

LESÃO HEPÁTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTOS: QUAL O PAPEL DO FARMACÊUTICO CLÍNICO?

DRUG INDUCED LIVER INJURY:
WHAT IS THE CLINICAL PHARMACIST ROLE?

HEPATITIS CAUSADA POR DROGAS:
CUÁL ES EL PAPEL DEL FARMACÊUTICO CLÍNICO?

Michele John Muller Lunardelli
Matheus William Becker
Carine Raquel Blatt

Universidade Federal de Ciências
da Saúde de Porto Alegre

RESUMO

Descrever a hepatite medicamentosa, os principais grupos de medicamentos relacionados, sua manifestação clínica e discutir a contribuição do farmacêutico clínico para a detecção e manejo da lesão hepática induzida por medicamentos. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica realizada através de uma revisão narrativa sobre a lesão hepática induzida por medicamentos e a atuação do farmacêutico clínico na detecção e manejo da mesma. Antibióticos, anti-inflamatórios não-esteroides e anticonvulsivantes são os principais agentes associados à lesão hepática. A toxicidade pode ocorrer por reações diretas (entre 24 a 48 horas após administração do medicamento) ou reações idiossincrásicas (entre cinco e 90 dias após a administração do medicamento). O quadro clínico inclui desde a ligeira alteração dos níveis das enzimas hepáticas até a insuficiência hepática fulminante, podendo levar ao óbito. O tratamento é essencialmente de suporte, porém, a suspensão do medicamento suspeito é a primeira medida para prevenir ou minimizar danos. A detecção da lesão hepática induzida por medicamentos depende do estabelecimento donexo de causalidade e a exclusão de outras causas como Hepatite B ou C. O farmacêutico pode contribuir para a detecção precoce da lesão hepática induzida por medicamentos através da reconciliação medicamentosa na admissão hospitalar, a avaliação da prescrição e o monitoramento dos exames laboratoriais.

Palavras-chave: lesão hepática induzida por medicamentos; farmácia clínica; reconciliação medicamentosa, farmacêutico.

ABSTRACT

Describe the drug induced liver injury, the mainly groups of drugs related, their clinical manifestation and discuss the clinical pharmacist role to the detection and management these injury. This is a literature research conducted through a narrative review on drug induced liver injury and the clinical pharmacist role in the detection and management of it. Antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory and anticonvulsants drugs are the main agents associated with liver injury. The toxicity may occur by direct reaction (between 24 and 48 hours after drug administration) or idiosyncratic reactions (between five and 90 days after drug administration). The clinical ranges from slight changes in liver enzymes to fulminant hepatic failure, which can progress to death. The treatment is essentially supported, however, the suspension of the drug is the first step to prevent or minimize injury. The detection of drug-induced liver injury depends on the establishment of the causation and the exclusion of other causes such as hepatitis B or C. The pharmacist can contribute to the early detection of drug-induced liver injury by medication reconciliation at admission, evaluation of prescription and monitoring of laboratory tests.

Keywords: Drug induced liver injury; clinical pharmacy; medication reconciliation; pharmacist.

Recebido em: 12/07/15

Aceito em: 03/09/16

RESUMEN

Describir la hepatitis inducida por medicamentos, los principales grupos de fármacos relacionados, su manifestación clínica y discutir la contribución del farmacêutico clínico para la detección y manejo de la lesión hepática inducida por fármacos. Se trata de un estudio de la literatura llevada a cabo a través de una revisión narrativa de la lesión hepática inducida por las drogas y el papel farmacêutico clínico en la detección y manejo de la misma. Antibióticos, medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos y anticonvulsivos son los principales agentes asociados con daño hepático. La toxicidad se puede producir por reacción directa (entre 24 y 48 horas después de la administración del fármaco) o reacciones idiosincrásicas (entre cinco y 90 días después de la administración de drogas). El cuadro clínico varía desde ligeros cambios en los niveles de las

Autor para Correspondência:
Carine Raquel Blatt
Universidade Federal de Ciências
da Saúde de Porto Alegre
E-mail:
carine.blatt@gmail.com

enzimas hepáticas a la insuficiencia hepática aguda grave, que puede conducir a la muerte. El tratamiento es esencialmente de apoyo, sin embargo, la suspensión de la droga sospecha es el primer paso para prevenir o minimizar los daños. La detección de la lesión hepática inducida por fármacos depende de lo establecimiento de la causa y la exclusión de otras causas, como la hepatitis B o C. El farmacéutico puede contribuir a la detección precoz de la lesión hepática inducida por fármacos a través de la reconciliación de medicamentos en la admisión, de la evaluación de la prescripción y el seguimiento de las pruebas de laboratorio.

Palabras clave: hepatitis inducida por medicamentos; farmacia clínica; reconciliación de medicamentos; farmacéutico.

INTRODUÇÃO

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 usuais¹. O quadro clínico da doença é variável, e pode ocorrer desde a ligeira alteração das enzimas hepáticas até a insuficiência hepática fulminante, levando ao óbito.

Estudos referem à DILI como sendo a causa de falha hepática fulminante em 13% a 30% dos casos em que sua ocorrência é confirmada¹. Nos EUA a incidência de hepatite medicamentosa anual é estimada entre 10 e 15 por 10.000 a 100.000 pessoas expostas a medicamentos, sendo também a principal causa de falência hepática aguda, respondendo por mais de 50% dos casos de falência hepática aguda e por 10% dos transplantes hepáticos realizados em alguns centros. Além disso, a ocorrência de DILI é a causa mais citada para a retirada de medicamentos do mercado farmacêutico nesse país^{1,2}.

No Brasil os dados para a ocorrência de DILI são muito restritos. Em estudo coordenado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) realizado entre os anos de 1999 a 2009 foram verificadas as notificações de eventos adversos relacionados a medicamentos fitoterápicos. As notificações com relatos de lesão hepática induzida por medicamentos relacionam-se aos fitoterápicos *Atropa Belladonna*, *Camellia Sinensis*, *Passiflora sp* e *Piper Methycticum*. Dentre os casos avaliados no estudo, dois (1,2%) resultaram em hepatite fulminante e óbito, sendo o agente causador relacionado à *Piper Methycticum*³.

Considerando o crescente consumo de medicamentos e o potencial de alguns em causar lesão hepática, bem como a orientação para a notificação dos eventos adversos relacionadas aos medicamentos emerge a importância da atuação do farmacêutico para os sinais que possam ser sugestivos de lesão hepática induzida por medicamentos³.

O objetivo deste estudo é descrever a lesão hepática induzida por medicamentos e identificar os principais grupos de medicamentos relacionados. Além disso, apontar os principais aspectos a serem considerados pelo farmacêutico clínico na detecção e manejo da lesão hepática induzida por medicamentos.

MÉTODO

O presente estudo apresenta uma pesquisa bibliográfica realizada através de uma revisão narrativa sobre a lesão hepática induzida por medicamentos e a atuação do farmacêutico clínico na detecção e manejo da mesma.

As referências foram pesquisadas entre março e agosto de 2015 nas bases de dados da Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE) e da Scientific Electronic Library Online (SciELO). Os descritores utilizados foram: *hepatite medicamentosa*; *drug induced liver injury*; *lesão hepática induzida por medicamentos*; *farmácia clínica*; *farmacêutico clínico*.

Após a identificação dos estudos foi realizada uma leitura crítica e interpretativa na qual foram selecionadas as informações para responder os objetivos do estudo. Os conteúdos abordados referem-se à etiologia e diagnóstico, manejo e, a atuação do farmacêutico clínico na lesão hepática induzida por medicamentos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiologia e detecção da lesão hepática induzida por medicamentos

De acordo com o Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS – Councils for International Organizations of Medical Sciences) a lesão hepática induzida por medicamentos pode ser dividida conforme sua manifestação clínica em hepatocelular, colestatática e mista¹.

O tipo hepatocelular é definido por níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) duas vezes maiores ao limite superior para normalidade (LSN) ou de Razão (R) maior ou igual a 5, em que R é a razão dos valores séricos da ALT dividida pelos valores séricos da fosfatase alcalina (FA). O tipo colestatático é definido por FA maior que duas vezes o LSN ou R maior ou igual a dois e o tipo misto é definido pela ALT maior que duas vezes o LSN e R maior que duas e menor que cinco.

É provável que a lesão hepática seja mais grave no tipo hepatocelular que em colestatático e misto. Além disso, pacientes com níveis de bilirrubina elevada na DILI hepatocelular possuem indicativo de lesão hepática grave e com taxa de fatalidade de 0,7 a 1,3 por 100.000 indivíduos expostos ao fármaco¹.

Pacientes que manifestam o tipo colestatático e misto são propensos a desenvolver a doença crônica com maior frequência do que os acometidos pela DILI hepatocelular¹. A capacidade de provocar algum dano hepatocelular, no entanto, não é um indicador confiável do potencial de um fármaco para DILI grave. Muitos medicamentos que causam aumentos transitórios de ALT ou AST no soro não causam DILI progressiva ou grave, mesmo que a administração do medicamento seja continuada. Apenas os medicamentos que podem causar lesão hepatocelular a ponto de que o fígado deixe de realizar a função de retirar a bilirrubina do plasma ou sintetizar os fatores de coagulação que causarão DILI grave⁵.

Um relatório recente sobre DILI com base no banco de dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) apresentou que o número de casos de DILI vem aumentando desde 1990. Em geral, antibióticos, anti-inflamatórios não-esteroides, e anticonvulsivantes são os medicamentos mais frequentes entre os causadores de DILI. Além disso, a incidência de DILI causada pelo uso de plantas medicinais ou medicamentos tradicionais tem aumentado ao longo da última década¹. Medicamentos como os antirretrovirais, anticonvulsivantes (tais como o ácido valproico), analgésicos (como o paracetamol), antibióticos e antineoplásicos são frequentes agentes causadores de DILI com grande fatalidade¹.

Nos Estados Unidos, a causa mais frequente de DILI é o paracetamol². Na Espanha a análise de 461 casos em um período de 10 anos indicou que a amoxicilina / clavulanato foi o medicamento mais comumente envolvido em DILI (59/461 casos, 12,8%). Além deste, atorvastatina e captopril foram medicamentos causadores frequentes que levaram à lesão hepática crônica. Na Itália, em um estudo retrospectivo com 1069 casos de DILI, os inibidores da hidroximetilglutaril-CoA redutase foram a classe mais associada à DILI (4,5%). Em estudos realizados na Ásia, alternativas tradicionais foram relatadas como a causa mais comum de DILI⁵. Na Índia os medicamentos antituberculose são a principal causa de doença hepática induzida por medicamentos⁷.

Em uma revisão sistemática de casos e relato de casos de DILI na América Latina foi verificado uma grande discrepância da publicação de casos entre os países. Chile, Argentina e Colômbia, foram responsáveis por 91% de todos os casos publicados que somam juntos 198 casos entre 2006 e 2012. O que demonstra o baixo registro de DILI nos demais países da América Latina. Nesta revisão sistemática foram identificadas apenas duas publicações do Brasil, excluindo os casos relacionados com plantas

e medicina alternativa. As duas publicações são de casos pediátricos. Em Campinas foi descrito caso de criança de 5 meses com tuberculose que evoluiu para insuficiência hepática com uso de isoniazida. O outro relato foi 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 óbito⁸.

Na tabela 1 são apresentadas as principais classes farmacológicas e os principais medicamentos suspeitos de causar DILI e o tipo de lesão hepática envolvida.

Tabela 1 - Principais classes farmacológicas e medicamentos suspeitos de causar DILI de acordo com o tipo de lesão hepática identificada. Adaptado de TAJIRI, 2008.

Classe farmacológica	Medicamento	Tipo de Lesão		
		Hepatocelular	Colestática	Mista
Antialcólico	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-clavulanato	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	12	1	5
	Metotrexato	3	0	0
Antitireoidiano	Tiamazol	1	4	0
Hansenostático	Dapsona	2	0	0
Imunossupressor	Azatioprina	5	4	2
Outros	Fitoterápicos	26	3	2
Tuberculostático	Isoniazida + Rifampicina + Pirazinamida	24	6	32

As substâncias hepatotóxicas podem lesar os hepatócitos diretamente, através de radicais livres ou metabólitos que causam peroxidação dos lipídeos da membrana. A toxicidade hepática induzida por medicamentos pode manifestar-se através de reações diretas ou idiossincrásicas. 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^{2,7}.

O período de tempo entre o consumo de determinado medicamento e a toxicidade hepática é, geralmente, consistente de pessoa para pessoa. O mesmo sucede com a dose necessária para produzir lesão hepática. A toxicidade hepática pode passar despercebida até o início da icterícia^{2,7}.

A sintomatologia para a lesão hepática induzida por medicamentos inclui febre baixa, icterícia, prurido corporal, náuseas, vômitos, colúria (urina escura) e hipocolia fecal (fezes esbranquiçadas)^{2,9}. A presença de ascite, encefalopatia e taxas de Razão Normalizada Internacional (RNI) maior que 1,5 vezes é um sinal de doença grave⁷.

A detecção rápida e precisa de DILI é importante na prática e constitui um desafio, pois pressupõe um elevado índice de suspeição e a exclusão de outros diagnósticos diferenciais. A abordagem inclui estudo sorológico, com determinação de marcadores virais e autoimunes, ecografia abdominal e a identificação de potenciais fatores de confusão, tais como hipotensão, sepse, insuficiência cardíaca e nutrição parentérica. É importante observar a evolução no tempo da lesão e avaliar possíveis causas alternativas da lesão do fígado, tais como hepatite viral aguda A, B, ou C; uso concomitante de um medicamento hepatotóxico ou exposição à hepatotoxinas; hepatite autoimune ou hepatite alcoólica; distúrbios do trato biliar; problemas circulatórios de hipotensão ou insuficiência cardíaca congestiva direita que pode causar hepatopatia isquêmica ou hipóxia.

Deve-se considerar que é possível a ocorrência de DILI em pessoas com doença de fígado pré-existente, como uma patologia sobreposta⁵. Além disso, doenças concomitantes como infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, alcoolismo, diabetes e obesidade devem ser valorizadas, pois podem comprometer negativamente a evolução.

Existem algumas situações em que a suspeita de DILI deve ser particularmente investigada, tais como o início de um novo medicamento nos últimos três meses, a apresentação de *rash* cutâneo ou eosinofilia, a identificação de lesão hepática, colestase identificada através de exame de imagem hepatobiliar normal, evidência de através dos anticorpos ou hipergamaglobulinemia¹.

O reconhecimento dos fatores de risco fornece pistas para o diagnóstico de DILI, a história clínica detalhada é de suma importância, incluindo o uso de plantas medicinais, medicamentos isentos de prescrição e utilizados sem prescrição. Nesse sentido, reforça a necessidade da realização da reconciliação medicamentosa na admissão hospitalar.

Vários métodos de avaliação de causalidade foram estabelecidos como ferramentas no diagnóstico preciso de DILI.

O algoritmo de Naranjo foi uma das primeiras escalas para avaliação da probabilidade de ocorrência de uma reação adversa ao medicamento. Apesar de não ser um instrumento específico para danos hepáticos este apresenta a vantagem da facilidade de aplicação sendo composto por perguntas respondidas com sim, não, não conhecido ou não aplicável. Este algoritmo apresenta domínios relacionados à relação temporal, outras causas, descontinuação ou reintrodução do medicamento em questão e seus efeitos, e o conhecimento acerca das reações adversas dos medicamentos. Apesar da simplicidade, esta escala é de difícil aplicação na prática clínica¹⁰.

Em 1992 um grupo de pesquisadores ligado a CIOMS desenvolveram e implementaram um algoritmo para avaliar mais especificamente a hepatotoxicidade induzida por medicamentos. O método conhecido como Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) foi elaborado através de um consenso entre hepatologistas para padronizar um sistema de escores com domínios relacionados a lesão hepática. Esta escala conta com o um sistema de escores em seis eixos. Os domínios envolvem o tempo de início dos sintomas, a duração da doença, fatores de risco, uso concomitante de medicamentos, exclusão de outras causas que não medicamentos, relato prévio de hepatotoxicidade causado pelo medicamento suspeito, e resposta à reexposição ao medicamento¹¹.

Outras escalas foram desenvolvidas posteriormente, tais como Maria Victorino na Espanha e mais recentemente no Japão a escala Digestive Disease Week Japan (DDWJ). Estas escalas se mostraram equivalentes a RUCAM na identificação nos casos de DILI^{12,13,14}.

Tratamento da lesão hepática induzida por medicamentos

O tratamento da lesão hepática induzida por medicamentos é essencialmente de suporte. A suspensão do medicamento suspeito de toxicidade é a primeira medida a ser adotada e é fundamental para prevenir ou minimizar danos progressivos. Além disso, algumas substâncias podem ser utilizadas em situações específicas. A N-acetilcisteína é o antidoto para intoxicação com paracetamol. A Carnitina tem sido utilizada em danos causados por valproato. Para os casos em que o dano observado é a colestase, o ácido ursodesoxicólico pode ser utilizado^{7,15,16}.

O uso de corticoides tem sido preconizado em situações especiais, tais como: doença hepática grave, sem melhora após a suspensão do medicamento; colestase com fenômenos de hipersensibilidade ou autoimunidade. Como não existem trabalhos controlados que comprovem a eficácia de uso dos corticoides, este deve ser prescrito de forma individualizada e ter sua ação monitorada¹⁷.

No caso de toxinas diretas, o envolvimento hepático não deve desviar a atenção de potenciais danos em outros órgãos, principalmente no rim. Quando se estabelece hepatite fulminante, o transplante hepático pode ser a única alternativa¹⁷.

O farmacêutico clínico e a lesão hepática induzida por medicamentos

É consenso que a detecção de DILI é complexa e difícil. Dessa maneira, o sucesso do tratamento e a sobrevivência do paciente estão diretamente relacionados com o tempo necessário para a suspensão do medicamento bem como o início do seu tratamento. Nesse sentido, a atuação do farmacêutico clínico pode trazer grande benefício a estes pacientes.

A Farmácia Clínica é definida como a provisão de Assistência Farmacêutica orientada para o doente, com o objetivo de maximizar a eficácia do fármaco minimizando danos causados pelo mesmo. Os farmacêuticos clínicos atuam nas equipes multidisciplinares nos hospitais, onde analisam a terapia medicamentosa proposta para os pacientes, em relação aos dados clínicos e laboratoriais¹⁸.

Durante a admissão hospitalar o farmacêutico com base no histórico farmacoterapêutico do paciente pode estabelecer uma relação causal entre o início da terapia e o início dos sintomas da lesão hepática induzida por medicamentos. Neste sentido ressalta-se a importância da reconciliação medicamentosa com o paciente e os familiares, análise dos parâmetros biológicos do paciente e o registro das informações obtidas em prontuário do paciente¹⁹.

A reconciliação de medicamentos é um processo formal de coleta de dados e criação de uma lista acurada contendo todos os medicamentos em uso pelo paciente antes da admissão, transferência ou alta hospitalar – incluindo apresentação, dose, frequência e via de administração – alergias do paciente e ocorrência prévia de reações adversas a medicamentos (RAM). É realizada a comparação desta lista com a prescrição médica do paciente, para identificação e resolução das discrepâncias^{20,21}.

No ambiente hospitalar, o Farmacêutico vem colaborar, ainda, quando atua como educador da equipe multidisciplinar, no desenvolvimento de campanhas educativas para o uso correto de medicamentos. Considerando que o mercado de medicamentos é um dos que mais cresce no mundo, com inúmeras novas moléculas que são anualmente disponibilizadas no mercado, o fornecimento de informação para os prescritores quanto aos medicamentos potencialmente causadores de DILI, é de grande importância e deve ser efetivo.

Ainda no contexto de novos medicamentos, as novas terapias podem ser partilhadas com o farmacêutico para sua colaboração, através da farmacovigilância, monitorando a ocorrência de reação adversa a medicamento (RAM), a indicação terapêutica e dose dos novos medicamentos prescritos, bem como daqueles em uso *off label*²². De acordo com a Organização Mundial de Saúde, RAM é definida como sendo qualquer evento nocivo e não intencional que ocorreu na vigência do uso

de um medicamento, utilizado com finalidade terapêutica, profilática ou diagnóstica, em doses normalmente recomendadas. Assim, é importante o entendimento de que a DILI é uma reação adversa ao uso de medicamentos.

Através da farmacovigilância é possível detectar e monitorar as reações adversas a medicamentos. A lesão hepática induzida por medicamentos é umas das RAMs que podem ser detectadas e notificadas. Quando houver a suspeita de DILI, o farmacêutico deve responsabilizar-se por notificar; para isso deve deter o conhecimento e desenvolver habilidades de associar as informações pertinentes de modo a determinar corretamente a causalidade²³. Lembrando que, é de grande importância o registro da reação adversa mesmo quando este não é grave. A subnotificação destes efeitos distorcem a realidade epidemiológica e as características hepatotóxicas dos medicamentos associados.

A atuação do farmacêutico clínico deve ter como objetivo prevenir e resolver os problemas relacionados ao medicamento, caracterizando-se ser um procedimento centrado no bem estar do paciente e não só no medicamento, pois tem como objetivos principais a saúde e o bem estar dos pacientes²¹.

Existem algoritmos específicos para a identificação de DILI. Estes podem ser úteis como uma ferramenta de auxílio na confirmação ou da exclusão da suspeita de DILI pelo Farmacêutico. Para facilitar o acesso, os algoritmos podem ser inseridos em plataformas e sistemas informatizados dos serviços hospitalares, favorecendo o acesso em ambiente institucional para toda a equipe de saúde.

Dentre as estratégias de atuação do farmacêutico clínico para identificação de DILI, podem ser selecionados grupos de risco para acompanhamento. No caso específico de lesão induzida por medicamentos, grupos de maior risco incluem pacientes com AIDS, tuberculose, doença hepática prévia, alcoolismo, diabetes, crianças, idosos e gestantes¹⁹. Além disso, o monitoramento dos pacientes que utilizam os medicamentos que possuem histórico de ocasionarem com maior frequência a hepatotoxicidade (listados na Tabela 1), pode contribuir para a detecção precoce da DILI.

Conforme a RDC 585 de agosto de 2013 do Conselho Federal de Farmácia, dentre as atribuições do farmacêutico clínico, encontra-se a possibilidade de solicitar exames laboratoriais com a finalidade de monitorar os resultados da farmacoterapia²⁴. Este artifício pode ser de grande valia no monitoramento dos pacientes considerados de risco ou em uso dos medicamentos normalmente envolvidos na ocorrência da DILI. Alterações laboratoriais das enzimas alanina aminotransferase e da fosfatase alcalina são muito características de DILI e determinantes na classificação das mesmas entre os tipos existentes.

No quadro 1 são apresentados resumidamente aspectos relevantes para a identificação de DILI na prática diária do farmacêutico clínico^{1,2,4,6,8}.

Quadro 1 - Aspectos principais para a identificação de DILI na prática diária do farmacêutico clínico. Elaborado pelos autores.

Sintomatologia	Febre baixa, icterícia, prurido corporal, náuseas, vômitos, colúria (urina escura) e hipocolia fecal (fezes esbranquiçadas); ascite, encefalopatia e RNI > 1,5.
Exames laboratoriais	Hepatocelular è ALT > 2 vezes LSN ou a razão entre a ALT/FA ≥ 5 Colestática è FA > 2 vezes LSN ou razão ALT/FA ≤ 2 Mista è ALT > 2 vezes LSN e razão ALT/FA entre 2 e 5
Descartar outras patologias	Hepatites virais (A, B ou C), hepatite autoimune ou hepatite alcoólica; distúrbios do trato biliar; problemas circulatórios de hipotensão ou insuficiência cardíaca congestiva direita, esteato-hepatite não alcoólica.
Indicativos e sinais para suspeita de DILI	Início de um novo medicamento nos últimos três meses, uso de medicamentos com potencial hepatotóxico, apresentação de rash cutâneo ou eosinofilia, identificação de lesão hepática, colestase identificada através de exame de imagem hepatobiliar normal, hipergamaglobulinemia.

Legenda: RNI: razão normalizada internacional; ALT: alanina aminotransferase; FA: fosfatase alcalina;

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos dez anos o estudo da DILI tem merecido destaque em diversos países inclusive na América Latina. No entanto, o Brasil não apresenta estudos farmacoepidemiológicos consistentes, sendo encontrado na literatura apenas alguns relatos de caso e dados secundários de estudos com outros enfoques.

A escassez de dados referindo a frequência e a ocorrência de DILI no Brasil deve-se, entre outros motivos, a subnotificação da DILI, que é pouco conhecida por muitos profissionais e de difícil diagnóstico.

A detecção precoce da DILI pode reduzir a extensão dos danos causados ao fígado. O Farmacêutico clínico, através de ações de Farmacovigilância e Farmácia Clínica, na detecção das reações adversas a medicamentos e na notificação das mesmas, na realização da reconciliação medicamentosa, na orientação à equipe multidisciplinar, pode refletir em melhores resultados para a terapia do paciente.

Conflito de interesses

Os autores declaram inexistência de conflito de interesses.

Colaboradores

MLJM participou da concepção e projeto, Redação do artigo e aprovação final da versão a ser publicada. MWB participou da concepção e projeto e da revisão crítica do artigo. CRB participou da concepção e projeto, revisão crítica do artigo, aprovação final da versão a ser publicada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(44): 6774–6785.
2. Davide J. Hepatites tóxicas e medicamentosas. Disponível em <http://www.alert-online.com/br/medical-guide/hepatites-toxicas-e-medicamentosas>. Acesso em 14 de abril de 2015.
3. Loução AS, et al. Perfil das reações adversas a medicamentos notificadas em um Hospital universitário. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, 2015, 6(3): 12-17.
4. Balbino EE, Dias MF. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 2010, 20(6): 992-1000.
5. United States Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for Industry (Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation) 2009. Disponível em <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM174090.pdf>. Acesso em 2 de março de 2015.
6. Wai CT, et al. Drug Induced Liver Injury at na Asian center: a prospective study. *Liver International*, 2007, 27:465-474.
7. Devarbhavi H. An Update on Drug-Induced Liver Injury. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2012, 2(3): 247 – 259.
8. 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.
9. Souza AFM. Hepatite induzida por medicamentos. Informe publicitário Zambon. 2013 Mar.
10. Naranjo CA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30: 239-245
11. Andrade RJ, et al. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: A challenge for gastroenterologists. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(3): 329–340.
12. Maria V, et al R. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology*, 1997, 26: 664-669.
13. Hanatani T, et al. A detection for drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale and its comparison with the Council for International Organizations of Medical Sciences/ the Roussel Uclaf Causality Assessment Method scale. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2014, 23(9): 984–988.
14. Lim R, et al. A Challenge for Dignosing Acute Liver Injury with Concomitant/Sequential Exposure to Multiple Drugs: Can Causality Assessment Scale Be Utilized to Identify the Offending Drug? – case report. *Case Reports in Pediatrics*, 2014, Article ID 156389, 7 pages.
15. Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology*, 2005, 42:481-9.
16. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*, 2009, 51: 237-67.
17. Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2011, 56: 958-76.
18. Somers A, et al. Evaluation of clinical pharmacist recommendations in the geriatric ward of a Belgian university hospital. *Clin Interv Aging*, 2013, 8:703–709.
19. Chalassani N, Bjornsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology*, 2010, 138: 2246.
20. Schuch AZ, et al. Reconciliação de medicamentos na admissão em uma unidade de oncologia pediátrica. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, 2013, 4(2):35-39.
21. Lindenmeyer LP, et al. Reconciliação medicamentosa como estratégia para a segurança do paciente oncológico – resultados de um estudo piloto. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, 2013, 4(4):51-55.
22. Gomes MJM, Reis AMM. *Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo: Atheneu, 2003.
23. Lopez-gonzalez E, et al. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*, 2009, 32:19-31.
24. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. RDC 585 de agosto de 2013.