



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Série de casos de hepatotoxicidade induzida por medicamentos, insumos vegetais e suplementos alimentares em pacientes de hospital universitário em Salvador – Bahia (Brasil)**

**Mariana Porto Magalhães**

Salvador (Bahia)  
Novembro, 2015

**FICHA CATALOGRÁFICA**

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Magalhães, Mariana Porto

M188 Série de casos de hepatotoxicidade induzida por medicamentos, insumos vegetais e suplementos alimentares em pacientes de hospital universitário de Salvador – Bahia, (Brasil) / Mariana Porto Magalhães. Salvador: MP Magalhães, 2015.

viii, 37 fls.

Professor orientador: Raymundo Paraná Ferreira Filho.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão de Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Insuficiência hepática. 2. Toxicidade. 3. Anormalidades induzidas por medicamentos. I. Ferreira Filho, Raymundo Paraná. II. Título

CDU – 616.36-008.6



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Série de casos de hepatotoxicidade induzida por medicamentos, insumos vegetais e suplementos alimentares em pacientes de hospital universitário em Salvador – Bahia (Brasil)**

**Mariana Porto Magalhães**

Professor orientador: **Raymundo Paraná Ferreira Filho**  
Coorientador: **Maria Isabel Schinoni**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Novembro, 2015

**Monografia:** *Série de casos de hepatotoxicidade induzida por medicamentos, insumos vegetais e suplementos alimentares em pacientes de hospital universitário em Salvador – Bahia (Brasil)*, de **Mariana Porto Magalhães**.

Professor orientador: **Raymundo Paraná Ferreira Filho**  
Coorientador: **Maria Isabel Schinoni**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Raymundo Paraná Ferreira Filho** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Helma Pinchemel Cotrim**, Professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat**, Professora do Departamento do Medicamento da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia.
- **Lairton Souza Borja**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Patologia Experimental (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Songeli Menezes Freire**, Professora do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2015.

*Quaisquer que sejam os seus ideais, deve buscá-los sem moderação, e sem demonstrar nenhum cansaço.*  
(extraído do livro “Razão e Sensibilidade”, de **Jane Austen**)

Aos Meus Pais, **Nalva e Hernani**, e à  
Minha Irmã, **Madalena**

## **EQUIPE**

- Mariana Porto Magalhães, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: mari-pmagalhaes@hotmail.com;
- Raymundo Paraná Ferreira Filho, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Maria Isabel Schinoni, Instituto de Ciências da Saúde/UFBA; e
- Genário Oliveira Santos Júnior, Farmacêutico Hospitalar/Hospital Universitário Professor Edgard Santos.

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (Complexo HUPES)
  - Ambulatório Professor Francisco Magalhães Neto (AMN)

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Johnson & Johnson do Brasil Indústria e Comércio de Produtos para Saúde LTDA.; e
2. Recursos próprios.

## AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Raymundo Paraná**, pelas substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futura médica.
- ◆ À Doutora **Maria Isabel Schinoni**, minha Coorientadora, pelo ensino dos primeiros e grandes passos na área da pesquisa na Medicina e pela total disponibilidade.
- ◆ Ao Doutor **José Tavares-Neto**, pela dedicação imensurável nos guiando na lapidação de nossas monografias.
- ◆ Ao farmacêutico **Genário Oliveira Santos**, agradeço por ensinar os primeiros conhecimentos que foram a base para construção do meu trabalho, pela ajuda na coleta dos dados e pela disponibilidade sempre que precisei.
- ◆ Ao estudante de farmácia **Álvaro Nobre Machado**, pela colaboração com a organização dos documentos necessários para a realização do projeto.
- ◆ À equipe do **Centro de Farmacovigilância do Complexo HUPES**, pela colaboração no levantamento dos casos.
- À comissão revisora, a Doutora **Helma Pinchemel Cotrim**, a Doutora **Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat**, a Doutora **Songeli Menezes Freire** e o Doutorando **Lairton Souza Borja**.



## SUMÁRIO

<b>I. RESUMO</b>	<b>2</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>3</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>4</b>
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>7</b>
IV.1 Desenho do estudo	7
IV.2 População	7
IV.3 Amostra	7
IV.4 Apresentação do projeto ao serviço	7
IV.5 Coleta das informações	7
IV.6 Variáveis estudadas	8
IV.7 Validação das reações	8
IV.8 Resultados esperados	8
IV.9 Aspectos éticos	8
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>9</b>
V. 1 Características demográficas	9
V. 2 Agentes envolvidos na lesão hepática	9
V. 3 Características clínicas	10
V. 4 Avaliação da causalidade	10
V. 5 Curso da reação	11
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>14</b>
<b>VII. CONCLUSÕES</b>	<b>18</b>
<b>VIII. DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE</b>	<b>19</b>
<b>IX. SUMMARY</b>	<b>20</b>
<b>X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>21</b>
<b>XI. ANEXOS</b>	
•ANEXO I: Formulário de coleta de dados	24
•ANEXO II: RUCAM	26
•ANEXO III: Parecer do CEP	27

## I. RESUMO

### **SÉRIE DE CASOS DE HEPATOTOXICIDADE INDUZIDA POR MEDICAMENTOS, INSUMOS VEGETAIS E SUPLEMENTOS ALIMENTARES EM PACIENTES DE HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EM SALVADOR – BAHIA (BRASIL)**

**Fundamentação:** Hepatotoxicidade induzida por medicamentos, suplementos alimentares e insumos vegetais é responsável por amplo espectro de lesões hepáticas. Clinicamente, estes eventos se apresentam nas mais variadas formas e para se chegar a um diagnóstico diversas outras causas de lesão devem ser excluídas. Há uma lacuna na literatura no que diz respeito à caracterização destes eventos adversos, além de uma subnotificação. **Objetivo:** Este estudo teve por objetivo identificar e caracterizar casos de hepatotoxicidade induzida por medicamentos, suplementos alimentares e insumos vegetais em pacientes do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (Complexo HUPES). **Metodologia:** Série de casos com coleta de forma ambispectiva em prontuários do Complexo HUPES, entre Agosto de 2009 e Agosto de 2014. As reações foram avaliadas através do Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM). **Resultados:** Foram selecionados 31 casos suspeitos de hepatotoxicidade, 15 sexo feminino e 16 sexo masculino, idade: entre 20 e 64 anos, raça branca: 8, afrodescendente: 23. Doença hepática prévia: 1. Drogas utilizadas: anti-infecciosos – isoniazida, voriconazol, anfotericina, abacavir, nevirapina, antimonio de meglumina, ciprofloxacino; quimioterápicos – melfalan, etoposídeo, dasatinibe, ciclosporina, imatinibe; agentes com ação no sistema nervoso central – ácido vaproico, clozapina, amitriptilina, agentes hormonais – gestodeno+estrógeno, etileniestradiol+levonorgestrel; esteroide anabólico – MSN RIP CUTZ; insumos vegetais – chás e bebida recreativa; anti-inflamatórios não esteroidais e hipolipemiantes – sinvastatina. Uso de suplementos alimentares: ausente neste grupo. Prescrição medicamentos: 26 pacientes, automedicação: 4. Associação da substância suspeita com outras: 12. As reações foram classificadas através do RUCAM: padrão de dano colestático/misto: 15 e dano hepatocelular: 16 casos; 18 reações foram altamente prováveis, 8 reações como prováveis e 5 reações como possíveis. 21 casos resolvidos com suspensão da substância, 9 casos após suspensão associado ao uso de medicações e 1 caso, com uso de chá de “mãe-bona” (*Ruellia bahienses*), necessitou de transplante hepático. **Conclusão:** DILI é causada por uma ampla variedade de medicamentos, suplementos alimentares e suplementos dietéticos. Os anti-infecciosos e os quimioterápicos foram responsáveis pela maior parte das reações.

**Palavras chave:** 1. insuficiência hepática; 2. toxicidade; 3. anormalidades induzidas por medicamentos.

## **II. OBJETIVOS**

### PRINCIPAL

Identificar e caracterizar casos de hepatotoxicidade induzida por uso de medicamentos, insumos vegetais e suplementos alimentares em pacientes de hospital universitário de Salvador – Bahia (Brasil).

### SECUNDÁRIO

Verificar se os prontuários médicos do supracitado hospital universitário têm registradas as informações necessárias para diagnóstico de reação hepatotóxica.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Lesão hepática induzida por drogas é um grande problema de saúde pública. É a primeira causa de falência hepática aguda nos Estados Unidos, sendo responsável também por um amplo espectro de afecções hepáticas. É um desafio para a indústria farmacêutica, requerendo longos estudos para assegurar a segurança de uma droga<sup>1</sup>. Por outro lado, o uso de ervas e suplementos alimentares mantém-se em larga escala com pouco ou nenhum estudo que avalie as dimensões de seus efeitos, efetividade e segurança<sup>2</sup>.

Entende-se por hepatotóxico uma toxina capaz de causar lesão hepática, como por exemplo, medicamentos, produtos químicos, ervas ou suplementos dietéticos; é outro termo para droga que induziu à lesão hepática<sup>3</sup>.

A instituição norte-americana CFSAN (Center for Food Safety and Applied Nutrition) definiu suplemento alimentar como um produto ingerido com intenção de adicionar um valor nutricional à dieta. Estão inclusos minerais, vitaminas, aminoácidos, ervas, substâncias que aumentam o apetite, concentrados, metabólitos, constituintes ou extratos<sup>4</sup>.

Substâncias hepatotóxicas podem lesar o hepatócito diretamente ou através da indução de uma disfunção que leva à lesão da célula. A peroxidação de lipídeos das membranas celulares dos hepatócitos por radicais livres ou metabólitos intermediários é um exemplo de mecanismo direto. Outros mecanismos de lesão incluem ligação covalente a proteínas intracelulares, ativação de vias apoptóticas, inibição da função mitocondrial e interferência com proteínas de exportação de sais biliares<sup>5</sup>.

As lesões hepáticas induzidas por drogas se dividem, para fins de estudo, em intrínsecas e em idiossincrásicas. As reações intrínsecas ocorrem com regularidade previsível nos indivíduos expostos, é dose-dependente, têm curto período de latência, as lesões morfológicas são características e reproduzíveis para cada toxina<sup>5</sup>. Já as reações idiossincrásicas são raras e resultam de um conjunto de processos; somente variantes genéticas de enzimas não são o suficiente para causar graves reações. O curso clínico não é previsível, a hepatotoxicidade pode aumentar ou diminuir com o uso da substância; a reação idiossincrásica pode ser resultante de hipersensibilidade e, assim, a resposta imune pode ser amplificada ou suprimida, modificando o curso da reação<sup>6</sup>.

As afecções desencadeadas podem se mostrar clinicamente em grande espectro, incluindo apresentações subclínicas, com elevações assintomáticas de enzimas hepáticas; hepatite fulminante, com características similares às das hepatites virais; lesões colestatias

agudas, as quais geralmente apresentam melhor prognóstico que as hepatites fulminantes<sup>7</sup>. O curso clínico pode, ainda, ser uma mistura destas apresentações, representando maior risco de desenvolvimento de doença crônica. Lesão hepática crônica pode ocorrer e usualmente é resolvida com a retirada da substância, mas pode progredir para cirrose e falência do órgão; aqui se incluem hepatite, esteatose e colestase crônica. Há ainda os distúrbios vasculares e os tumores hepáticos<sup>8</sup>.

Diante do amplo espectro de apresentações clínicas, para que se conclua o diagnóstico é preciso excluir diversas outras causas, por exemplo, hepatites virais, infecção por citomegalovírus, vírus da dengue e vírus Epstein Barr e hepatite autoimune. Além disso, ainda é preciso uma associação entre a exposição à substância e a reação, que incluem tempo de uso, tempo de aparecimento da reação, posologia, via de administração, tipo de reação e tempo de resolução da reação.

No Brasil, a responsabilidade de notificar à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) as reações não esperadas de medicamentos farmacêuticos e fitoterápicos e suplementos alimentares é de todos os profissionais de saúde. No entanto, nota-se uma subnotificação das reações não esperadas dos medicamentos. Além disso, em nosso país, há a prática da utilização de insumos vegetais sem qualquer tipo de estudo ou controle.

Não há dados consistentes que mostrem a real epidemiologia das reações hepatotóxicas induzidas por ervas e suplementos dietéticos em todo o mundo. Isso ocorre pela baixa frequência com que seu uso é relatado e pela ausência de legislação que torne mandatória a notificação das reações<sup>1</sup>. Em um estudo em um centro de referência nos EUA, hepatotoxicidade por drogas foi a etiologia de 32 dos 96 (33%) casos de hepatite fulminante<sup>9</sup>. Já outro estudo de população geral em Massachussetts mostrou uma frequência de 40,6 casos por cem mil pessoas por ano de anormalidades nas enzimas hepáticas por hepatotoxicidade<sup>10</sup>.

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), desde 1968, mais de três milhões de casos de lesões hepáticas induzidas por drogas já haviam sido notificadas<sup>11,12</sup>. Os agentes farmacológicos mais frequentemente envolvidos nas reações sintomáticas foram paracetamol (17%), antirretrovirais (17%), anticonvulsivantes (10%), quimioterápicos, incluindo flutamida, ciclofosfamida, metotrexato e citarabina, (12%), antibióticos (9%), agentes anestésicos (5%), tuberculostáticos (3%) e diclofenaco (3%).

Sobre a epidemiologia das reações hepatotóxicas no Brasil, um inquérito com cinco centros de transplantes avaliou a frequência de hepatites fulminantes induzidas por drogas. De um total de 1.622 transplantes, 84 (5%) foram por hepatite fulminante e destes 25 (30%) foram

por etiologia por drogas. Os principais agentes envolvidos foram os tuberculostáticos (20%), fitoterápicos (16%), paracetamol (16%) e alfametildopa (16%)<sup>13</sup>.

Diante do exposto, nota-se a necessidade de estudos que visem avaliar o perfil das reações hepatotóxicas no Brasil, identificando frequência, gravidade e as substâncias envolvidas na etiologia destas lesões.

## **IV. METODOLOGIA**

### **IV.1 DESENHO DE ESTUDO**

Estudo descritivo. Este estudo compilou uma série de casos de modo observacional e ambispectivo, conduzido no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (Complexo HUPES).

### **IV.2 POPULAÇÃO**

Pacientes atendidos no Complexo HUPES, incluindo o Ambulatório Professor Francisco de Magalhães Neto (AMN).

### **IV.3 AMOSTRA**

Amostra de conveniência, com inclusão de casos de indivíduos com 18 anos de idade ou mais, que tinham registrado em prontuário a suspeita de hepatite tóxica e que estavam matriculados no serviço de saúde do Complexo HUPES. Os casos em que faltava nos prontuários informações para fechar o critério de causalidade foram usados para compor o objetivo secundário.

### **IV.4 APRESENTAÇÃO DO PROJETO AO SERVIÇO**

Em reunião do serviço de Gastroenterologia e Hepatologia com médicos preceptores, residentes e estudantes em regime de internato e com a equipe de farmacovigilância houve apresentação do projeto de pesquisa para que estes comunicassem a existência de casos suspeitos; em adição, uma estudante de medicina ficou responsável por verificar os prontuários dos pacientes atendidos no ambulatório e por ir à enfermaria hospitalar de Gastroenterologia e Hepatologia revisar os prontuários dos pacientes internados e buscar interconsultas semanalmente.

### **IV.5 COLETA DAS INFORMAÇÕES**

O período de coleta das informações se deu entre agosto de 2009 e agosto de 2014. As variáveis foram coletadas nos prontuários.

#### **IV.6 VARIÁVEIS ESTUDADAS**

As variáveis foram usadas para preencher o formulário previamente validado (ANEXO I) e foram coletadas dos prontuários, sendo estas: idade, sexo, peso, altura, etnia, procedência, substância suspeita de causar a reação (com posologia, via de administração, datas do tratamento), uso de medicamentos concomitantes, descrição sintomatológica da reação adversa, histórico de doenças pregressas (Diabetes Melitus, hipertensão arterial sistêmica, doença hepática de base), hábitos de vida (etilismo e tabagismo), dados sobre a resolução da reação (tempo de resolução, associação com a retirada da substância suspeita, tratamento, se houve resolução completa), dados bioquímicos disponíveis (inclusos: perfil glicêmico, perfil lipídico, perfil hepático, função renal, hemograma, marcadores de infecções e de reações autoimunes), resultados de exames complementares (histopatológico ou de imagem).

#### **IV.7 VALIDAÇÃO DAS REAÇÕES**

A relação causal foi validada pelo Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) (ANEXO II). O RUCAM é um método largamente utilizado, específico para avaliar causalidade de lesões hepáticas induzidas por drogas, apresenta os resultados numa escala de relação excluída a altamente provável. Foram consideradas confirmadas as reações classificadas como prováveis ou altamente prováveis. A exclusão de outras causas foi analisada pelo item 5 do RUCAM.

#### **IV.8 RESULTADOS ESPERADOS**

Espera-se descrever as características das reações de interesse, também é possível a identificação de desenvolvimento de danos hepáticos pelas substâncias identificadas ainda não relatados. Os dados obtidos foram compilados em um banco de dados e usados para a construção deste trabalho de monografia do curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia no semestre letivo de 2015.1.

#### **IV.9 ASPECTOS ÉTICOS**

Este trabalho é um subprojeto do projeto de pesquisa intitulado “Frequência e importância clínica da hepatotoxicidade por alopáticos, fitoterápicos, insumos vegetais e complementos alimentares em centros de referência em hepatologia do Brasil”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, com parecer número 549.969 (ANEXO III).



## V. RESULTADOS

No período de agosto de 2009 a setembro de 2014, foram selecionados 31 casos de pacientes com suspeita de lesão tóxica no fígado (TABELA 1). Um caso foi excluído por não conter informações sobre o período de aparecimento da reação, invalidando a possibilidade de estabelecer relação.

### V.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Em relação às características gerais, 15 (48,4%) pacientes foram do sexo masculino, com idades entre 20 e 61 anos, com média de 38,9 anos, e 16 (51,6%) do sexo feminino, com idades entre 21 e 64 anos, com média de 37,3 anos; 8 indivíduos eram de etnia branca, 23 de etnia afrodescendente; 25 indivíduos foram de origem hospitalar e 6 de origem ambulatorial; 6 indivíduos eram procedentes de Salvador – Bahia e 1 procedente de Aracaju – Sergipe. Apenas um paciente tinha doença hepática de base (doença crônica pariquematoso do fígado – DCPF). Nenhum indivíduo tinha história de alcoolismo (definido como  $AST/ALT \geq 2$ ); em todos, este foi o primeiro episódio de lesão hepática induzida por drogas.

### V.2 AGENTES ENVOLVIDOS NA LESÃO HEPÁTICA

As toxinas suspeitas de causar a reação foram: um anabolizante composto por 3 2-c pyrazole- 5alpha -etioallocholane-17b- tetrahydropyranol (16,6mg), 2a, 17a dimethyl-etiocholan-3-one, 17b-ol (10mg) e 2a, 3a epithio-17a-methyl-17b-hydroxy-5a-androstran (5mg); ácido acetil salicílico, cetoprofeno, isoniazida em sete casos, chá de “mãe-boá” (*Ruellia bahienses*), mistura “príncipe maluco” (mistura de conhaque, cachaça, vodca, catuaba, mel, guaraná em pó, gengibre e cravo), ciprofloxacino, abacavir, ácido valproico, amitriptilina, anfotericina B, antimoniato de meglumina, ciclosporina em dois casos, clozapina, dasatinibe, etinilestradiol+levonorgestrel, etoposídeo, gestodeno e estrógeno, imatinibe, melfalan, nevirapina, sinvastatina e voriconazol. Em um caso não havia descrito no prontuário qual o nome do chá suspeito de causar a reação.

Destas substâncias, 3 têm reações hepáticas desconhecidas: o anabolizante, que não é aprovado pela ANVISA, o chá de “mãe-boá” e o “príncipe maluco”. O cetoprofeno, o ácido acetil salicílico, o antimoniato de meglumina, o etoposídeo, o desatinibe, o conjunto etinilestradiol + levonorgestrel e gestodeno + estrógeno não têm manifestações hepáticas descritas nas características dos produtos; no entanto, há casos, na literatura, de hepatite aguda

induzida por todos eles, além de outros acometimentos hepáticos. O abacavir, o ácido valproico, a amitriptilina, a anfotericina B, a ciclosporina, o ciprofloxacino, a clozapina, o imatinibe, a isoniazida, o melfalan, a nevirapina, a sinvastina e o voriconazol têm as manifestações hepatotóxicas descritas na bula do produto; sendo os acometimentos pelo ácido valproico, imatinibe, isoniazida e nevirapina muito bem estabelecidos.

Apenas os chás, o anabolizante e a bebida “príncipe maluco” não tiveram prescrição médica, impossibilitando quantificar e identificar os componentes e substâncias contaminantes, entretanto, são bebidas típicas no estado da Bahia – Brasil.

Em relação à associação de substâncias: o anabolizante supracitado foi usado em associação com suplemento protéico “Whey Protein”; o ácido acetil salicílico foi usado em associação com sinvastatina; o cetoprofeno foi usado em associação com suplemento alimentar não identificado; a isoniazida foi usada em associação com terapia antirretroviral (Biovir e Efavirenz) em um caso e com rifampicina e pirazinamina em outros dois casos; o ciprofloxacino foi usado em associação com suplemento protéico “Whey Protein”; a ciclosporina foi usada em associação com posaconazol; o etinilestradiol + levonorgestrel foram usados em associação com voriconazol; a nevirapina foi usada em associação com lamivudina e zidovudina; o abacavir foi usado em associação com lopinavir, ritonavir e tenofovir; a sinvastatina foi usada em associação com benzilpenicilina benzatina, furosemida, anlodipino e metoprolol. Entretanto, apenas a associação do anabolizante com o suplemento proteico, o uso da isoniazida com a pirazinamida, o uso da ciclosporina com o posaconazol e do etinilestradiol + levonorgestrel com o voriconazol tiveram o segundo medicamento como também suspeito de causar a reação. As outras substâncias usadas em associação não têm relação temporal suspeita com a reação.

### **V.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Clinicamente, todos os indivíduos se apresentaram com mau estado geral, astenia e hiporexia. 7 indivíduos apresentaram dor abdominal, icterícia, colúria e prurido. Em nenhum houve febre, artralgia, rash cutâneo ou eosinofilia; o paciente com DCPF prévia apresentou encefalopatia hepática.

### **V.4 AVALIAÇÃO DA CAUSALIDADE**

Em 7 pacientes foram excluídas as possíveis causas confundidoras: hepatite aguda viral por vírus A, B e C; obstrução biliar; alcoolismo (história + AST/ALT  $\geq$  2); história recente de hipotensão, choque e isquemia; hepatite autoimune e infecções por citomegalovírus, vírus da

dengue e Epstein-Barr. Em um paciente houve história de choque séptico 2 dias após identificação de icterícia e elevação de transaminases.

Em 15 pacientes as reações foram classificadas de acordo com o RUCAM como tendo padrão de dano colestático ou misto; em 16 pacientes a reação foi classificada como tendo padrão de dano hepatocelular.

De acordo com o RUCAM, 18 reações são “altamente prováveis”, 8 reações são “prováveis” e 5 reações são “possíveis”.

### V.5 CURSO DA REAÇÃO

Quanto ao tratamento, 21 casos foram resolvidos após suspensão da substância, mas sem uso de medicações, 9 casos foram resolvidos com a suspensão da substância associado a medicações, 1 caso cursou com falência hepática aguda, necessitando de transplante hepático. Nenhum doente repetiu, posteriormente, o uso das medicações suspeitas.

**Tabela 1** – Dados clínicos dos pacientes com suspeita hepatotóxica

Paciente	Sexo	Idade (em anos)	Substância suspeita	Indicação terapêutica	Padrão de lesão	RUCAM	Recuperação
1	M	27	Cetoprofeno	Cefaleia	Col/M	Provável	Sim
2	M	40	MSN (RIP CUTZ)	Aumento de massa muscular	Col/M	Provável	Sim
3	F	48	Isoniazida	Tuberculose	Col/M	Provável	Sim
4	M	39	Isoniazida	Tuberculose ganglionar	Col/M	Altamente provável	Sim
5	M	61	Isoniazida	Profilaxia para tuberculose	Col/M	Provável	Sim
6	M	42	Isoniazida	Tuberculose	Col/M	Possível	Sim
7	M	55	Isoniazida	Tuberculose	Col/M	Altamente provável	Sim
8	F	25	Isoniazida	Tuberculose	Col/M	Provável	Sim

Continua.

**Tabela 1.** [continuação].

9	M	34	Isoniazida	Tuberculose	Hep	Altamente provável	Sim
10	F	28	“Chá”	Não informado	Col/M	Provável	Sim
11	F	64	Ácido acetil salicílico	Prevenir eventos cardiovasculares	Hep	Possível	Sim
12	F	21	“Príncipe maluco”	Recreação	Col/M	Possível	Sim
13	F	23	“Mãe boa”	Dispepsia	Col/M	Altamente provável	Não
14	F	41	Ciprofloxacino	Infecção do trato urinário	Col/M	Provável	Sim
15	M	45	Abacavir	SIDA	Col/M	Provável	Sim
16	F	39	Ácido valproico	Depressão	Col/M	Altamente provável	Sim
17	F	63	Amitriptilina	Depressão	Col/M	Altamente provável	Sim
18	M	24	Anfotericina B	Leishmaniose tegumentar	Hep	Possível	Sim
19	M	26	Antimoniato de meglumina	Leishmaniose visceral	Hep	Altamente provável	Sim
20	F	21	Ciclosporina	Aplasia medular	Col/M	Altamente provável	Sim
21	M	20	Ciclosporina	Anemia aplástica	Col/M	Altamente provável	Sim

Continua.

**Tabela 1.** [continuação].

22	F	36	Clozapina	Esquizofrenia paranóide	Col/M	Altamente provável	Sim
23	M	60	Dasatinibe	LMC	Col/M	Altamente provável	Sim
24	F	34	Etinilestradi ol levonorgestr el	Amenorreia	Col/M	Altamente provável	Sim
25	F	34	Etoposídeo	LMA	Col/M	Provável	Sim
26	F	33	Gestodeno estrógeno	Manutenção de amenorreia	Hep	Altamente provável	Sim
27	M	34	Imatinibe	LMC	Hep	Altamente provável	Sim
28	M	24	Voriconazol	Profilaxia antifúngica	Hep	Provável	Sim
29	F	42	Sinvastatina	Dislipidemia	Col/M	Altamente provável	Sim
30	F	45	Nevirapina	SIDA	Hep	Possível	Sim
31	M	53	Melfalan	Mieloma múltiplo	Col/M	Altamente provável	Sim

F: feminino; M: masculino; Col/M: colestático ou misto; Hep: hepatocelular; LMC: leucemia mieloide crônica; LMA: leucemia mieloide aguda; SIDA: síndrome da imunodeficiência adquirida;

## VI. DISCUSSÃO

O fígado está envolvido no metabolismo de diversas substâncias, o que o torna bastante susceptível a dano tóxico por medicamentos e também pelas substâncias “naturais”. Neste estudo, foram selecionados 31 casos de indivíduos atendidos no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos (Complexo HUPES) com suspeita de lesão tóxica hepática por medicamentos e/ou insumos vegetais.

A maior parte dos dados na literatura sobre a frequência de lesões hepáticas induzidas por drogas são de estudos retrospectivos. A partir de comparações com outros estudos, estima-se a ocorrência de 26.867 novos casos ao ano no Brasil, com mortalidade estimada de 1.880 casos por ano<sup>1</sup>.

Demograficamente, a maioria dos indivíduos (74,1%) era de etnia afrodescendente, com idades entre 20 e 64 anos (média de 38,0). Das reações, 15 (48,4%) ocorreram em indivíduos do sexo masculino e 16 (51,6%) ocorreram em indivíduos do sexo feminino. Estes dados estão em concordância com Andrade *et al.*, em um estudo multicêntrico realizado na Espanha, num período de 10 anos, com 461 pacientes<sup>18</sup>, com Sgro *et al.*, num estudo de incidência de DILI em uma população na França, com 34 casos<sup>15</sup> e com Chalasani *et al.*, em um estudo realizado nos Estados Unidos, com 300 pacientes<sup>16</sup>.

Nesta série, os grupos farmacológicos mais envolvidos foram os antiinfeciosos (isoniazida, voriconazol, anfotericina, abacavir, nevirapina, antimoniato de meglumina e ciprofloxacino) em 41% dos casos, os quimioterápicos (melfalan, etoposídeo, dasatinibe, ciclosporina e imatinibe) em 19% dos casos, os agentes com ação no sistema nervoso central (ácido vaproico, clozapina e amitriptilina) em 9% dos casos, os agentes hormonais (gestodeno + estrógeno, etileniestradiol + levonorgestrel e esteroide anabólico – MSN RIP CUTZ) em 9% dos casos, os insumos vegetais (chás e bebida recreativa) em 9% dos casos, os antiinflamatórios não esteroidais em 6% dos casos e os hipolipemiantes (sinvastatina) em 3% dos casos. Não tivemos registro de reações por uso de suplementos alimentares neste período de coleta. Chalasani *et al.* encontrou os seguintes grupos entre os 217 pacientes que tiveram apenas uma droga implicada na reação: 45.5% por antiinfeciosos, 15% por agentes com ação no sistema nervoso central, 5.5% por agentes imunomodulatórios, 5% por analgésicos, 4% por antineoplásicos, 5% por anti-hipertensivos e 3,4% por agentes hipolipemiantes<sup>16</sup>. Numa série de 34 casos, Sgro *et al.* encontrou a seguinte proporção: 25% por antiinfeciosos, 12,5% por hipolipemiantes e 10% por antiinflamatórios não esteroidais<sup>15</sup>. Andrade *et al.*, em um registro de 10 anos, encontrou como principais grupos farmacológicos: 32% de antiinfeciosos, 17% de

agentes com ação no sistema nervoso central, 11% de antiinflamatórios não esteroidais, 3% de agentes hipolipemiantes, 3% de inibidores da agregação plaquetária e 1% por ervas medicinais<sup>18</sup>.

Neste estudo, 48% das reações tiveram padrão de lesão do tipo colestático ou misto e 51% padrão de lesão hepatocelular. Estudos realizados por Sgro *et al.* e Chalasani *et al.* também mostraram não haver diferença de frequência entre os padrões de lesões hepáticas<sup>15,16</sup>. Entretanto, entre os pacientes que tiveram falência hepática aguda, Chalasani *et al.* encontrou 82% das lesões com padrão hepatocelular, dados corroborados por Reuben *et al.*, onde 71% das falências hepáticas agudas por DILI foram com padrão hepatocelular<sup>16,17</sup>. Neste estudo, o único caso que cursou com falência hepática aguda também tinha padrão de lesão hepatocelular.

Nesta série, a isoniazida foi a substância que apareceu com maior frequência envolvida na etiologia das reações. Andrade *et al.* e Chalasani *et al.* encontraram a amoxicilina – clavulanato como o agente individual mais comum nas causas das reações<sup>16,18</sup>, em nosso estudo não houve nenhum caso registrado.

Encontramos registro de duas reações relacionadas ao uso de antirretrovirais: abacavir em um caso e nevirapina em outro. Em uma coorte realizada com 100 pacientes atendidos no Complexo HUPES, mesmo serviço no qual este estudo foi realizado, no período de 2003 a 2009, Vesdruscoło avaliou a ocorrência de toxicidades relacionadas ao uso de terapias antirretrovirais no tratamento da infecção pelo HIV, encontrando 14% dos pacientes com relato de hepatotoxicidade relacionada ao uso destas substâncias. Encontraram uma frequência de hepatotoxicidade de 9% entre os indivíduos que utilizou nevirapina (n = 11) e nenhum registro entre os indivíduos que utilizaram abacavir (n = 5).<sup>25</sup>

Na maior parte das vezes, a hepatotoxicidade dos quimioterápicos é idiossincrásica. Podendo ser causada por um dano direto ou potencializar uma doença hepática prévia<sup>27</sup>. Encontramos cinco agentes envolvidos nas reações: melfalan, etoposídeo, dasatinibe, ciclosporina e imatinibe. Tanto o melfalan quanto o etoposídeo podem levar a alterações de transaminases, em especial quando utilizados em altas doses<sup>28,29</sup>. Há relatos de 20% de frequência de elevação de transaminases com o uso de imatinibe<sup>27</sup>.

Um dos casos encontrado por nós é relacionado ao uso de MSN (RIP CUTZ), este é um anabolizante de venda proibida no Brasil, que foi utilizado com o objetivo de aumentar a massa muscular, composto por: prostanazol, metasterona e metilepitiostanol. Um registro latino-espanhol de reações hepatotóxicas mostrou um aumento substancial de casos relacionados ao uso de esteroides anabólicos, com o relato de 5 casos no período de 1994 a 2009 e de 20 casos

no período de 2010 a 2013<sup>26</sup>. As substâncias metasterona e metilepitostanol, presentes nesta composição, foram as segunda e terceira mais encontradas neste mesmo estudo<sup>26</sup>.

Nesta série, 9% das substâncias relacionadas às reações eram insumos vegetais ( “mãe boa” – *Ruellia bahienses*, bebida “príncipe maluco” e chá não especificado). Até o fim do período de coleta dos dados, não houve nenhum caso com relato de uso de suplementos alimentares.

A planta *Ruellia bahienses* é o agente encontrado em uma das reações. Popularmente conhecida no estado da Bahia como “Mãe-boa”, é utilizada com objetivo anti-inflamatório e também nas doenças do trato genital feminino. Não encontramos registro sobre o uso da planta *Ruellia bahienses* no banco de dados PubMed. Este caso cursou com falência hepática aguda, necessitando de transplante hepático, o único nesta série de casos. Um estudo em um serviço terciário norte-americano de transplante hepático mostrou que 50% dos pacientes com hepatite fulminante, necessitando de transplante, haviam feito uso de algum suplemento alimentar ou insumo vegetal com potencial hepatotóxico documentado, destes, 70% não tinham nenhuma outra possível causa identificada<sup>24</sup>.

A bebida “príncipe maluco”, usada em momentos recreativos, é vendida livremente nas festas populares na Bahia, sendo que cada fabricante usa a receita com algumas variações próprias. Na maior parte das vezes é composta por uma mistura de conhaque, cachaça, vodca, uísque, catuaba, mel, gengibre, guaraná em pó e cravo. Sobre as substâncias que compõe a bebida “príncipe maluco”, há apenas estudos mostrando uma proteção hepática pelo gengibre (*Zingiber officinale*), inclusive quando usado em ratos em associação com substâncias sabidamente hepatotóxicas<sup>19,20,21</sup>.

Um achado importante é a associação de substâncias encontrada em 38,7% (12) dos nossos casos. A despeito da relação temporal não ser provável para o segundo medicamento ser o fator causal da reação em 8 destes casos, houve 4 casos de uso concomitante em que não pode ser descartada a suspeita de toxicidade dos outros medicamentos, são eles: o anabolizante em associação com suplemento protéico “Whey Protein”, a isoniazida com a pirazinamida, a ciclosporina com o posaconazol e o etinilestradiol + levonorgestrel com o voriconazol. Chalasani et al. encontrou associação de substâncias em 18% dos casos de DILI, uma frequência mais alta que a encontrada por Andrade et al., de 9% e por Sgro, de 14%<sup>15,16,18</sup>.

Em nosso estudo, 67,7% das reações foram resolvidas apenas com a suspensão da substância, 29% após suspensão da substância associada ao uso de medicações e um caso (3%) necessitou de transplante hepático.



O Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), método utilizado neste estudo para validação da reação, é uma escala composta por sete critérios para avaliação da causalidade, através da qual também é possível acessar o tipo da reação: colestática, hepatocelular ou mista. Miljkovic *et al.* mostrou adequada acurácia e reprodutibilidade quando comparou a avaliação clínica com a aplicação deste método em 19 casos<sup>22</sup>. O mesmo grupo, em um outro trabalho com 80 casos, também mostrou adequada concordância entre a avaliação clínica e o resultado do RUCAM, podendo este método ser útil para farmacovigilância e para prática clínica<sup>23</sup>. Nos casos aqui relatados, não há registros de uso da escala RUCAM nos prontuários.

Este estudo tem como limitação a falta de algumas informações para descrição dos casos e também para aplicação da escala de causalidade, principalmente no registro temporal e na exclusão de outras causas. Nos prontuários, há a falta de registro de informações indispensáveis para avaliação da reação e, conseqüentemente, melhor assistência ao doente.

A ANVISA possui um projeto de vigilância, chamado Rede Sentinela, que através de uma rede entre serviços de atenção à saúde distribuídos por todo o Brasil, tem por objetivo notificar eventos adversos e queixas técnicas de produtos em saúde, buscando sistematizar a vigilância dos produtos utilizados. O complexo HUPES faz parte desta rede, na Bahia, junto do Monte Tabor Centro Ítalo Brasileiro de Promoção Sanitária - Hospital São Rafael, em Salvador, o Hospital Geral Cleriston Andrade, em Feira de Santana e o Hospital Santa Izabel, também em Salvador.

O Complexo HUPES também é o centro no Brasil que participa da rede Espanhola-Latino Americana para estudo da lesões hepáticas induzidas por drogas. Esta rede tem o objetivo de estimular a detecção e estudar os perfis de reações na América Latina e detectar os fatores de risco correspondentes<sup>30</sup>. Resultados preliminares mostram um predomínio de casos no sexo feminino e uma elevada representação de anti-inflamatórios não esteroidais, tratamentos hormonais e remédios naturais.

## **VII. CONCLUSÕES**

- Hepatotoxicidade é causada por uma ampla variedade de medicamentos, insumos vegetais e suplementos alimentares.
- Nesta série, os anti-infecciosos e os quimioterápicos foram responsáveis pela maior parte das reações, em 41% e 19% dos casos, respectivamente.
- Há déficit de registro em prontuário de informações para avaliação da causalidade das reações.

## **VIII. DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE**

Todos os participantes declaram não haver conflito de interesses.

## IX. SUMMARY

### HEPATOTOXICITY CASES SERIES INDUCED BY DRUGS, HERBAL AND DIETARY SUPPLIES IN UNIVERSITY HOSPITAL'S PATIENTS IN SALVADOR - BAHIA (BRAZIL)

**Background:** Drug Induced Liver Injury (DILI) is responsible for wide spectrum of liver injury. Clinically, these events are presented in various forms and for reaching a different diagnosis other injury causes must be excluded. There is a gap in the literature regarding the characterization of these adverse events, and a sub notification. **Objective:** This study aimed to identify and characterize cases of hepatotoxicity induced by drugs, dietary and herbal supplements in Hospital Complex University Professor Edgard Santos (HUPES Complex) patients. **Methods:** Case series with collect in records of HUPES Complex, between August 2009 and August 2014. The reactions were evaluated by Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM). **Results:** We selected 31 suspected cases of hepatotoxicity, 15 female and 16 male, age: 20 to 64 years, caucasians: 8 and afrodescendant: 23. Previous liver disease: 1. Drugs used: anti-infectives - isoniazid, voriconazole, amphotericin, abacavir, nevirapine, meglumine antimoniate, ciprofloxacin; chemotherapy - melphalan, etoposide, dasatinib, cyclosporine, imatinib; agents acting on the central nervous system - valproic acid, clozapine, amitriptyline; hormonal agents - gestodene + estrogen, ethinylestradiol + levonorgestrel; anabolic steroid - MSN RIP CUTZ; herbal supplements - teas and recreational drink; nonsteroidal anti-inflammatory and lipid-lowering – simvastatin. Use of dietary supplements: absent in this group. Prescription drugs: 26 patients, self-medication: 4. Association of suspected substance with others: 12. The reactions were classified using the RUCAM: standard cholestatic/mixed damage: 15 and hepatocellular injury: 16 cases; 18 reactions were highly probable, 8 reactions as probable and 5 reactions as possible. 21 cases resolved by suspension of the substance, 9 cases after suspension associated with the use of medications and 1 case, using tea "good mother" (*Ruellia bahienses*), required a liver transplant. **Conclusion:** DILI is caused by a wide variety of drugs, dietary supplements and dietary supplements. Anti-infectives and chemotherapy were responsible for much of the response.

**Key words:** 1. liver failure; 2. toxicity; 3. drug-induced abnormalities.

## X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bittencourt P. Epidemiologia da hepatotoxicidade por drogas. Em: Reunião com Expertos em Hepatotoxicidade da Sociedade Brasileira de Hepatologia: Analgésicos, Antitérmicos, Insumos Vegetais, Fitoterápicos, Homeopáticos e AINEs; 05/10/2010; São Paulo SP. São Paulo SP; Limay; 2011; 14 – 16.
2. Duh MS, Walker AM, Kronlund Junior KH. Descriptive epidemiology of acute liver enzyme abnormalities in the general population of central Massachusetts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1999;8(4):275-83.
3. Galan M V, Potts J a, Silverman AL, Gordon SC. The burden of acute nonfulminant drug-induced hepatitis in a United States tertiary referral center [corrected]. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(1):64-7.
4. Isselbacher KJ. Toxic and Drug-Induced Hepatitis. Em: Harrison. Princípios de Medicina Interna. 17ª Edição. São Paulo: Revinter; 2012; 1821 – 1836.
5. Lee WM. Drug-Induced Hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2003;349:474–85.
6. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:1135.
7. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:239-245.
8. Navarro VJ. Herbal and Dietary Supplement Hepatotoxicity. *Seminars in Liver Disease* 2009; 29(4):373-382.
9. Paraná R, Waskman JC. Mecanismos de hepatotoxicidade medicamentosa: o exemplo do acetaminofen/paracetamol. Em: Reunião com Expertos em Hepatotoxicidade da Sociedade Brasileira de Hepatologia: Analgésicos, Antitérmicos, Insumos Vegetais, Fitoterápicos, Homeopáticos e AINEs; 05/10/2010; São Paulo SP. São Paulo SP; Limay; 2011; 10 – 13.
10. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for the diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6774-6785.

11. U.S. National Library of Medicine. Causality [Internet]. Bethesda [Atualizado em 05/11/2013; citado 01/04/2013] Disponível em: <http://www.livertox.nih.gov/Causality.html>
12. U.S. National Library of Medicine. Glossary [Internet]. Bethesda [Atualizado em 05/11/2013; citado 28/12/2013] Disponível em: <http://www.livertox.nih.gov/glossary.html#jumph>
13. US Food and Drug Administration. Information for consumers: Dietary supplements [Internet]. Silver Spring [Atualizado em 30/12/2009; citado 28/12/2013] Disponível em: <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm195635.htm>
14. Watkins PB, Seeff LB. Drug-Induced Liver Injury: Summary of a Single Topic Clinical Research Conference. *Hepatology* 2006; 43(3); 618 – 631.
15. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C et al. Incidence of Drug-Induced Hepatic Injuries: A French Population-Based Study. *Hepatology* 2002;36:451-455.
16. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J et al. Causes, Clinical Features, and Outcomes From a Prospective Study of Drug-Induced Liver Injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1924–1934.
17. Reuben A, Koch DG, Lee WM. Drug-Induced Acute Liver Failure: Results of a U.S. Multicenter, Prospective Study. *Hepatology* 2010;52:2065-2076.
18. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E et al. Drug-Induced Liver Injury: An Analysis of 461 Incidences Submitted to the Spanish Registry Over a 10-Year Period. *Gastroenterology* 2005;129:512-521.
19. Sabina EP, Pragasam SJ, Kumar S, Rasool M. 6-gingerol, An Active Ingredient of Ginger, Protects Acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2011;9(11):1264-9.
20. El-Sharaky AS, Newairy AA, Kamel MA, Eweda SM. Protective effect of ginger extract against bromobenzene-induced hepatotoxicity in male rats. *Food Chem Toxicol* 2009;47(7):1584-90.

21. Yemitan OK, Izegbu MC. Protective Effects of *Zingiber officinale* (Zingiberaceae) against Carbon Tetrachloride and Acetaminophen-induced Hepatotoxicity in Rats. *Phytother. Res* 2006;20:997–1002.
22. Miljkovic MM, Dobric S, Dragojevic-Simic V. Accuracy and reproducibility of two scales in causality assesment of unexpected hepatotoxicity. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(2):196-203.
23. Miljkovic MM, Dobric S, Dragojevic-Simic V. Consistency between causality assessments obtained with two scales and their agreement with clinical judgments in hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(3):272-85.
24. Estes JD, Stolpman D, Olyaei A, Corless CL, Ham JM, Schwartz JM et al. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Arch Surg.* 2003;138(8):852-8.
25. Vendruscolo OC. Estudo dos efeitos adversos decorrentes do uso de antirretrovirais em pacientes com HIV/AIDS, em Salvador (Brasil). Salvador. Monografia [Graduação em Medicina] – Faculdade de Medicina da Bahia e Universidade Federal da Bahia; 2014.
26. Robles-Diaz M, Gonzalez-Jimenez A, Medina-Caliz I, Stephens C, García-Cortes M, García-Muñoz B et al. Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:116-125.
27. Bahirwani R, Reddy KR. Drug-induced liver injury due to cancer chemotherapeutic agents. *Semin Liver Dis* 2014;34:162-171.
28. Shaw PJ, Nath CE, Lazarus HM. Not too litte, not too much – just right! (Better ways to give high dose melphalan). *Bone Marrow Transplantation.* 2014;49:1457-1465.
29. Herzig RH. High-dose etoposide and marrow transplantation. *Cancer.* 1991;1;67 (1 Suppl):292-298.
30. Bessone F, Hernandez N, Sanchez A, Espinel C, Figueredo A, Saaibi JF et al. The Spanish-Latin American DILI network: preliminary results from a collaborative strategic initiative. *J Hepatol.* 2013;58:S63–S227.

## XI. ANEXOS

### ANEXO I

FORMULÁRIO				
Dados gerais:				
1. Ficha número:				
2. Idade:				
3. Sexo:				
4. Peso e altura:				
5. Etnia:				
6. Procedência:				
História da doença:				
1. Acompanhamento ambulatorial ou hospitalar:				
2. Data de internação:				
3. Data de início dos sintomas:				
4. Qual medicamento, insumo vegetal ou suplemento suspeito?				
5. Em caso de insumo vegetal,				
5.1 Qual o nome popular?				
5.2 Qual o nome científico?				
6. Há descrição da reação hepática por essa substância?				
7. Foi prescrição médica ou automedicação?				
8. Quando começou o uso:				
9. Quando terminou o uso:				
10. Qual foi a posologia usada:				
11. Qual a via de administração:				
História pessoal:				
1. Possui comorbidades? Quais?				
2. Faz uso de álcool? Descreva.				
3. Faz uso de cigarro? Descreva.				
4. Faz uso de outras drogas? Descreva.				
5. Está grávida?				
História medicamentosa:				
1. Costuma utilizar insumos vegetais, fitoterápicos e/ou suplementos alimentares?				
2. Possui história de reação adversa a medicamentos?				
Avaliação de causalidade RUCAM:				
Muito provável	Provável	Possível	Improvável	Excluída
DADOS BIOQUÍMICOS:				
DATA:				
Glicose (mg/dL)				
Ureia (mg/dL)				
Creatinina (mg/dL)				
Proteínas T (gr/dL)				
Albumina (gr/dL)				
Bilirrubina total (mg/dL)				
Bilirrubina Direta (mg/dL)				
Bilirrubina Indireta (mg/dL)				
AST (UI/L)				



ALT (UI/L)			
GGT (UI/L)			
F.Alcalina (UI/L)			
Tempo de Protrombina			
RNI			
TTPa			
Anti HVA IgM			
AgHBs			
Anti-HBs			
Anti-HBc IgM			
Anti-HCV			
CMV IgM			
EBV IgM			
Anti-HIV			
Quais os sinais e sintomas apresentados?			
Quais alterações encontradas no exame físico?			
Foi realizada biopsia hepática? Se sim, transcreva o laudo.			
Foram realizados exames de imagem? Se sim, transcreva a conclusão.			

## ANEXO II

RUCAM					
	Hepatocelular		Colestático ou misto		
1. Tempo de desenvolvimento da reação					
	No início do tratamento	Durante tratamento	No início do tratamento	Durante tratamento	Pontuação
Em relação ao início:					
Sugestivo	5 – 90 dias	1 – 15 dias	5 – 90 dias	1 – 90 dias	+2
Compatível	< 5 ou > 90 dias	> 15 dias	< 5 ou > 90 dias	> 90 dias	+1
Em relação à suspensão:					
Compatível	≤ 15 dias	≤ 15 dias	≤ 30 dias	≤ 30 dias	+1
Nota: se for incompatível, então a relação é excluída. Se esta informação não estiver disponível, então o caso é insuficientemente documentado.					
2. Curso da reação					
	Mudança do ALT/valor de base		Mudança da FA ou bilirrubina/valor de base		Pontuação
Depois de parar o uso:					
Altamente sugestivo	Diminui ≥ 50% com 8 dias		Não aplicável		+3
Sugestivo	Diminui ≥ 50% com 30 dias		Diminui ≥ 50% com 180 dias		+2
Compatível	Não aplicável		Diminui ≥ 50% com 180 dias		+1
Inconclusivo	Sem inf./diminui após 30 dias		Persistência/aumento ou sem informação		0
Contra a ação da droga	Diminui ≤ 50% com 30 dias ou permanece elevado		Não aplicável		-2
Se a droga é continuada:	Sempre		Sempre		0
Inconclusivo					0
3. Fatores de risco					
	Álcool		Álcool ou gravidez		Pontuação
Álcool ou gravidez	Presença		Presença		+1
	Ausência		Ausência		0
Idade	≥ 55 anos		≥ 55 anos		+1
	< 55 anos		< 55 anos		0
4. Drogas concomitantes					
Ausência ou tempo de ocorrência não compatível					0
Tempo de ocorrência compatível, mas reação não conhecida					-1
Prazo de ocorrência compatível e reação conhecida					-2
Droga com clara evidência					-3
5. Exclusão de outras causas de lesão hepática					
Grupo I (6 causas): Hepatite viral aguda ( <b>HAV</b> , <b>HBV</b> ou <b>HCV</b> ); <b>Obstrução biliar</b> (exame de imagem); <b>Alcolismo</b> (história + AST/ALT ≥ 2); História de <b>hipotensão, choque ou isquemia</b> (há 2 semanas). Grupo II (2 categorias): Complicação de doença de base (hepatite autoimune, sepse, hepatite crônica B ou C, cirrose biliar primária ou colangite esclerosante); ou Clínica ou sorológicos indicando CMV, EBV ou HSV agudos.					Exclusão de: Todo o grupo I e grupo II; Todo o grupo I; 5 ou 4 causas do grupo I; < 4 causas do grupo I Causa não medicamentosa altamente provável.
					+2
					+1
					0
					-2
					-3
6. Informação prévia de hepatotoxicidade da droga					
Reação desconhecida					0
Reação publicada, mas que não consta nas características do medicamento					+1
Reação que consta nas características do medicamento					+2
7. Resposta à readministração					
Positiva					+3
Compatível					+1
Negativa					-2
Não realizada					0

## ANEXO III

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
 PROF. EDGARD SANTOS-  
 UFBA - HUPES



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Frequência e Importância Clínica da Hepatotoxicidade por Alopáticos, Fitoterápicos, Insumos Vegetais e Complementos Alimentares em Centros de Referência em Hepatologia do Brasil.

**Pesquisador:** Raymundo Paraná Ferreira Filho

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 23115413.2.1001.0049

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

**Patrocinador Principal:** Johnson & Johnson do Brasil Industria e Comercio de Produtos para Saúde LTDA.

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 549.969

**Data da Relatoria:** 10/03/2014

**Apresentação do Projeto:**

O fígado é um órgão simples, com um número limitado de respostas aos eventos nocivos lesivos. Situado entre a superfície absorptiva das vias gastrointestinais e as estruturas - alvo dos medicamentos em todo o corpo, é fundamental no metabolismo de substâncias xenobióticas. A insuficiência hepática quando progride desde o início dos sintomas com encefalopatia hepática, num período de duas a três semanas, esta pode ser

caracterizada como insuficiência hepática fulminante. Este padrão é incomum e principalmente são causados por hepatite viral fulminante (50% a 65% dos casos) e toxicidade medicamentosa ou química (25% a 30%). Existem muitas etiologias possíveis e alguns casos de etiologia desconhecida.

Diversos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Medica (MNSRM) rotineiramente podem apresentar como efeito adverso significativo à agressão hepática, manifestando-se, em alguns casos, com lesões graves irreversíveis, podendo levar ao óbito. Segundo a Organização Mundial de Saúde, 80% da humanidade não têm acesso ao atendimento primário de saúde, por estarem muito distantes dos centros de saúde ou por não possuírem

recursos para adquirir os medicamentos prescritos 6. Para essa população, a automedicação e as

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

**Bairro:** Canela

**CEP:** 40.110-060

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3283-8043

**Fax:** (71)3283-8140

**E-mail:** cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
 PROF. EDGARD SANTOS-  
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 549.969

terapias alternativas são as principais formas de tratamento, e as plantas medicinais, os principais medicamentos. Nos países mais desenvolvidos observa-se um maior uso de fitoterápicos influenciado pelos modismos de consumo de produtos naturais. Este modismo favoreceu a difusão das promessas de cura através das plantas medicinais para males como a impotência, a ansiedade e a obesidade, algumas vezes em um único extrato. Um número considerável de casos de Insuficiência Hepática Fulminante (IHF) induzida por medicamentos tem uma natureza idiossincrásica.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Conhecer a frequência de casos de hepatite fulminante em centros de referência de alta complexidade em Hepatologia no Brasil.

Objetivo Secundário:

Conhecer o perfil de distribuição das etiologias de Insuficiência Hepatite Fulminante da população. Determinar o perfil de reações hepatotóxicas na população brasileira em pacientes nos centros de alta complexidade.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Não há riscos para o desenvolvimento do estudo.

Benefícios:

Conhecimento da frequência do número de casos de pacientes que desenvolveram hepatite fulminante por medicamentos alopáticos, fitoterápicos, insumos vegetais e complementos alimentares no Brasil, além da promoção de informação sobre o risco do uso inadequado e irracional destes agentes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Vide Considerações finais.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Vide Considerações finais.

**Recomendações:**

Vide Considerações finais.

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

**Bairro:** Canela

**CEP:** 40.110-060

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3283-8043

**Fax:** (71)3283-8140

**E-mail:** cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
 PROF. EDGARD SANTOS-  
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 549.969

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

A emenda solicita a aprovação dos aspectos:

- Substituição do instrumento de coleta de dados e a inclusão do Manual para preenchimento, que foram entregues no formato impresso ao CEP/HUPES.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo-HUPES, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Emenda aprovada.

SALVADOR, 10 de Março de 2014

---

**Assinador por:**  
**Roberto José da Silva Badaró**  
 (Coordenador)

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
**Bairro:** Canela **CEP:** 40.110-060  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com