

DOENÇA HEPÁTICA E DROGAS DE AMPLO USO: REVISÃO DA LITERATURA

Lílian Valéria de Araújo (1); Lucas Ian Souza Queiroz (2); Mayra Joyce da Costa Pinheiro (2); Denize Nóbrega Pires (3)

(1) Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG. lil.araujo97@gmail.com. (2) Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG. lucasianq@gmail.com; mayra.joyce@gmail.com (3) Professora efetiva do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, dn.pires@uol.com.br.

Resumo: Hepatotoxicidade trata-se de uma alteração no funcionamento ou lesão no fígado capaz de produzir algum dano, independente da manifestação de sintomatologia ou não. O quadro geralmente é causado por inalação, ingestão ou administração parentérica de agentes farmacológicos ou químicos. Revisão de literatura de 15 documentos que possuíam correspondência com o tema proposto e dotados de elementos relevantes ao escopo da revisão. Certos grupos específicos apresentam maior propensão a lesão por alguns tipos de medicamentos. Os pacientes mais jovens estão em maior risco de hepatotoxicidade de ácido valproico e salicilatos, além de lesão hepatocelular medicamentosa em geral. Em estudo transversal realizado em 2010 no Brasil com 789 universitários detectou prevalência de 86% de automedicação, cujos medicamentos mais usados foram em ordem decrescente paracetamol, dipirona, ácido acetilsalicílico, fitoterápicos e chás. Além disso, diante do quadro de apresentações clínicas bastante diverso e de modo geral inespecífico, a capacidade de suspeição clínica do médico, atrelada a uma história de exposição e possível confirmação por exames laboratoriais e/ou de imagem permitem o diagnóstico de hepatopatia tóxica.

Palavras-chave: Hepatotoxicidade, drogas hepatotóxicas, doença hepática induzida por drogas, hepatite medicamentosa.

1. INTRODUÇÃO

Hepatotoxicidade trata-se de uma alteração no funcionamento ou lesão no fígado capaz de produzir algum dano, independente da manifestação de sintomatologia ou não. O quadro geralmente é causado por inalação, ingestão ou administração parentérica de agentes farmacológicos ou químicos (COSTA; MARTINS, 2005). A lesão do órgão está associada a uma diminuição ou perda de função, a qual apresenta repercussões bioquímicas e clínicas e que configura-se com potencial evolutivo grave.

A lesão hepática induzida por medicamentos, também conhecida como hepatite medicamentosa, ou chamada pelo termo DILI – que vem do inglês *Drug Induced Liver Injury* – é uma doença comum do fígado que vem manifestar-se geralmente entre um e 90 dias após a administração do medicamento em doses usuais (TAJIRI; SHIMIZU, 2008). As apresentações clínicas são múltiplas e de caráter variável, podendo limitar-se a uma sutil alteração de enzimas hepáticas até quadros de insuficiência hepática fulminante, e posterior óbito.

A gama variada de agentes agressores bem como de manifestações clínicas deve-se ao fato de o fígado corresponder a um centro especializado em metabolização, e em virtude disso, estar constantemente susceptível a efeitos tóxicos por diversos tipos de substâncias, sejam medicamentos, insumos vegetais, fitoterápicos ou ainda, homeopáticos. Agregado a esse potencial tóxico, o crescente uso de medicamentos, a proliferação de medicinas alternativas e produtos naturais compõe um leque imenso de potenciais hepatotóxicos ainda não bem estudados e que requerem atenção de todo o setor da saúde, sobretudo, o médico.

Como o espectro de manifestações das lesões hepáticas induzidas por drogas (LHID) é muito amplo e inclui afecções hepáticas distintas, o número de estudos epidemiológicos ainda é bastante restrito. Parte considerável dos dados existentes é retrospectiva e com enfoque maior na incidência de casos graves de hepatite aguda de evolução sintomática. Apesar disso, segundo a Organização Mundial de Saúde, desde 1968, mais de três milhões de casos já foram notificados. De acordo com a base de dados da OMS, as principais medicações imputadas nas LHID sintomáticas são: paracetamol (17%), antirretrovirais (17%), anticonvulsivantes (10%), quimioterápicos, incluindo flutamida, ciclofosfamida, metotrexato e citarabina, (12%), antibióticos (9%), agentes anestésicos (5%), tuberculostáticos (3%) e diclofenaco (3%) (NARANJO et al., 1981).

Em um questionário enviado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia para os maiores centros de transplante do país sobre a frequência das LHID como causa de Hepatite Fulminante (HF), observou-se que de uma casuística total de 1.622 transplantes, 84 (5%) foram por HF e destes 25 (30%) foram por etiologia por drogas. Os principais agentes envolvidos foram os tuberculostáticos (20%), fitoterápicos (16%), paracetamol (16%) e a alfametildopa (16%), demonstrando ser o paracetamol no Brasil aparentemente (SBH, 2011).

Em suma, o objetivo desse estudo é traçar um perfil acerca dos principais grupos de substâncias com potencial efeito hepatotóxico, as quais muitas vezes, são prescritas de modo inadequado ou são de uso popular corriqueiro, e que por falta de estudos desencadeiam quadros lesivos. Ressaltando-se então, a importância do conhecimento acerca do assunto e de seu manejo adequado na prática clínica.

2. METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão de literatura, tendo como tema de pesquisa Doença Hepática e Drogas. A fim de selecionar os

estudos sobre o presente assunto, realizou-se busca nas revistas eletrônicas disponíveis nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), United States National Library of Medicine (PubMed) e Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde (LILACS), indexadas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando-se como descritores: *hepatotoxicity; drug liver disease; liver injury; hepatite medicamentosa; lesão hepática induzida por drogas*.

Os critérios de inclusão selecionados foram: textos completos disponíveis; assunto principal doença hepática induzida por substâncias e drogas, fígado, fitoterapia; baseado em estudos com humanos; idiomas inglês e português; publicações em periódicos nacionais e internacionais datadas nos últimos 10 anos.

Buscas manuais foram realizadas a partir das referências bibliográficas dos artigos encontrados, além de serem incluídos, em virtude de sua relevância apresentada, editoriais e publicações da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Ao final de uma leitura crítica e análise criteriosa, foram selecionados para a presente revisão 15 documentos que possuíam correspondência com o tema proposto e dotados de elementos relevantes ao escopo da revisão. Efetuou-se a exclusão de textos que desviavam do propósito do estudo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 METABOLIZAÇÃO HEPÁTICA E MECANISMOS DE LESÃO

Ao falar em metabolização hepática, precisa-se ter em conta que um percentual significativos de toxinas humanas são lipofílicas, de tal modo, antes de serem excretadas por via urinária ou biliar, devem ser modificadas por enzimas no interior dos hepatócitos para converterem-se em produtos hidrossolúveis capazes de serem excretados.

Para tanto, a toxina passa por duas reações processadas a nível de fígado. Na primeira delas, Reação de Fase 1 ocorre hidroxilação e oxidação mediadas por ação de dois Citocromos (P450 e C).

Quanto a Reação de Fase 2, ela se processa por meio da conjugação do metabólito com pequenas moléculas endógenas, modificando a estrutura química e tornando-a mais polar(COSTA; MARTINS, 2005).

Quanto aos mecanismos pelos quais a toxina pode desencadear lesão são múltiplos, mas que basicamente estão envolvidos com produção

de radicais livres capazes de lesar diretamente o hepatócito ou por meio de metabólitos que causam peroxidação dos lipídeos de membrana.

A toxicidade hepática direta ocorre de forma previsível em indivíduos expostos e é dependente da dose. O período latente entre a exposição e a lesão hepática é curto (habitualmente horas), embora as manifestações clínicas possam instalar-se até 24 a 48 horas. As reações idiossincrásicas manifestam-se tardiamente após um período de latência que varia entre cinco e 90 dias depois da administração do medicamento (STICKEL et al., 2011).

Podemos didaticamente definir as DILIs por etapas:

1. Etapa I: Caracterizada pela fadiga celular, com sofrimento da mitocôndria e reações imunológicas específicas.
2. Etapa II: A principal, há sofrimento importante. Este é o momento em que aparece o MPT (mitochondrial permeability transition) ou transição na permeabilidade mitocondrial.
3. E, finalmente, a etapa III: Caracterizada pela apoptose ou necrose a depender da intensidade do acúmulo de radicais livres no hepatócito (COSTA; MARTINS, 2005).

3.2 FATORES DE RISCO PARA HEPATOTOXICIDADE

Certos grupos específicos apresentam maior propensão a lesão por alguns tipos de medicamentos. Os afro-americanos, por exemplo, têm um risco aumentado de hepatotoxicidade com anticonvulsivantes. Os pacientes mais jovens estão em maior risco de hepatotoxicidade de ácido valpróico e salicilatos, além de lesão hepatocelular medicamentosa em geral. Em estudo transversal realizado em 2010 no Brasil com 789 universitários detectou prevalência de 86% de automedicação, cujos medicamentos mais usados foram em ordem decrescente paracetamol, dipirona, ácido acetilsalicílico, fitoterápicos e chás (DART; BAILEY, 2007).

A idade avançada, por sua vez, aumenta o risco de desenvolvimento de lesão colestatia. As mulheres, por apresentarem superfície corporal usualmente menor, apresentam maior risco de hepatotoxicidade induzida por drogas, especialmente do tipo autoimune. O uso de álcool pode aumentar a toxicidade em pacientes com doses supratrapêuticas repetidas com ingestão de acetaminofeno, metotrexate e medicamentos tuberculostáticos.

A insuficiência renal, por dificultar a excreção de fármacos ou metabólitos, é uma predisponente óbvia. A obesidade modifica a distribuição e a metabolização de fármacos muito lipossolúveis, e predispõe à existência prévia de

esteatose/esteatohepatite. Além disso, a exposição a químicos, em casa ou no trabalho, a toma de medicamentos ou usadas em Medicina Alternativa. Desse modo, uma predisposição natural, aspectos específicos do paciente como sexo, idade e uso de álcool associados a crescente automedicação e uso de fitoterápicos, já durante a juventude, são fatores que associados predispõe quadros hepatotóxicos.

3.3 TIPO DE LESÃO HEPÁTICA E CLASSIFICAÇÃO

As lesões possuem três critérios gerais que as classificam, segundo a apresentação clínica, mecanismo de toxicidade e achados histológicos da seguinte maneira:

Tabela 1 - Classificação

Apresentação Clínica	Mecanismo de Lesão	Achados Histológicos
Lesão Hepatocelular	Previsível	Hepatite
Lesão Mista	Idiossincrático	Colestase
Lesão Colestática		Esteatose
		Hepatite Granulomatosa
		Fosfolipidose
		Obstrução Sinusoidal

Fonte: Elaborado pelo autor.

1.4 PRINCIPAIS HEPATOTÓXICOS

A toxicidade hepática causada por esteroides anabolizantes (EAs) engloba uma gama de diferentes disfunções hepáticas: aumento assintomático das aminotransferases, colestase, peliosis hepática, adenomas e carcinomas hepáticos. Os principais tipos de causadores são anabolizantes de ação oral.

Foi demonstrado que os EAs alquilados provocam um aumento não só das aminotransferases como também da HTGL de cerca de 21% a 123% e, em alguns casos, um aumento da fosfatase alcalina. Num estudo desenvolvido por Yoshida e colaboradores foi relatado o aparecimento de colestase grave e de falência renal aguda após a utilização de stanozolol. Foi observado um forte aumento da bilirrubina e um discreto aumento da fosfatase alcalina e, ainda, necrose tubular aguda e alterações

glomerulares. Schumacher e colaboradores (1999) relataram o aparecimento de hematoma hepático subcapsular e subsequente hemorragia intra-abdominal num jovem atleta que usou nandrolona e mesterolona, a par de outras substâncias, clomifene e gonadotrofina coriônica (SILVA, 2002).

Enquanto a EAs possuem efeitos hepatotóxicos sabidos, outro grupo, os suplementos alimentares, ainda é um assunto pouco estudado, apesar do uso de suplementos fazer parte de uma febre mundial. O número de casos tem subido, sobretudo quando associado ao fato da legislação Brasileira ser extramamente frágil em tal quesito, e de tais substâncias serem tratados como produtos alimentares para os quais, aprovação de pré-comercialização não é necessária.

O quadro clínico de Hepatite Tóxica é o mais comum entre as reações resultantes do uso de Suplementos Alimentares. Existem até o momento seis relatórios publicados sobre lesões no fígado após a ingestão de produtos Herbalife desde 2007 descrevendo 34 casos em 5 países (Suíça, Israel, Espanha, Argentina e Islândia), embora os produtos Herbalife® sejam vendidos em mais de 60 países do mundo (STICKEL, 2011).

No que diz respeito a medicina fitoterápica, ela tem crescido em todo o mundo, sendo estimado que, anualmente, seja responsável por 10 a 20% do movimento comercial do mercado farmacêutico. O aumento da sua popularidade é devido a vários fatores, entre os quais, a crença de que os produtos naturais são isentos de toxicidade e eficazes para o tratamento de novas e antigas doenças que apresentam tratamento convencional insatisfatório. Sua hepatotoxicidade é de difícil comprovação, uma vez que a automedicação é frequente e o paciente em geral não informa o uso destas substâncias a seu médico. O risco aumenta com a utilização de compostos que associam várias plantas, com a seleção inadequada da porção atóxica da mesma e por contaminação química ou biológica (microrganismos) do composto (SBH, 2011).

As manifestações clínicas da doença hepática induzida por produtos naturais é semelhante àquelas produzidas pelos medicamentos tradicionais, variando desde as simples alterações das enzimas hepáticas, até hepatites agudas, crônicas, síndrome de obstrução sinusoidal e mesmo cirrose hepática. Além disto, muitos chás caseiros podem interagir com medicamentos tradicionais, interferindo no seu metabolismo, modificando sua ação terapêutica ou exacerbando seus efeitos hepatotóxicos (SBH, 2011).

Tabela 3: Fitoterápicos Hepatotóxicos

Fitoterápico	Lesão Hepática
Alcaloides da Pirrolizidína (<i>Heliotropium</i> , <i>Senecio</i> , <i>Crotalaria</i> e <i>Symphytum officinale</i> (confrei)).	Síndrome de obstrução sinusoidal (doença veno-oclusiva). Em altas doses, determina doença hepática aguda, inclusive fulminante e, em exposição prolongada, desencadeia hepatites crônicas e cirrose.
Kava-Kava (<i>Piper methysticum</i>)	Relatos de hepatite aguda têm sido apresentados, alguns com evolução grave para transplante hepático e mesmo para a morte.
Germander – Erva Cavalinha	A utilização prolongada pode induzir hepatite crônica e cirrose hepática.
Chá Verde (<i>Camellia sinensis</i>)	Lesão hepática geralmente é do tipo hepatocelular, de evolução benigna, mas hepatite fulminante também é descrita.
Chaparral (<i>Larrea tridentata</i>)	Doença hepática aguda colestática.
Valeriana (<i>Valeriana officinallis</i>)	Casos de hepatite aguda têm sido relatados com seu uso, inclusive com hepatite fulminante.
Cáscara Sagrada (<i>Rhamnus purshiana</i>)	Hepatite colestática; Hepatite Crônica.
Erva de São Cristovão (<i>Cimicifuga racemosa</i>)	Doença hepática tipo autoimune, ou como Insuficiência hepática grave.
Harp (<i>Uncária tomentosa</i>)	Hepatite aguda tipo hepatocelular,

Adaptado: Sociedade Brasileira de Hepatologia - Toxicidade hepática de chás, ervas e fitoterápicos (SBH, 2011).

A hepatotoxicidade ainda pode ser causada por medicamentos de uso corriqueiro na prática médica como analgésicos, antiinflamatórios não-hormonais, anti-hipertensivos, antiarrítmicos, antimicrobianos e psicotrópicos.

Em Campinas foi descrito caso de criança de 5 meses com tuberculose que evoluiu para insuficiência hepática com uso de isoniazida. Outro em Curitiba, três casos em crianças com epilepsia grave entre 2 e 5 anos onde duas

reverteram o quadro clínico após a retirada do medicamento enquanto uma das crianças foi a óbito (HERNÁNDEZ et al., 2014).

Tabela 4: Classes farmacológicas e os principais medicamentos suspeitos de causar Lesão Hepática. Fonte: LUNARDELLI et al. 2016.

Classe Farmacológica	Medicamento	Tipo de Lesão		
		Hepatocelular	Colestática	Mista
Antialcoólico	Dissulfiram	2	0	0
Anticoagulante	Ticlopidina	8	5	1
Anticonvulsivante	Carbamazepina	6	1	3
	Ácido Valpróico	4	1	3
Antidepressivo	Paroxetina	4	1	2
Anti-hipertensivo	Captopril	1	0	1
Anti-inflamatório	Paracetamol	40	0	0
	Diclofenaco	18	8	3
	Nimesulida	7	2	0
	Ibuprofeno	8	3	9
Antilipêmico	Atorvastatin	6	2	2
	Fenofibrato	1	0	2
Antimicrobianos	Amoxicilina	28	26	23
	Azitromicina	0	8	0
	Eritromicina	2	4	3
	Clindamicina	2	0	0
	Nitrofurantoína	1	1	0
	Levofloxacino	0	0	1
	Ciprofloxacino	2	1	1
	Sulfassalazina	1	0	1
Antiretroviral	Terapia Antirretroviral para HIV	4	1	1

Antineoplásico	Flutamida	4	1	1
	Metotrexano	3	0	0
Antitireoidiano	Tiamazol	1	4	1
Hansenostático	Dapsona	2	0	0
Imunossupressor	Azatioprina	5	4	2
Outros	Fitoterápicos	26	3	2
	Tuberculostático	Isoniazida + Rifampicina+ Pirazinida	24	6

1.5 DIAGNÓSTICO

Os fármacos podem produzir padrões de manifestações semelhantes às observadas em outras patologias, como hepatite viral e doença biliar, ou até mesmo causar múltiplos tipos de lesão ao fígado.

Como parte do diagnóstico é crucial uma história detalhada, informações de qualquer exposição anterior e resposta a agente suspeito. Antes do diagnóstico definitivo, vários diagnósticos diferenciais devem ser considerados, o que torna o processo complexo por exigir em parte, um alto índice de suspeição clínica.

Durante a anamnese o médico terá que tomar conhecimento dos medicamentos utilizados pelo paciente, sua frequência e dose utilizadas, e acerca da existência de prescrição para tal uso. E além disso, detalhes sobre ambiente e local de trabalho do paciente.

As manifestações clínicas encontradas são variadas e de forma geral inespecíficas, podendo incluir astenia, anorexia, náusea, dor abdominal, febre, alterações no tamanho do fígado, ascite, icterícia, colúria erupção cutânea e prurido.

A realização de exames laboratoriais podem dar indicativos de insulto hepático por meio de alterações envolvendo: hiperbilirrubinemia, aumento da aminotransferase, redução dos níveis plasmáticos de fatores de coagulação, alteração no tempo de protombrina, fosfatase alcalina. Os exames toxicológicos podem auxiliar também na conclusão do diagnóstico.

E por último, os exames de imagem tem papel ao fornecer padrões morfológicos do órgão, detectar presença de efeitos da hipertensão portal. A ultrassonografia, para avaliar a presença de obstrução biliar. Nestes casos, a

colangiopancreatografia endoscópica ou por ressonância podem ser úteis. Um eletroencefalograma (EEG) é fundamental para o diagnóstico precoce de Encefalopatia hepática.

Diagnósticos diferenciais incluem colelitíase, colecistite, hepatite viral e cirrose biliar. Estes pacientes podem precisar de avaliações laboratoriais e de imagem específicos, incluindo ultrassonografia de abdome e estudos sorológicos para excluir vírus comumente responsáveis como hepatite B e C, e com base na prevalência ou história de viagens local, avaliação para hepatite A e E. Em pacientes sem causas óbvias, toxinas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial e um exame laboratorial deve ser solicitado incluindo AST, ALT, TTPA, INR e equilíbrio ácido-básico. Se o estado mental é alterado ou existe evidência de acidose, uma concentração de amônia também deve ser obtida.

Basicamente, a lesão hepática induzida por um medicamento possui padrões característicos, os quais podem ser refletidos a nível de alterações analíticas, do período de latência da sintomatologia, fatores de risco associados, da presença ou ausência de hipersensibilidade imune e a resolução ou evolução do quadro após a suspensão da toxina

Os padrões analíticos que configuram-se em tal universo são:

Hepatite: Alanina aminotransferase/limite superior do normal: fosfatase alcalina/limite superior do normal ≥ 5

Colestase: Alanina aminotransferase/limite superior do normal: fosfatase alcalina/limite superior do normal ≤ 2

Mista: $2 < \text{Alanina aminotransferase/limite superior do normal} : \text{fosfatase alcalina/limite superior do normal} < 5$ (CARVALHO; DAVIDE, 2017).

Como a hepatotoxicidade por drogas trata-se de uma suspeição clínica e inclui inúmeros e diversos achados estabelecer com propriedade o diagnóstico pode ser complexo e depende de:

- 1- História de Exposição do Paciente
- 2- Achados Clínicos e Laboratoriais consistentes e, ocasionalmente, de biópsia hepática possivelmente corroborante.
- 3- Resolução do quadro após a interrupção da toxina em questão.

CONCLUSÕES

Em suma, por ser um órgão central envolvido na metabolização de diversos tipos de substâncias que possuem a capacidade de alcançar a circulação sanguínea, o fígado além de desempenhar papel primordial no metabolismo geral do corpo, é um órgão que ao tentar excretar possíveis agressores tóxicos torna-se susceptível a injúria de seu tecido. A capacidade de desenvolver hepatotoxicidade inclui diversos fatores, porém de forma geral, observa-se que o uso indiscriminado de substâncias medicamentosas e a automedicação com fitoterápicos e suplementos tem propiciado a elevação dos mais diversos tipos de hepatopatias induzidas.

A falta de disseminação de informações sobre o assunto, bem como a carência de estudos mais detalhados sobre o tema, sobretudo diante da ampla imensidão de possíveis hepatotóxicos existentes, configuram-se como empecilhos no combate as Doenças Hepáticas de causa evitável.

Além disso, diante do quadro de apresentações clínicas bastante diverso e de modo geral inespecífico, a capacidade de suspeição clínica do médico, atrelada a uma história de exposição e possível confirmação por exames laboratoriais e/ou de imagem permitem o diagnóstico de hepatopatia tóxica. A retirada da substância agressora representa a melhor opção terapêutica imediata, geralmente associada a averiguação de possíveis complicações em outros órgãos, e afim de evitar uma evolução fatal futura sempre tentar evitar que o paciente reintroduza o hepatotóxico em questão ou similar.

REFERÊNCIAS

1. ARAUJO, MAR. **Hepatotoxicidade associada à nimesulida**: uma revisão da literatura. Rev. Bras. Farm. 93(3): 283-289, 2012.
2. CARVALHO, A; DAVIDE, J. **Hepatites tóxicas e medicamentosas**. Disponível em:< <http://www.alert-online.com/br/medical-guide/hepatites-toxicas-e-medicamentosas>>. Data de acesso 10/12/2017.
3. COSTA M. L; MARTINS B. **Hepatites tóxicas**: revisão da literatura. Med-Interna, 2005, 12(4):239-258.
4. DAVERN, TJ. **Drug-induced liver disease**. Clin Liver Dis 2012; 16:231.

5. DART, RC; BAILEY, E. **Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure?** *Pharmacotherapy* 2007; 27(9):1219-30
6. HERNÁNDEZ N, et al. **Profile of idiosyncratic drug liver injury in Latin America. An analysis of published reports.** *Annals of Hepatology*, 2014, 19(2): 231 - 239.
7. LEE, WM. **Drug-induced hepatotoxicity.** *N Engl J Med* 2003; 349:474.
8. LUNARDELLI, MJM; BECKER, MW; BLATT, CR. **Lesão Hepática induzida por medicamentos: qual o papel do farmacêutico clínico?** *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo* v.7 n.4 31-35 out./dez. 2016.
9. NARANJO, CA. Et al. **A method for estimating the probability of adverse drug reactions.** *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-245.
10. **Reunião com Expertos em Hepatotoxicidade da Sociedade Brasileira de Hepatologia: Analgésicos, Antitérmicos, Insumos Vegetais, Fitoterápicos, Homeopáticos e AINEs,** ISSN 0101-7772.,2010. Hotel Blue Three Morumbi -São Paulo – SP. Resumo. *GED gastroenterol. endosc.dig.* 2011; 30(Supl.1):06-47.
11. ROBLEZ-DIAZ, M. et al. **Use of Hy's Law and a New Composite Algorithm to Predict Acute Liver Failure in Patients With Drug-Induced Liver Injury.** *Gastroenterology* 2014;147:109–118.
12. SILVA, PRP; DANIELSKI, R; CZEPIELEWSKI, MA. **Esteróides anabolizantes no esporte.***Rev Bras Med Esporte _ Vol. 8, Nº 6 – Nov/Dez, 2002.*
13. Sociedade Brasileira de Hepatologia - **Toxicidade hepática de chás, ervas e fitoterápicos.**
14. STICKEL, F; KESSEBOHM, K; WEIMANN, R; SEITZ, HK. **Review of liver injury associated with dietary supplements.** *Liver International* 2011;31(5):595 – 605.
- 15.TAJIRI, K; SHIMIZU, Y.**Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury.** *World J Gastroenterol*, 2008, 14(44): 6774–6785.