

Hepatotoxicidade por ticlopidina - a propósito de três casos clínicos

Ticlopidine – induced hepatic toxicity – three clinical case reports

Fernando Guimarães *, Maria João Regadas *, Pedro Roquete **

Resumo

A ticlopidina é utilizada em larga escala na actualidade. Tem sido ocasionalmente responsabilizada por importante hepatotoxicidade. Publicamos neste artigo três casos de hepatite colestática por ticlopidina observados nos últimos anos na nossa instituição. Todos os doentes eram de sexo masculino, com consumo regular significativo de etanol, e tiveram grave icterícia colestática sintomática. Em todos foi efectuada biopsia hepática, com resultado consistente com colestase tóxica, sendo de salientar em dois a presença de granulomas. Dois dos doentes atingiram valores de fosfatase alcalina e gamaglutamiltransferase e de colesterol excepcionalmente elevados. Em dois doentes, embora clinicamente bem, mais de onze meses após a suspensão do fármaco persistia evidência enzimática de colestase. Um doente teve inicialmente anemia acentuada, reversível, cuja etiologia não conseguimos estabelecer. Após breve alusão genérica à problemática da toxicidade medicamentosa aguda sobre o fígado, confrontámos os nossos casos com outros casos de hepatite colestática induzida pela ticlopidina relatados na literatura internacional

Palavras chave: **Ticlopidina, colestase, hepatite medicamentosa**

Abstract

Ticlopidine is widely used nowadays. It has occasionally been responsible for important hepatotoxicity. We present three case reports of

Ticlopidine-induced cholestatic hepatitis, recognised over the last years, at our institution. All three patients were male, with regular significant ethanol intake. They all presented with serious symptomatic cholestatic jaundice. Liver biopsy was performed in all 3 patients and was consistent with toxic cholestasis, and we emphasize the presence of granulomas in two of them. In two patients alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase and cholesterol reached exceptionally high levels. Although clinically well more than eleven months after drug suspension, two patients still presented laboratory evidence of cholestasis. One patient had initially important but reversible anaemia of unestablished aetiology. After a short general introduction on the subject of acute hepatic drug toxicity we compare our cases with other ticlopidine-induced cholestatic hepatitis case reports published in the international literature.

Key words: **Ticlopidine, cholestasis, drug-induced hepatitis**

Introdução

A Ticlopidina é um dos fármacos antiagregantes plaquetários mais utilizados. Estudos multicêntricos mostraram a sua eficácia na prevenção em doentes de risco de acidentes vasculares cerebrais (AVC), acidentes isquémicos transitórios (AIT) ou enfartes do miocárdio^{1,2,3}. A sua principal indicação é na prevenção de AVC em doentes com prévio AVC ou AIT, sobretudo naqueles com intolerância ao ácido acetilsalicílico (AAS) ou isquemia cerebral sob terapêutica com AAS^{4,5}. Tem-se ainda defendido que a Ticlopidina pode ser útil na angina de peito, no período a seguir à realização de angioplastia coronária, e na prevenção de oclusão de enxerto venoso de “bypass”^{4,6}.

De entre a toxicidade da ticlopidina salientam-se os efeitos sobre o tracto gastrointestinal e reacções cutâneas. Em cerca de 1% dos casos ocorre neutropenia ou mesmo agranulocitose, habitualmente reversível com a sua suspensão^{1,2,4}, sobretudo nos primeiros três meses da sua utilização, devendo-se realizar hemograma quinzenal durante este período.

A hepatotoxicidade da ticlopidina parece ser mais rara ou menos bem documentada. Dos grandes ensaios atrás referenciados, em dois não se mencionam reacções adversas desta natureza^{1,3}, mas no estudo CATS (Canadian American Ticlopidine Study), do grupo ticlopidina 23 doentes (4,4%) tiveram alterações das provas laboratoriais hepáticas, tendo o fármaco sido suspenso em doze; não são fornecidos pormenores, mas em dois casos a reacção adversa foi considerada grave². Em outros ensaios clíni-

* Assistente Hospitalar de Medicina Interna
*** Assistente Graduado de Anatomia Patológica
Hospital de S. Pedro, Vila Real
Recebido para publicação a 17/09/2000

Quadro 1

	1997								1998	
	19/1	30/1	14/2	21/2	18/3	8/5	2/7	10/12	7/4	5/8
TGO	110	55	60	51	69	37	32	21	30	25
TGP	239	135	116	100	114	51	41	23	39	22
FA	703	495	593	486	373	238	168	150	136	106
GGT	-	-	-	102	205	190	139	73	86	50
Bil. T.	10.8	17	13.3	11.4	3.2	0.5	0.8	-	0.5	0.4
Bil. D.	10.7	11.7	9.5	8.1	2.3	0.1	0.2	-	0.1	0.1

GGT-Gamaglutamiltransferase; T- total; D -directa. Valores de referência: TGO: 0-37 U/L; TGP: 0-40 U/L; FA: 39-117 U/L; GGT: 7-50 U/L; Bilirrubinas: total: 0,0-1,0; directa: 0,0-0,3 mg/dl.

cos, em 6 % dos casos ocorreu, 1 a 4 meses após o início da terapêutica, elevação ligeira e assintomática da fosfatase alcalina (FA) menos de duas vezes o limite superior do normal, e em dois doentes (0,1%) icterícia colestática, reversível com a sua suspensão⁷.

Neste artigo relatamos três novos casos de hepatite colestática induzida por ticlopidina e fazemos uma breve revisão da toxicidade hepática aguda iatrogénica, com especial ênfase para outros casos devidos à ticlopidina encontrados na literatura médica.

Casos Clínicos**Caso 1**

Um homem de 58 anos teve enfarte agudo do miocárdio em 9/96, sendo medicado com diltiazem, lisinopril e acetilsalicilato de lisina. Em 4/12/96, após realização de angioplastia coronária transluminal percutânea, foi-lhe acrescentada ticlopidina 250mg duas vezes por dia. Tinha consumo de etanol aproximado de 75 g/dia e história de gota. Em 19/1/97 foi internado por quadro de astenia, anorexia, emagrecimento, náuseas e vômitos, icterícia, colúria e prurido com cerca de 15 dias de duração. Negava febre, dor abdominal e artralgiás. Apresentava icterícia, o fígado não era palpável, e o restante exame físico era irrelevante. O estudo analítico mostrava hemograma normal, bilirrubinas total e directa de 10,8 e 10,7 mg/dl, FA de 703 U/L, Transaminases Glutamo Oxaloacética (TGO ou AST) de 110 e Glutamo Pirúvica (TGP ou ALT) de 239 U/L; a albumina sérica, o Tempo de Protrombina (TP) e o Tempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPA) eram normais; os níveis de colesterol e triglicéridos eram de 323 e 424 mg/dl, respectivamente. Os marcadores de Hepatite B e C, o anti-HAV (IgM), o anti-CMV (IgM) e os anticorpos anti-nucleares, anti-mitocondriais, anti-músculo liso e anti-LKM eram todos negativos. A ecografia abdominal mostrou fígado de dimensões e contornos normais e textura homogênea hiperecóica, e vesícula biliar e vias biliares normais. O doente mantinha o quadro de icterícia colestática clínica e em 13/2/97

foram suspensos ticlopidina, diltiazem e lisinopril, verificando-se então evolução favorável (Quadro 1). A biopsia hepática mostrou colestase hepatocitária e canalicular em todo o parênquima lobular de modo uniforme, e os espaços-porta apresentavam infiltração mononuclear discreta, sem lesões ductulares, sendo o quadro compatível com toxicidade iatrogénica (Fig.1). O doente teve alta melhorado em 25/2/97, reiniciando diltiazem e lisinopril. No seguimento observaram-se resolução dos sintomas e sinais em 3/97, normalização das bilirrubinas em Maio de 97 das transaminases em 7/97, e, por fim, da FA cerca de 20 meses após o início da sintomatologia (Quadro 1).

Caso 2

Um homem de 47 anos recorreu ao Serviço de Urgência (S.U.) em 29/4/98 por icterícia e prurido, sem dor abdominal, febre ou alteração do estado geral, com 5 dias de duração. Dos seus antecedentes destacavam-se tabagismo e consumo diário de etanol de cerca 80 g/dia, dislipidemia, hipertensão arterial, exérese do rim direito por agenesia e

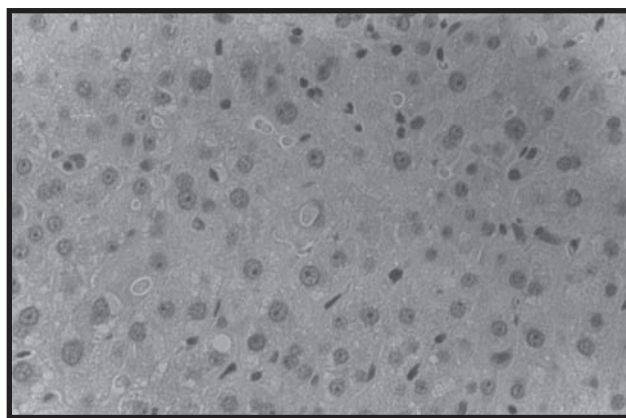


Fig. 1 - Colestase canalicular; infiltração mononuclear discreta e hiperplasia das células de Kupffer dos capilares sinusóides.

Quadro 2

	29/4/98	5/5	11/5	15/5	20/5	15/6	13/8	28/10
TGO	466	316	194	161	133	61	-	33
TGP	1018	501	369	290	232	127	-	44
FA	594	801	885	799	699	544	-	87
GGT	3312	2620	1707	1413	-	444	-	-
Bil. T.	7.0	15.4	25.0	31.1	23.3	2.6	0.7	0.9
Bil. D.	5.9	9.6	17.0	20.4	18.4	2.4	0.2	0.3
Colest.	-	932	1045	1033	754	250	262	218
Triglic.	-	549	471	-	478	218	210	180

Valores de referência (ver também Quadro 1): Colesterol: 50-200 mg/dl; Triglicerídeos: 50-200 mg/dl.

enfarte do miocárdio em 3/2/98. Catorze dias depois desta data foi-lhe prescrita ticlopidina 250mg duas vezes por dia após angioplastia coronária transluminal percutânea (estava já a tomar diltiazem e AAS). Do seu exame físico destacavam-se apenas icterícia e lesões de coceira; não apresentava hepatomegalia nem estigmas de doença hepática crónica. As bilirrubinas total e conjugada eram de 7 e 5,9mg/dl; a FA de 594 U/L, a GGT de 3.312 U/L, e a TGO e TGP respectivamente 466 e 1018 U/L. A ecografia abdominal mostrou fígado de configuração normal com hiperecogenicidade global compatível com esteatose, e a vesícula e as vias biliares eram normais. Foram-lhe imediatamente suspensos ticlopidina e diltiazem. Uma semana mais tarde registava-se agravamento clínico, com astenia, anorexia, emagrecimento e aumento da FA e das bilirrubinas e o nível sérico de colesterol era de 932mg/dl (Quadro 2). A albumina, o Tempo de Protrombina e o TTPA eram normais, e os marcadores de hepatite B e C, o anti-HAV (IgM) e os anticorpos antinucleares, antimitocondriais e antimúsculo liso eram todos negativos. O doente foi internado, iniciando colestiramina e lovastatina. A biopsia hepática evidenciou espaços-porta infiltrados por células mononucleares, sem destruição dos canais biliares; o parênquima hepático apresentava formação de granulomas e os hepatócitos e algumas células de Kupffer tinham pigmento biliar intracitoplasmático; em algumas áreas havia esteatose. O quadro morfológico era compatível com hepatotoxicidade (Fig. 2).

Verificou-se gradual melhoria, tendo alta ainda com icterícia e elevação da FA, transaminases e colesterol em 21/5/98. Cerca de 9 semanas após a suspensão da ticlopidina registou-se completa resolução da icterícia e do prurido; o nível das transaminases e da FA normalizou entre os 2 e 6 meses sobre a suspensão do fármaco (Quadro 2).

Caso 3

Um homem de 73 anos com diabetes, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e consumo de etanol de cerca de 40 g/dia, medicado com furosemida, enalapril, profafenona e dinitrato de isossorbido, recorreu ao S.U. em 10/02/2000 por agravamento da insuficiência cardíaca devido a fibrilação auricular com resposta ventricular rápida; saiu compensado, mantendo a anterior medicação (excepto propafenona), acrescida de ticlopidina, aminofilina, digoxina e espironolactona. Análises feitas três dias antes da alta mostraram AST e ALT normais e ligeiro aumento das bilirrubinas e da GGT (Quadro 3). Em 28/03/00 tinha AST de 82 e ALT de 90U/L. Duas semanas depois começou com prurido, urina escura, fezes claras e icterícia, astenia e anorexia ligeiras e, posteriormente, vómitos. Não teve dor abdominal, febre, arrepios ou artralguas. Foi readmitido no hospital em 28/04, sendo então suspensos ticlopidina e enalapril. Apresentava palidez, acentuada icterícia, e hipertrofia parotídea e rarefacção pilosa ligeiras. O exame do abdómen evidenciou fígado palpável 2 cm abaixo do rebordo costal direito, não se observando circulação venosa colateral nem ascite. Tinha bilirrubina total de 39.2 mg/dl (exclusivamente directa), AST 66, ALT 63, FA 1178 e GGT 3272 U/L, sendo ainda de realce anemia (Hb: 8,9 g/dl, VGM: 92 fl, esfregaço de sangue sem aletrações). O leucograma, as plaquetas e os Tempos de Protombina e de Tromboplastina parcial activada eram normais; tinha valores elevados de colesterol (1061 mg/dl, HDL - C: 29 mg/dl) e triglicerídeos (605 mg/dl). A Ecografia abdominal mostrou hiperecogenicidade hepática difusa, ausência de ectasias das vias biliares intra e extra-hepáticas, e cálculo vesicular com 1,5 cm de diâmetro. A Colangeopancreatografia Retrógrada Endoscópica mostrou via biliar principal sem aletrações e vias biliares intra-hepáticas rarefeitas e de pequeno calibre.

Apesar de nunca ter tido perdas hemáticas, em 02/05/00

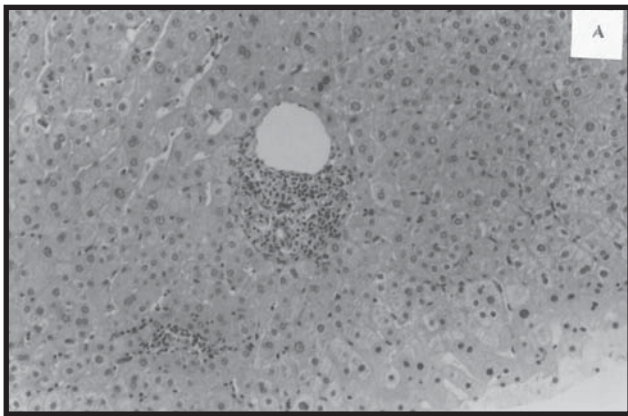


Fig. 2A - Infiltração mononuclear dos espaços porta e sinusóides. Discreta esteatose.

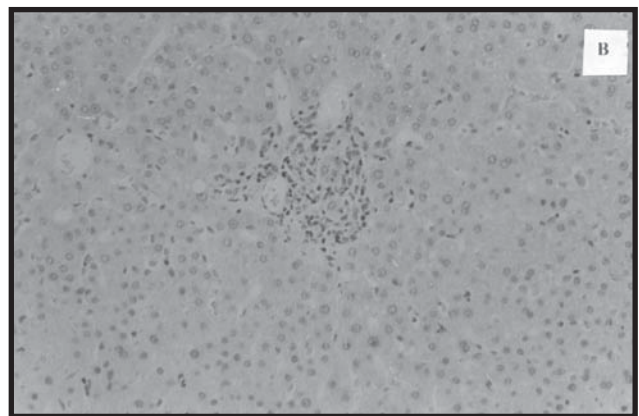


Fig. 2B - Infiltração mononuclear dos espaços porta e sinusóides. Granuloma no parênquima hepático.

o valor de Hb desceu para 6.4 g/dl, pelo que fez transfusão de 2 U. Glóbulos Rubros. Uma Endoscopia digestiva alta mostrou sinais de duodenite. A biopsia hepática revelou abundante pigmento biliar intra-hepático e canalicular, com células com tendência balonizante, e escassos granulomas de células epitelióides no parênquima, e infiltração mononuclear dos espaços-porta, quadro histológico consistente com hepatite tóxica. Provas serológicas para hepatites B e C, brucelose e sífilis foram negativas; os anticorpos anti-nucleares, anti-mitochondriais e anti-LKM foram negativos e o anti-músculo liso de 1/40.

A evolução favorável do doente permitiu alta do hospital em 03/06/2000, com diminuição do prurido com colestiramina, recuperação da anemia e gradual diminuição dos níveis de bilirrubinas e transaminases e da FA e da GGT. O nível destes enzimas persistia, no entanto, ainda elevado onze meses após a interrupção de ticlopidina, (Quadro 3). Registou-se controlo da dislipidemia e, para melhor tratamento da hipertensão, tem efectuado desde Agosto de 2000 enalapril.

Discussão

Mais de mil e cem medicamentos capazes de produzir alterações hepáticas foram já reconhecidos⁸, sendo as manifestações clínicas ou laboratoriais tão diversificadas que podem evocar todo o género de patologia hepatobiliar^{9,10}. O diagnóstico assenta numa relação cronológica plausível entre o início da toma e o aparecimento das alterações clínicas ou analíticas, na descrição prévia de tal tipo de toxicidade, e na exclusão de outras causas. A suspensão dos fármacos potencialmente hepatotóxicos é fundamental, podendo contribuir para o diagnóstico e minimizar ou reverter as lesões. A readministração de fármacos suspeitos é potencialmente perigosa e eticamente reproável^{9,10,11}. Porém, quando apenas um dos fármacos parece incriminado, a readministração dos outros, quando necessários, pode excluir a sua imputabilidade na toxicidade¹⁰. A biopsia hepática permite em alguns casos confirmar e ca-

racterizar a toxicidade^{10,11}, mas é desnecessária na maioria dos casos^{9,10}.

As hepatites agudas medicamentosas foram genericamente classificadas em três grupos – citolíticas, colestáticas e mistas – com base em critérios bioquímicos da TGP e da FA, expressos quanto ao número de vezes acima do limite superior do normal da sua actividade e quanto à relação $R=TGP/FA$ ¹². No atingimento hepatocitário agudo colestático produzido por fármacos podem ainda considerar-se a colestase pura (praticamente só relacionada com derivados hormonais) e a hepatite colestática (maioria dos casos, sendo os medicamentos mais envolvidos as fenotiazinas, os antidepressivos tricíclicos, os macrólidos e os anti-inflamatórios)¹⁰.

A ticlopidina tem sido ocasionalmente responsabilizada por toxicidade hepática importante, como referido atrás. O principal tipo de lesão que induz é a hepatite colestática ou a hepatite mista^{10,13}, tal como se verificou nos doentes por nós apresentados. Atribuímos-lhe a responsabilidade da reacção porque existe uma relação temporal com o início da sua toma e uma evolução favorável após sua suspensão, de acordo com o descrito na literatura, excluíram-se outras etiologias, e em todos a biopsia sugere hepatotoxicidade.

Temos conhecimento de pouco mais de trinta casos publicados na literatura internacional, a maior parte deles como casos isolados, com distribuição por sexos equitativa. A maioria dos doentes tinha idade superior a 65 anos, estava polimedicada e a tomar ticlopidina como prevenção secundária de AVC. A dois dos nossos doentes foi prescrito o fármaco a seguir à realização de angioplastia coronária percutânea, após enfarte do miocárdio, e a outro como prevenção de fenómenos cardioembólicos devidos a fibrilação auricular e insuficiência cardíaca. A icterícia foi o elemento clínico apelativo em quase todos os pacientes. O período entre o início da administração da ticlopidina e o aparecimento dos sintomas variou entre uma semana¹⁴ e

Quadro 3

	14/2/00	28/3/00	28/4/00	08/5/00	29/5/00	02/8/00	06/11/00	29/3/01
Hb	17.2	14.6	8.9	8.9*	10.8	13.1	-	-
VG	53.8	42.7	26.7	26.1	31.8	38.6	-	-
Billirr. T.	2.5	1.6	39.2	28.7	16.3	1.7	0.9	0.9
Billirr. D.	1.0	0.8	39.1	17.8	11.0	0.7	0.3	0.2
TGO	23	82	66	38	71	41	45	26
TGP	17	90	63	30	75	51	71	33
FA	97	-	1178	784	1485	-	225	146
GGT	67	-	3272	2061	2459	1276	957	500
Colest.	130	250	1061	-	913	254	225	-
HDL-Col	35	39	29	-	14	72	63	-
TG	98	345	605	-	369	-	-	-

Hb: Hemoglobina; VG: Volume Globular (L/L); HDL-Col.: High Density Lipoprotein-colesterol; TG: Triglicéridos. (Ver valores de referência nos Quadros II e III). * Após ter feito 2 U Glób. Rubros por ter chegado aos 6,4 g/dL de Hb.

três meses¹⁵, embora num caso tenha sido de 6 meses¹⁶ (esta doente estava a tomar ticlopidina na dose de 250 mg/dia). Dois doentes apresentaram grave afecção hematológica simultânea: um, anemia aplástica¹⁷, e outro, agranulocitose (complicada de sepsis fatal)¹⁸.

Em poucos casos há referência a consumo regular de álcool, o qual estava presente em quantidade significativa em todos os nossos doentes. Contudo, em nenhum destes se verificaram as principais manifestações clínicas, laboratoriais ou histológicas consistentes com doença hepática alcoólica. Dois doentes estavam a tomar diltiazem, que tem sido raramente relacionado com hepatite, geralmente não de tipo colestático, e no primeiro caso este fármaco foi reintroduzido sem perturbações.

Na maioria dos casos em que se efectuou biopsia observou-se colestase canalicular ou hepatocitária com predomínio na zona centrolobular; em muitos coexistiam infiltrados nos espaços-porta, de tipo mononuclear, eosinofílico ou linfoplasmocitário. Estes achados estavam também presentes nos nossos doentes; em dois deles observaram-se ainda granulomas epitelióides, também já descritos na literatura¹⁹. Encontrámos apenas um caso em que se observou importante lesão ductular²⁰. Em vários casos se observaram áreas de necrose do parênquima, e em pelo menos dois, a necrose era de tipo acidófilo^{21,22}. Num paciente uma segunda biopsia documentou resolução completa das lesões hepáticas¹⁶.

De modo quase uniforme, a evolução foi favorável, com recuperação clínica total num período de 10 dias¹⁹ a 4 meses, podendo a normalização dos enzimas FA e GGT demorar até 6 a 10 meses. Numa minoria de casos, contudo, a evidência laboratorial de colestase anictérica persiste por

mais tempo^{20,23}, como aconteceu com dois dos nossos pacientes (normalização só aos 20 meses no Caso 1, e alterações ainda onze meses depois da suspensão, no Caso 3). Em nenhum caso publicado se procedeu à readministração do fármaco. Continua por esclarecer a toxicidade hepática pela ticlopidina, considerada idiossincrática.

Os valores maiores de ALT, GGT e bilirrubinas do Caso 2 são também dos mais elevados até agora descritos. Em dois dos nossos doentes é ainda de relevo o nível de colesterol antingido, superior a 1000 mg/dl, relacionado com a colestase. Embora se saiba que a ticlopidina pode produzir ligeira elevação do colesterol^{1,24}, temos conhecimento de um caso singular de hipercolesterolemia de 1926 mg/dl, muito devido à presença de Lipoproteína X associada à colestase²⁵. O nosso último doente apresentou anemia com necessidade de transfusão, sem evidência de perdas hemáticas nem de hemólise, que reverteu, e cuja etiologia não conseguimos estabelecer.

Na abordagem de qualquer quadro hepatobiliar é necessário lembrar sempre a possibilidade de iatrogenia, de modo particular em idosos polimedicados. Múltiplos casos induzidos por ticlopidina têm sido descritos. Sendo este fármaco largamente utilizado na actualidade, com incidência de 1% de neutropenia, além da monitorização do hemograma, vários autores acham justificada também, nos primeiros três ou quatro meses, a avaliação das enzimas hepáticas^{14,26,27}. O surgimento de icterícia, prurido ou sintomas constitucionais sem explicação óbvia num doente que recentemente iniciou a toma de ticlopidina deve chamar a atenção para provável toxicidade relacionada.

Bibliografia

1. Hass WK, Easton JD, Adams HD et al. A randomized trial comparing Ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *N England J Med* 1989; 321(8):501-507.
2. Gent M, Easton JD, Hachinski VC et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *The Lancet* 1989(6):1215-1220.
3. Janzon L, Bergqvist J, Boberg J et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results of STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *Journal of internal Medicine* 1990;227:301-308.
4. Lutomski DM, Bottorff M, Sangha K. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of embolic disorders. *Clin Pharmacokinet* 1995, 28 (1):67-92.
5. Errando AD. Ataques isquémicos transitorios. In *Manual de Enfermidades Vasculares Cerebrales*. J.R. Prous Editores, 1995 Barcelona (Espanha) 74-84.
6. Khan MG. Antiplatelet agents, anticoagulants, specific thrombin inhibitors in the management of heart disease. In *Cardiac Drug Therapy*, 4thEd. 1995 W.B. Saunders Company Ltd (London).
7. Product information, Ticlid (ticlopidine). Mississauga, Ontario:Syntex 1993.
8. Biour M, Poupon R, Grangé JD, Chazeouilleres O, Jaillon P. Hépatotoxicité des médicaments (12^e mise à jour du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables). *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23 (12): 1310-1352.
9. Larrey D. Hépatites aiguës médicamenteuses- imputabilité et aspects cliniques. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19: B57-62.
10. Pessayre D, Larrey D. Acute and chronic drug -induced hepatitis. *Ballière's Clin. Gastroenterology* 1988; 2(2):385-422.
11. Sherlock S, Dooley J. Drugs and the liver. In *Diseases of the liver and biliary system*. Sheila Sherlock & James Dooley Ed, 9thed. 1993, Blackwell Scientific Publications (Oxford, London) 322-353.
12. Danan G. Définition et critères d'imputation des atteintes hépatiques aiguës médicamenteuses. Conclusion d'une reunion internationale de consensus. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:H18-21.
13. Larrey D, Erlinger S. Drug induced-cholestasis. *Ballière's Clin Gastroenterology* 1988; 2(2):423-452.
14. Biour M, Toussaint P, Duhamel G Canuel C, Krulick M, Calmus Y. Ticlopidine: atteintes sanguins et hépatiques? *Thérapie* 1982; 77:217-224.
15. Yoder JD, Algozzine GJ, Hill GW. More ticlopidine-induced cholestatic jaundice. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51:1821-1822.
16. Grieco A, Vecchio FM, Greco AV, Gasbarrini G Cholestatic hepatitis due to ticlopidine: Clinical and histological recovery after drug withdrawal. Case report and review of the Literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10 (8): 713-715.
17. Sanchez-Bisono JR, Gomez-Moli J, Escudero-Canto M. Probable ticlopidine – induced severe aplastic anemia and cholestatic hepatitis. *Haematologica* 1997 ; 82 (5): 639.
18. Saint-Marc Girardin MF, Cordonnier C. Ictère cholestatique et agranulocytose dus à ticlopidine. *Gastroenterol Clin Biol* 1982; 6:716-717.
19. Ruiz Valverde P, Zafon C, Segarra A, Ribera R, Piera L. Ticlopidina-induced granulomatous hepatitis. *The Ann Pharmacotherapy* 1995;29:633.
20. Amaro P, Nunes A, Macoas F et al. Ticlopidine – induced prolonged cholestasis: a case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999 ;11 (6): 673-676.
21. Deschamps JP, Lassègue A, Ottignon Y et al. Ictère cholestatique associé à la prise de ticlopidine:à propos des deux premiers cas. *Gastroenterol Clin Biol*1982; 6:595-596.
22. Sousa C, Correia J, Santos J et al. Hepatites medicamentosas – a propósito de dois casos associados à claritromicina e à ticlopidina. *Arquivos de Medicina* 1997; 11 (3): 147 – 150.
23. Colivicchi F, Magnanini S, Sebastiani F, Silvestri R, Magnanini R. Ticlopidine-induced chronic cholestatic hepatitis: a case report. *Current Therapeutic Research* 1994;55(8):929-931.
24. Berglund U, Wallentin L. Influence on lipoprotein metabolism of the platelet inhibitory drug ticlopidine. *Atherosclerosis* 1986;59:241.
25. Fred HL, Hariharan R, Doucet J, Mehta N. Jaundice and extreme hypercholesterolemia after a stroke. *Hosp Praticte* 1996:33-37.
26. Naschitz JE, Khamessi R, Elias N, Yeshurun D. Ticlopidine-induced prolonged cholestasis. *Clinical Toxicology* 1995;33(4):379-380.
27. Artímez ML, Fernandez E, Rodriguez M. Gonzalez M, Rodrigo I. et al. Ticlopidina-induced toxic hepatitis. Three new cases. *Rev Esp Enf Digest* 1997;89(10):796-797.