



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E  
HEPATOLOGIA

VITTORIA CALVI SAMPAIO

**AVALIAÇÃO DA HEPATOTOXICIDADE EM PACIENTES QUE UTILIZARAM  
FÁRMACOS NEUROMODULADORES E ANTINEOPLÁSICOS**

Porto Alegre  
2024

VITTORIA CALVI SAMPAIO

**AVALIAÇÃO DA HEPATOTOXICIDADE EM PACIENTES QUE UTILIZARAM  
FÁRMACOS NEUROMODULADORES E ANTINEOPLÁSICOS**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestra em Gastroenterologia e Hepatologia.

Orientadora: Profa. Dra. Dvora Joveleviths

Porto Alegre  
2024

CIP - Catalogação na Publicação

Sampaio, Vittoria Calvi  
Avaliação da hepatotoxicidade em pacientes que  
utilizaram fármacos neuromoduladores e antineoplásicos  
/ Vittoria Calvi Sampaio. -- 2024.  
68 f.  
Orientador: Dvora Joveleviths.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia e  
Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Hepatotoxicidade. 2. Lesão Hepática Induzida por  
Medicamentos. I. Joveleviths, Dvora, orient. II.  
Título.

*Àqueles que lutam diariamente contra doenças e desafios de saúde, esta dissertação é dedicada em reconhecimento da sua força, determinação e esperança. Que este trabalho contribua de alguma forma para o avanço do cuidado e do tratamento.*

## AGRADECIMENTOS

*Agradeço ao Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e, particularmente, à minha orientadora Dra. Dvora Joveleviths por todo acolhimento, pelas oportunidades de crescimento profissional e suporte ao longo do desenvolvimento deste trabalho. Muito obrigada por tanto.*

*À minha mãe, Maria Luisa Calvi, por ser a pessoa que sempre me guiou nas tomadas de decisões, meu porto seguro e minha melhor amiga para todas as ocasiões. Meu padrasto, Sérgio Stringhini, que sempre cuidou de mim como uma filha. À minha irmã Gabriella Calvi Sampaio, ao meu irmão André Luiz Soares Sampaio e ao meu namorado André Amon por sempre vibrarem pelas minhas conquistas e incentivarem o meu desenvolvimento pessoal e profissional. À minha afilhada Lia, que mesmo tão pequena me mostrou o verdadeiro significado do amor.*

*A Deus, agradeço pela minha vida, por todas as oportunidades e pessoas que colocou no meu caminho. Agradeço por me permitir ter encontrado a minha vocação em ser ferramenta de conforto e de melhoria na saúde dos pacientes e de dar esperança através da pesquisa às pessoas que necessitam e dependem de novas descobertas da ciência.*

*Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa de estudos.*

## RESUMO

**Introdução:** Hepatotoxicidade é um dano ao fígado com diversas possibilidades de agentes. O termo DILI (drug induced liver injury) é utilizado quando o medicamento é identificado como o responsável. **Objetivo:** Avaliar DILI em pacientes que utilizaram medicamentos neuromoduladores e antineoplásicos em um hospital universitário. **Metodologia:** Estudo transversal e retrospectivo. Foi analisada a possibilidade de DILI induzida pelos fármacos neuromoduladores: carbamazepina, duloxetina e gabapentina utilizados por pacientes durante a internação e pelos fármacos antineoplásicos: capecitabina, cisplatina, oxaliplatina, 5-fluorouracil e sorafenibe utilizados durante a internação ou via ambulatorial, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de janeiro de 2019 a janeiro de 2020, antes da pandemia de COVID-19. Também foi realizada a análise da DILI em pacientes que utilizaram atezolizumab+bevacizumab no período de junho de 2021 a junho de 2023. Os dados foram coletados através de histórico médico e registrados para analisar as variáveis epidemiológicas, clínicas e desfechos. **Resultados:** 1261 pacientes utilizaram medicamentos neuromoduladores no hospital em questão e destes, 105 apresentaram alterações de provas de função hepática, sendo 0,24% (n=3) devido a DILI. Dos pacientes em uso dos medicamentos antineoplásicos (n=245), 43 pacientes apresentaram provas de função hepática alteradas, sendo 2,0% (n=5) causadas por DILI. Não tivemos nenhum caso de DILI nos pacientes que utilizaram atezolizumab+bevacizumab. **Conclusão:** Obteve-se uma frequência baixa de DILI em pacientes que utilizaram neuromoduladores e antineoplásicos, o que poderá significar um perfil seguro em relação ao uso desses fármacos, demonstrando uma menor toxicidade ao longo do tempo. Observou-se uma tendência nos medicamentos antineoplásicos de uma maior incidência de DILI quando comparado aos neuromoduladores, o que é esperado, uma vez que o perfil do paciente em tratamento para câncer está mais comprometido.

**Palavras-chave:** Hepatotoxicidade, medicamentos, DILI, algoritmos, neuromoduladores, antineoplásicos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hepatotoxicity is damage to the liver caused by various possible agents. The term DILI (Drug Induced Liver Injury) is utilized when a drug is identified as the cause. **Objective:** To evaluate DILI in patients who have used neuromodulator and antineoplastic medications at a university hospital. **Methodology:** Cross-sectional and retrospective study. The possibility was analyzed of DILI induced by the following neuromodulator drugs: carbamazepine, duloxetine and gabapentin utilized during the hospital stay and by the antineoplastic drugs: capecitabine, cisplatin, oxaliplatin, 5- fluorouracil and sorafenib used in hospital or for outpatients at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, during the period from January 2019 to January 2020, before the COVID-19 pandemic. The analysis of DILI from the atezolizumab+bevacizumab drugs was performed during the period from June 2021 to June 2023. The data were collected through medical histories and recorded to analyze the epidemiological, clinical and outcome variables. **Results:** 1261 patients used neuromodulating drugs at that hospital, and of these, 105 presented altered liver function tests, 0,24% (n=3) due to DILI. Of the patients using antineoplastic drugs (n=245), 43 patients presented altered liver function tests, 2,0% (n=5) caused by DILI. We did not have any case of DILI in the patients who utilized atezolizumab+bevacizumab. **Conclusion:** A low frequency of DILI was obtained in patients who utilized neuromodulators and antineoplastic drugs which may mean a safe profile for the use of these drugs, showing less toxicity over time. A tendency to a greater incidence of DILI was observed in antineoplastic drugs compared to the neuromodulators, which is to be expected, since the profile of a patient who is undergoing treatment for cancer is more compromised.

**Keywords:** Hepatotoxicity, medications, DILI, algorithms, neuromodulators antineoplastics.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fenótipos de DILI .....20

### ARTIGO:

- Table 1 – Frequency of patients by medications, other causes of liver injury and DILI, between January 2019 and January 2020 ..... Erro! Indicador não definido.
- Table 2 – Demographic and anthropometric characteristics and population habits. Erro! Indicador não definido.
- Table 3 – Frequency of patients in group 1 (neuromodulators) by medications, other causes of liver injury and DILI, between January 2019 and January 2020 ..... Erro! Indicador não definido.
- Table 4 – Prevalence of the main comorbidities of the patients in group 1 (neuromodulators) that had altered liver function tests (n=296)..... Erro! Indicador não definido.
- Table 5 – Main classes of medications previously used by the patients in group 1 (neuromodulators) who presented alterations in the liver function tests (n=378)..... Erro! Indicador não definido.
- Table 6 – Frequency of patients in group 2 (antineoplastics) by medications, other causes of liver injury and DILI, between January 2019 and January 2020 ..... Erro! Indicador não definido.
- Table 7 – Main classes of medications previously used by the patients in group 2 (antineoplastics) who presented alterations in the liver function tests (n=96)..... Erro! Indicador não definido.
- Table 8 – Main classes of medications previously used by patients in group 2 (antineoplastics) that altered liver function tests (n=126)... Erro! Indicador não definido.
- Table 9 – Main comorbidities of the patients in group 3 (Atezolizumab+Bevacizumab) (n=50)..... Erro! Indicador não definido.
- Table 10 – Main classes of medications used by the patients in group 3 (Atezolizumab+Bevacizumab) (n=50)..... Erro! Indicador não definido.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-FU	5-fluorouracil
AINE	Anti-Inflamatórios Não Esteroides
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BD	Bilirrubina Direta
BI	Bilirrubina Indireta
BT	Bilirrubina Total
CBZ	Carbamazepina
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CIOMS	Consórcio Internacional da Organização Mundial da Saúde
CYP	Citocromo P
DDT	Diretriz Diagnóstica e Terapêutica
DILI	Drug Induced Liver Injury
DILIN	Drug Induced Liver Injury Network
DM2	Diabetes Mellitus Tipo II
DRESS	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
FA	Fosfatase Alcalina
FOLFOX	5-Fluoruracil + Oxaliplatina + Ácido Folínico

GGT	Gama Glutamil Transferase
HBV	Hepatite pelo Vírus B
HCPA:	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HCV	Hepatite pelo Vírus C
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Human Leucocyte Antigen
ICI	Inibidores Checkpoints Imunológico
IMC	Índice de Massa Corporal
IRSN	Inibidor da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina
ISRS	Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina
LSN	Limite Superior da Normalidade
MASLD	Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease
MHC	Major Histocompatibility Complex
NASH	Nonalcoholic Steatohepatitis
NIH	National Institute of Health
PICC	Peripherally Inserted Central Catheter
RUCAM	Roussel Uclaf Causality Assessment Method
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TKI	Tyrosine Kinase-Inhibitors

VEGF      Vascular Endothelial Growth Fator

VGSC      Voltage-Gated Sodium Channels

XELOX      Capecitabina + Oxaliplatina

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>14</b>
2.1 HEPATOTOXICIDADE.....	14
2.2 LESÃO HEPÁTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTOS (DILI) .....	14
<b>2.2.1 Fatores de Risco .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2.1.1. Idade .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2.1.2 Sexo .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2.1.3 Etnia.....</b>	<b>16</b>
<b>2.2.1.4 Estilo de vida .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2.1.5 Doença pré-existente.....</b>	<b>16</b>
<b>2.2.1.6 Interações medicamentosas .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2.1.7 Fatores genéticos.....</b>	<b>17</b>
<b>2.2.1.8 Fatores relacionados ao medicamento.....</b>	<b>18</b>
<b>3. DIAGNÓSTICO .....</b>	<b>18</b>
3.1 ALGORITMO RUCAM.....	19
3.2 FENÓTIPOS DILI.....	20
3.3 DANO HEPÁTICO .....	21
3.4 CHILD-PUGH.....	22
3.5 CARCINOMA HEPATOCELULAR.....	22
3.6 BARCELONA CLINIC LIVER CANCER (BCLC) .....	22
<b>4 FÁRMACOS NEUROMODULADORES.....</b>	<b>23</b>
4.1 CARBAMAZEPINA.....	24
4.2 DULOXETINA .....	24
4.3 GABAPENTINA.....	25
<b>5 FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS .....</b>	<b>25</b>
5.1 SORAFENIBE.....	26
5.2 FOLFOX E XELOX.....	26
5.3 5-FLUOROURACIL+CISPLATINA .....	27
5.4 ATEZOLIZUMABE E BEVACIZUMABE .....	28
<b>6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....</b>	<b>29</b>
<b>7 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>30</b>
<b>8 QUESTÃO DE PESQUISA .....</b>	<b>31</b>
<b>9 HIPÓTESE.....</b>	<b>31</b>

<b>10 OBJETIVOS .....</b>	<b>31</b>
10.1 OBJETIVO GERAL.....	31
10.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	31
<b>11 ARTIGO.....</b>	<b>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</b>
<b>12 CONCLUSÕES.....</b>	<b>32</b>
<b>13 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>32</b>
<b>14 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>32</b>
<b>ANEXO A – ALGORITMO RUSSEL UCLAF CAUSALITY ASSESSMENT METHOD (RUCAM).....</b>	<b>41</b>
<b>ANEXO B – LEXICOMP: INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS .....</b>	<b>42</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A hepatotoxicidade é um evento adverso subnotificado e representa um desafio diagnóstico devido à sua ampla gama de manifestações clínicas. Para identificar a causa específica, o termo DILI (do inglês Drug Induced Liver Injury) é empregado quando o medicamento é o responsável pelo dano hepático. Durante o desenvolvimento de medicamentos em estágio pré-clínico, a hepatotoxicidade é uma das principais razões para a retirada dos fármacos do mercado<sup>1</sup>. Diversos fatores de risco como: idade, sexo, fatores genéticos, comorbidades, polifarmácia, entre outros, representam elementos de suscetibilidade à DILI<sup>2</sup>.

Os medicamentos constituem a grande maioria dos agentes com potencial de causar lesões hepáticas. No LiverTox, site do National Institute of Health (NIH), o qual abrange informações referentes a quase todos os medicamentos disponíveis nos Estados Unidos, mais da metade deles (53%) tiveram pelo menos um relato de caso de DILI publicado<sup>3</sup>. Algumas classes medicamentosas conhecidas por ocorrerem mais frequentemente DILI são: antibióticos, analgésicos, anticonvulsivantes, tuberculostáticos e antineoplásicos<sup>4</sup>.

A DILI está se tornando cada vez mais prevalente, com taxas de incidências variáveis em diferentes regiões do mundo. Segundo uma pesquisa realizada por Wang et al, 2023, foi observada uma incidência global de 4,94 casos por 100.000 pessoas-ano, indicando um aumento progressivo ao longo do tempo desde 2010<sup>5</sup>. Outro estudo de base populacional, realizado na Islândia e França, verificou que a taxa de incidência anual de DILI varia de 13,9 a 19,1 por 100.000 habitantes<sup>6</sup>. No Brasil, há uma escassez significativa de dados; no entanto, foi observado que a DILI é reportada como a principal causa de falência hepática aguda em alguns estados, especialmente nas regiões Sul e Sudeste<sup>7</sup>. Há carência de estudos prospectivos para estabelecer dados epidemiológicos de forma abrangente. Acredita-se que a incidência real seja mais elevada do que a relatada, sendo a subnotificação e as dificuldades diagnósticas possíveis razões para a menor quantidade de casos documentados<sup>8</sup>.

Diagnosticar DILI é complexo, pois depende da exclusão de outras causas de lesão hepática. Provas de função hepática, como AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase), identificadas com valores alterados na ausência de doenças hepáticas comuns, podem ser suspeitas de DILI<sup>9</sup>. Algoritmos de causalidade, como o Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), são empregados para aumentar a consistência no diagnóstico<sup>10</sup>.

Sendo assim, a escassez de estudos com neuromoduladores na literatura e a utilização cada vez maior de antineoplásicos motivou a realização deste estudo.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 HEPATOTOXICIDADE

A Hepatotoxicidade é a capacidade de uma substância causar danos ao fígado, variando desde inflamação leve até lesões mais graves, como hepatite, necrose hepática e até mesmo insuficiência hepática aguda e/ou crônica<sup>11</sup>. Ela pode ser provocada por diversos fatores, tais como:

- **Medicamentos:** antimicrobianos, antiepilépticos, antineoplásicos, analgésicos, entre outros<sup>12</sup>.
- **Álcool:** o consumo excessivo e prolongado pode levar a danos hepáticos, incluindo esteatose hepática, hepatite alcoólica, cirrose e neoplasias<sup>13</sup>.
- **Toxinas ambientais:** exposição a substâncias tóxicas no ambiente, como produtos químicos industriais, pesticidas, metais pesados e solventes<sup>14</sup>.
- **Suplementos, ervas e anabolizantes:** alguns suplementos dietéticos, ervas, anabolizantes e hormônios podem ser hepatotóxicos em doses elevadas ou quando usados de forma inadequada<sup>15</sup>.

### 2.2 LESÃO HEPÁTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTOS (DILI)

Um dos principais motivos de disfunção hepática é a lesão hepática induzida por medicamentos (DILI). Ela ocorre em indivíduos suscetíveis por meio de uma combinação de fatores que podem modificar o metabolismo ou a excreção da droga, levando a uma série de eventos celulares<sup>16</sup>.

A DILI pode ser classificada como intrínseca, idiossincrática ou indireta, de acordo com seu mecanismo:

- **Intrínseca:** são menos comuns, com um período de latência mais curto e são previsíveis, dependentes da dose. Frequentemente, os medicamentos que causam DILI intrínseca são lipofílicos, o que lhes permite penetrar livremente na bicamada lipídica dos hepatócitos. Durante esse processo, esses medicamentos são modificados em metabólitos reativos podendo desencadear estresse oxidativo e ativar vias de sinalização celular, resultando em disfunção mitocondrial e perturbações na homeostase dos ácidos biliares. Como exemplo de lesão intrínseca temos a intoxicação por paracetamol<sup>16</sup>.

- **Idiossincrática:** não são previsíveis, independem da dose e apresentam período de latência variável. Sugere-se que tanto o sistema imunológico adaptativo quanto o antígeno leucocitário humano (HLA) desempenham um papel fundamental na origem da DILI idiossincrática em pessoas geneticamente predispostas. Essa apresentação pode acontecer após uso de antibióticos, anticonvulsivantes, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), dentre outros<sup>16</sup>.
- **Indireta:** causada pela ação do medicamento e não pelas suas propriedades tóxicas ou idiossincráticas, podendo representar a indução de uma nova doença hepática ou a exacerbação de uma doença preexistente<sup>17</sup>, como, por exemplo, indução de hepatite imunomediada ou agravamento da hepatite viral.

Além disso, o padrão bioquímico da lesão também orienta a avaliação de causas concorrentes de doença hepática<sup>18</sup>, o qual é classificado de acordo com o valor obtido pelo cálculo da proporção R, em que  $R = (ALT/LSN)/(ALP/LSN)$ , sendo LSN o limite superior da normalidade. Se o resultado for  $>5$  a lesão é considerada hepatocelular, entre 2 e 5 é considerada mista e  $>2$  colestático<sup>19</sup>.

### 2.2.1 Fatores de Risco

Inúmeros fatores de risco podem implicar no desenvolvimento, bem como na evolução da hepatotoxicidade, sendo eles: idade, sexo, etnia, etilismo, fatores genéticos, características dos medicamentos, doenças prévias, entre outros, representam elementos de suscetibilidade à DILI<sup>20</sup>.

#### 2.2.1.1. Idade

Estudos recentes relataram uma incidência mais elevada de DILI em idosos, possivelmente pela polifarmácia ( $> 4$  medicamentos) e pela diminuição da função hepática e renal<sup>21</sup>. Ao longo dos anos, a distribuição e liberação de medicamentos são afetadas pelo aumento da gordura corporal<sup>22</sup>, além disso, a diminuição da função hepática e renal afeta o metabolismo e a excreção de medicamentos, levando a uma farmacocinética anormal<sup>23</sup>. Tian et al (2022), relataram que pessoas com mais de 70 anos fazem uso, em média, de 3 a 7 medicamentos por dia, possivelmente devido ao aumento do número de comorbidades<sup>24</sup>.

### **2.2.1.2 Sexo**

Em relação ao sexo, homens e mulheres podem ter diferenças na suscetibilidade a DILI causada por diferentes medicamentos. Wang (2023) relatou incidências entre homens e mulheres respectivamente de 3,42 versus 4,64 por 100.000 pessoas-ano<sup>25</sup>. Quando comparadas aos homens, observou-se que as mulheres correm um risco maior de desenvolver DILI mais grave, possivelmente pelo nível hormonal distinto entre os sexos. Além disso, as diferenças nas enzimas metabolizadoras e nos transportadores de medicamentos também desempenham papel(23). O citocromo P (CYP) 3A4 tem uma atividade maior em mulheres do que em homens, enquanto os homens têm atividades mais altas do CYP2E1<sup>26</sup>.

### **2.2.1.3 Etnia**

A Rede de Lesões Hepáticas Induzidas por Drogas (DILIN) demonstrou que entre os afro-americanos, o trimetoprim-sulfametoxazol é o medicamento suspeito mais comum<sup>27</sup>, enquanto a amoxicilina-clavulanato é a principal causa nas populações brancas<sup>28</sup>. Além disso, os afro-americanos eram mais propensos a ter resultados adversos e a desenvolver DILI crônica. Em contraste, os ázio-americanos tinham maior probabilidade de sofrer uma morte relacionada com o fígado ou de serem submetidos a um transplante de fígado do que os outros grupos raciais<sup>27</sup>.

### **2.2.1.4 Estilo de vida**

A ingesta alcoólica age sinergicamente, aumentando o efeito hepatotóxico de alguns medicamentos, tais como os antibióticos, os antivirais e os antituberculosos<sup>29</sup>. A desnutrição também aparece como fator de risco para DILI, conforme observado no estudo de Nihal Ali et al (2020), em que pacientes com índice de massa corporal (IMC) baixo apresentaram um risco maior de desenvolver DILI<sup>30</sup>. O uso de drogas ilícitas, como cocaína e estimulantes, também podem potencializar a DILI<sup>31</sup>.

### **2.2.1.5 Doença pré-existente**

As características dos pacientes também podem ser consideradas um fator de risco elevado. A presença de doenças hepáticas subjacentes (doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica (MASLD), hepatites B, C e E, hepatites autoimunes) intensifica o risco

ao desenvolvimento da DILI. A incidência de comorbidades de cada população também impacta nos fatores de risco<sup>32</sup>. No estudo de Lim et al (2023), pacientes com distúrbios metabólicos (como diabetes, hipertensão, obesidade ou dislipidemia) apresentam risco 2,85 vezes maior de desenvolver DILI<sup>33</sup>.

Os distúrbios metabólicos alteram a expressão dos transportadores hepáticos que são responsáveis pelos processos metabólicos dos hepatócitos<sup>34,35</sup>. Além disso, condições pró-inflamatórias causadas por distúrbios metabólicos contribuem para a hiperativação do sistema imunológico-inflamatório<sup>35,36</sup>. A resposta imunológica geralmente determina a gravidade da lesão hepática, e um desequilíbrio no sistema imunoinflamatório agrava o dano aos hepatócitos<sup>9</sup>.

#### **2.2.1.6 Interações medicamentosas**

Combinações como rifampicina e isoniazida demonstraram um risco maior de hepatotoxicidade<sup>25</sup>. Anticonvulsivantes indutores da enzima CYP450, como a carbamazepina, podem aumentar o risco de hepatotoxicidade induzida pelo ácido valproico<sup>37</sup>.

#### **2.2.1.7 Fatores genéticos**

A ocorrência e a gravidade da DILI podem variar consideravelmente entre pacientes que recebem os mesmos medicamentos, e tais diferenças individuais são principalmente atribuídas à genética. Variações genéticas afetam as expressões ou atividades de enzimas metabólicas, receptores e transportadores de medicamentos, podendo aumentar a suscetibilidade a reações adversas ou diminuir a eficácia terapêutica<sup>38</sup>.

Os fatores de risco genéticos apresentam-se mais frequentemente com variações do genótipo do antígeno leucocitário humano (HLA). O HLA é atualmente o fator de risco genético mais amplamente relatado para DILI. HLA codifica componentes do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) que estão envolvidos em processos imunológicos que ocorrem durante a DILI por meio de proteínas de superfície que se ligam a moléculas para provocar uma resposta imunológica<sup>39</sup>.

A farmacogenômica tem sido amplamente utilizada para estudar o polimorfismo dos genes relacionados a DILI. Os polimorfismos genéticos mais frequentemente associados são encontrados nos genes N-acetiltransferase-2, glutationa S-transferase M1, glutationa S-

transferase T1, CYP2E1 e HLA. A família CYP2 é a área de pesquisa mais importante da correlação entre polimorfismo genético e DILI<sup>40</sup>.

### **2.2.1.8 Fatores relacionados ao medicamento**

Estrutura química, peso molecular e lipofilicidade também podem representar fatores de risco para o desenvolvimento de DILI. Uma lipofilicidade maior de um composto leva ao aumento da permeabilidade, absorção e aumento dos níveis de biotransformação, com subsequentes concentrações mais elevadas de metabólitos tóxicos. Os mesmos, são gerados pela CYP450 e produzem estresse celular, modificando a estrutura e a função das proteínas celulares para desencadear uma resposta imune<sup>41</sup>.

Há também um número maior de casos em que os medicamentos sofrem metabolismo hepático significativo, enfatizados numa revisão de 2021, em que Teschke e Danan (2021) identificaram 61,1% dos medicamentos sendo metabolizados pelas isoformas do CYP450<sup>41</sup>. Dosagens mais altas também foram associadas como um fator de risco potencial para o desenvolvimento de DILI<sup>20</sup>.

Além disso, foi identificada uma associação entre a ligação covalente e o risco de ocorrência de DILI. Com isso, empresas farmacêuticas começaram a rastrear medicamentos candidatos quanto ao seu grau de ligação covalente, como, por exemplo, antibióticos à base de penicilina<sup>42</sup>.

## **3. DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico de DILI é realizado por exclusão de outras causas de lesão hepática e acaba sendo desafiador pois possui inúmeras variáveis concomitantes e sintomas físicos inespecíficos. Os pacientes variam desde assintomáticos, com níveis apenas ligeiramente elevados de alanina aminotransferase (ALT), até icterícia, encefalopatia e insuficiência hepática aguda<sup>9</sup>. Por isso, uma boa anamnese com o paciente é de suma importância, incluindo questões sobre hábitos alimentares, consumo de chás e/ou outras bebidas, uso de drogas, medicamentos de uso concomitante (incluindo, se possível, datas de início e término do(s) agente(s) suspeito(s), alterações de dose, uso anterior do medicamento, dados de suspensão e resultados de reintrodução), entre outras questões<sup>43</sup>.

O diagnóstico diferencial também é realizado através de exames laboratoriais, provas de função e dano hepático, sorologias virais (hepatite A IgM, antígeno de superfície da hepatite

B (HBsAg), anticorpo IgM anti-hepatite B e RNA do vírus da hepatite C (HCV) para excluir infecção aguda por hepatite C) e exames adicionais para pesquisas de outras causas, como doenças autoimunes (anticorpos antinucleares e anti-músculo liso) e neoplasias<sup>20,44</sup>. Em relação às provas de função hepática, alguns estudos utilizam como critérios de inclusão para possíveis DILI, elevações de ALT e AST acima de duas vezes o limite superior da normalidade (LSN), enquanto outros utilizam acima de cinco vezes o LSN<sup>45</sup>.

Ferramentas para determinação da causalidade estão disponíveis para dar maior consistência ao diagnóstico. Existem algoritmos aplicados para esta finalidade, utilizados no sistema de farmacovigilância, sendo muito comum o algoritmo de Naranjo e RUCAM, os quais fornecem, através de uma pontuação final, baseada em características clínicas e bioquímicas de lesão hepática, a suspeita do agente investigado ser a possível causa da lesão<sup>46</sup>. RUCAM, embora apresente limitações, ainda é o mais adequado, recomendado pelo Consórcio Internacional da Organização Mundial da Saúde (CIOMS), pois é uma escala específica para o fígado, apresentando elementos chaves da lesão hepática<sup>47</sup>.

Após a descontinuação do medicamento, a melhora da lesão hepática é de suma importância no diagnóstico de DILI, pois a resolução da lesão ajuda a confirmar a relação causal com o fármaco. Em torno de 80% dos casos resolvem-se espontaneamente após a retirada do agente causador<sup>48</sup>. A biópsia hepática é indicada nos casos mais prolongados de DILI, geralmente quando há necessidade de diferenciação de outra doença com apresentação semelhante e na qual a biópsia pode ajudar a definir o diagnóstico e determinar o tipo de lesão, como, por exemplo, nos casos de hepatites autoimunes<sup>49</sup>.

Estabelecer com segurança o diagnóstico de DILI é difícil<sup>50</sup>. A falta de biomarcadores específicos dificulta a distinção entre casos de DILI e outras doenças hepáticas<sup>20</sup>.

### 3.1 ALGORITMO RUCAM

Desenvolvido e originalmente aplicado na França, o algoritmo RUCAM foi inicialmente chamado de “Método Francês de diagnóstico de DILI”<sup>51</sup>. RUCAM (vide anexo A) é uma escala clínica estruturada, padronizada, quantitativa e específica do fígado, baseada em elementos-chave de lesão hepática, utilizada para auxiliar na determinação específica da causalidade para DILI<sup>52,53</sup>.

A análise de causalidade tem como propósito avaliar a probabilidade de um medicamento específico ser responsável pela lesão hepática. Isso é determinado pela observação da relação temporal entre a administração do medicamento e o surgimento do

evento (tempo até o início), pela exclusão de outros diagnósticos possíveis - ou seja, causas alternativas que possam explicar o caso -, pela existência de suporte na literatura científica para o medicamento em questão, pela resposta do organismo à retirada do medicamento (melhoria nos sinais e sintomas após a suspensão) e pela possível recorrência dos sinais e sintomas ao ser reintroduzido o medicamento<sup>52,53</sup>.

Esses elementos são pontuados individualmente e fornecem uma pontuação final para a classificação de cinco graus de causalidade não relacionados até níveis de causalidade altamente prováveis<sup>52,53</sup>. De acordo com o escore total, as correlações podem ser classificadas em: 0, relação “excluída”; 1 a 2: “improvável”; 3 a 5: “possível”; 6 a 8: “provável”; e maior que 8: “altamente provável”<sup>54</sup>.

Como os demais métodos diagnósticos, essa escala possui limitações, como a necessidade de treinamento e prática do profissional que irá aplicá-la, a fim de se evitar erros na interpretação de seus componentes<sup>55</sup>.

### 3.2 FENÓTIPOS DILI

Além das características clínicas gerais, com base em sinais, sintomas e achados laboratoriais, a DILI também pode ser categorizada por fenótipo, o qual descreve a forma específica de doença hepática à qual a hepatotoxicidade se assemelha<sup>56</sup>.

Classificar as lesões hepáticas por fenótipo pode ser benéfico no diagnóstico de DILI e na determinação da causa, especialmente quando múltiplos medicamentos com potencial prejudicial estão sendo utilizados ou quando são empregados medicamentos alternativos de origem vegetal ou não convencionais<sup>56</sup>. A caracterização dos casos por fenótipos, descritos na tabela 1, também pode auxiliar na compreensão da origem das lesões e na seleção de casos para análises genéticas e imunológicas<sup>57</sup>.

**Tabela 1 – Fenótipos de DILI**

Fenótipos	Tipo lesão hepática	Padrão enzimático	Agentes típicos
Necrose hepática aguda	Direta	Elevações altas de ALT, moderadas de FA e bilirrubinas	Acetaminofeno, aspirina
Elevações enzimáticas	Direta	Elevações de ALT e FA leves a moderadas	Diversos agentes
Hepatite aguda	Idiosincrática/indireta	Elevações altas de ALT e moderadas de FA	Isoniazida, diclofenaco

Hepatite colestática	Idiossincrática	Elevações altas de ALT e moderadas de FA	Amoxicilina-Clavulanato
Hepatite mista	Idiossincrática	Elevações moderadas de ALT e FA	Fenitoína
Hepatite crônica	Idiossincrática/indireta	Elevações moderadas de ALT e Bilirrubinas	Diclofenaco, nitrofurantoína
Colestase	Indefinido	Elevações moderadas de ALT e leves de FA	Anabolizantes esteroides
Fígado gorduroso agudo, acidose láctica e insuficiência hepática	Direta	Elevações moderadas de ALT e falha hepática	Aspirina, Linezolid
Fígado gorduroso não alcoólico	Indireta/Direta	Elevações leves de ALT e FA	Glicocorticoides, haloperidol
Síndrome de obstrução sinusoidal	Direta	Elevações enzimáticas variáveis	Antineoplásicos
Hiperplasia regenerativa nodular	Direta	Elevações mínimas ALT e FA	Oxaliplatina, azatioprina

Legenda: ALT: Alanina aminotransferase; FA: fosfatase alcalina.

Fonte: HOOFNAGLE, Jay H.; BJÖRNSSON, Einar S., Drug-Induced Liver Injury — Types and Phenotypes, *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 3, p. 264–273, 2019. Adaptado pela autora.

### 3.3 DANO HEPÁTICO

Outras etiologias também podem se caracterizar por alterações nas transaminases, resultando em dano hepático:

- **Vírus:** hepatite B, hepatite C, hepatite A, vírus de imunodeficiência humana (HIV) podem causar inflamação e danos agudos e crônicos ao fígado<sup>58</sup>.
- **Doenças metabólicas:** algumas condições, como a doença hepática esteatótica com disfunção metabólica (MASLD), hemocromatose e deficiências enzimáticas, podem levar a danos hepáticos<sup>59</sup>.
- **Doenças autoimunes:** doenças, como hepatite autoimune, colangite biliar primária, colangite esclerosante primária podem levar a autoagressão com alterações imunológicas<sup>60</sup>.
- **Cirrose e neoplasias:** cirrose resulta em uma série de complicações, incluindo insuficiência hepática, hipertensão portal, ascite, encefalopatia hepática, varizes esofágicas e aumento do risco de CHC<sup>61</sup>.

### 3.4 CHILD-PUGH

A classificação de Child-Pugh é um índice utilizado para identificação e estratificação da gravidade da cirrose hepática sendo o principal objetivo determinar o prognóstico de pacientes com doença hepática crônica, sua resposta ao tratamento e a necessidade de transplante de fígado. O índice é calculado através da soma dos pontos dos seguintes fatores: bilirrubina sérica, albumina sérica, ascite, distúrbio neurológico e tempo de protrombina<sup>62</sup>.

Child-Pugh é classificado em:

- **A:** escore de 5 a 6
- **B:** escore de 7 a 9
- **C:** acima de 10

Em geral, a “descompensação” indica cirrose com um escore de Child-Pugh > 7 (classe B de Child-Pugh)<sup>62</sup>.

### 3.5 CARCINOMA HEPATOCELULAR

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a forma mais comum de câncer primário no fígado, surgindo como uma causa significativa de mortalidade, ocorrendo em 85% dos pacientes cirróticos<sup>63</sup>, sendo ela o principal fator de risco<sup>64</sup>. Globalmente, ele ocupa o sexto lugar em termos de prevalência entre as neoplasias e é a terceira principal causa de morte por doenças oncológicas<sup>63</sup>. O CHC frequentemente se desenvolve em pacientes com doenças hepáticas crônicas pré-existentes (cirrose, vírus da hepatite B e C, entre outras), nos quais muitos possuem uma função hepática prejudicada a qual podem influenciar nas tomadas de decisões de tratamento<sup>65</sup>.

O tratamento do CHC abrange várias opções terapêuticas, como cirurgia de remoção, ablação, radioterapia, imunoterapia, transplante de fígado, quimioterapia e terapia direcionada. Contudo, a recorrência é frequente, especialmente após cirurgia de remoção ou ablação. A seleção do tratamento é determinada pelas características individuais do paciente e do tumor<sup>63</sup>.

### 3.6 BARCELONA CLINIC LIVER CANCER (BCLC)

Com o diagnóstico positivo de CHC, torna-se essencial avaliar o tamanho, localização e características do tumor para determinar o estágio da doença, a fim de escolher a abordagem terapêutica mais adequada<sup>66</sup>.

Atualmente, a metodologia de escolha da maior parte das instituições e das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDTs) para CHC é a que foi desenvolvida pelo Barcelona Clinic Liver Cancer Group (BCLC), na qual divide os pacientes com CHC em 5 estágios, de acordo com o tamanho, localização do tumor, sintomas e a função hepática do paciente<sup>66</sup>:

- **BCLC 0:** CHC solitário  $\leq 2$  cm sem invasão vascular ou disseminação extra-hepática em um paciente com função hepática preservada e sem sintomas relacionados ao câncer<sup>66</sup>.
- **BCLC-A:** CHC solitário, independentemente do tamanho, ou como CHC multifocal com até 3 nódulos (nenhum deles  $>3$  cm), sem invasão macrovascular, disseminação extra-hepática ou sintomas relacionados ao câncer (PS-0)<sup>66</sup>.
- **BCLC-B:** CHC multifocal (excedendo os critérios do BCLC-A) com função hepática preservada, sem sintomas relacionados ao câncer (PS 0) e sem invasão vascular ou disseminação extra-hepática<sup>66</sup>.
- **BCLC-C:** invasão vascular ou disseminação extra-hepática que ainda estão relativamente aptos, conforme refletido por um PS  $\leq 2$  na avaliação do estadiamento, e que têm função hepática preservada<sup>66</sup>.
- **BCLC-D:** Pacientes com sintomas importantes relacionados ao câncer (PS  $>2$ ) e/ou função hepática prejudicada sem a opção de TH devido à carga de CHC ou fatores não relacionados ao CHC apresentam baixa sobrevida em curto prazo e pertencem ao estágio D do BCLC<sup>66</sup>.

#### 4 FÁRMACOS NEUROMODULADORES

Os fármacos neuromoduladores são substâncias que possuem a capacidade de reduzir ou prolongar o efeito de um neurotransmissor, ou seja, são capazes de modificar a excitabilidade de uma membrana e normalmente atuam junto com os neurotransmissores, sem alterar a essência de sua transmissão. Neuromoduladores também conseguem ativar vias de sinalização molecular no neurônio pós-sináptico, influenciando a transmissão sináptica de modo indireto. Os dados contemporâneos relacionados às tendências e características das lesões hepáticas causadas por essa classe são escassos<sup>67,68</sup>.

#### 4.1 CARBAMAZEPINA

A carbamazepina é um medicamento utilizado para controlar e tratar epilepsia, neuralgia do trigêmeo e episódios agudos maníacos e mistos no transtorno bipolar. Para epilepsia, é indicada especificamente para crises parciais com sintomatologia complexa (psicomotora, lobo temporal), crises tônicas generalizadas (grande mal) e padrões mistos de crises. Também é utilizada off-label para esquizofrenia refratária, melhorando os sintomas positivos e negativos em pacientes esquizofrênicos<sup>69</sup>. Como mecanismo de ação, ela interfere na membrana da célula nervosa com objetivo de estabilizá-la, modulando os canais de sódio dependentes de voltagem (VGSC), causando inibição dos potenciais de ação e diminuição da transmissão sináptica<sup>70</sup>.

A maioria das lesões hepáticas induzidas por agentes antiepiléticos é causada pelos medicamentos mais antigos, como carbamazepina, fenitoína ou fenobarbital e está frequentemente associada a características de hipersensibilidade, enquanto os medicamentos antiepiléticos mais recentes têm um perfil de segurança mais favorável. O padrão de lesão hepática pode variar de hepatocelular, colestática ou mista, sendo esta última mais comum<sup>71</sup>.

Aproximadamente 60% dos usuários de carbamazepina possuem elevações de gama glutamil transferases (GGT) e entre 10-15% possui elevação da fosfatase alcalina (FA)<sup>72</sup>.

#### 4.2 DULOXETINA

A duloxetina é um medicamento usado para controlar o transtorno depressivo maior (TDM), transtorno de ansiedade generalizada (TAG), fibromialgia, neuropatia periférica diabética e dor musculoesquelética crônica. Também possui uso off-label para neuropatia periférica induzida por quimioterapia e incontinência urinária de esforço<sup>73</sup>.

Como mecanismo de ação, a duloxetina é da classe dos medicamentos inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSNs), combinando assim, dois mecanismos terapêuticos em um agente para tratar a ansiedade e depressão. Ela também atua no tratamento de vários estados de dor neuropática e crônica, aumentando a atividade dos neurônios noradrenérgicos e serotoninérgicos na via espinhal descendente no corno dorsal<sup>74</sup>.

Mesmo em dose terapêutica, muitos antidepressivos podem induzir hepatotoxicidade. O padrão pode ser hepatocelular, colestático ou misto. Geralmente são idiossincráticos, imprevisíveis, com aparente falta de relação com a dose e geralmente aparecem entre vários dias e seis meses após o início do medicamento. Em um estudo de Gage (2018), entre os

antidepressivos como terapia de primeira linha para transtornos depressivos maiores, o risco mais elevado de causar hepatotoxicidade foi sugerido para a agomelatina, duloxetine e tianeptina<sup>75</sup>. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), os antidepressivos mais comumente prescritos, podem ter globalmente um melhor perfil de segurança em relação à hepatotoxicidade<sup>75</sup>.

### 4.3 GABAPENTINA

A gabapentina é um medicamento que inicialmente era utilizado como relaxante muscular e antiespasmódico, mas, com o tempo, foi descoberto que tinha potencial como anticonvulsivante e como coadjuvante de anticonvulsivantes mais potentes. Ela também é utilizada em certos tipos de controle da dor neural<sup>76</sup>.

Em relação ao seu mecanismo de ação, ela funciona mostrando uma alta afinidade para locais de ligação em todo o cérebro correspondentes à presença de canais de cálcio dependentes de voltagem, que parece inibir a liberação de neurotransmissores excitatórios na área pré-sináptica que participa da epileptogênese<sup>77,78</sup>.

Em geral, os medicamentos antiepilépticos de segunda geração, como a gabapentina, são mais tolerados e apresentam menor risco de hepatotoxicidade. Eles possuem perfis farmacocinéticos mais favoráveis e menos interações com outros medicamentos<sup>79</sup>.

## 5 FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Os fármacos antineoplásicos são utilizados no tratamento de algumas patologias, dentre elas o câncer, e representam uma grande e diversa classe de medicamentos. Eles são empregados objetivando destruir as células tumorais, podendo agir direta ou indiretamente sobre elas. O tratamento moderno do câncer compreende cada vez mais a quimioterapia combinada e, às vezes, em associação com outros métodos de tratamento<sup>2</sup>.

É uma categoria de fármacos cujo emprego está progressivamente aumentando, como consequência do crescente número de casos diagnosticados de neoplasias e da exigência de dispor de formulações novas que ofereçam aos pacientes uma qualidade de vida melhor<sup>80</sup>. A lesão hepática desencadeada por medicamentos antineoplásicos, incluindo agentes quimioterápicos, inibidores de tirosina quinase (TKIs) e inibidores dos checkpoints imunológicos (ICIs), representa um grande desafio na DILI<sup>2</sup>.

## 5.1 SORAFENIBE

Sorafenibe é uma pequena molécula classificada como inibidora de múltiplas quinases. Seu mecanismo de ação é pelo bloqueio de quinases intracelulares e de superfície celular, nas quais várias estão envolvidas nos mecanismos de sinalização das células tumorais, angiogênese e apoptose. Dessa forma, sua ação promove a redução da proliferação celular, inibindo o crescimento das células cancerígenas<sup>81</sup>.

No CHC em estágio avançado, o sorafenibe é atualmente uma terapia de primeira linha eficaz<sup>82</sup>. Em relação à hepatotoxicidade, pequenas elevações nos níveis séricos de aminotransferases são comuns, como visto em grandes ensaios clínicos, ocorrendo em até metade dos pacientes. Em contrapartida, valores superiores a 5 vezes o LSN ocorre em apenas 1 a 3% dos indivíduos tratados. O mecanismo de lesão responsável pelas elevações das enzimas séricas durante a terapia com sorafenibe não é conhecido, porém ele é metabolizado no fígado em grande parte através da via CYP3A4 e a lesão hepática pode estar relacionada à produção de um intermediário tóxico. Sua meia-vida de eliminação é de aproximadamente 25–48 horas<sup>83</sup>.

O sorafenibe geralmente tem um perfil de toxicidade controlável como monoterapia em comparação com outros agentes quimioterápicos<sup>82</sup>.

## 5.2 FOLFOX E XELOX

A oxaliplatina é um quimioterápico, agente platinante de terceira geração, utilizado em esquemas multidrogas em neoplasias gastrointestinais - regimes neoadjuvantes, adjuvantes e paliativos de tumores gástricos e de junção gastroesofágica, intestinais e pancreáticos, e em menor escala em linfomas e tumores germinativos - entre outros. Entre os esquemas mais usados estão: FOLFOX (5-fluorouracil, ácido folínico e oxaliplatina) e XELOX (capecitabina e oxaliplatina)<sup>84</sup>.

O 5-fluorouracil (5-FU) e a oxaliplatina são fármacos que destroem as células tumorais interferindo no processo de replicação celular. No entanto, também podem danificar células normais, levando ao aparecimento de possíveis efeitos secundários<sup>85</sup>. O ácido fólico não é quimioterapia, mas é administrado para potenciar a atividade do 5-FU. A oxaliplatina é administrada por infusão intravenosa, enquanto o ácido fólico e o 5-FU são administrados através de um cateter venoso central de inserção periférica (PICC), durante 46 horas a cada 2 semanas<sup>86</sup>.

Já o XELOX é uma combinação de oxaliplatina e capecitabina, pró-fármaco de 5-fluorouracil a qual é convertida por uma série de reações catalisadas por diferentes enzimas). A oxaliplatina é administrada de forma intravenosa e a capecitabina por via oral (comprimidos). Os pacientes geralmente tomam a capecitabina por duas semanas, seguida por uma semana de descanso, antes de repetir o ciclo<sup>87</sup>.

Tanto FOLFOX quanto XELOX são utilizados para tratamento de tumores das vias biliares (colangiocarcinoma). Em relação aos mecanismos de ação, o 5-FU inibe a timidilato sintase (enzima chave na síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA)), levando a interromper os pools de desoxinucleotídeos intracelulares necessários para a replicação do DNA<sup>88</sup>. Já a oxaliplatina é um agente alquilante que interage com o DNA para formar ligações cruzadas, afetando, assim, o emparelhamento de bases de DNA, a replicação e a transcrição do gene, causando, em última instância, a morte celular<sup>89</sup>.

O uso de fluorouracil na terapia tem sido associado a diversas formas de toxicidade hepática. Aproximadamente 70% dos pacientes submetidos a ciclos de tratamento com fluorouracil apresentam elevação nos níveis séricos de aminotransferases, sendo que a incidência dessas anormalidades está parcialmente relacionada à dose administrada. Essas elevações geralmente são transitórias e de intensidade leve, raramente ultrapassando cinco vezes o limite superior do normal, e geralmente não causam sintomas. Além disso, o fluorouracil é metabolizado extensivamente no fígado por meio do sistema enzimático microsomal, e a produção de um intermediário tóxico pode desencadear lesões hepáticas<sup>90</sup>.

Tratamentos à base de oxaliplatina vêm sendo mais frequentemente relacionados à síndrome de obstrução sinusoidal e hiperplasia nodular regenerativa<sup>84</sup>. A síndrome de obstrução sinusoidal, anteriormente conhecida como doença hepática veno-oclusiva, resulta da acumulação de material fibrótico nos pequenos ramos das veias hepáticas. Isso leva à obstrução e dilatação dos sinusoides hepáticos, causando congestão, fibrose perissinusoidal e dano às células hepáticas<sup>91</sup>.

### 5.3 5-FLUOROURACIL+CISPLATINA

A Cisplatina é um antineoplásico amplamente usado em diversos casos de cânceres, como: testicular, ovariano, cabeça e pescoço, bexiga, pulmão, câncer cervical, melanoma, linfomas e vários outros. Seu mecanismo de ação envolve a formação de lesões no DNA pela ligação com bases purinas, o que ativa diferentes vias de sinalização que, por fim, resultam em apoptose<sup>92</sup>.

Entretanto, esse medicamento está associado a casos de toxicidade, sendo os mais comuns: nefrotoxicidade, ototoxicidade, hepatotoxicidade e toxicidade gastrointestinal<sup>92</sup>. Para reduzir os efeitos adversos e a resistência à cisplatina, são empregadas terapias combinadas, as quais têm demonstrado maior eficácia no tratamento. Sua combinação com 5-fluorouracil é frequentemente utilizada, principalmente para tumores gastrointestinais como câncer de esôfago<sup>93</sup>.

A sobredosagem de cisplatina pode induzir DILI, principalmente devido ao estresse oxidativo gerado pelo aumento das transaminases e da bilirrubina na corrente sanguínea. Também é relatado na literatura que o tratamento com cisplatina pode elevar os níveis de CYP450, sendo que a enzima citocromo-P450-2E1 (um membro do citocromo P450) está associada à DILI<sup>94</sup>.

#### 5.4 ATEZOLIZUMABE E BEVACIZUMABE

Nos últimos anos, a aprovação de opções adicionais de tratamento sistêmico para o CHC resultou em uma reestruturação dos conceitos terapêuticos. A terapia combinada de atezolizumab+ bevacizumab foi aprovada em 2020<sup>95</sup>, com base em os resultados positivos do estudo IMbrave150, como a primeira terapia imunocombinada e o padrão de tratamento para o tratamento sistêmico de primeira linha do CHC irressecável<sup>65</sup>.

Atezolizumab é um inibidor de checkpoint imunológico, que visa proteínas responsáveis pela regulação da resposta imunológica, conhecidas como checkpoints imunológicos. Ele antagoniza o receptor da proteína de morte celular programada (PD-1), expresso nas células T e a proteína PD-L1 encontrada nas células tumorais<sup>96</sup>, permitindo que as células T montem um ataque mais robusto contra as células tumorais. Entretanto, o Bevacizumabe é um anticorpo monoclonal que tem como alvo seletivo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), uma proteína essencial para a formação de novos vasos sanguíneos. Ao bloquear o fator de VEGF, o Bevacizumab efetivamente limita o desenvolvimento dos vasos sanguíneos que fornecem nutrientes aos tumores<sup>97</sup>.

A combinação desses dois mecanismos distintos resulta em um efeito terapêutico sinérgico que ultrapassa a eficácia de cada medicamento quando usado separadamente. Mais especificamente, o atezolizumab aumenta a capacidade das células T identificar e eliminar células tumorais enquanto o bevacizumab interrompe o fornecimento de nutrientes vitais e oxigênio às células tumorais, inibindo o seu crescimento<sup>63</sup>.

O ensaio IMbrave150 confirmou que o uso combinado desses medicamentos preservou a qualidade de vida dos pacientes e prolongou a sua sobrevivência melhor do que o sorafenib<sup>95</sup>, porém, a inibição dos pontos do sistema imunológico (ICI) pode causar eventos adversos que envolvem vários órgãos, como pele, sistema gastrointestinal, respiratório, tireoide e sistema nervoso central<sup>98</sup>. A incidência de hepatotoxicidade relacionada ao inibidor do ponto de controle imunológico varia entre 1 a 20%, dependendo do número, tipo e dose do inibidor recebida<sup>99</sup>.

## 6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração de um medicamento resulta em vários efeitos no organismo. O efeito terapêutico será o desejado para a situação clínica em particular e, todos os outros que não contribuem para o tratamento da patologia, são considerados adversos, secundários ou indesejáveis<sup>100</sup>. As interações medicamentosas (IM) são modificações na resposta de um medicamento causadas pela administração concomitante de outro medicamento, alimento, bebida ou outro agente químico, traduzindo-se numa resposta farmacológica distinta da esperável, resultando em efeitos que podem ser vantajosos, como o aumento da eficácia, ou prejudiciais, como a diminuição da eficácia e/ou aumento da toxicidade<sup>101</sup>.

Elas representam motivos significativos para admissões hospitalares e consultas médicas, sendo responsáveis por até 22,2% das reações adversas que levam à internação dos pacientes<sup>100</sup>.

As IM podem ser classificadas em farmacodinâmicas ou farmacocinéticas:

- **Farmacodinâmicas:** Ocorrem no sítio de ação dos fármacos e estão relacionadas com a alteração no efeito terapêutico, que pode ser aditivo, sinérgico ou antagonista.
- **Farmacocinéticas:** promove uma alteração em etapas da cinética do fármaco: absorção, distribuição, biotransformação e excreção dos fármacos.

Existem alguns fatores predisponentes para as interações, como, por exemplo: idosos, insuficientes renais, hepáticos e cardíacos, estado nutricional, patologias, características genéticas, automedicação, polifarmácia, entre outros<sup>103</sup>.

Em pacientes oncológicos elas podem ter grande impacto, pois estes possuem diversos fatores de risco que propiciam a sua ocorrência. Para o seu tratamento são utilizadas múltiplas combinações de antineoplásicos e, além disso, ainda são administrados vários medicamentos concomitantemente. As interações em oncologia são comuns e, por vezes,

ignoradas, uma vez que é expectável ver nestes doentes respostas terapêuticas com efeitos secundários associados<sup>102</sup>.

O farmacêutico enfrentará desafios crescentes, uma vez que é o especialista em medicamentos e desempenha um papel crucial no acompanhamento dos cuidados para otimizar a terapia antineoplásica, por isso, é essencial manter-se atualizado e fornecer informações relevantes ao oncologista durante a prescrição<sup>104</sup>. A obtenção de informações sobre IM é acessível por meio de bases de dados, as quais geralmente se fundamentam em relatos clínicos ou dados *in vitro* relacionados a um medicamento específico<sup>105</sup>.

Um exemplo de base de dados utilizada é o Lexicomp (vide anexo B), na qual todos os medicamentos da prescrição podem ser analisados em conjunto em busca de interações, fornecendo uma classificação da interação após a análise<sup>106</sup>.

As interações medicamentosas, nessa base de dados, são classificadas em<sup>106</sup>:

- **A:** Nenhuma interação conhecida
- **B:** Nenhuma ação necessária
- **C:** Monitorar terapia
- **D:** Considerar modificação da terapia
- **X:** Evitar combinação

## 7 JUSTIFICATIVA

Cada vez mais há uma necessidade de determinar as verdadeiras taxas de incidência de DILI na população geral de pacientes tratados com agentes específicos aprovados em diferentes regiões ou países. Dado o aumento de pacientes com DILI causados por medicamentos antineoplásicos na terapia do câncer, ao grande número da população que utiliza medicamentos neuromoduladores, o uso recentemente aprovado da combinação de atezolizumab+bevacizumab com escassez de estudos publicados e, considerando as dificuldades no diagnóstico da DILI, entender a relação do uso desses medicamentos e a prevalência de DILI na população do HCPA, assim como esclarecer o perfil desses pacientes, pode auxiliar na detecção precoce da mesma e no seu manejo clínico, podendo evitar consequências mais graves, tendo um balanço entre a qualidade de vida versus os efeitos adversos.

## **8 QUESTÃO DE PESQUISA**

Medicamentos neuromoduladores e antineoplásicos promovem quadros de hepatotoxicidade?

## **9 HIPÓTESE**

Pacientes que utilizaram neuromoduladores e antineoplásicos apresentaram quadros de hepatotoxicidade.

## **10 OBJETIVOS**

### **10.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a hepatotoxicidade induzida por medicamentos (DILI) em pacientes que utilizaram neuromoduladores e antineoplásicos em um hospital universitário.

### **10.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Descrição demográfica da população em estudo;
- b) Determinar a prevalência de DILI na população em estudo e descrevê-la;
- c) Detectar e analisar as possíveis interações medicamentosas associadas a esses fármacos.

## 12 CONCLUSÕES

Observou-se uma frequência baixa de DILI em pacientes que utilizaram neuromoduladores e antineoplásicos, o que poderá significar um perfil seguro em relação ao uso desses medicamentos nesta população, o que se modificou com o tempo. No entanto, há uma tendência nos medicamentos antineoplásicos de uma maior incidência de DILI, o que é esperado, uma vez que o perfil do paciente em tratamento para câncer está mais comprometido. Na população do estudo que utilizou atezolizumab+bevacizumab, nenhum paciente apresentou DILI, porém, é necessário estudos com um número maior de pacientes para poder determinar o real perfil de segurança dessa terapia.

## 13 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo permitiu observar a necessidade de serviços farmacêuticos, minimizando possíveis interações medicamentosas, definindo doses máximas seguras e padronizando formulários de prescrições. Desse modo, evidencia-se a importância da multidisciplinaridade nas equipes para garantir uma maior efetividade no tratamento ao paciente. São necessários novos estudos para direcionar e ampliar a compreensão das reações adversas hepatotóxicas dos medicamentos, o que se pretende realizar em um futuro próximo. Acredita-se que novos biomarcadores podem levar à adoção de medidas que favoreçam a identificação precoce de DILI, promovendo, assim, uma terapia mais segura.

## 14 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LOBASSI ZORZAN, Bruna. DOENÇA HEPÁTICA INDUZIDA POR DROGA: Revisão da Literatura, Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal Fluminense - Faculdade de Medicina, 2021.
2. LI, Xiaoyun; TANG; MAO, Yimin. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury, *Liver International*, v. 42, n. 9, p. 1999–2014, 2022.
3. BJÖRNSSON, Einar. Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 17, n. 2, p. 224, 2016.
4. HOSACK, Tom; DAMRY, Djamil; BISWAS, Sujata. Drug-induced liver injury: a comprehensive review, *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, v. 16, p. 175628482311634, 2023.

5. WANG, Yu et al. Causal Evaluation of Post-Marketing Drugs for Drug-induced Liver Injury from Electronic Health Records\*, in: 2023 45th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC), Sydney, Australia: IEEE, 2023, p. 1–4.
6. SGRO, Catherine et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. *Hepatology*, v. 36, n. 2, p. 451–455, 2002.
7. Santos, G., Figueira, E. R. R D'Albuquerque, L. A. C., Lisboa, P. B., Almeida, M. D., Filgueira, N. A., Boinf, I., Porta, G., Alves da Silva, R. de C. M., Vianai, C. F. G., Fariaj, L. C., Alvares-da-Silva, M. R., Pereira de Moraes, A. C., Morsolotto, D. B. G., Codes, L., & Paraná, R. (2021). Evaluation of drug induced liver injury as etiology for acute liver failure in Brazil. *Annals of Hepatology*, 23, 100310. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100310>.
8. BJÖRNSSON, Einar S. Epidemiology, Predisposing Factors, and Outcomes of Drug-Induced Liver Injury, *Clinics in Liver Disease*, v. 24, n. 1, p. 1–10, 2020.
9. GARCIA-CORTES, Miren et al. Drug induced liver injury: an update, *Archives of Toxicology*, v. 94, n. 10, p. 3381–3407, 2020.
10. UMBAUGH, David S.; JAESCHKE, Hartmut. Biomarkers of drug-induced liver injury: a mechanistic perspective through acetaminophen hepatotoxicity. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, v. 15, n. 4, p. 363–375, 2021.
11. CURVELO, Lilian Amorim. Hepatotoxicidade, Hospital Israelita Albert Einstein, 2020.
12. MONGE-URREA, Fernanda; MONTIJO-BARRIOS, Ericka. Drug-induced Liver Injury in Pediatrics, *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, v. 75, n. 4, p. 391–395, 2022.
13. CURVELO, Lilian Amorim. ESTEATOSE HEPÁTICA ALCOÓLICA: ENTENDENDO E CUIDANDO DA SAÚDE DO FÍGADO, Dra. Lilian Curvelo: Gastroenterologia e Hepatologia, 2023.
14. LEÃO, Mayra Cardoso Couto. Hepatotoxicidade e hepatoproteção in vitro de espécies do gênero *Pouteria*, *Erythroxylum* e *Eugenia*, Universidade de Brasília, p. 88, 2019.
15. OTI, Karla Sawada Toda. Investigação de Hepatite Medicamentosa (Drug-Induced Liver Injury – DILI): principais conceitos e linha de raciocínio, v. 1, 2023.
16. BASHIR, Anam et al. Toxicidade hepática, 2023.
17. FONTANA, Robert J. et al. The Evolving Profile of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 21, n. 8, p. 2088–2099, 2023.
18. YOKOI, Tsuyoshi; ODA, Shingo. Models of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, v. 61, n. 1, p. 247–268, 2021.

19. AITHAL, G P et al. Case Definition and Phenotype Standardization in Drug-Induced Liver Injury, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 89, n. 6, p. 806–815, 2011.
20. ALLISON, Rebecca et al. Drug induced liver injury – a 2023 update, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, v. 26, n. 8, p. 442–467, 2023.
21. LIN, Huang-Shen et al. The clinical outcomes of oldest old patients with tuberculosis treated by regimens containing rifampicin, isoniazid, and pyrazinamide, *Clinical Interventions in Aging*, p. 299, 2016.
22. MACH, John et al. The effect of ageing on isoniazid pharmacokinetics and hepatotoxicity in Fischer 344 rats, *Fundamental & Clinical Pharmacology*, v. 30, n. 1, p. 23–34, 2016.
23. LUCENA, M. Isabel et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: The influence of age and sex, *Hepatology*, v. 49, n. 6, p. 2001–2009, 2009.
24. XIONG, Yu-Ting et al. Autoimmunity associates with severity of illness in elderly patients with drug-induced liver injury, *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, p. 1071709, 2023.
25. WANG, Yujie; XIE, Wen. Drug-induced liver injury: An overview and update, *Gastroenterology & Endoscopy*, v. 1, n. 2, p. 102–109, 2023.
26. SCHWARTZ, Janice B. The Influence of Sex on Pharmacokinetics: Clinical Pharmacokinetics, v. 42, n. 2, p. 107–121, 2003.
27. CHALASANI, Naga et al. Idiosyncratic Drug Induced Liver Injury in African–Americans Is Associated With Greater Morbidity and Mortality Compared to Caucasians, *American Journal of Gastroenterology*, v. 112, n. 9, p. 1382–1388, 2017.
28. FONTANA, Robert J. et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement–induced liver injury, *Hepatology*, v. 77, n. 3, p. 1036–1065, 2023.
29. GU, Ruizhi et al. Roles of Cofactors in Drug-Induced Liver Injury: Drug Metabolism and Beyond, *Drug Metabolism and Disposition*, v. 50, n. 5, p. 646–654, 2022.
30. ALI, Nihal; GUPTA, Nitin; SARAVU, Kavitha. Malnutrition as an important risk factor for drug-induced liver injury in patients on anti-tubercular therapy: an experience from a tertiary care center in South India, *Drug Discoveries & Therapeutics*, v. 14, n. 3, p. 135–138, 2020.
31. DALY, Ann K. Genetics of drug-induced liver injury: Current knowledge and future prospects, *Clinical and Translational Science*, v. 16, n. 1, p. 37–42, 2023.
32. LI, Xu; GAO, Pujun; NIU, Junqi. Metabolic Comorbidities and Risk of Development and Severity of Drug-Induced Liver Injury, *BioMed Research International*, v. 2019, p. 1–9, 2019.

33. LIM, Jihye et al. Metabolic Disorders Are Associated With Drug-Induced Liver Injury During Antituberculosis Treatment: A Multicenter Prospective Observational Cohort Study in Korea, *Open Forum Infectious Diseases*, v. 10, n. 8, p. ofad422, 2023.
34. DONEPUDI, A. C. et al. Hepatic Transporter Expression in Metabolic Syndrome: Phenotype, Serum Metabolic Hormones, and Transcription Factor Expression, *Drug Metabolism and Disposition*, v. 44, n. 4, p. 518–526, 2016.
35. CHEN, Minjun et al. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors, *Journal of Hepatology*, v. 63, n. 2, p. 503–514, 2015.
36. ANDERSEN, Catherine J; MURPHY, Kelsey E; FERNANDEZ, Maria Luz. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity, *Advances in Nutrition*, v. 7, n. 1, p. 66–75, 2016.
37. GOPAUL, Sashi; FARRELL, Kevin; ABBOTT, Frank. Effects of Age and Polytherapy, Risk Factors of Valproic Acid (VPA) Hepatotoxicity, on the Excretion of Thiol Conjugates of ( E )-2,4-diene VPA in People with Epilepsy Taking VPA, *Epilepsia*, v. 44, n. 3, p. 322–328, 2003.
38. SHAO, Qihui et al. Research Progress of Pharmacogenomics in Drug-Induced Liver Injury, *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, p. 735260, 2021.
39. CLARE, Kathleen E.; MILLER, Michael H.; DILLON, John F. Genetic Factors Influencing Drug-Induced Liver Injury: Do They Have a Role in Prevention and Diagnosis?, *Current Hepatology Reports*, v. 16, n. 3, p. 258–264, 2017.
40. BOCCI, Giovanni; OPREA, Tudor I.; BENET, Leslie Z. State of the Art and Uses for the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): New Additions, Revisions, and Citation References, *The AAPS Journal*, v. 24, n. 2, p. 37, 2022.
41. TESCHKE, Rolf; DANAN, Gaby. Idiosyncratic Drug Induced Liver Injury, Cytochrome P450, Metabolic Risk Factors and Lipophilicity: Highlights and Controversies, *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 7, p. 3441, 2021.
42. JEE, Alison; SERENOSKIE, Samantha Christine; UETRECHT, Jack. Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: Mechanistic and Clinical Challenges, *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 6, p. 2954, 2021.
43. NUNES, Vinícius; GAMELEIRA, Sarah; PARANÁ, Raymundo. HEPATOTOXICIDADE MEDICAMENTOSA: ABORDAGEM PRÁTICA PARA O CLÍNICO, in: SOCIEDADE BRASILEIRA DE CLÍNICA MÉDICA et al (Eds.), PROTERAPÊUTICA: PROGRAMA DE ATUALIZAÇÃO EM TERAPÊUTICA: Ciclo11: Volume4, [s.l.]: 10.5935, 2023.
44. HUSSAINI, Hyder; TURNBULL, Kirsty; WOOD, Catherine. Drug induced liver injury (DILI).

45. GONÇALVES, Simone Tomás et al. Injúria Hepática Induzida por Medicamentos em Pacientes Hospitalizados, *Research, Society and Development*, v. 10, n. 16, p. e70101623236, 2021.
46. LIU, Wenhui et al. The Immunological Mechanisms and Immune-Based Biomarkers of Drug-Induced Liver Injury, *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, p. 723940, 2021.
47. ANDRADE, Raul J. et al. Drug-induced liver injury, *Nature Reviews Disease Primers*, v. 5, n. 1, p. 58, 2019.
48. BJÖRNSSON, Hk; BJÖRNSSON, Es. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management, *European Journal of Internal Medicine*, v. 97, p. 26–31, 2022.
49. JORGE, Stéfano Gonçalves. Hepatite medicamentosa, tóxica ou induzida por drogas (DILI), *Hepcentro: Hepatologia Médica*, 2019.
50. DANJUMA, Mohammed Ibn-Mas'ud et al. Novel biomarkers for potential risk stratification of drug induced liver injury (DILI): A narrative perspective on current trends, *Medicine*, v. 98, n. 50, p. e18322, 2019.
51. DANAN, Gaby; TESCHKE, Rolf. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update, *International Journal of Molecular Sciences*, v. 17, n. 1, p. 14, 2015.
52. TAN, Eng Hooi et al. Systematic review and meta-analysis of algorithms used to identify drug-induced liver injury (DILI) in health record databases, *Liver International*, v. 38, n. 4, p. 742–753, 2018.
53. TESCHKE, Rolf; ANDRADE, Raúl. Drug, Herb, and Dietary Supplement Hepatotoxicity, *International Journal of Molecular Sciences*, v. 17, n. 9, p. 1488, 2016.
54. WOO, Hong Jung et al. Drug-induced liver injury: A 2-year retrospective study of 1169 hospitalized patients in a single medical center, *Phytomedicine*, v. 22, n. 13, p. 1201–1205, 2015.
55. REIS VIDAL, Juliana; CAPUCHO, Helaine; FLORIANO, Fabiana. Avaliação de tecnologias para o sistema público de saúde brasileiro pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), *JORNAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E FARMACOECONOMIA*, v. 6, n. 2, 2023.
56. HOOFNAGLE, Jay H.; BJÖRNSSON, Einar S. Drug-Induced Liver Injury — Types and Phenotypes, *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 3, p. 264–273, 2019.
57. QUINTÁS, Guillermo et al. Metabolomic analysis to discriminate drug-induced liver injury (DILI) phenotypes, *Archives of Toxicology*, v. 95, n. 9, p. 3049–3062, 2021.
58. BRASIL, Ministério da Saúde. Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais.

59. CHEN, Lin et al. Clinical and histological features under different nomenclatures of fatty liver disease: NAFLD, MAFLD, MASLD and MetALD, *Journal of Hepatology*, v. 80, n. 2, p. e64–e66, 2024.
60. CURVELO, Lilian. DOENÇAS AUTOIMUNES HEPÁTICAS, disponível em: <[https://draliliancurvelo.com.br/doenca\\_hepatologica/doencas-autoimunes-hepaticas/](https://draliliancurvelo.com.br/doenca_hepatologica/doencas-autoimunes-hepaticas/)>. acesso em: 16 jan. 2024.
61. LEE, Tae Hoon. Cirrose Hepática. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/doen%C3%A7as-hep%C3%A1ticas-e-da-ves%C3%ADcula-biliar/fibrose-e-cirrose-hep%C3%A1tica/cirrose-hep%C3%A1tica>>. Acesso em 28 dez. 2023.
62. OLIVEIRA, Marcelo Siqueira De et al. Chronic hepatitis B and D: prognosis according to Child-Pugh score, *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 70, n. 5, p. 1048–1053, 2017.
63. VENTURA, Ignacio et al. Atezolizumab and Bevacizumab Combination Therapy in the Treatment of Advanced Hepatocellular Cancer, *Cancers*, v. 16, n. 1, p. 197, 2023.
64. ASAFO-AGYEI, Kwabena O.; SAMANT, Hrishikesh. Hepatocellular Carcinoma, in: *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
65. DE CASTRO, Tiago et al. Atezolizumab and bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma with impaired liver function and prior systemic therapy: a real-world experience, *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, v. 14, p. 175883592210802, 2022.
66. REIS, Maria et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update, *Journal of Hepatology*, v. 76, n. 3, p. 681–693, 2022.
67. CHALASANI, Naga et al. Clinical characteristics of antiepileptic-induced liver injury in patients from the DILIN prospective study, *Journal of Hepatology*, v. 76, n. 4, p. 832–840, 2022.
68. ALCEDO, Joy; PRAHLAD, Veena. Neuromodulators: an essential part of survival, *Journal of Neurogenetics*, v. 34, n. 3–4, p. 475–481, 2020.
69. MAAN, Jasdave S.; DUONG, Truc vi H.; SAADABADI, Abdolreza. Carbamazepine, in: *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
70. SOLIMAN, Nawwar et al. Status epilepticus resulted in rhabdomyolysis-induced AKI associated with hepatotoxicity induced by synergistic carbamazepine and diazepam: A case report, *Medicine*, v. 103, n. 8, p. e36834, 2024.
71. FAN, Wen-Lang et al. HLA Association with Drug-Induced Adverse Reactions, *Journal of Immunology Research*, v. 2017, p. 1–10, 2017.
72. BJÖRNSSON, E.; KALAITZAKIS, E.; OLSSON, R. The impact of eosinophilia and hepatic necrosis on prognosis in patients with drug-induced liver injury, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 25, n. 12, p. 1411–1421, 2007.

73. PUBCHEM. Duloxetine. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Duloxetine#section=Depositor-Supplied-Synonyms>>. Acesso em: 21 jan. 2024.
74. LIVER TOX: CLINICAL AND RESEARCH INFORMATION ON DRUG-INDUCED LIVER INJURY. Duloxetine, National Library of Medicine. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548820/>>. Acesso em: 21 jan. 2024
75. BILLIOTI DE GAGE, Sophie et al. Antidepressants and Hepatotoxicity: A Cohort Study among 5 Million Individuals Registered in the French National Health Insurance Database, *CNS Drugs*, v. 32, n. 7, p. 673–684, 2018.
76. Gabapentina, in: *Mother To Baby | Fact Sheets*, Brentwood (TN): Organization of Teratology Information Specialists (OTIS), 1994.
77. ROCHA, Sara et al. Differential effects of antiepileptic drugs on human bone cells, *Journal of Cellular Physiology*, v. 234, n. 11, p. 19691–19701, 2019.
78. VINIOL, Annika et al. Prescribing practice of pregabalin/gabapentin in pain therapy: an evaluation of German claim data, *BMJ Open*, v. 9, n. 3, p. e021535, 2019.
79. HANAYA, Ryosuke; ARITA, Kazunori. The New Antiepileptic Drugs: Their Neuropharmacology and Clinical Indications, *Neurologia medico-chirurgica*, v. 56, n. 5, p. 205–220, 2016.
80. MOURA, Leonardo De Lima; DA SILVA, Ronaldo Ferreira. MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS NO MEIO AMBIENTE: A CONTRIBUIÇÃO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE ALTA COMPLEXIDADE, *Revista Gestão & Sustentabilidade Ambiental*, v. 5, n. 1, p. 313, 2016.
81. KUDO, Masatoshi et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial, *The Lancet*, v. 391, n. 10126, p. 1163–1173, 2018.
82. SHIKDAR, Sufana; CHOI, Eugene. A rare case of sorafenib induced liver injury in a patient with recurrent Hurthle cell carcinoma, *Journal of Case Reports and Images in Oncology*, v. 4, p. 1, 2018.
83. LIVER TOX: CLINICAL AND RESEARCH INFORMATION ON DRUG-INDUCED LIVER INJURY. Sorafenib, National Library of Medicine. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548944/>>. Acesso em: 26 jan. 2024.
84. ANDRADE, Maria Clara Borges, SÍNDROME DA OBSTRUÇÃO SINUSOIDAL INDUZIDA PELO USO DE OXALIPLATINA: UMA REVISÃO DA LITERATURA.
85. DE BACK, Tim R. et al. Incidence, clinical management and prognosis of patients with small intestinal adenocarcinomas from 1999 through 2019: A nationwide Dutch cohort study, *European Journal of Cancer*, v. 199, p. 113529, 2024.

86. MAGALHÃES, J. et al. Ácido Folínico, 5-fluorouracilo e oxaliplatina (FOLFOX) para os tumores das vias biliares.
87. SIDDIQUI, Nauman S. et al. Capecitabine for the treatment of pancreatic cancer, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 20, n. 4, p. 399–409, 2019.
88. VODENKOVA, Sona et al. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future, *Pharmacology & Therapeutics*, v. 206, p. 107447, 2020.
89. LIVERTO: CLINICAL AND RESEARCH INFORMATION ON DRUG-INDUCED LIVER INJURY. Oxaliplatin, National Library of Medicine, disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548456/>>. acesso em: 18 jan. 2024.
90. LIVERTO: CLINICAL AND RESEARCH INFORMATION ON DRUG-INDUCED LIVER INJURY. Fluorouracil, National Library of Medicine, disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548781/>>. acesso em: 19 jan. 2024.
91. LIU, Fang et al. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome in a patient with gastric cancer: A case report, *Molecular and Clinical Oncology*, 2017.
92. GHOSH, Sumit. Cisplatin: The first metal based anticancer drug, *Bioorganic Chemistry*, v. 88, p. 102925, 2019.
93. YAEGASHI, Ayaka et al. A case of severe hepatotoxicity induced by cisplatin and 5-fluorouracil, *International Cancer Conference Journal*, v. 9, n. 1, p. 24–27, 2020.
94. MARIJA, Petrovic; DANIJELA, Todorovic. Biochemical and molecular mechanisms of action of cisplatin in cancer cells, *SCIIndeks: Srpski Citatni Indeks*, v. 18, p. 12–18, 2016.
95. FINN, Richard S. et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma, *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 20, p. 1894–1905, 2020.
96. ENDO, Yukinori et al. Atezolizumab Induces Necroptosis and Contributes to Hepatotoxicity of Human Hepatocytes, *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 14, p. 11694, 2023.
97. KAZAZI-HYSENI, Filis; BEIJNEN, Jos H.; SCHELLENS, Jan H. M., Bevacizumab. *The Oncologist*, v. 15, n. 8, p. 819–825, 2010.
98. YIN, Qinan et al. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review, *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 1167975, 2023.
99. REMASH, Devika; PRINCE, David S; MCKENZIE, Catriona; et al. Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: A review. *World Journal of Gastroenterology*, v. 27, n. 32, p. 5376–5391, 2021.
100. SILVA, Uriel Davi De Almeida et al. Interações medicamentosas e consequentes intervenções farmacêuticas na Unidade de Terapia Intensiva de um hospital privado em Macapá, Amapá, *Vigilância Sanitária em Debate*, v. 6, n. 2, p. 29, 2018.

101. LYNCH, Shalini S. Interações medicamentosas, MANUAL MSD, disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/farmacologia-cl%C3%ADnica/fatores-que-afetam-a-resposta-a-f%C3%A1rmacos/intera%C3%A7%C3%B5es-medicamentosas>>. Acesso em: 22 jan. 2024.
102. SILVA, Gabriel Gustavo Santana Da et al. Importância do farmacêutico clínico na diminuição das interações medicamentosas ao paciente oncológico na unidade de terapia intensiva/Importance of clinical pharmaceutical in reducing drug interactions to the oncological patient in the intensive care UNIT, Brazilian Journal of Health Review, v. 3, n. 5, p. 15542–15556, 2020.
103. ALMEIDA, Danúbio Alfredo Gonçalves; SILVA, João Pedro Domingues; MELO, Leandro Lopes de; et al. AS PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NA CLÍNICA MÉDICA. Revista Científica do Tocantis, v. 1, p. 1–10, 2021.
104. ROCHA, Bruno Correia et al. O papel do farmacêutico em oncologia, Revista de Iniciação Científica e Extensão (REICEN) - Anais do I Congresso de Ciências Farmacêuticas do Centro-Oeste, v. 2, 2019.
105. PROQUALIS: APRIMORANDO AS PRÁTICAS DE SAÚDE. Busca por informações sobre interações medicamentosas na base de dados Micromedex, Disponível em: <<https://proqualis.fiocruz.br/manual/busca-por-informa%C3%A7%C3%B5es-sobre-intera%C3%A7%C3%B5es-medicamentosas-na-base-de-dados-micromedex>>. Acesso em: 23 jan. 2024.
106. WOLTERS KLUWER, Lexicomp: Conteúdo de referência de medicamentos baseado em evidências. Disponível em: <<https://www.wolterskluwer.com/pt-br/solutions/lexicomp>>. Acesso em: 25 jan. 2024.

## ANEXO A – ALGORITMO RUSSEL UCLAF CAUSALITY ASSESSMENT METHOD (RUCAM)

	LESÃO HEPÁTICA DO TIPO HEPATOCELULAR (ALT/FA <sub>≥5</sub> )	Escore	Resultado (assinalar)
1	Tempo entre a administração do medicamento ou fitoterápico e o aparecimento dos sinais e sintomas 5 a 90 dias (reexposição: 1 a 15 dias); < 5 ou > 90 dias (reexposição: > 15 dias); Alternativa: tempo para início dos sinais e sintomas partindo da cessação do medicamento ou fitoterápico ≤ 15 dias (exceção: para metabolizadores lentos > 15 dias).	+2 +1	( ) ( )
2	Curso da ALT (alanina aminotransferase) após a cessação do medicamento ou fitoterápico. Diferença percentual entre o pico de ALT e o limite superior da normalidade (LSN). • Redução ≥ 50% em 8 dias; • Redução ≥ 50% em 30 dias; • Sem informação ou medicamento ou fitoterápico segue em uso. • Redução ≥ 50% após 30 dias; • Redução < 50% após 30 dias ou aumento recorrente da ALT	+3 +2 0 0 -2	( ) ( ) ( ) ( ) ( )
3	Fatores de risco: • Uso de álcool (consumo de doses/dia: >2 para mulheres, >3 para homens); • Uso de álcool (consumo de doses/dia: ≤2 para mulheres, ≤3 para homens); • Idade ≥ 55 anos; • Idade < 55 anos.	+1 0 +1 0	( ) ( ) ( ) ( )
4	Uso concomitante de outros medicamentos ou fitoterápicos • Não utiliza medicamento ou fitoterápico concomitantemente. • Medicamento ou fitoterápico em uso concomitante, porém com tempo para início dos sinais e sintomas incompatível com a lesão hepática apresentada. • Medicamento ou fitoterápico em uso concomitante, com tempo para início dos sinais e sintomas compatível com a lesão hepática apresentada. • Medicamento ou fitoterápico em uso concomitante, com conhecido efeito hepatotóxico e com tempo para início dos sinais e sintomas compatível com a lesão hepática apresentada (se afirmativo, excluir alternativa anterior); • Medicamento ou fitoterápico em uso concomitante, com evidência de “causalidade” (reexposição positiva ao medicamento ou fitoterápico neste caso, e alteração das transaminases).	0 0 -1 -2 -3	( ) ( ) ( ) ( ) ( )
5	Procure causas alternativas: Grupo I (7 causas): ○ HAV (Hepatite viral tipo A) ○ HBV (Hepatite viral tipo B) ○ HCV (Hepatite viral tipo C) ○ HEV (Hepatite viral tipo E) ○ Alteração em ultrassonografia das vias hepatobiliares; tomografia computadorizada/ressonância magnética coleangiografia. ○ Alcoolismo ○ História recente de hipotensão aguda (principalmente na doença cardíaca subjacente). Grupo II (5 causas): ○ Complicações de doenças subjacentes como sepse, doença metastática maligna, hepatite autoimune, hepatite crônica pelo vírus C ou B, colangite biliar primária, colangite esclerosante, doenças genéticas do fígado. ○ Infecção por CMV (Citomegalovírus) ○ Infecção por EBV (Vírus Epstein-Barr) ○ Infecção por HSV (Vírus Herpes Simples) ○ Infecção por VZV (Varicella Zoster Vírus) Avaliação dos grupos I e II: • Todas as causas dos grupos I e II – razoavelmente descartadas; • As 7 causas do grupo I descartadas; • 6 ou 5 causas do grupo I descartadas; • Menos de 5 causas do grupo I descartadas; • Causas alternativas altamente prováveis.	+2 +1 0 -2 -3	( ) ( ) ( ) ( ) ( )
6	Hepatotoxicidade previamente conhecida para o medicamento ou fitoterápico suspeito • É uma reação prevista em bula/rótulo para este medicamento ou fitoterápico. • É uma reação publicada para este medicamento ou fitoterápico, porém não consta na bula/rótulo. • É uma reação desconhecida para este medicamento ou fitoterápico.	+2 +1 0	( ) ( ) ( )
7	Resposta a reexposição ao medicamento ou fitoterápico suspeito. • Duplicação de níveis de ALT, com o medicamento ou fitoterápico isolado, posto que, anteriormente à reexposição, os valores de ALT estavam abaixo de 5xLSN. • Duplicação de níveis de ALT, com o medicamento ou fitoterápico administrado nas mesmas condições da primeira reação. • Aumento da ALT, porém ainda abaixo do LSN nas mesmas condições da primeira administração. • Outras situações.	+3 +1 -2 0	( ) ( ) ( ) ( )

Escore	Classificação da causalidade
≤0	Relação excluída
1 a 2	Relação improvável
3 a 5	Relação possível
6 a 8	Relação provável
≥9	Relação altamente provável

Fonte: Versão original: DANAN; TESCHKE, 2016. Traduzido pelos autores.

## ANEXO B – LEXICOMP: INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**A** = Nenhuma interação conhecida

**C** = Monitorar terapia

**X** = Evitar combinação

**B** = Nenhuma ação necessária

**D** = Considerar modificação da terapia

### Interações

### Itens selecionados

### Medicamentos

 

Fonte: <https://www.wolterskluwer.com/pt-br/solutions/lexicom>