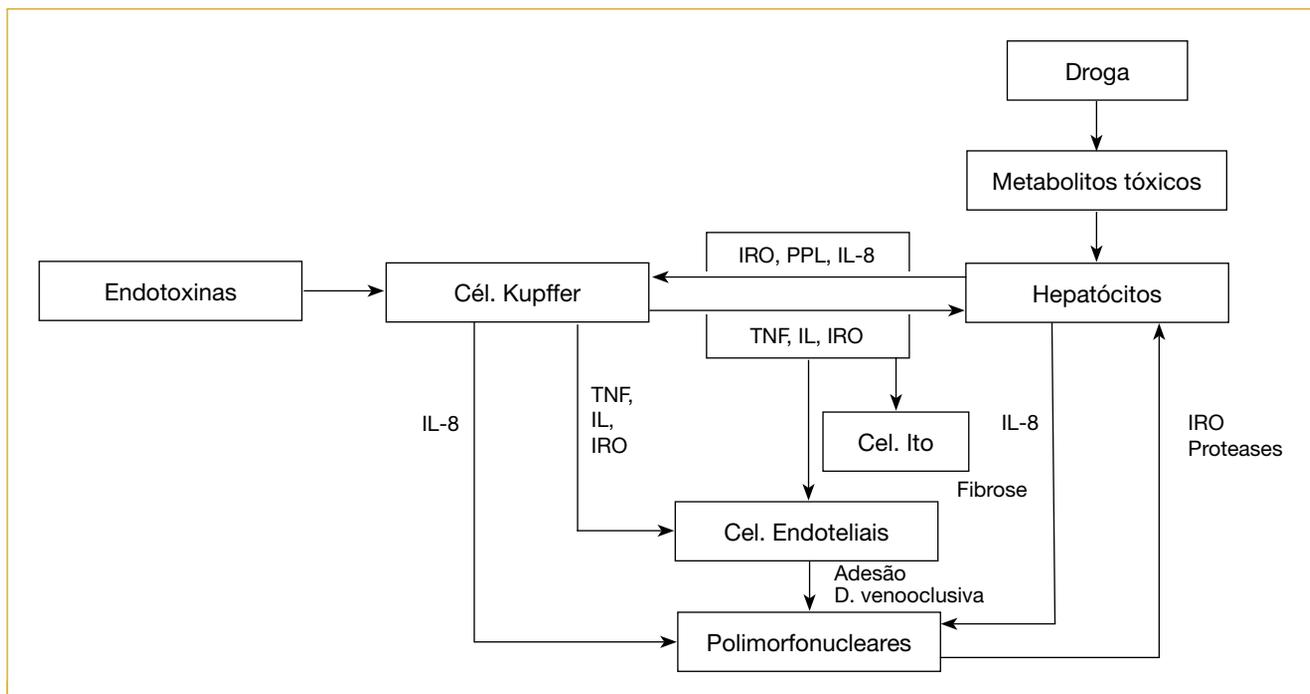
No *Quadro V* apresentam-se os vários tipos de lesão hepática possíveis num contexto de hepatotoxicidade.³⁹

Diagnóstico

O diagnóstico precoce e preciso de hepatotoxicidade é fundamental, pois a suspensão da substância agressora pode prevenir a evolução para formas mais severas ou crónicas da doença.

Não há marcadores específicos ou testes para a

ZARATOR HOMEM



Participação de outras células hepáticas. PPL: Produtos de peroxidação lipídica, IRO: Intermediários reactivos de O₂, TNF: Factor de Necrose Tumoral, IL: Interleucinas.

FIG. 5

hepatite tóxica, pelo que geralmente o diagnóstico é clínico. Testes de reactividade linfocitária podem auxiliar no diagnóstico. Métodos mais recentes com recurso a antigénios ex-vivo e técnicas especiais com inibidores das prostaglandinas aumentaram a sensibilidade do método.^{40,41} São contudo testes de execução difícil e não disponíveis por rotina ao clínico.

Na ausência de outras causas, a evidência de he-

patotoxicidade entre 4 a 90 dias após o início de um fármaco é compatível com reacção medicamentosa. Se surgir uma reacção de tipo hepatite (citólise) nos 15 dias seguintes ou de colestase nos 30 dias seguintes à suspensão de um fármaco, a relação causal com este é ainda possível. Também é característica a diminuição em mais de 50% dos níveis de ALT nos 8 dias seguintes à suspensão. Nas reacções colestáticas, a diminuição em 50% da fosfatase alcalina e da bilirrubina sérica é mais lenta, podendo demorar mais de 6 meses.

A recrudescência dos sintomas e/ou alterações analíticas com a reintrodução do fármaco é virtualmente

QUADRO III

Sistema HLA e toxicidade medicamentosa

Fármaco	HLA
Halotano	A11
Nitrofurantoína	DR6 e DR2
Clometacina	A8
Antidepressivos Tricíclicos	A11
Diclofenac	A11
Clorpromazina	DR6
Amoxicilina/Ac. Clavulânico	DRB1 1501 DRB1 0602

QUADRO IV

Classificação Laboratorial

	ALT	F. Alc	ALT/F.Alc
Citolíticas	>2x LSN	Normal	↑ (>5)
Co lestáticas	Normal	>2X LSN	↓ (<2)
Mistas	>2x LSN	>2X LSN	2-5

LSN – Limite superior do normal

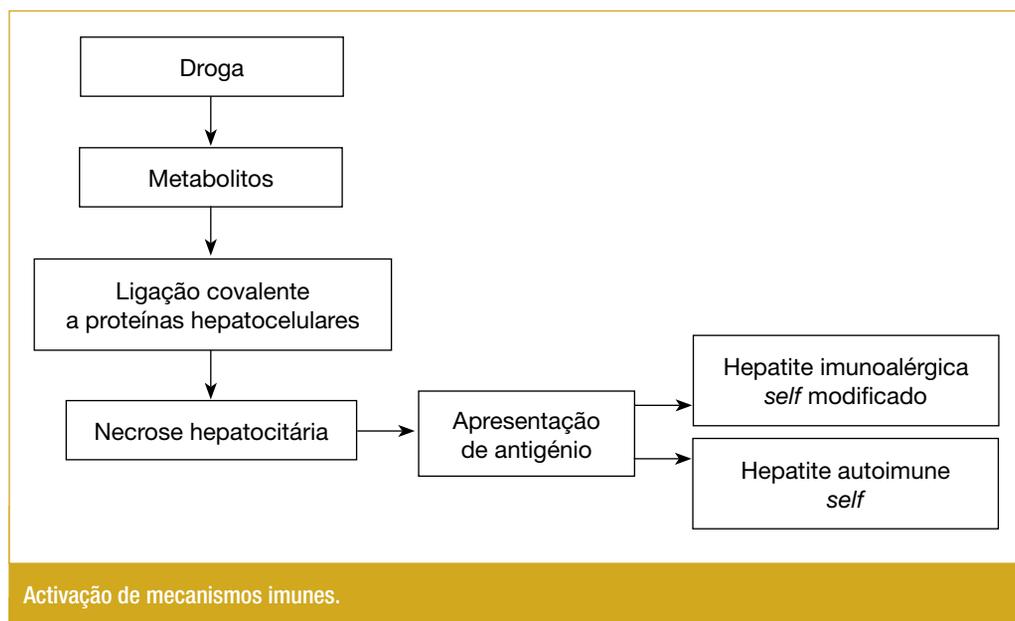


FIG. 6

diagnóstica. Isto acontecerá em situações acidentais, pois a reintrodução propositada com fins diagnósticos é eticamente reprovável.

Após várias reuniões de consenso, foi proposto um sistema de avaliação de causalidade de lesão hepática por uma determinada substância, através de dados clínicos.^{42,43} Denomina-se escala CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences).

Este sistema inclui critérios cronológicos, factores de risco prévios do doente, terapêutica concomitante, exclusão de outras causas de doença hepática, dados bibliográficos e resposta à reintrodução da terapêutica. A pontuação final classifica a relação de casualidade como: Definitiva ou altamente provável (> 8), Provável (6-8), Possível (3-5), Improvável (1-2), Excluída (≤ 0).

Foi proposta uma escala de diagnóstico relativamente mais simples, por autores portugueses⁴⁴ (escala M&V, *Quadro VI*), que apesar de um poder discriminante inferior à CIOMS⁴⁵, parece-nos de utilidade na prática clínica, até porque foi validada numa população portuguesa.⁴⁴

Exemplos clássicos de hepatotoxicidade

Anestésicos Halogenados

O halotano apresenta duas formas conhecidas de hepatotoxicidade:^{14,46,47} uma frequente, previsível e ligeira, com aumento das transaminases em cerca

de 30% dos doentes expostos e outra rara mas muito grave e potencialmente fatal, com uma incidência de 1:35 000 numa primeira exposição, que baixa para 1:10 000 em exposições subsequentes. cinco a 9 dias após a exposição aparecem febre, náuseas, mialgias, icterícia, desenvolvendo-se, geralmente, um quadro de hepatite fulminante. Histologicamente, destaca-se uma necrose zonal centrolobular, ocasionalmente com infiltrado eosinofílico e granulomas.

normalmente com infiltrado eosinofílico e granulomas.

Pensa-se que a toxicidade está relacionada com um metabolito tri-fluoroacetilado que induz uma reacção imunológica com produção de auto-anticorpos anticítocromo P450 2E1. Factores predisponentes: alcoolismo crónico, obesidade, hipertiroidismo, HLA A11.^{13,48,49}

O sevoflurano, isoflurano e desflurano podem também estar implicados em reacções semelhantes.⁴⁴

Analgésicos

Opiáceos Normalmente não causam hepatotoxicidade, excepto o D-propoxifeno que tem sido relacionado com reacções colestatias 2 a 90 dias após a administração.^{50,51}

Salicilatos Em doses superiores a 3g/dia mais de 50% dos doentes apresentam aumento das transaminases. Histologicamente, há necrose hepatocitária focal, podendo surgir também granulomas ou colestase. O efeito é dose dependente e rapidamente reversível. De salientar a associação entre a Síndrome de Reye em crianças e a administração de salicilatos, presumivelmente pela acção inibitória sobre a β -oxidação dos ácidos gordos de cadeia longa.^{14,52-56}

Outros anti-inflamatórios não esteroides a incidência de hepatotoxicidade aguda ou subaguda varia de 3.7 a 9/100000. O sulindac parece apresentar a maior incidência (até 146:100 000). O naproxeno e o diclofenac apresentam uma incidência intermédia

QUADRO V

Padrões de lesão hepática

Tipo	Características	Exemplos
Lesão hepatocelular		
Necrose zonal	Dose Dependente, falência multiorgânica	CCl4, Paracetamol
Citopatias mitocondriais	+ em crianças, S. Reye - like	Valproato
Esteato-hepatite (EHNA)	Pode conduzir a cirrose	Amiodarona, Nifedipina?
Hepatite aguda	Necrose em ponte	Metildopa, IZN, Halotano, Fluconazol
Hepatite Crónica	Semelhante a hepatite autoimune	
Hipersensibilidade	Geralmente com granulomas	Sulfamidas, Quinidina, Alopurinol
Fibrose	Perisinusoidal, pode conduzir a cirrose	MTX, Vit. A, cloreto de vinilo
Colestase		
Canalicular	Dose-dependente, reversível	Horm. Sexuais, Ciclosporina, Quinolonas
Hepatocanalicular	Mimetiza icterícia obstrutiva, reversível	Amox/Clav, Eritro, TMP/SMX, Clorpromazina
Ductular	+ em idosos	Benoxiprofeno (retirado)
Colangite esclerosante	Colestase	5-F-2'desoxiuridina intraarterial (quimioterapia)
Lamas biliares	Cólica biliar	Ceftriaxone
Vascular		
Doença veno-oclusiva	Dose-dependente	Azatioprina e outros citotóxicos
Peliose Hepática		Azatioprina, C.O., esteroides
Oclusão V. Hepáticas	Devido a efeitos pro-trombóticos	C. Orais e outros esteroides
Neoplasias		
Hiperplasia nodular focal	Benigna. Apresenta-se como LOE	Esteroides
Adenoma	Risco de rotura espontânea	Esteroides (C. Orais)
Hepatocarcinoma	Muito raro	Danazol, esteroides anabolizantes
EHNA – Esteatohepatite não alcoólica; INZ – Isoniazida; LOE – Lesão ocupando espaço; MTX – Metotrexato; C.O. – Contraceptivos orais		

(3,6-3,8:100 000) e o ibuprofeno parece ser um dos anti-inflamatórios com menor incidência de reacções hepatotóxicas (1,6:100 000).

Histologicamente encontram-se aspectos de citólise, mas é frequente a colestase com o sulindac, onde se pensa que mecanismos imunológicos são preponderantes.^{14,57-60}

Paracetamol A toxicidade é rara com doses até 4g/dia. No entanto, é frequente a partir de 7,5 g/dia, com doses superiores a 140 mg/kg relacionadas com quadros de hepatite fulminante e falência hepática aguda. Pode surgir com doses muito mais baixas (2 g/dia) em doentes com hepatopatia prévia, alcoólicos, desnutridos

ou com medicação indutora enzimática do Citocromo P450. A metabolização do paracetamol pelo citocromo P450-II-E1 resulta em N-acetil-p-Benzoquinona (NAPQI), que é rapidamente inativado por ligação covalente ao glutatião; no entanto, se houver uma produção excessiva deste metabolito e/ou depleção de glutatião, o NAPQI liga-se a proteínas celulares (originando a sua desnaturação e perda de função) e provoca peroxidação lipídica.

A lesão histológica característica é a necrose centrolobular ou zonal 3, por ser nesta área que existe uma maior concentração de cit. P450-II-E1.

Clinicamente há a referir o aparecimento precoce

QUADRO VI

Escala de Maria e Vitorino (M&V)

Critério	Pontuação
I - Relação Temporal entre a toma do fármaco e o início do quadro clínico	
A – Tempo desde o início da toma e o início de manifestações laboratoriais ou clínicas	
4 dias a 8 semanas (menos de 4 dias se re-exposição)	3
Menos de 4 dias ou mais de 4 semanas	1
B – Tempo desde a suspensão até ao início de manifestações laboratoriais ou clínicas	
0-7 dias	3
8-15 dias	0
Mais de 15 dias (excepto semi-vidas muito longas – ex: amiodarona)	-3
C - Tempo desde a suspensão até à normalização dos valores laboratoriais	
Menos de 6 meses (padrões colestáticos ou mistos) ou 2 meses (padrões hepatocelulares)	3
Mais de 6 meses (padrões colestáticos ou mistos) ou 2 meses (padrões hepatocelulares)	0
II – Exclusão de Causas Alternativas (Hepatites víricas, doença hepática alcoólica, obstrução biliar, doença hepática pré-existente e outros (gravidez, hipotensão aguda)	
Exclusão completa	3
Exclusão parcial	0
Causa alternativa possível	-1
Causa alternativa provável	-3
III – Manifestações Extra-hepáticas (Exantema, febre, artralgia, eosinofilia, citopenia)	
4 ou mais	3
2 ou 3	2
1	1
nenhum	0
IV – Re-exposição ao fármaco (acidental ou intencional)	
Positivo	3
Negativo	0
V – Casos descritos na literatura de hepatotoxicidade associada com o fármaco	
Sim	2
Não (no mercado há menos de 5 anos)	0
Não (no mercado há mais de 5 anos)	-3
>17: Relação definitiva; 14-17: Provável; 10-13: Possível; 6-9: Improvável; <6: excluída.	

de náuseas, vômitos e diaforese, seguidos por uma fase assintomática; 72-96 h depois iniciam-se náuseas, vômitos, icterícia, dor abdominal, podendo evoluir para falência hepática aguda.

Pode ser efectuado o doseamento do paracetamol sérico até às 24h pós-ingestão, sendo de maior utilidade às 4h e às 12h. A probabilidade de toxicidade hepática severa e a necessidade ou não de tratamento

QUADRO VII

Plantas e hepatotoxicidade

Espécies	Componente tóxico	Forma de hepatotoxicidade
<i>Crotalaria</i> , <i>Senecio</i> , <i>Heliotropum</i> , <i>Symphytium officinale</i>	Alcaloide pirrolizidícos	Doença veno-oclusiva
<i>Atractalis gummifera</i> , <i>Callilepis laureola</i>	Atractilato	Inibição da fosforilação oxidativa e necrose hepatocelular
<i>Teucrium chamaedris</i>	Flavonoides, diterpenoides, saponinas	Dano hepatocelular ou colestático, hepatite fulminante
<i>Larea tridentata</i>	Ácido Nordihidroguaiaretico	Hepatite fulminante
<i>Cassia angustifolia</i> (<i>Sene</i>)	Derivados da antraquinona	Dano hepatocelular
"Ervas chinesas"	Desconhecido	Dano hepatocelular, hepatite fulminante
<i>Viscum album</i>	Desconhecido	Possível hepatotoxicidade

com N-acetilcisteína com dose de carga de 140mg/kg seguida de 70 mg/kg de 4/4h pode ser inferida através do Normograma de Rumack – Matthew (Fig. 7).^{14,46,61-63}

Anticonvulsivantes

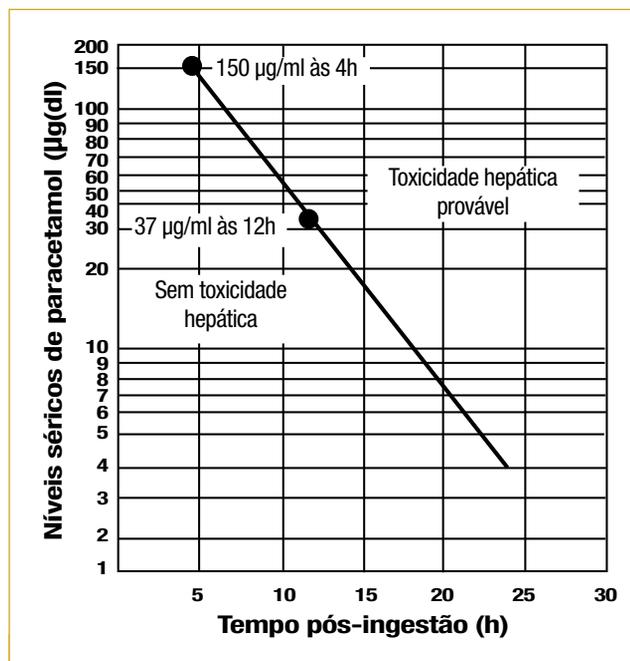
Carbamazepina causa alterações das provas de função hepática em 10% dos indivíduos tratados. Menos frequentemente origina uma hepatite granulomatosa

com manifestações sistémicas de hipersensibilidade, sugerindo a existência de mecanismos imunoalérgicos, comuns também a outros anticonvulsivantes. Geralmente ocorre nas primeiras 4 semanas de tratamento. Pode também haver lesão dos canais biliares, com ductopenia e colestase. De salientar que a carbamazepina é um forte indutor do Citocromo P450, potenciando significativamente a toxicidade do valproato.^{14,64-66}

Fenitoína pode provocar citólise ou colestase, incluindo hepatite fulminante. Geralmente ocorre também nas primeiras 4 semanas e acompanhada de manifestações sistémicas, incluindo-se na designada Síndrome de Hipersensibilidade dos Antiepilépticos, na qual parecem estar envolvidas também a carbamazepina, fenobarbital e primidona.^{14,65,67}

Fenobarbital desencadeia raramente reacções citolíticas ou colestáticas. Pode estar associado à síndrome de hipersensibilidade atrás descrita. De referir que é um potente indutor enzimático, aumentando a toxicidade de fármacos como a isoniazida e o valproato de sódio.^{14,65,68}

Valproato de Sódio condiciona alterações das provas hepáticas em até 40% doentes tratados; contudo a hepatotoxicidade clínica é mais rara. A incidência de hepatite fulminante é de 1:7000 em crianças até aos 2 anos e de 1:45 000 em crianças de mais idade e adultos. O risco de hepatite grave aumenta com polimedicação, especialmente com fármacos indutores enzimáticos, sendo de 1:500 em crianças com menos de 2 anos e 1:7000 para os restantes. Clinicamente salienta-se o aparecimento de febre, anorexia, náuseas,



Normograma de Rumack – Matthew.

FIG. 7

vômitos, convulsões. Histologicamente é evidente esteatose microvesicular, relacionada com interferência na β -oxidação mitocondrial.^{14,69,70}

Antibióticos

β -Lactâmicos A penicilina G e a amoxicilina são, praticamente, desprovidas de hepatotoxicidade. Contudo, a associação com inibidores das β -lactamases, como o ácido clavulânico, pode provocar reacções hepatocelulares ou colestáticas graves. Existem mesmo recomendações para a monitorização da função hepática à 2ª e 4ª semanas após o início do tratamento.^{71,72,73}

Foram também descritos casos de colestase com a flucloxacilina e a dicloxacilina, com prurido e icterícia.^{74,75} O ceftriaxone está relacionado com o aparecimento de lamas biliares e litíase, especialmente em crianças.^{76,77}

Fluoroquinolonas Causam alterações das provas hepáticas em 2-3% dos doentes. Menos frequentemente ocorrem reacções graves, de tipo hepatocelular (norfloxacina) ou colestáticas (ciprofloxacina, ofloxacina), que podem evoluir para falência hepática aguda.

A trovafloxacina parece ser a substância mais hepatotóxica, seguida pela sparfloxacina. A incidência de efeitos adversos é relativamente baixa para a ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina e levofloxacina.⁷⁸⁻⁸¹

Eritromicina Classicamente pode causar hepatite colestática, com início entre 10 a 20 dias após a 1ª toma. Tem uma incidência de cerca de 3,6:100 000 e parece não ter relação com a formulação farmacêutica (estolato, propionato ou lactobionato de eritromicina). Histologicamente nota-se necrose hepatocelular difusa com infiltrado eosinofílico portal e colestase centrolobular.⁸²

Tetraciclina Toxicidade rara nas formas orais, com quadros predominantemente colestáticos com a doxiciclina e a tetraciclina e com formas de apresentação semelhantes à hepatite auto-imune com a minociclina. Historicamente, altas doses de tetraciclina em formulações parentéricas causaram hepatites fulminantes, com esteatose microvesicular grave sugestiva de citopatia mitocondrial.⁸³⁻⁸⁵

Sulfamidas Classicamente causam colestase ou uma situação mista com componente de citólise. Inicia-se, geralmente, 2 semanas após a 1ª toma, podendo também surgir manifestações sistémicas de hipersensibilidade. Pode evoluir para falência hepática. A incidência de reacções hepatotóxicas com

o cotrimozaxol está aumentada em indivíduos com o fenótipo de acetilação “lenta” e em portadores de VIH, aspecto importante dado o uso alargado como profilaxia e tratamento da pneumonia a *Pneumocystis carinii*.^{14,86,87}

Nitrofurantoina Pode causar toxicidade hepática, com manifestações sistémicas de hipersensibilidade. Por vezes são detectáveis auto-anticorpos antinucleares ou antimúsculo liso. Mesmo após anos de intervalo, a reexposição accidental volta a causar hepatotoxicidade na maioria dos doentes. Foram descritos casos de hepatite crónica com evolução cirrótica com o uso prolongado e casos de falência hepática aguda. Histologicamente apresenta-se como necrose hepatocelular difusa com infiltrado eosinofílico portal.^{14,88-90}

Antibacilares

Isoniazida Exige monitorização da função hepática durante o tratamento. Causa alterações das provas de função hepática em até 20% dos doentes, geralmente até ao 1º mês, tendendo depois as transaminases a normalizar. Contudo, aparecem reacções de hepatotoxicidade grave em 1%, atingindo os 2% nos adultos com mais de 50 anos. A incidência é praticamente inexistente nas crianças. Além da idade, a ingestão de álcool, desnutrição, doença hepática prévia, Hepatite B AgHBe +, polimorfismos da N-acetil transferase 2 (acetiladores “lentos”) e polimedicação com indutores enzimáticos (como a rifampicina) são factores de risco. Histologicamente, observa-se necrose hepatocelular semelhante a hepatite vírica.⁹¹⁻⁹⁴

Rifampicina e Pirazinamida A rifampicina é um potente indutor enzimático e interfere com a captação e excreção de bilirrubina, potenciando a hepatotoxicidade de outros fármacos, nomeadamente da isoniazida. Por si só pode causar sinais de hepatite ligeira, com manifestações sistémicas de hipersensibilidade.^{14,46}

A pirazinamida é também um hepatotóxico, podendo causar necrose centrolobular e falência hepática aguda. A incidência de efeitos adversos aumenta com o uso concomitante de isoniazida e rifampicina.⁹⁵⁻⁹⁷

Preconizou-se o uso de uma associação de rifampicina e pirazinamida de curta duração (2 meses) para a profilaxia da reactivação da tuberculose latente em indivíduos VIH-negativos; a alta incidência de hepatotoxicidade (cerca de 8%) e o relato de casos fatais com falência hepática aguda levou a uma revisão das *guidelines* e desaconselhamento desta opção.^{98,99}

Antifúngicos

Imidazóis O cetoconazol causa alterações das provas hepáticas em até 10% dos doentes. A incidência de reacções graves é de 134:100 000, geralmente no 2º ou 3º mês de terapêutica. Histologicamente, verifica-se necrose centrolobular. O itraconazol e fluconazol parecem ser bastante mais seguros, com incidências de hepatotoxicidade de 3-10:100000 para o primeiro e de 2,8:100 000 para o segundo.^{100,101}

Terbinafina causa geralmente reacções colestatias leves a moderadas, cuja recuperação pode levar meses. A incidência é também relativamente baixa (2,5:100 000).¹⁰⁰

Antimetabolitos

Metotrexato: relacionado com o aparecimento de esteatose e fibrose hepática, podendo progredir para cirrose. Geralmente a toxicidade é dose-dependente. Factores de risco: doença hepática prévia, insuficiência renal, diabetes, alcoolismo e psoríase.¹⁰²

Azatioprina, 6-mercaptopurina A azatioprina é uma pro-droga da 6-mercaptopurina. Causa colestase de uma forma dose-dependente e geralmente reversível. Histologicamente, salientam-se infiltrados inflamatórios peri-portais e alterações dos canais biliares. Pode também causar dano endotelial, podendo levar a peliose hepática, doença veno-oclusiva e necrose centrolobular. A deficiência do enzima tiopurina metiltransferase pode aumentar significativamente a toxicidade, que parece ser também superior em doentes com hepatite B ou C crónica.^{31,103,104}

Agentes alquilantes

Ciclofosfamida, Busulfan, Dacarbazina Podem causar citólise, mas têm a particularidade de poderem causar doença veno-oclusiva e hipertensão portal não cirrótica, geralmente no contexto de transplante de medula óssea. O aparecimento desta clínica parece ser dose-dependente no caso do busulfan, mas baixas doses de ciclofosfamida, inclusivamente quando usada como imunossupressor, podem desencadeá-lo.^{105,106} A dacarbazina também pode causar doença veno-oclusiva, mas com manifestações sistémicas de hipersensibilidade por um mecanismo imune, que pode responder a corticóides.¹⁰⁷

Imunossupressores

Ciclosporina e Tacrolimo Comparada com a gravidade e frequência da neuro e nefrotoxicidade, a toxicidade

hepática é mais rara e dose-dependente.^{108,109}

Anti-hipertensores e Diuréticos

Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) Foram descritos casos de citólise e colestase com captopril, lisinopril, e enalapril. Podem aparecer manifestações sistémicas de hipersensibilidade que traduzem um mecanismo imune, presumivelmente relacionado com o aumento da actividade da bradicinina hepática, que causa alterações do metabolismo dos eicosanoides. O mecanismo preciso é ainda desconhecido.

Geralmente há recuperação total com suspensão do fármaco, mas se não for detectada a toxicidade a tempo, pode evoluir para hepatopatia crónica e falência hepática. De referir a reactividade cruzada com outros IECA.¹¹⁰

Metildopa Causa elevação das provas de função hepática em até 10% dos doentes, mais raramente pode causar hepatite fulminante ou hepatite crónica muito semelhante à hepatite crónica auto-imune.^{111,112}

Hidralazina e Dihidralazina Causam uma reacção de tipo imunoalérgico, com citólise ou colestase e necrose centrolobular. O mecanismo desencadeante será a interacção de um metabolito da droga com o citocromo P450 1A2, formando um neoantígeno, com produção de auto-anticorpos reactivos com este isoenzima.¹¹³

Antiarrítmicos

Amiodarona Até 50% dos doentes apresentam elevação temporária das transaminases, mas que podem normalizar apesar da continuação da terapêutica. Em até 3% dos doentes causa hepatotoxicidade sintomática, que tem a particularidade de poder surgir desde o 1º mês até vários anos de tratamento continuado. Podem estar envolvidos mecanismos imunes e até mesmo reacções a excipientes, especialmente nas formas endovenosas.

Devido à longa semi-vida da droga, podem surgir alterações hepáticas até várias semanas após cessação da terapêutica.

Histologicamente, é semelhante a uma hepatite alcoólica, com corpos de Mallory e um infiltrado polimorfonuclear. O achado de macrófagos com citoplasma granular é relativamente específico da hepatotoxicidade por amiodarona.¹¹⁴⁻¹¹⁷

Quinidina Apresenta raramente hepatotoxicidade moderada com manifestações sistémicas de hiper-

sensibilidade. Tem a particularidade de poder causar uma hepatite granulomatosa.¹¹⁸

Hormonas esteróides

Estrogéneos associados com colestase, tumores hepáticos e tromboembolias. Inibem o fluxo de bÍlis por supressão de uma Na⁺/K⁺ ATPase, variando a susceptibilidade individual devido à variação genética das proteínas de transporte ductular. A colestase é rapidamente reversível com a cessação do tratamento. O risco de adenomas hepáticos é dose dependente e a relação com carcinoma hepatocelular é ainda controversa.^{46,119,120}

Antiandrogéneos: Ciproterona e Flutamida Têm hepatotoxicidade demonstrada, especialmente em doses antiandrogénicas usadas em oncologia. Podem causar hepatites fulminantes com falência hepática aguda ou reacções colestáticas.¹²¹ O uso combinado de acetato de ciproterona com estrogéneo pode causar hepatite semelhante à variante auto-imune.^{122,123} Foi descrita também hepatotoxicidade ao inibidor da 5-alfa-reductase, finasteride.

Androgénicos e Esteróides anabolizantes Estão associados com hepatites colestáticas, para além de adenomas hepáticos, carcinomas hepatocelulares, angiossarcomas e peliose hepática. Os derivados 17-alquilados (metiltestosterona, noretandrolona) são os principais responsáveis.^{46,124}

Neurolépticos

Clorpromazina causa colestase sintomática em 0,5% e elevação das provas hepáticas em 20% dos doentes tratados. Indivíduos com haplotipo HLA DR6 e com défices enzimáticos nos mecanismos de sulfoxidação parecem ter um maior risco. A ocorrência frequente de eosinofilia periférica e manifestações de hipersensibilidade sugerem um mecanismo imune.

Histologicamente, salienta-se colestase centroacinar e infiltrado periportal mononuclear. Geralmente há recuperação rápida com a paragem do tratamento, mas há casos que resultaram em colestase crónica com ductopenia na histologia hepática.¹²⁵

Antidepressivos

Inibidores da MAO O protótipo é a iproniazida que pode causar hepatite fulminante, semelhante a hepatite vírica. A moclobemida parece contudo desprovida de hepatotoxicidade.⁴⁶

Tricíclicos Podem causar reacções de citólise ou qua-

dos mistos, geralmente de gravidade moderada e rapidamente reversíveis.^{14,126}

Outros

Alopurinol pode ter uma apresentação semelhante à hepatite vírica aguda, acompanhada de manifestações sistémicas de hipersensibilidade. Geralmente, ocorre no 1º mês de tratamento. Como factores de risco salientam-se a insuficiência renal prévia e o uso de diuréticos. Histologicamente, descrevem-se necrose centrolobular e infiltrados eosinofílicos.¹²⁷

Disulfiram pode causar hepatite, e raramente falência hepática aguda. Associa-se ao aparecimento de citopatia mitocondrial e anticorpos anti-Citocromo P450 1A2 e 3A.¹²⁸⁻¹³⁰

Retinóides causam elevação assintomática das transaminases em até 20% dos doentes. Estão descritos alguns casos de hepatotoxicidade e hepatite crónica com evolução para cirrose. O etretinato parece ser o mais tóxico. A isotretinoína tem menor potencial hepatotóxico e parece não desencadear reacções cruzadas.¹³¹⁻¹³³

Estatinas Originam elevação assintomática das transaminases em 1 a 2% dos doentes tratados e podem provocar quadros de hepatite aguda.^{134,135}

Anti-histamínicos H1 Foram relatados alguns casos de hepatotoxicidade com a cetirizina, oxatomida, terfenadina. Não parece haver relação cruzada com outros fármacos da mesma classe.³

Ciprofibrato e fenofibrato Descrita a ocorrência de hepatite crónica com anticorpos antinucleares positivos, semelhante a uma hepatite auto-imune.¹³⁶

Ranitidina, Sulindac, Lamotrigina, Sulpiride, Ticlopidina, Propafenona Referimos estes fármacos em conjunto, pois parecem existir evidências de uma apresentação clínica muito semelhante ao de uma colangite, com a clássica tríade de febre, icterícia e dor abdominal, causado não por um processo infeccioso associado ou não a litíase, mas sim pela inflamação da árvore biliar de origem medicamentosa.⁴⁹ A ticlopidina, para além da colestase tóxica, pode causar hepatite granulomatosa.¹³⁷

Novos medicamentos hepatotóxicos

Descrevemos sumariamente alguns medicamentos de uso mais recente e que convém ter presentes como potenciais causadores de toxicidade hepática.

Riluzole provou aumentar a sobrevida na esclerose

lateral amiotrófica. Constatou-se nos ensaios clínicos alguns casos assintomáticos de elevação moderada das transaminases, mas já foram descritos alguns casos de hepatite colestatia de gravidade moderada.¹³⁸

Tolcapone foi o primeiro de uma nova classe de fármacos no tratamento da doença de Parkinson – os inibidores da catecol-O-metil transferase. Foi retirado do mercado apenas algumas semanas depois da sua introdução, em consequência de vários casos de hepatite fulminante. Um outro composto, o entocapone, parece não apresentar o mesmo potencial hepatotóxico.^{139,140}

Paroxetina e Sertralina São considerados quase inócuos a nível hepático, especialmente em comparação com os IMAO e compostos tricíclicos. Contudo, apesar de raros, foram já descritos casos de hepatite aguda, inclusivamente fatais, com estes serotoninérgicos.¹⁴¹⁻¹⁴⁴

Anti-retrovíricos A incidência de reacções hepatotóxicas é elevada. Os inibidores das proteases, desencadeiam hepatite por um mecanismo ainda desconhecido, particularmente em portadores de Hepatite B e C. A melhoria da função imune, com resposta contra os vírus hepatotrópicos poderá desempenhar algum papel. Os inibidores da transcriptase inversa causam esteatose hepática, provavelmente por toxicidade mitocondrial. Os não-nucleósidos podem causar hepatite aguda no contexto de reacções de hipersensibilidade.¹⁴⁵

Glimepiride é uma sulfonilureia de 3ª geração. A hepatotoxicidade das sulfonilureias foi dramaticamente reduzida após a primeira geração destes fármacos, já descontinuados. O glimepiride tem um baixo potencial de hepatotoxicidade, mas foram já descritos casos de hepatite aguda.^{146,147}

Acarbose Apesar do seu mecanismo de acção não-sistémico, foram já descritos casos de hepatite aguda, inclusivamente com evolução fibrosante.^{148,149}

Tiazolidinedionas A troglitazona foi o primeiro representante desta nova classe de antidiabéticos orais. Nos ensaios clínicos verificaram-se alguns casos de aumento das transaminases, mas após a sua comercialização verificaram-se 25 casos de hepatite fulminante, tendo sido retirada do mercado nos EUA. A pioglitazona e a rosiglitazona são dois novos medicamentos desta classe; apesar de parecerem não apresentar casos de reacções letais, estão já descritos na literatura vários casos de hepatotoxicidade, e há dados que apontam para a possibilidade de reacções

cruzadas dentro desta classe.¹⁵⁰⁻¹⁵⁶

Nimesulide apesar de uma incidência estimada de hepatotoxicidade de 0,1:100 000, existem relatos de hepatites agudas graves, algumas com predomínio de colestatia, inclusivamente com casos fatais. Pensa-se que em pessoas susceptíveis, alguns metabolitos produzam intermediários altamente reactivos que provocam stress oxidativo, dano mitocondrial e desnaturação proteica, atingindo elevadas concentrações nos ductos biliares.¹⁵⁷⁻¹⁶¹

Coxibes tanto o celecoxibe como o rofecoxibe apresentaram casos de hepatite aguda, aparentemente de predomínio colestatia.¹⁶²⁻¹⁶⁴

Zafirlukaste nos ensaios clínicos foram descritas elevações assintomáticas das transaminases em até 5%. Após a comercialização, emergiram alguns casos de hepatotoxicidade grave, com falência hepática aguda.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷

Azitromicina à semelhança dos mais antigos, também os novos macrólidos parecem apresentar potencial para reacções colestatias.^{168,169}

Lamotrigina este medicamento antiepiléptico parece também apresentar potencial para desencadear reacções de hipersensibilidade com agressão hepática.¹⁷⁰⁻¹⁷²

Clopidogrel Pode estar associado a reacções mistas hepatocelulares-colestatias.^{173,174}

Tamoxifeno Relacionado com esteatose hepática, fibrose e mesmo evolução cirrótica.¹⁷⁵

Hepatotoxicidade de excipientes

Foram identificadas algumas substâncias aparentemente inertes e presentes nos excipientes de alguns medicamentos que podem, muito raramente, causar manifestações hepatotóxicas, geralmente por mecanismos de hipersensibilidade. Destacam-se o Sacarinato de sódio, Polisorbato, Cremofor, Propilenoglicol e Fosfato mono e di-sódico. Merecem particular atenção, porque por vezes “incriminam” a substância activa da formulação farmacêutica.^{49,114}

Hepatotoxicidade de estupefacientes

A doença hepática causada por drogas de abuso deve também ser considerada perante um quadro clínico de hepatotoxicidade sem causa aparente.

Os opiáceos são praticamente desprovidos de hepatotoxicidade. Já a cocaína pode causar necrose hepatocitária, com uma apresentação clínica de astenia, anorexia, icterícia, coagulopatia, rabdomiólise e

mesmo coagulação intravascular disseminada. Histologicamente, salienta-se necrose centrolobular e infiltrados eosinofílicos.

O ecstasy é uma anfetamina sintética que foi já relacionada com arritmias cardíacas, coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal aguda, hipertermia e hepatite fulminante.⁶

A inalação de colas e solventes pode causar dano hepatocelular agudo semelhante ao tetracloreto de carbono, com necrose zonal.^{4,5}

Hepatotoxicidade de “produtos naturais”

A proliferação das chamadas “medicinas alternativas”, e a crença generalizada que os produtos “naturais” são inócuos impedem que muitas vezes estas substâncias sejam consideradas como etiologia de reacções hepatotóxicas. Estão descritos vários casos de hepatotoxicidade causados por ingestão de substâncias derivadas de plantas. Uma referência especial para o sene, usado na prática clínica como laxante, e que pode causar dano hepático.

No *Quadro VII* exemplificam-se algumas espécies vegetais relacionadas com reacções de hepatotoxicidade.

Existe uma dificuldade marcada para efectuar o diagnóstico, pois para além de apenas 40% dos utentes reconhecerem perante o seu médico que usam este tipo de produtos, a falta de regulamentação impede que, em termos práticos, seja muitas vezes impossível identificar a composição dos “chás” que o doente tomou.⁷

Conclusões

Apesar de cada vez se compreender melhor os mecanismos da hepatotoxicidade, muitas reacções são completamente imprevisíveis, algumas graves e de prognóstico reservado.

A hepatite tóxica, principalmente de origem medicamentosa, é um diagnóstico sempre a ter em conta num contexto clínico e laboratorial de alterações da função hepática. Geralmente não apresenta qualquer característica particular, podendo mimetizar um largo espectro de doenças hepato-biliares, mesmo até a nível histológico.

Deve-se dar particular ênfase à colheita da história clínica, averiguando de exposições a substâncias, presentes e passadas, antecedentes pessoais de reacções adversas a fármacos e, à luz dos conhecimentos mais recentes sobre a importância do património genético

sobre a propensão à hepatotoxicidade, porque não uma detalhada história familiar.

Conhecer todos os fármacos potencialmente hepatotóxicos torna-se quase impossível pela sua quantidade, apresentando muitos deles (mais de mil) efeitos indesejáveis a nível hepático. Contudo, é fundamental ter em atenção aqueles mais frequentemente associados a hepatotoxicidade para o uso ponderado e judicioso dos mesmos e, se caso disso, proceder a uma vigilância clínica e laboratorial apertada, especialmente com administrações prolongadas.

Uma chamada de atenção para novos fármacos que são introduzidos no mercado – alguns revelam o seu potencial deletério a nível hepático após a comercialização, algumas vezes à custa de vidas humanas. Fica a questão da necessidade de melhores estudos clínicos antes dessa introdução. ■

Bibliografia

- Almdal TP et al. Incidence of parenchymal liver diseases in Denmark, 1981 to 1985: Analysis of hospitalization registry data. *Hepatology* 1991;13:650-655.
- Ibanez L et al. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic drugs: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol* 2002 ;37(5):592-600.
- Biour M et al. Drug-induced hepatotoxicity. The 13th updated edition of the bibliographic database of drug-related liver injuries and responsible drugs. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24(11):1052-1091.
- Labib R et al. Inhibition of cocaine oxidative metabolism attenuates endotoxin potentiation of cocaine mediated hepatotoxicity. *Toxicology* 2002;179(1-2):9-19.
- Campos Franco J et al. Cocaine related fulminant liver failure. *An Med Interna* 2002 ;19(7):365-367.
- Nunez O et al. Variability of the clinical expression of ecstasy-induced hepatotoxicity. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25(8):497-500.
- Christine A et al. Making a diagnosis of herbal-related toxic hepatitis. *West J Med* 2002;176(1):39-44.
- Larrey D: Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000;32 (1):77-88.
- Michael P et al. Immune Aspects of Liver Disease: Lessons for the treatment of autoimmune and viral hepatitis. 8th United European Gastroenterology Week, November 25 - 30, 2000 – Medscape Conference Coverage <http://www.medscape.com/viewarticle/420087>
- Schenker S et al. Drug disposition and hepatotoxicity in the elderly. *J Clin Gastroenterol* 1994 ;18(3):232-237.
- Bissuel F et al. Fulminant hepatitis with severe lactic acidosis in HIV-infected patients on didanosine therapy. *J Intern Med* 1994;235:367.
- William L: Drug-Induced Hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995; 333:1118-1127.
- Larrey D: Prédilection Génétique à l'hépatotoxicité des médicaments. *Encycl Méd Chir, Hépatologie*,7-015-M-44,2002, 5p.
- Bacon, Di Bisceglie: Liver Disease Diagnosis and Management – 1st ed. Churchill Livingstone: 294-309
- Neil K: Biochemical and Cellular Mechanisms of Toxic Liver Injury. *Sem Liver Dis* 2002;22(2):137-144
- Ramon B et al. Hepatic Stellate Cells as a Target for the Treatment of Liver Fibrosis. *Sem Liver Dis* 2001;21(3):437-451.
- Liu ZX et al. Immune-mediated drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2002 ;6(3):467-486.

18. Schenker S et al. Drug disposition and hepatotoxicity in the elderly. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:232.
19. Fromenty B et al. Inhibition of mitochondrial beta-oxidation as a mechanism of hepatotoxicity. *Pharmacol Ther* 1995;67(1):101-154.
20. Berson A et al. Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1998;114(4):764-774.
21. Farrell GC: Drugs and steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;22(2):185-194.
22. Schenker S et al. Antecedent liver disease and drug toxicity. *J Hepatol* 1999;31(6):1098-1105.
23. Callaghan R et al. Hepatic enzyme activity is the major factor determining elimination rate of high-clearance drugs in cirrhosis. *Hepatology* 1993;18(1):54-60.
24. Ulshen MH et al. Hepatotoxicity with encephalopathy associated with aspirin therapy in rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1978 ;93(6):1034-1037.
25. Bernstein BH et al. Aspirin-induced hepatotoxicity and its effect on juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Dis Child* 1977 ;131(6):659-663.
26. Gallo M et al. Acute hepatitis in a patient with adult onset Still disease. *Clin Ter* 1997;148(4):183-187.
27. Neuberger J: Halothane hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10(8):631-633.
28. Hautekeete ML: Hepatotoxicity of antibiotics. *Acta Gastroenterol Belg* 1995;58(3-4):290-296.
29. Black M et al. Isoniazid-associated hepatitis in 114 patients. *Gastroenterology* 1975;69(2):289-302.
30. Nolan CM et al. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999;281(11):1014-1018.
31. Ansari A et al. Thiopurine methyltransferase activity and the use of azathioprine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(10):1743-1750.
32. Steen VM et al. Detection of the poor metabolizer-associated CYP2D6(D) gene deletion allele by long-PCR technology. *Pharmacogenetics* 1995;5(4):215-223.
33. Olomu AB et al. High incidence of poor sulfoxidation in patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1988 ;318(17):1089-1092.
34. McFadden SA. Phenotypic variation in xenobiotic metabolism and adverse environmental response: focus on sulfur-dependent detoxification pathways. *Toxicology* 1996;111(1-3):43-65.
35. Spielberg SP et al. Glutathione synthetase-deficient lymphocytes and acetaminophen toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29(1):51-55.
36. Leng G et al. Polymorphism of glutathione S-transferases and susceptibility to acrylonitrile and dimethylsulfate in cases of intoxication. *Toxicol Lett* 2002;134(1-3):209-217.
37. Norppa H: Cytogenetic markers of susceptibility: influence of polymorphic carcinogen-metabolizing enzymes. *Environ Health Perspect* 1997;105(4):829-835.
38. McNally PR: Drug-Induced Liver Disease. *GI/Liver Secrets, Info Access*, 1996: 174-175.
39. Lee WM: Drug-Induced Hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349:474-485.
40. Maria VA et al. Lymphocyte reactivity to ex-vivo drug antigens in drug-induced hepatitis. *J Hepatol* 1994;21(2):151-158.
41. Maria VA et al. Immunological investigation in hepatic drug reactions. *Clin Exp Allergy* 1998;28 (4):71-77.
42. Danan G et al. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;46(11):1323-1330.
43. Danan G et al. Causality assessment of adverse reactions to drugs--II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol* 1993;46(11):1331-1336.
44. Maria VA et al. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997;26(3):664-669.
45. Lucena MI et al. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001;33(1):123-130.
46. Sherlock S, Dooley J: *Diseases of the Liver and Biliary System* – 11th edition. Blackwell Publishing: 335-359.
47. Neuberger JM: Halothane and hepatitis. Incidence, predisposing factors and exposure guidelines. *Drug Saf* 1990 ;5(1):28-38.
48. Gut J et al. Molecular mimicry in halothane hepatitis: biochemical and structural characterization of lipoylated autoantigens. *Toxicology Mar* 31;97(1-3):199-224.
49. Detkova Z et al. Actualités sur les hépatites médicamenteuses. *Le Concours Medical Fev* 2002 ;124(4) :237-242.
50. Klein NC et al. Propoxyphene (Darvon) hepatotoxicity. *Am J Dig Dis* 1971;16(5):467-469.
51. Desruelles F et al. Hepatotoxicity caused by dextropropoxyphene. Two cases, one of them with recurrence. *Thérapie* 1994;49(6):521-522.
52. Kanada SA et al. Aspirin hepatotoxicity. *Am J Hosp Pharm* 1978;35(3):330-336.
53. Lopez-Morante AJ et al. Aspirin-induced cholestatic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1993 ;16(3):270-272.
54. D'Abrigeon G et al. Liver cirrhosis and granulomatous hepatitis after prolonged ingestion of lysine acetylsalicylate. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19(11):944-947.
55. Trost LC et al. The mitochondrial permeability transition: a new pathophysiological mechanism for Reye's syndrome and toxic liver injury. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;278(3):1000-1005.
56. Pessayre D et al. Hepatotoxicity due to mitochondrial dysfunction. *Cell Biol Toxicol* 1999;15(6):367-373.
57. Wood LJ et al. Sulindac hepatotoxicity: effects of acute and chronic exposure. *Aust N Z J Med* 1985;15(4):397-401.
58. Jesus E et al. Dois casos de hepatite tóxica pelo diclofenac de sódio. *Rev-Gastroenterol-Cir* 1994;11(53):100-109.
59. Liu ZX et al. Immune-mediated drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2002 ;6(3):467-486.
60. Banks AT et al. Diclofenac associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology* 1995; 22(3):820-827.
61. McClain CJ et al. Acetaminophen hepatotoxicity: An update. *Curr Gastroenterol Rep* 1999;1(1):42-49.
62. Bessems JG et al: Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit Rev Toxicol* 2001;31(1):55-138.
63. Rumack BH: Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40(1):3-20.
64. Horowitz S et al. Hepatotoxic reactions associated with carbamazepine therapy. *Epilepsia* 1988;29(2):149-154.
65. Schlienger RG et al. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia* 1998;39 (7):S3-7.
66. Ramos AM et al. Reversible vanishing bile duct syndrome induced by carbamazepine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(9):1019-1022.
67. Gungor E et al. Phenytoin hypersensitivity syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38(4):740-743.
68. Lachgar T et al. The drug hypersensitivity syndrome or DRESS syndrome to Phenobarbital. *Allerg Immunol (Paris)* 2001;33(4):173-175.
69. Eadie MJ et al. Valproate-associated hepatotoxicity and its biochemical mechanisms. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988 ;3(2):85-106.
70. Konig SA et al. Fatal liver failure associated with valproate therapy in a patient with Friedreich's disease: review of valproate hepatotoxicity in adults. *Epilepsia* 1999;40(7):1036-1040.
71. Gresser U: Amoxicillin-clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects -- review of the literature. *Eur J Med Res* 2001;6(4):139-149.
72. Berg P et al. Hepatotoxic reactions induced by beta-lactamase inhibitors.

- Eur J Med Res 2001;6(12):535-542.
73. Delgado C et al. Hepatite tóxica medicamentosa. *Med-interna* 1999;6(2):107-110.
74. Koek GH et al. Flucloxacillin-associated hepatic injury. *Liver* 1994;14(5):225-229.
75. Devereaux BM et al. Flucloxacillin associated cholestatic hepatitis. An Australian and Swedish epidemic? *Eur J Clin Pharmacol* 1995;49(1-2):81-85.
76. Maccherini M et al. Ceftriaxone-induced cholelithiasis. *Pediatr Med Chir* 1998;20(5):341-343.
77. de Moor RA et al. Ceftriaxone-associated nephrolithiasis and biliary pseudolithiasis. *Eur J Pediatr* 1999 ;158(12):975-977.
78. Douglas N et al. Fluoroquinolones Adverse Effects and Drug Interactions. *Pharmacotherapy* 2001;21(10s):253s-272s.
79. Contreras MA et al. Severe ciprofloxacin-induced acute hepatitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(6):434-435.
80. Coleman CI et al. Possible gatifloxacin-induced fulminant hepatic failure. *Ann Pharmacother* 2002;36(7-8):1162-1167.
81. Bataille L et al. Delayed and prolonged cholestatic hepatitis with duc-tonemia after long-term ciprofloxacin therapy for Crohn's disease. *J Hepatol* 2002;37(5):696-699.
82. Derby LE et al. Erythromycin-associated cholestatic hepatitis. *Med J Aust* 1993;158(9):600-602.
83. Lienart F et al. Doxycycline and hepatotoxicity. *Acta Clin Belg* 1992;47(3):205-208.
84. Bjornsson E et al. Liver reactions to oral low-dose tetracyclines. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(4):390-395.
85. Bernier C et al. Minocycline. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128(5):627-637.
86. Berg PA et al. Co-trimoxazole-induced hepatic injury--an analysis of cases with hypersensitivity-like reactions. *Infection* 1987;15 (5):S259-264.
87. Junghans BG: Increase in transaminases in HIV infection. Toxic liver cell damage with trimethoprim/sulfamethoxazole administration in HIV infection. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1998;87(10):361-362.
88. Paiva LA et al. Long-term hepatic memory for hypersensitivity to nitrofurantoin. *Am J Gastroenterol* 1992 ;87(7):891-893.
89. Schattner A et al. Nitrofurantoin-induced immune-mediated lung and liver disease. *Am J Med Sci* 1999;317(5):336-340.
90. Amit G et al. Nitrofurantoin-induced chronic active hepatitis. *Isr Med Assoc J* 2002;4(3):184-186.
91. Vasudeva R et al. Isoniazid-related hepatitis. *Dig Dis* 1997;15(6):357-367.
92. Nolan CM: Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999;281(11):1014-1018.
93. Patel PA: Prevalence and interaction of hepatitis B and latent tuberculosis in Vietnamese immigrants to the United States. *Am J Gastroenterol* 2002;97(5):1198-1203.
94. Huang YS et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2002;35(4):883-889.
95. Corbella X et al. Hypersensitivity hepatitis due to pyrazinamide. *Scand J Infect Dis* 1995;27:93.
96. Durand F et al. Deleterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant or subfulminant liver failure during antituberculous treatment including isoniazid. *Hepatology* 1995;21(4):929-932.
97. al Sarraf KA et al. Hepatotoxicity after a short course of low-dose pyrazinamide. *Acta Gastroenterol Belg* 1996;59(4):251-253.
98. Jasmer RM et al. Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;137(8):640-647.
99. From the Centers for Disease Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide treatment for latent tuberculosis infection. *JAMA* 2002 ;288(23):2967.
100. Garcia Rodriguez LA et al. A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1999 ;48(6):847-852.
101. Bradburry BD et al. Itraconazole and Fluconazole and Certain rare, serious adverse events. *Pharmacotherapy* 2002; 22(6):697-700.
102. van Outryve S et al. Methotrexate-associated liver toxicity in a patient with breast cancer: case report and literature review. *Neth J Med* 2002 ;60(5):216-222.
103. Stereck M, Wiesner R, Ascher N, Roberts J, Ferrell L, Ludwig J et al. Azathioprine hepatotoxicity after liver transplantation. *Hepatology* 1991; 14: 806-810.
104. Bouhnik Y, Lémann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matuchansky C et al. Long-term follow of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996; 347: 215-259.
105. Brodsky R et al. Frequency of veno-occlusive disease of the liver in bone marrow transplantation with a modified busulfan/cyclophosphamide preparative regimen. *Am J Clin Oncol* 1990 ;13(3):221-225.
106. Modzelewski JR et al. Veno-occlusive disease of the liver induced by low-dose cyclophosphamide. *Mod Pathol* 1994;7(9):967-972.
107. Herishanu Y et al. The role of glucocorticoids in the treatment of fulminant hepatitis induced by dacarbazine. *Anticancer Drugs* 2002 ;13(2):177-179.
108. Rush DN: Cyclosporine toxicity to organs other than the kidney. *Clin Biochem* 1991;24(1):101-105.
109. Ngo MD et al. Acute hepatitis in the course of cyclosporine therapy of Crohn's disease. *Presse Med* 1999 ;28(34):1873-1875.
110. Hagley MT et al. Hepatotoxicity associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Pharmacother* 1993 ;27(2):228-231.
111. Webster J et al. Aspects of tolerability of centrally acting antihypertensive drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;27 (3):S49-54.
112. Thomas LA et al. Acute reactive hepatitis in pregnancy induced by alpha-methyl dopa. *Obstet Gynecol* 1997;90(4 Pt 2):658-659.
113. Bourdi M et al. Interactions of dihydralazine with cytochromes P4501A: a possible explanation for the appearance of anti-cytochrome P4501A2 auto-antibodies. *Mol Pharmacol* 1994;45(6):1287-1295.
114. Rigas B et al. The evolving spectrum of amiodarone hepatotoxicity. *Hepatology* 1989;10(1):116-117.
115. Breuer HW et al. Amiodarone-induced severe hepatitis mediated by immunological mechanisms. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36(6):350-352.
116. Jain D et al. Granular cells as a marker of early amiodarone hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol* 2000;31(3):241-243.
117. Giannattasio F et al. Three cases of severe acute hepatitis after parenteral administration of amiodarone: the active ingredient is not the only agent responsible for hepatotoxicity. *Ann Ital Med Int* 2002 ;17(3):180-184.
118. Punukollu RC et al. Quinine hepatotoxicity. An underrecognized or rare phenomenon? *Arch Intern Med* 1990 ;150(5):1112-1113.
119. Hannaford PC et al. Combined oral contraceptives and liver disease. *Contraception* 1997 ;55(3):145-151.
120. Farinati F et al. Estrogens receptors and oxidative damage in the liver. *Mol Cell Endocrinol* 2002 ;193(1-2):85-88.
121. Presa J et al. Hepatite colestática aguda pela flutamida. *Med-interna* 2004;11(4):195-196.
122. Giordano N et al. Acute hepatitis induced by cyproterone acetate. *Ann Pharmacother* 2001;35(9):1053-1055.
123. Kacar S et al. Estrogen and cyproterone acetate combination-induced autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002 ;35(1):98-100.
124. Stimac D et al. Androgenic/Anabolic steroid-induced toxic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;35(4):350-352.
125. Chitturi S et al. Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anti-convulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Semin Liver Dis* 2002;22(2):169-183.
126. Braun JS et al. Hepatitis caused by antidepressive therapy with maprotiline and opipramol. *Pharmacopsychiatry* 1998 ;31(4):152-155.

127. Andrade RJ et al. Severe acute hepatitis due to allopurinol in a patient with asymptomatic hyperuricemia and kidney failure. A review of the literature and an analysis of the risk factors. *Gastroenterol Hepatol* 1997 ;20(7):353-356.
128. Rabkin JM et al. Liver transplantation for disulfiram-induced hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 1998;93(5):830-831.
129. Balakirev MY et al. Mitochondrial injury by disulfiram: two different mechanisms of the mitochondrial permeability transition. *Chem Biol Interact* 2001;138(3):299-311.
130. Eliasson E et al. Expression of autoantibodies to specific cytochromes P450 in a case of disulfiram hepatitis. *J Hepatol* 1998;29(5):819-825.
131. Weiss VC et al. Chronic active hepatitis associated with etretinate therapy. *Br J Dermatol* 1985 May;112(5):591-597.
132. Vahlquist A et al. Differential hepatotoxicity of two oral retinoids (etretinate and isotretinoin) in a patient with palmoplantar psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1985;65(4):359-362.
133. Fallon MB et al. Hepatic toxicity of vitamin A and synthetic retinoids. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5(3):334-342.
134. Torres M et al. Acute cholestatic hepatitis induced by cerivastatin. *Med Clin (Barc)* 2002;118(18):717.
135. Bolego C et al. Safety considerations for statins. *Curr Opin Lipidol* 2002;13(6):637-644.
136. Ganne-Carrie N et al. Autoimmune hepatitis induced by fibrates. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22(5):525-529.
137. Guimarães F et al. Hepatotoxicidade por ticlopidina: a propósito de três casos clínicos. *Med-interna* 2001;8(2):132-137.
138. Remy AJ et al. Acute hepatitis after riluzole administration. *J Hepatol* 1999;30(3):527-530.
139. Assal F et al. Tolcapone and fulminant hepatitis. *Lancet* 1998;352(9132):958.
140. Haasio K et al. Entacapone does not induce conformational changes in liver mitochondria or skeletal muscle in vivo. *Exp Toxicol Pathol* 2002;54(1):9-14.
141. Odeh M et al. Severe hepatotoxicity with jaundice associated with paroxetine. *Am J Gastroenterol* 2001;96(8):2494-2496.
142. Azaz-Livshits T et al. Paroxetine associated hepatotoxicity: a report of 3 cases and a review of the literature. *Pharmacopsychiatry* 2002 ;35(3):112-115.
143. Fartoux-Heymann L et al. Acute fatal hepatitis related to sertraline. *J Hepatol* 2001;35(5):683-684.
144. Carvajal GP et al. Hepatotoxicity associated with the new antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002 ;63(2):135-137.
145. Carr A et al. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356:1423-1430.
146. Dusoleil A et al. Glimepiride-induced acute hepatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23(10):1096-1097.
147. Sitruk V et al. Acute cholestatic hepatitis induced by glimepiride. *Gastroenterol Clin Biol.* 2000;24(12):1233-1234.
148. Diaz-Gutierrez FL et al. Acarbose-induced acute hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93(3):481.
149. Carrascosa M et al. Acarbose-induced acute severe hepatotoxicity. *Lancet* 1997;349(9053):698-699.
150. Watkins PB et al. Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *N Engl J Med* 1998;338(13):916-917.
151. Li H et al. Troglitazone-induced fulminant hepatitis: report of a case with autopsy findings. *J Diabetes Complications* 2000;14(3):175-177.
152. May L et al. Mixed hepatocellular-cholestatic liver injury after pioglitazone therapy. *Ann Intern Med* 2002;136:449-452.
153. Bonkovsky HL et al. Severe cholestatic hepatitis caused by thiazolidinediones: risks associated with substituting rosiglitazone for troglitazone. *Dig Dis Sci* 2002 ;47(7):1632-1637.
154. Gouda HE et al. Liver failure in a patient treated with long-term rosiglitazone therapy. *Am J Med.* 2001 ;111(7):584-585.
155. Dhawan M et al. Rosiglitazone-induced granulomatous hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002 ;34(5):582-584.
156. Scheen AJ. Hepatotoxicity with thiazolidinediones: is it a class effect? *Drug Saf* 2001;24(12):873-888.
157. Ferreiro C et al. Hepatitis tóxica por nimesulida. Presentación de un nuevo caso y revisión de la bibliografía. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23(9):428-430.
158. Merlani G et al. Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57(4):321-326.
159. Dumortier J et al. Subfulminant hepatitis associated with nimesulide treatment requiring liver transplantation. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26(4):415-416.
160. Boelsterli UA et al. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf* 2002;25(9):633-648.
161. Rodrigo L et al. Nimesulide-induced severe hemolytic anemia and acute liver failure leading to liver transplantation. *Drug Saf* 2002;25(9):633-648.
162. Galan MV et al. Celecoxib-induced cholestatic hepatitis. *Ann Intern Med* 2001;134(3):254.
163. Grieco A et al. Acute cholestatic hepatitis associated with celecoxib. *Ann Pharmacother* 2002 ;36(12):1887-1889.
164. Huster D et al. Rofecoxib-induced cholestatic hepatitis: treatment with molecular adsorbent recycling system (MARS). *J Hepatol* 2002 ;37(3):413-414.
165. Reinus JF et al. Severe liver injury after treatment with the leukotriene receptor antagonist zafirlukast. *Ann Intern Med* 2000 ;133(12):964-968.
166. Actis GC et al. Zafirlukast-related hepatitis: report of a further case. *J Hepatol* 2001;35(4):539-541.
167. Danese S et al. Severe liver injury associated with zafirlukast. *Ann Intern Med* 2001;135(10):930.
168. Suriaqinata A et al. A 33-year-old woman with jaundice after azithromycin use. *Semin Liver Dis* 2002;22(2):207-210.
169. Chandrupatla S et al. Azithromycin induced intrahepatic cholestasis. *Dig Dis Sci* 2002;47(10):2186-2188.
170. Gomez Caturla A et al. Acute hepatitis associated with lamotrigine administration. *Med Clin (Barc)* 1998;111(17):675-676.
171. Overstreet K et al. Fatal progressive hepatic necrosis associated with lamotrigine treatment: a case report and literature review. *Dig Dis Sci* 2002;47(9):1921-1925.
172. Veyrac G et al. Characteristics of hypersensitivity syndrome to lamotrigine: review of one case reported in the Regional Center of Pharmacovigilance of Nantes. *Therapie* 2002 ;57(3):289-296.
173. Willens HJ. Clopidogrel-induced mixed hepatocellular and cholestatic liver injury. *Med Clin (Barc)* 2002 ;119(1):37.
174. Duran Quintana JA et al. Clopidogrel probably induced hepatic toxicity. *Med Clin (Barc)* 2002;119(1):37.
175. Oien KA et al. Cirrhosis with steatohepatitis after adjuvant tamoxifen. *Lancet* 1999 ;353(9146):36-37.