

Injúria Hepática Induzida por Medicamentos em Pacientes Hospitalizados

Drug-induced Liver Injury in Hospitalized Patients

Lesión Hepática Inducida por Fármacos en Pacientes Hospitalizados

Recebido: 12/11/2021 | Revisado: 20/11/2021 | Aceito: 25/11/2021 | Publicado: 07/12/2021

Simone Tomás Gonçalves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3565-631X>
Universidade Estadual de Maringá, Brasil
E-mail: stgoncalves@uem.br

Estela Louro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0759-4126>
Universidade Estadual de Maringá, Brasil
E-mail: elouro@uem.br

Raíssa Bocchi Pedroso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0076-1032>
Universidade Estadual de Maringá, Brasil
E-mail: raissap@gmail.com

Ana Luiza Pelissari Pessanha de Paula Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6501-3799>
Santa Casa de Maringá, Brasil
E-mail: aninhappps@gmail.com

Roberto Kenji Nakamura Cuman

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4906-887X>
Universidade Estadual de Maringá, Brasil
E-mail: rkcuman@uem.br

Resumo

Objetivo: Realizar uma revisão da literatura para identificar quais os medicamentos que mais causam injúria hepática induzida por medicamentos (DILI – que vem do inglês Drug Induced Liver Injury) em pacientes hospitalizados. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão da literatura por meio de busca sistemática de artigos sobre DILI em pacientes hospitalizados. Esta pesquisa seguiu a recomendação PRISMA-P (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta- Análises) e foram pesquisadas as seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, Web of Science, Scopus e Lilacs. **Resultados:** Inicialmente foi identificado um total de 454 artigos e após revisão do texto completo, foram selecionados 27 artigos. Todos os artigos selecionados consideraram o valor da enzima hepática alanina aminotransferase elevado para a caracterização da DILI. Foi identificado relatos de uma grande variedade de medicamentos, como prováveis causas de DILI, em pacientes hospitalizados. **Conclusão:** Os relatos de medicamentos associados a DILI, de acordo com a classificação ATC, foram: 85% (23) de fármacos do grupo J, 37% (10) do grupo M, 33,3% (9) do grupo N, e 33,3% (9) do grupo C. O grupo J, que abrange fármacos anti-infecciosos, foi o que teve maior número de relatos, sendo 47,8% (11) de antibióticos, 47,8% (11) de antituberculostáticos e 34,7% (8) de antifúngicos. Destes, destacaram -se os Beta-lactâmicos, em especial a Amoxicilina-Clavulato, Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Fluconazol.

Palavras-chave: Injúria hepática induzida por medicamentos; Reações adversas associadas a medicamentos; Pacientes hospitalizados; Hospital.

Abstract

Objective: To conduct a literature review to identify which drugs cause the most drug induced liver injury (DILI) in hospitalized patients. **Methodology:** A literature review was performed through a systematic search for articles on DILI in hospitalized patients. This research followed the PRISMA-P (Main Items for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses) recommendation and the following electronic databases were searched: PubMed (National Library of Medicine, National Institutes of Health), Web of Science, Scopus and Lilacs (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences). **Results:** Initially, a total of 454 articles were identified and after reviewing the full text, 27 articles were selected. All articles considered the value of the liver enzyme alanine aminotransferase increased for DILI characterization. Reports of a wide variety of medications, as probable causes of DILI, were identified in hospitalized patients. **Conclusion:** Among the reports of drugs found associated with DILI, those with the most frequent occurrence, according to the ATC classification, were: 85% (23) of drugs in J group, 37% (10) in M group, 33.3% (9) in N group and 33.3% (9) in C group. The J group, which covers anti-infective drugs, had the highest number of reports, with 47.8% (11) of antibiotics, 47.8% (11) of antituberculostatics and 34.7% (8) of antifungals. Beta-lactams group, especially Amoxicillin-Clavulanate, Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide and Fluconazole were stood out.

Keywords: Chemical and drug induced liver injury; Drug-related side effects and adverse reactions; Patients; Hospitals.

Resumen

Objetivo: Realizar una revisión de la literatura para identificar los fármacos que más causan daño hepático inducido por fármacos (DILI - que proviene del inglés Drug Induced Liver Injury) en pacientes hospitalizados. **Metodología:** Se realizó una revisión de la literatura mediante una búsqueda sistemática de artículos sobre DILI en pacientes hospitalizados. Esta investigación siguió la recomendación PRISMA-P (Elementos principales para informar revisiones sistemáticas y metaanálisis) y se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed, Web of Science, Scopus y Lilacs. **Resultados:** Inicialmente se identificaron un total de 454 artículos y luego de revisar el texto completo se seleccionaron 27 artículos. Todos los artículos seleccionados consideraron alto el valor de la enzima hepática alanina aminotransferasa para la caracterización de DILI. Se han identificado informes de una amplia variedad de medicamentos como posibles causas de DILI en pacientes hospitalizados. **Conclusión:** Los reportes de fármacos asociados a DILI, según la clasificación ATC, fueron: 85% (23) de fármacos del grupo J, 37% (10) del grupo M (10), 33,3% (9) del grupo N y 33,3% (9) del grupo C. El grupo J, que incluye fármacos antiinfecciosos, tuvo el mayor número de notificaciones, con 47,8% (11) de antibióticos, 47,8% (11) de antituberculosos y 34,7% (8) de antifúngicos. De estos, se destacaron los Betalactámicos, especialmente Amoxicilina-Clavulanto, Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida y Fluconazol.

Palabras clave: Enfermedad hepática inducida por sustancias y drogas; Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos; Pacientes; Hospitales.

1. Introdução

A lesão hepática induzida por medicamentos (DILI - que vem do inglês drug induced liver injury) é uma reação adversa incomum, com sua frequência variando de 1 em cada 10.000 a 1 em cada 100.000 casos de efeitos adversos a medicamentos, mas potencialmente letal (Larrey, 2002; Björnsson, 2010). Embora a maioria dos episódios de DILI sejam autolimitados, com resolução após a retirada do agente suspeito, é a causa mais comum de insuficiência hepática aguda nos EUA, Europa e em vários países (Ostapowicz et al., 2002; Lee, 2013; Fontana et al., 2014; Kullak-Ublick et al., 2017; Bessone et al., 2019). A DILI é responsável por 11% -14% dos casos de falência hepática aguda, geralmente atribuídos ao uso de anti-infecciosos, suplementos fitoterápicos e dietéticos, agentes cardiovasculares e do sistema nervoso central, nos EUA e na China (Chalasanani et al., 2015; Ganger et al., 2018; Shen et al., 2019). Na França e na Islândia, a DILI ocorre com uma incidência anual de cerca de 14-19 por 100.000 habitantes (Björnsson et al., 2013; Sgro et al., 2002). Em um estudo realizado no Brasil, a maioria dos casos de insuficiência hepática aguda estavam ligados a etiologia indeterminada, DILI e hepatite autoimune. DILI foi a causa mais comum de falência hepática aguda em alguns estados do Brasil particularmente as regiões Sul e Sudeste (Santos et al., 2021).

O diagnóstico de DILI ainda é uma questão desafiadora na prática clínica e depende da exclusão de outras causas. As enzimas hepáticas anormais detectadas nos exames laboratoriais, na ausência de doenças hepáticas mais comuns, devem sempre levar o clínico a suspeitar de DILI. O algoritmo CIOMS/RUCAM (Council for International Organizations of Medical Science/Roussel Uclaf Causality Assessment Method) específico para o fígado, embora imperfeito, ainda é o melhor para avaliação de causalidade da DILI (García-Cortés et al., 2011; Danan & Teschke, 2016; Danan & Teschke, 2019).

Ao avaliar um paciente com doença hepática de início recente, os medicamentos, incluindo aqueles prescritos, automedicação, suplementos dietéticos, vitaminas e medicamentos fitoterápicos, devem sempre ser considerados como uma causa possível de DILI. Assim, a identificação de pacientes em risco para uma potencial reação adversa pode ser benéfica, pois a intervenção precoce pode melhorar os desfechos dos tratamentos dos pacientes (Chitturi & Farrell, 2011; Danan & Teschke, 2016).

A DILI também adiciona um risco significativo ao desenvolvimento de medicamentos, pois só é detectada no final dos ensaios clínicos de fase III ou mesmo depois de um medicamento ter sido comercializado (fase IV); além de que, a gravidade da hepatotoxicidade levou as agências reguladoras a retirar vários medicamentos do mercado (Goldkind & Laine,

2006; Jee et al., 2021).

Considerando que estudos de ocorrência de DILI em pacientes hospitalizados são escassos, o objetivo deste trabalho foi identificar quais os medicamentos que mais causam DILI em pacientes hospitalizados.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura por meio de busca sistemática de artigos, com a finalidade de sintetizar os principais resultados dos estudos sobre medicamentos associados à DILI em pacientes hospitalizados, cuja análise foi de caráter exploratório (Mendes, et al., 2008; Sousa et al, 2017; Pereira et al., 2018). A revisão foi composta por seis etapas: elaboração da pergunta norteadora; busca na literatura; coleta de dados; análise crítica dos estudos incluídos; discussão dos resultados; apresentação da revisão (Souza et al., 2010).

Esta pesquisa é relatada de acordo com a recomendação PRISMA-P (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta- Análises) (Moher et al., 2019). A estratégia PICOS, que representa um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação, Resultados e Tipos de Estudos, foi empregada para a construção da pergunta de pesquisa (Santos et al., 2007). Assim, foi definida a pergunta norteadora, utilizando a estratégia PICOS: Quais os medicamentos que mais causam DILI em pacientes hospitalizados? Considerando PICOS, P representa pacientes hospitalizados; I, administração de medicação por alguma via; C, reação adversa; O, Dano hepático; S, estudos encontrados nas bases de dados eletrônicas. Além disso, referências adicionais dos artigos originais foram levantadas a fim de identificar outras publicações de interesse. Como há poucas publicações sobre DILI em pacientes hospitalizados, foram incluídos todos os artigos encontrados, considerando os critérios de inclusão.

Os critérios de inclusão considerados foram estudos em humanos de pacientes hospitalizados que apresentaram lesão hepática como reação adversa devido à administração de medicamentos, escritos nos idiomas português, inglês, espanhol e francês. Foram excluídos estudos *in vitro* e *in vivo*, artigos que utilizaram fitoterapia, estudos de revisão, revisão sistemática, meta-análise, patente, estudo comparativo, comentários, editorial, congresso, revisão integrativa-abrangente e nenhum resumo disponível.

A pesquisa foi realizada utilizando-se as seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, Web of Science, Scopus e Lilacs. Para fornecer uma busca mais completa na literatura, as listas de referências dos artigos originais que foram incluídos na revisão foram selecionadas manualmente. Esta etapa do estudo foi altamente relevante, porque permitiu a identificação de publicações que não foram encontradas nas buscas dos bancos de dados de acordo com os descritores e estratégias de busca predefinidas.

Nas buscas pelos artigos, usou-se os termos MeSH (Medical Subject Headings) e os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS):

PubMed: "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR "Medication Errors"[Mesh] AND "Chemical and Drug Induced Liver Injury"[Mesh] AND "Patients"[Mesh] OR "Hospitals"[Mesh]) OR "Hospitalization"[Mesh]. Com filtros: inglês, português, francês e espanhol; estudo em humanos; e com resumo.

Web of Science: #1 TS=Drug-Related Side Effects AND TS=Adverse Reactions; #2 TS=Medication Errors; #3 TS=Chemical AND TS=Drug Induced Liver Injury; #4 TS= Hospitalization; #5 TS= Patients; #6 TS= liver injury; Grupo1: #6 OR #5 OR #4; Grupo 2: #2 OR #1; Grupo 3: #6 OR #3 = 65.394; Grupo 1 AND Grupo 2 AND Grupo 3.

Scopus: ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions") OR ("Medication Errors") AND ("Chemical and Drug-Induced Liver Injury") AND ("Patients") OR ("Hospitals") OR ("Hospitalization") AND (LIMIT-TO (LANGUAGE "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE, "French") OR LIMIT-TO (LANGUAGE, "Spanish")).

Lilacs: Doença Hepática Induzida por Substâncias e Drogas [Descritor de assunto] OR Efeitos Colaterais e Reações

Adversas Relacionados a Medicamentos [Descritor de assunto] OR Hospitalizações [Descritor de assunto].

A busca na literatura em cada base de dados foi realizada em 26 de março de 2021, sendo encontrado um total de 454 artigos. Para o total de artigos selecionados foram aplicadas três etapas de identificação e seleção: identificação dos artigos nas bases de dados; seleção dos artigos por meio da leitura dos títulos e resumos; e elegibilidade dos artigos de acordo com a pergunta de pesquisa.

Para a seleção dos artigos, quatro pesquisadores independentes avaliaram os estudos previamente identificados. Nos casos em que um consenso não foi obtido, um quinto examinador foi consultado e, com base no seu parecer, decidiu-se pela inclusão ou não do artigo. A seleção final das publicações foi realizada de comum acordo entre os pesquisadores. Os pesquisadores realizaram a extração de dados de forma independente e as discordâncias foram resolvidas por especialistas. Coletou-se características gerais dos estudos, como ano de publicação, autores, cidade e país, características do paciente (idade, sexo), nome do medicamento administrado ou a classe terapêutica, bem como a reação adversa e principais conclusões. Todos os títulos e resumos inicialmente selecionados foram exportados de cada base de dados para o programa Endnote versão 9 (Thomson, Reuters, Carlsbad, Usa), para realizar a análise.

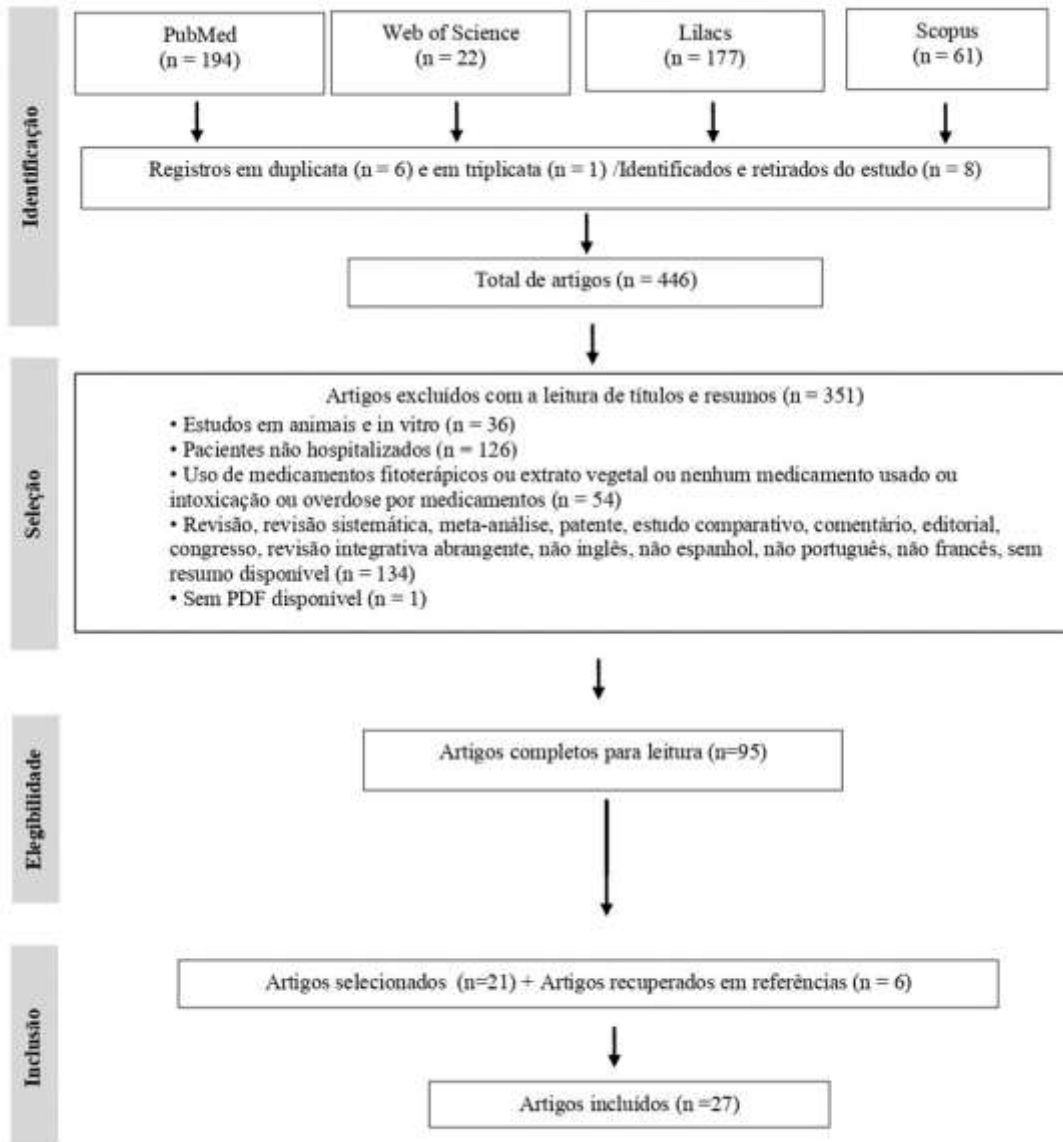
Com os resultados sintetizados e agrupados, procedeu-se com a análise criteriosa, detalhada e descritiva, confrontando os dados com o conhecimento teórico, em busca de integralização dos resultados (Whittemore & Knafl, 2005). Por fim, realizou-se uma análise crítica dos estudos de modo a conhecer o enfoque da produção científica sobre as injúrias hepáticas induzidas por medicamentos em pacientes hospitalizados.

A interpretação dos dados ocorreu de forma crítica e imparcial, a fim de permitir apresentações de possíveis explicações para os resultados encontrados, fossem eles convergentes ou conflitantes, com base na literatura disponível.

3. Resultados e Discussão

Inicialmente foi identificado um total de 454 artigos de estudos em pacientes hospitalizados que tiveram DILI, dos quais 8 artigos foram excluídos, pois 6 eram duplicados e 1 triplicado. Com base no título e na análise do resumo, 351 artigos foram excluídos, sendo selecionados 95 para à leitura na íntegra. Após análise criteriosa, 21 foram elegíveis e da revisão destas referências, acrescentou-se 6, totalizando 27 artigos (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma do processo de identificação e seleção dos artigos incluídos na revisão.



Fonte: Gonçalves, et al. (2021).

Os principais achados dos artigos selecionados são apresentados na Tabela 1. O período de publicação dos estudos ocorreu de 1994 a 2020.

Tabela 1: Características dos estudos observacionais de DILI.

Artigo	Tipo de Estudo	Cidade/ País	Período do Estudo	Comorbidades	Resultados
GEARHART, M. O., 1994	Relato de caso	Sem dados	Sem dados	Anemia, Trombocitopenia, Coagulopatia, Endocardite, Insuficiência cardíaca congestiva.	O paciente morreu de insuficiência cardíaca.
OZICK, L. A. et al., 1995	Prospectivo	New York, USA	Maior a Nov. 1990	Tuberculose, HIV.	Descontinuação do medicamento.
SCHABERG, T., 1996	Retrospectivo	Sem dados	1990 a 1994	Tuberculose, Lesões hepáticas, Hepatites, Diabetes mellitus, HIV.	Descontinuação do medicamento.
BAGHERI, H. et al., 2000.	Prospectivo	Toulouse, França	Junho à Out. 1997	Doenças cardíacas, Hepatite, Colelitíase obstrutiva, Doenças neoplásicas, Hepatite autoimune, Doença de Paget, Doença de Crohn, Amilose hepática, Choque hipovolêmico, Hepatite de nódulo regenerativo, Diabetes insulino-dependente.	Prolongamento da hospitalização; Risco de vida (1 paciente).
FISCHER, M. A. et al., 2005	Coorte Retrospectivo	Boston, Massachusetts, USA	Jan. 2000 à Dec. 2001	Leucemia aguda, Leucemia crônica, Linfoma, Mieloma.	Piora das condições do paciente
MEIER, Y. et al., 2005	Coorte Retrospectivo	Suíça	Jan. 1996 à Dec. 2000	Cirrose, Tumores hepáticos, Hepatite viral hepatotrópica aguda, Hepatite B ou C crônica, Insuficiência cardíaca congestiva, Hipotensão grave transitória, Infecções agudas, Colestase extra-hepática, Doença autoimune.	Recuperado, após a suspensão do medicamento.
MONTERO, A. R. et al., 2005	Prospectivo	Seville, Espanha	Junho 2002 à Julho 2003	Sem dados	DILI: 6 graves e 29 leves
COCA, N. S. M. et al., 2010	Caso-controle	Belo Horizonte, Brasil	2005 à 2007	Tuberculose, HIV, Diabetes mellitus, Hipertensão arterial sistêmica, Insuficiência cardíaca, Insuficiência renal crônica.	Descontinuação do medicamento.
LIMA & MELO, 2012	Caso-controle	Recife, Brasil	Jan. 2004 à Out. 2007	Tuberculose, HIV.	Manutenção do tratamento, interrupção temporária, descontinuação do medicamento
SIDERI, G. et al., 2012	Prospectivo	Athens, Grécia	2005 a 2008	Malignidade, Leucemia linfoblástica aguda, Tumor encefálico, Leucemia mieloide aguda e Linfoma.	Descontinuação do medicamento (2 casos)
XU, H.-M. et al., 2012	Retrospectivo	Zhejiang, China	Jan. 2010 à Dec. 2010	Lesão hemodinâmica, Malignidade	Recuperado: 10 (40%); Melhora antes da alta: 15 (60%).
LEE, T. et al., 2013	Retrospectivo	Seoul, Coreia	Jan. 2008 à Feb. 2011.	DRESS, Stevens-Johnson, Síndrome, Necrólise epidérmica tóxica, Erupção por droga fixa, Púrpura, Pustulose exantemática generalizada aguda, Eritrodermia, Erupção bolhosa por droga.	Aumento da mortalidade causada por hipersensibilidade tardia ao medicamento em pacientes com disfunção hepática.
BOHM, N. et al., 2014	Relato de caso/ Coorte Retrospectiva	South Carolina, USA	Coorte: Maio 2008 à Março 2013	Coorte: Síndrome do enxerto, Infecção fúngica hepática, Cirrose biliar primária, Choque hepático relacionado com hipotensão.	Relato de caso: recuperado após a suspensão do medicamento. Coorte: não sério
CHALCO-AGUATE, M. et al., 2014	Coorte Retrospectiva	Peru	2010	Sem dados	Alta frequência de DILI em pacientes com leishmaniose cutânea tratados com estibogluconato de sódio IV.
DOUROS, A. et al., 2015	Caso-controle	Berlin, Alemanha	Out. 2002 à Dec. 2011	Sem dados	Mortalidade: 1 (1,3%). Lesão hepática como causa certa de morte
WOO, H. J. et al., 2015	Retrospectivo	Seoul, Coreia	Jan. 2012 à Julho 2014	Hipertensão, Diabetes, Dislipidemia, Enfarte cerebral, Hemorragia cerebral, Fibrilação atrial.	Sem dados
SCHNEEWEISS, S. et al., 2016	Coorte	USA	Jan. 2005 à Dec. 2012.	Câncer, Doenças hematopoiéticas, HIV positivo, Imunodeficiência congênita, Doença renal crônica, Doença hepática crônica, Doença cardiovascular, Diabetes, Hipertensão, Doença respiratória crônica.	DILI pela Micafungina.
FRIEDRICH, M.-E. et al., 2016	Retrospectivo	Áustria, Alemanha e Suíça	1993 a 2011	Esquizofrenia, Depressão, Lesões hepáticas pré-existent.	Dosagem recuperada, reduzida, retirada do medicamento, descontinuação do medicamento
ISA, S. E. et al., 2016	Coorte Retrospectiva	Jos, Nigéria	Jan/2013 à Junho/2013	Tuberculose pulmonar ou extrapulmonar, HIV.	DILI devido a anti-TBs de primeira linha
SALOOJEE, A. et al., 2017	Retrospectivo	Kwazulu-Natal, África do Sul	Jan. à Dec. 2012	Trauma contuso, Trauma penetrante, Trauma hepático.	DILI em pacientes com trauma, leva ao aumento da mortalidade, aumento do risco de disfunção de outros órgãos e tempo de internação prolongado.
VEKEMAN, F., 2018	Coorte Retrospectiva	USA	2006 a 2013	Varizes esofágicas, Doença hepática, Diabetes, Endocardite, Refluxo gastroesofágico, Hipertensão, Falências de órgãos, Sepsis ou choque séptico, Disfunção renal.	Anidulafungina: Recuperado 198 (31,3%); Não recuperado 423 (66,8%); Desconhecido: 12 (1,9%). Caspofungina: 316 recuperada

					(31,8%); Não recuperado 643 (64,8%); Desconhecido 34 (3,45%). Micafungina: 491 recuperados (32,3%); Não recuperado 990 (65,0%); Desconhecido 41 (2,7%)
EL KAHI, C. et al., 2018	Relato de caso	Sem dados	Sem dados	Gota	Recuperado, Descontinuação do medicamento
FANG, W. C. et al., 2018	Coorte Retrospectiva	Melbourne, Victoria, Australia	Jan. 2004 à Agosto 2014	Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise epidérmica tóxica, DRESS, Pustulose exantemática generalizada aguda, Dermatose bolhosa por IgA linear, Eritema multiforme.	Prolongamento da hospitalização
WANG, S. et al., 2018	Retrospectivo	Zhejiang, China	2010 a 2016	Tuberculose pulmonar ou extrapulmonar, HIV, Hepatite viral crônica, Doença hepática gordurosa, Esquistossomose hepática, Diabetes mellitus.	Descontinuação do medicamento, Falência hepática aguda, Mortalidade: 9,68 %.
CANO-PANIAGUA, A. et al., 2019	Prospectivo	Medellín, Colombia	Nov. 2015 à Nov. 2016	Artrite reumatoide, Insuficiência cardíaca, Histoplasmoze, Abscesso hepático, Infecções virais.	Descontinuação do medicamento
WORLAND, T. et al., 2020	Retrospectivo Caso-controle	Melbourne, Australia	Nov. 2011 à Junho 2017	Diabetes mellitus, Doença autoimune, Hiperlipidemia, Doença hepática.	Prolongamento da hospitalização
ALI, N. et al., 2020	Coorte	India	Set. 2017 à Agosto 2019	Tuberculose, Doença hepática pré-existente, HIV	Descontinuação do medicamento

Fonte: Gonçalves, et al. (2021).

Nove estudos foram conduzidos no Continente Americano: 5 nos EUA (Ozick et al., 1995, Fischer et al., 2005; Bohm, et al., 2014; Schneeweiss et al., 2016, Vekeman et al., 2018); 1 no Peru (Chalco-Aguate et al., 2014); 1 na Colombia (Cano-Paniagua et al., 2019) e 2 no Brasil (Coca et al., 2010, Lima & Melo, 2012). Sete estudos foram realizados na Europa: 1 na França (Bagheri et al., 2000), 1 na Suíça (Meier et al., 2005), 1 na Espanha (Montero et al., 2005), 1 na Grécia (Sideri et al., 2012), 2 na Alemanha (Douros et al., 2014; Friedrich et al., 2016) e 1 na Áustria (Friedrich. et al., 2016). Cinco foram realizados na Ásia: 2 na China (Xu et al., 2012; Wang et al., 2018), 2 na Coreia do Sul (Lee et al., 2013; Woo et al., 2015) e 1 na Índia (Ali et al., 2020). Dos estudos restantes, 2 ocorreram na África (Isa, et al., 2016; Saloojee et al., 2017), 2 na Austrália (Fang et al., 2018; Worland, et al., 2020) e em 2 não foi identificado o local (Gearhat, 1994; Schaberg et al.).

Quanto ao delineamento da pesquisa, evidenciou-se somente estudos observacionais, sendo 33,3 % coorte retrospectivo, 26 % retrospectivo, 18,5 % prospectivo, 14,8 % caso controle e 7,4 % relato de caso. Propôs-se, com esta revisão, investigar a produção científica que identifica quais medicamentos estão causando DILI em pacientes hospitalizados. Destaca-se que, a maioria dos artigos selecionados apresentam estudos retrospectivos de ocorrência do evento adverso em pacientes hospitalizados, na base de dados, o que pode limitar a associação de fatores relacionados às lesões geradas pelos eventos neste período.

Dos 27 artigos selecionados, a maioria (24) relataram comorbidades, descritas na Tabela1; e em apenas dois (Douros et al., 2014; Wang, et al., 2018) houve relato de mortalidade tendo como causa a DILI.

Quanto aos critérios utilizados para a caracterização da DILI (Tabela 2), observamos que não houve consenso, apesar de que todos os artigos consideraram o valor da enzima hepática alanina aminotransferase (ALT que vem do inglês *alanine aminotransferase*) elevado. Sete artigos (Meier et al., 2005; Xu et al., 2012; Woo et al., 2015; Fang et al., 2018; Wang et al., 2018; Cano-Paniagua et al., 2019; Worland et al., 2020) utilizaram o algoritmo de causalidade de RUCAM /CIOMS e 4 usaram algoritmo de Narranjo (Bohm et al., 2014; El Kahi et al., 2018; Fang et al., 2018; Worland et al., 2020), que não é específico para lesão hepática e pode ser usado para qualquer tipo de reação adversa a medicamento. Um artigo (Montero et al., 2005) utilizou o Sistema Maria e Victorino, que consiste numa modificação do RUCAM.

Tabela 2: Critérios de inclusão de DILI.

ARTIGO	TESTES LABORATORIAIS	CRITERIOS DE INCLUSÃO PARA DILI
GEARHART, M. O., 1994	AST, ALT, TB, AP, PT, aPTT	AST=1556 U/L, ALT=62 U/L, TB=130 µmol/L; AP=216 U/L; PT=40.5s; aPTT=57.4s
OZICK, L. A. et al., 1995	ALT, AST	ALT ou AST > 200 U/L.
SCHABERG, T., 1996	GGT, AST, ALT	Enzimas hepáticas > 3 ULN: GGT > 69 U/L ⁻¹ ; AST >54 U/L ⁻¹ ; ALT > 60 U/L ⁻¹ .
BAGHERI, H. et al., 2000.	ALT, AP, GGT, TB	ALT > 2 ULN ou AP > 1.5 e ALT ou GGT ou TB elevado.
FISCHER, M. A. et al., 2005	AST, ALT	ALT ou AST > 3 ULN. Para pacientes admitidos com níveis de transaminases (> 50% ULN): uma duplicação do nível de transaminases de admissão.
MEIER, Y. et al., 2005	ALT, AST, AP, CB	ALT > 2 ULN ou CB > 2 ULN ou AST, AP e TB > 2 ULN.
MONTERO, A. R. et al., 2005	ALT, AST, CB, TB, AP	ALT > 76 U/L, ou CB > 0.6 mg/mL, ou AST > 80 U/L, TB > 2 mg/mL e AP > 516 U/L
COCA, N. S. M. at al, 2010	ALT, TB	ALT > 3 ULN ou ALT > 3 ULN ou ALT > 3 ULN e TB > 2 ULN.
LIMA & MELO, 2012	AST, ALT, TB	AST ou ALT > 3 ULN ou TB > 2 ULN
SIDERI, G. et al., 2012	PT, PTTK, AST, ALT, AP, TB	PT, PTTK, AST, ALT, AP, TB elevados
XU, H.-M., 2012	ALT, AP	ALT > 10 ULN.
LEE, T. et al., 2013	AST, ALT, AP, TB, PT	AST > 40 IU/L, ALT > 40 IU/L, AP >120 IU/L, TB > 1.2 mg/dL, ou PT > 1.3 INR
BOHM, N. et al., 2014	ALT, TB	ALT > 2 ULN. TB ≥ 2.5 mg/dL (valor de linha de base <1.3 mg/dL).
CHALCO-AGUATE, M. et al., 2014	ALT	ALT ≥ 3 ULN.
DOUROS, A. et al., 2014	ALT, TB	ALT > 3 ULN ou AST > 3 ULN ou TB > 2 mg dl ⁻¹ .
WOO, H. J. et al, 2015	AST, ALP, DB, TB, AP, GGT	ALT > 2 ULN; DB > 2 ULN, ou aumentos simultâneos em AST, ALP e TB, com um valor > 2 ULN
SCHNEEWEISS, S. et al., 2016	AST, ALT	ALT ou AST > 5 ULN
FRIEDRICH, M.-E. et al., 2016	AST, ALT, GGT, AP	AST ou ALT ou GGT ou AP > 5 ULN
ISA, S. E. et al., 2016	ALT, AST	ALT > 3 ULN com características de hepatite sintomática ou ALT > 5 ULN na ausência de sintomas de hepatotoxicidade.
SALOOJEE, A. et al., 2017	TB, ALT	TB > 34.2 µmol/L (2 mg/dL). Lesão hepática hipóxica: ALT > 20 ULN
VEKEMAN, F., 2018	AST, ALT, TB	Grau 3: AST > 5 ULN e < 20 ULN; ALT > 5 ULN e < 20 ULN; TB > 3 ULN e ≤ 10 ULN. Grau 4: AST ≥ 20 ULN; ALT ≥ 20 ULN; TB > 10 ULN. Grau 5: morte.
EL KAHI, C. et al., 2018	AST, ALT, GGT, AP	AST > 7 ULN; ALT > 7 ULN; AP=158 IU/L; GGT=201 UI/L;
FANG, W. C. et al., 2018	ALT, AP, TB	Leve: Elevado (ALT / AP), TB <2 ULN; Moderado: Elevado (ALT / AP), TB ≥ 2 ULN Grave: Elevado (ALT / AP), TB ≥ 2 ULN e um dos seguintes: INR ≥ 1,5, ascite e/ou encefalopatia, < 26 semanas e ausência de cirrose subjacente / falência de outro órgão. Fatal: morte ou transplante de fígado.
WANG, S. et al., 2018	AST, ALT, AP, TB	ALT ou AST > 5 ULN, ou AP ou TB > 2 ULN
CANO-PANIAGUA, A. et al., 2019	ALT, AP	ALT > 3ULN e/ou AP > 2 ULN
WORLAND, T. et al., 2020	ALT, TB, AP	TB > 200 µmol/L ou ALT > 1,000 IU/L ou AP > 500 IU/L
ALI, N. et al, 2020	ALT	ALT > 5 ULN em indivíduos assintomáticos e ALT > 3 ULN em pacientes sintomáticos.

PT: tempo de protrombina; aPTT: tempo de tromboplastina parcial ativado; PTTK: tempo de protrombina com caulim; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; AP: fosfatase alcalina; TB: bilirrubina total; DB: bilirrubina direta; CB: bilirrubina conjugada; GGT: gama glutamil transpeptidase; ULN: limite superior do normal (foram usados valores normais específicos do laboratório); INR: razão normalizada internacional.
Fonte: Gonçalves, et al. (2021).

A avaliação de causalidade por meio de algoritmos, tem por objetivo analisar a probabilidade de um determinado medicamento ser a causa de um efeito adverso, observado por meio da relação temporal entre a administração do medicamento e o aparecimento do evento, da exclusão de outros possíveis diagnósticos, ou seja, causas alternativas que possam explicar o caso, da existência de fundamentos na literatura científica para o medicamento suspeito, da reação do organismo ante a retirada

do medicamento (melhora nos sinais e sintomas), bem como a piora nos sinais e sintomas com a reexposição ao medicamento (Teschke & Andrade, 2016; Tan et al., 2018; Danan & Teschke., 2016).

Existem alguns algoritmos específicos para a identificação da causalidade entre a ocorrência de lesão hepática e o uso de medicamento, tais como: RUCAM (Danan & Teschke, 2016), Escala Maria & Vitorino (Maria & Victorino, 1997) e DDWJ (*Digestive Disease Week Japan Scale*) (Hanatani et al., 2014). Entretanto, vários autores apontam o algoritmo RUCAM como o padrão a ser seguido na identificação de DILI por sua sensibilidade e especificidade elevadas (Andrade et al., 2005; Björnsson et al., 2013; Hernandez et al., 2014; Chalasani et al., 2015; Danan & Teschke, 2019;).

A lesão hepática suspeita de ser causada por drogas é definida pelos valores limites dos testes hepáticos, alanina aminotransferase (ALT) e/ou fosfatase alcalina (AP que vem do inglês *alkaline phosphatase*) (Danan & Teschke, 2016). As atividades séricas consideradas relevantes são para ALT ≥ 5 vezes o limite superior normal (ULN que vem do inglês *upper limit of normal*) e AP ≥ 2 vezes o ULN, desde que AP seja de origem hepática (Danan, & Teschke, 2016). Assim, os valores de ALT eliminam casos sem relevância clínica.

O RUCAM original foi o primeiro método de avaliação de causalidade a considerar os critérios de limiar, embora os valores inicialmente propostos para ALT fossem menores (Danan, & Benichou, 1993) em comparação com os critérios atualmente usados (Danan, & Teschke, 2016). Digno de nota, os pacientes com suspeita de DILI, que apresentam valores de testes hepáticos abaixo dos limiares, são considerados como não tendo lesão hepática clinicamente significativa, mas adaptação ou tolerância hepática (Teschke, 2019). Lamentavelmente, relatos de casos publicados sobre DILI ocasionalmente contêm casos sem mencionar os valores de ALT ou AP, excluindo-os como casos de DILI. Os valores de limiares atuais, utilizando o RUCAM atualizado, são geralmente bem aceitos internacionalmente, (Danan & Teschke, 2016; Teschke, 2019; Teschke & Danan, 2020; Wang, et al, 2018; Yang et al., 2019).

Além dos limites básicos relacionados ao RUCAM, considerar a bilirrubinemia era apenas um pequeno passo para prever um resultado mais sério de lesão hepática. No entanto, a bilirrubina não faz parte do algoritmo RUCAM de diagnóstico e não será considerada mais na análise atual. Da mesma forma, a histologia hepática não é incluída como um elemento no RUCAM, porque não há características típicas de DILI (Danan & Benichou, 1993; Danan & Teschke, 2016).

RUCAM também foi o primeiro método de avaliação de causalidade diferenciando padrões de lesão hepática, com base em testes hepáticos, sem a necessidade de histologia. Portanto, para determinar os tipos de lesão hepática, deve-se calcular o valor de R, que representa a razão de ALT dividido por AP, no início da lesão hepática. Para determinar lesão hepatocelular considera-se $R > 5$ e uma lesão hepática colestática / mista, $R \leq 5$ (Danan & Benichou, 1993; Danan & Teschke, 2016).

Nos 27 artigos, foram identificados relatos de uma grande variedade de medicamentos, como prováveis causas de DILI em pacientes hospitalizados. Para uma melhor visualização dos resultados, organizamos os medicamentos relatados de acordo com a Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC), que é utilizada internacionalmente para classificar as moléculas (substâncias) com ação terapêutica, sendo esta classificação adotada pela Organização Mundial de Saúde (World Health Organization, 2020).

De acordo com esta classificação, o grupo J corresponde aos medicamentos anti-infecciosos, M aos medicamentos que atuam no sistema músculo esquelético, N aos medicamentos que atuam no sistema nervoso central e C aos medicamentos que atuam no sistema cardiovascular. Entre os relatos de medicamentos encontrados, associados a DILI (Tabela 3), os de ocorrência mais frequente, de acordo com a classificação ATC, foram: 85% (23) na classe J, 37% (10) na classe M, 33,3% (9) na classe N, e 33,3% (9) na classe C. Encontrou-se também, em menor número, relatos de ocorrência de DILI com medicamentos antineoplásicos (Grupo L), antitrombóticos (Grupo B) e que atuam no trato alimentar e metabolismo (Grupo A).

Tabela 3: Principais medicamentos relacionados à DILI em pacientes hospitalizados.

ATC CLASSIFICAÇÃO	CLASSE FARMACOLÓGICA	MEDICAMENTOS	ARTIGOS	N
J	ANTIBIÓTICOS	Amoxicilina/clavulanato, Cefalosporinas, Floxacilina, Imipenem, Sulfonamida, Lincomicina, Ciprofloxacina, Cefminox, Ornidazol, Panipenem e Betamipron, Meropenem, Ceftioxina, Quinolonas, Vancomicina, Macrolídeos, Fluorquinolonas, Moxifloxacina, Piperacilina-Tazobactam, Penicilinas, Nevirapina, Sulfametoxazol e Trimetoprim, Azitromicina, Ácido Fusídico, Daptomicina, Lincomicina, Metronidazol, Nitrofurantoina, Minociclina, Cefacloroxacilina.	MEIER, Y. et al., 2005; MONTERO, A. R. et al., 2005; XU, H. M. et al., 2012; LEE, T. et al., 2013; BOHM, N. et al., 2014; DOUROS, A. et al., 2015; WOO, H. J. et al., 2015; SALOOJEE, A. et al., 2017; FANG, W. C. et al., 2018; CANO-PANIAGUA, A. et al., 2019; WORLAND, T. et al., 2020	11
	ANTIFÚNGICOS	Fluconazol, Anfotericina B, Anfotericina B lipossomal, Itraconazol, Micafungina, Anidulafungina, Caspofungina,	GEARHART, M. O., 1994; FISCHER, M. A. et al., 2005; SIDERI, G. et al., 2012; SCHNEEWEISS, et al., 2016; ISA, S. E. et al., 2016; VEKEMAN, F., 2018; MONTERO, A. R. et al., 2005; FANG, W. C. et al., 2018	8
	ANTITUBERCULOLOSSÁTICOS	Rifampicina, Pirazinamida, Isoniazida e Etambutol	OZICK, L. A. et al., 1995; SCHABERG, T., 1996; COCA, N. S. M. et al., 2010; LIMA & MELO, 2012; LEE, T. et al., 2013; ISA, S. E. et al., 2016; DOUROS, A. et al., 2015; FANG, W. C. et al., 2018; WANG, S. et al., 2018; CANO-PANIAGUA, A. et al., 2019; ALI, N. et al., 2020	11
M	SISTEMA MUSCULO-ESQUELÉTICO	Cetoprofeno, Diclofenaco, Celecoxibe, Parecoxibe, Baclofeno, Alopurinol, Metocarbamol, Naproxeno, Talniflumato	BAGHERI, H. et al., 2000.; MONTERO, A. R. et al., 2005; XU, H.M. et al., 2012; LEE, T. et al., 2013; DOUROS, A. et al., WOO, H. J. et al., 2015; 2015; EL KAH, C. et al., 2018; FANG, W. C. et al., 2018; CANO-PANIAGUA, A. et al., 2019; WORLAND, T. et al., 2020	10
N	ANALGESICOS	Petidina, Morfina, Metamizol, Paracetamol	DOUROS, A. et al., 2015	1
	ANTIDEPRESSIVOS	Amineptina, Clomipramina, Trimipramina, Fluoxetina, Paroxetina, Citalopram, Escitalopram, Fluvoxamina, Sertralina, Duloxetina, Venlafaxina, Mirtazapina, Reboxetina, Trazodona, Amitriptilina, Clomipramina, Doxepina, Nortriptilina, Trimipramina, Maprotilina, Mianserina, Agomelatina, Desipramina, Dibenzepina, Imipramina, Donepezila.	BAGHERI, H. et al., 2000.; MONTERO, A. R. et al., 2005; XU, H.M. et al., 2012; WOO, H. J. et al., 2015; FRIEDRICH, M. et al., 2016;	5
	ANTIPSICÓTICOS	Clorpromazina, Haloperidol, Levomepromazina, Olanzapina, Clozapina, Quetiapina	BAGHERI, H. et al., 2000.; MONTERO, A. R. et al., 2005; XU, H. M. et al., 2012; DOUROS, A. et al., 2015; FANG, W. C. et al., 2018	5
	ANXIOLÍTICOS	Clorazepate, Lorazepam, Diazepam, Tetrazepam, Midazolam, Hidroxizina	BAGHERI, H. et al., 2000; MONTERO, A. R. et al., 2005; DOUROS, A. et al., 2015	3
	ANTIÉPILEPTICOS	Clonazepam, Ácido valpróico, Carbamazepina, Lamotrigina, Fenitoína, Pregabalina, Gabapentina	BAGHERI, H. et al., 2000, MONTERO, A. R. et al., 2005; LEE, T. et al., 2013; DOUROS, A. et al., 2015; WOO, H. J. et al., 2015; FANG, W. C. et al., 2018; CANO-PANIAGUA, A. et al., 2019	7
	ANTI-PARKINSONIANOS	Levodopa, Biperideno, Amantadina,	MONTERO, A. R. et al., 2005; DOUROS, A. et al., 2015; FANG, W. C. et al., 2018	3
	ANESTÉSICOS HIPNÓTICOS E SEDATIVOS	Etomidato, Bupivacaína, Fentanil Zolpidem	DOUROS, A. et al., 2015 DOUROS, A. et al., 2015	1 1
C	SISTEMA CARDIOVASCULAR	Quinapril, Fenofibrato, Atorvastatina, Captopril, Verapamil, Pravastatina, Amiodarona, Cinepazida, Telmisartan, Norepinefrina, Dobutamina, Olmesartan, Enalapril; Furosemida, Telmisartan, Amlodipina	BAGHERI, H. et al., 2000; MONTERO, A. R. et al., 2005; XU, H. M. et al., 2012; DOUROS, A. et al., 2015; WOO, H. J. et al., 2015; ISA, S. E. et al., 2016; SALOOJEE, A. et al., 2017; FANG, W. C. et al., 2018; WORLAND, T. et al., 2020	9

L	AGENTES ANTINEOPLÁSTICOS	Citarabina, Mercaptopurina, Metotrexato, Etoposídeo, Vincristina, Ciclofosfamida, Tretinoína, Bevacizumabe, Leflunomida	MEIER, Y. et al., 2005; MONTERO, A. R. et al., 2005; XU, H.M. et al., 2012; LEE, T. et al., 2013; FANG, W. C. et al., 2018; WORLAND, T. et al., 2020	6
B	AGENTES ANTITROMBÓTICOS	Fluindiona, Heparina não fracionada, Dalteparina, Clopidogrel, Ticlopidina, Heparina, Enoxaparina, Certoparina, Rivaroxabana, Ácido acetilsalicílico	BAGHERI, H. et al., 2000; MEIER, Y. et al., 2005; MONTERO, A. R. et al., 2005; DOUROS, A. et al., 2015; EL KAH, C. et al., 2018; CANO-PANIAGUA, A. et al., 2019	6
A	TRATO ALIMENTAR E METABOLISMO	Sulfassalazina, Ranitidina, Omeprazol, Pantoprazol, Metoclopramida, Dimetindeno, Lactulose, Insulina, Multivitaminas, Potássio,	BAGHERI, H. et al., 2000; MONTERO, A. R. et al., 2005; XU, H. M. et al., 2012; DOUROS, A. et al., 2015; FANG, W. C. et al., 2018	5

Fonte: Gonçalves, et al. (2021).

Nesta pesquisa verificamos que o grupo J, que abrange diferentes fármacos anti-infecciosos, foi o que teve maior número de relatos de DILI, sendo 47,8% (11) de antibióticos, 47,8% (11) de antituberculostáticos e 34,7 % (8) de antifúngicos. Dos antibióticos relatados, os de ocorrência mais frequente, representando 51,4% foi o grupo dos Beta-lactâmicos (18), destacando-se a Amoxicilina/clavulanato com 50% (9).

Em vários estudos prospectivos e retrospectivos sobre DILI, os antibióticos foram os mais relatados como causa de lesão hepática (Björnsson & Olsson, 2005; Andrade et al., 2005; De Valle et al., 2006; Chalasani et al, 2008; Chalasani et al, 2015; Björnsson, 2016). Não está claro por que os antibióticos são tão propensos a causar lesões hepáticas em comparação com outros fármacos. No entanto, os antibióticos são comumente prescritos e amplamente utilizados na prática clínica.

A DILI devido à exposição a Amoxicilina-clavulanato (AC) é observada com relativa frequência. A Rede de Lesões Hepáticas Induzidas por Drogas dos EUA (DILIN) (Chalasani et al, 2008) e o Registro Espanhol de DILI (Andrade et al, 2005) identificaram a AC como a causa mais comum de lesão hepática. A incidência de AC-DILI foi determinada em um estudo prospectivo de 2 anos na Islândia, sendo que dos 35.000 pacientes em estudo, foram identificados 15 casos de AC-DILI, correspondendo a 1 em 2.350 pacientes (43 casos por 100.000) (Björnsson et al., 2013). Se assumirmos a generalização para os EUA, onde mais de 70 milhões de americanos são tratados a cada ano com AC, isso sugeriria que poderia haver anualmente cerca de 30.000 de casos de DILI devido a esta associação de fármacos anualmente nos EUA (Fontana, 2014).

Da classe dos antifúngicos destacou-se o Fluconazol com 62,5% dos relatos de DILI. Todos os agentes antifúngicos, incluindo formulações de Anfotericina B, equinocandinas e os triazóis, podem causar toxicidade hepática que varia de anormalidades leves e assintomáticas à lesão hepática substancial e insuficiência hepática fulminante (Kyriakidis et al, 2017).

Quanto aos antituberculostáticos, o tratamento citado em 11 artigos (47,8%) incluía Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida e apenas 2 relataram o uso de Etambutol. A DILI é uma reação adversa importante do tratamento anti-TB, levando à não adesão, falha do tratamento ou desenvolvimento de resistência aos medicamentos (Tang, et al., 2012). Globalmente, a DILI anti-TB é relatada em 2% a 28% dos pacientes de acordo com várias definições, populações de estudo e regimes de tratamento (Shang et al., 2011).

Dos 12 relatos dos medicamentos do grupo M, medicamentos que atuam no sistema musculoesquelético, distinguiu-se com o percentual de 16% para cada fármaco: Diclofenaco de sódio e Alopurinol.

Houve uma variedade muito grande de relatos de medicamentos do grupo N, sobressaindo os antiepilépticos com 27,3%. Dentre os 11 relatos, destacou-se o Ácido Valpróico (27,3%), Carbamazepina (18,8%) e Fenitoína (18,8%).

Foram relatados vários medicamentos que atuam no sistema cardiovascular, Grupo C, tais como, Artovastatina, Amiodarona, Enalapril e Telmisartan, correspondendo a 10,5 % cada.

Em um estudo, os casos de DILI com base no RUCAM foram recuperados de 15 relatórios publicados por seis bancos de dados internacionais de registros de DILI e três grandes centros médicos, que forneceram 3312 casos. No geral, 48

medicamentos com o maior número de casos de DILI foram listados. Entre os 10 principais medicamentos implicados em causar DILI estavam, em ordem decrescente: Amoxicilina-clavulanato, Flucloxacilina, Atorvastatina, Dissulfiram, Diclofenaco, Sinvastatina, Carbamazepina, Ibuprofeno, Eritromicina e esteroides anabolizantes. Para esses 10 medicamentos, os respectivos números de casos DILI foram mais altos para Amoxicilina-clavulanato (n = 333) (Teschke, 2018). Esta classificação de medicamentos fornece apenas uma visão geral, mas não substitui as considerações sobre as especificidades de países individuais com um espectro de doenças diferentes, incluindo ou excluindo, por exemplo, tuberculose, causando variabilidades no uso de drogas e DILI associada (Björnsson, 2016; Teschke, 2018).

Na série publicada, de coorte DILIN (*Drug-Induced Liver Injury Network*) nos EUA (2004-2013), os anti-infecciosos, incluindo antibióticos e antituberculostáticos, correspondem aproximadamente a 46% de todos os casos de DILI (Chalasanani et al., 2015). Adicionalmente, em um estudo de base populacional realizado na França, a incidência de DILI foi de aproximadamente 14 casos por 100.000 habitantes e 25% estava associado a fármacos anti-infecciosos (Sgro et al., 2002). Também, em uma revisão crítica de casos brasileiros de DILI, os anticonvulsivantes foram os mais relatados, sendo o mais frequente o Ácido Valpróico (Becker et al., 2019).

Em geral, o número de pacientes hospitalizados por outras causas, que desenvolveram DILI durante a hospitalização, é maior do que o número de pacientes internados inicialmente por causa da DILI (Becker et al., 2019). Esses resultados sugerem que pode ser importante monitorar cuidadosamente a função hepática dos pacientes e também coletar mais dados sobre drogas potencialmente hepatotóxicas usadas em hospitais. Além disso, o uso de RUCAM sempre que houver suspeita de DILI, deve ser estimulado (Danan & Teschke, 2016).

4. Considerações Finais

Esta revisão identificou relatos de uma grande variedade de medicamentos responsáveis pela ocorrência de DILI em pacientes hospitalizados. Os relatos de medicamentos associados a DILI, de acordo com a classificação ATC, foram: 85% (23) de fármacos do grupo J, 37% (10) do grupo M, 33,3% (9) do grupo N, e 33,3% (9) do grupo C. O grupo J, que abrange fármacos anti-infecciosos, foi o que teve maior número de relatos, sendo 47,8% (11) de antibióticos, 47,8% (11) de antituberculostáticos e 34,7 % (8) de antifúngicos. Destes, destacaram-se os Beta-lactâmicos, em especial a Amoxicilina-Clavulato, Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Fluconazol.

Considerando que o desfecho da DILI pode ser grave, a detecção precoce e o manejo da hepatotoxicidade são necessários, bem como o monitoramento farmacoterapêutico e dos exames laboratoriais dos pacientes. Além disso, a aplicação do algoritmo RUCAM na prática clínica deve ser mais divulgada e utilizada no manejo terapêutico.

Por fim, novas pesquisas que visem ampliar o conhecimento de reações adversas a medicamentos pelos profissionais da área da saúde, permitirão a implementação de ações que podem contribuir para a detecção precoce da DILI, aumentando a segurança da terapêutica.

Agradecimentos

O Presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (Capes) – Código de Financiamento - 001

Referências

Ali, N., Gupta, N., & Saravu, K. (2020). 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*, 14(3), 135-138. <https://doi.org/10.5582/ddt.2020.03029>

- Andrade, R. J., Lucena, M. I., Fernandez, M. C., Pelaez, G., Pachkoria, K., García-Ruiz, E., García-Munóz, B., González-Grande, R., Pizzaro, A., Durán, J. A., Jiménez, M., Rodrigo, L., Romero-Gomez, M., Navarro, J. M., Planas, R., Costa, J., Borrás, A., Soler, A., Salmerón, J., & Martín-Vivaldi, R. (2005). Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*, 129, 512-521.
- Bagheri, H., Michel, F., Lapeyre-Mestre, M., Lagier, E., Cambus, J. P., Valdiguie, P., & Montastruc, J. L. (2000). Detection and incidence of drug-induced liver injuries in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol*, 50(5), 479-484. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2000.00282x>
- Bessone, F., Hernandez, N., Mendizabal, M., Sanchez, A., Paraná, R., Arrese, M., Tagle, M., Giralá, M., Lizarzabal, M., Carrera, E., Brahm, J., Contreras, F., Mendez-Sanchez, N., Santos, G., Nunes, V., Medina-Caliz, I., Parra-Martinez, C., Sanz-Villanueva, L., Lucena, M. I., & Andrade, R. J. (2019). When the Creation of a Consortium Provides Useful Answers: Experience of The Latin American DILI Network (LATINDILIN). *Clinical Liver Disease*, 13(2), 51-57.
- Becker, M. W., Lunardelli, M. J. M., Tovo C. V., & Blatt, C. R. (2019). Drug and herb-induced liver injury: A critical review of Brazilian cases with proposals for the improvement of causality assessment using RUCAM. *Annals of Hepatology*, 18(5), 742-750. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.03.010>
- Björnsson, E., & Olsson, R. (2005). Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology*, 42, 481-489.
- Björnsson, E. (2010). Review article: drug-induced liver injury in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*, 32(3), 3-13.
- Björnsson, E. S., Bergmann, O. M., Björnsson, H. K., Kvaran, R. B., & Olafsson, S. (2013). Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*, 144(7), 1419-1425. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.006>
- Björnsson, E. S. (2016). Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. *Int. J. Mol. Sci.*, 17(2), 224. <https://doi.org/10.3390/ijms17020224>
- Bohm, N., Makowski, C., Machado, M., Davie, A., Seabrook, N., Wheless, L., Beville, B., Clark, B., & Kyle, T. G. (2014). Case Report and Cohort Analysis of Drug-Induced Liver Injury Associated with Daptomycin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(8), 4902-4903.
- Chalasaní, N., Fontana, R. J., Bonkovsky, H. L., Watkins, P. B., Davern, T., Serrano, J., Yang, H., Rochon, J., & for the Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). (2008). Causes, Clinical Features, and Outcomes From a Prospective Study of Drug-Induced Liver Injury in the United States. *Gastroenterology*, 135(6), 1924-1934.
- Chalasaní, N., Bonkovsky, H. L., Fontana, R., Lee, W., Stolz, A., Talwalkar, J., Reddy, K. R., Watkins, P. B., Navarro, V., Barnhart, H., Gu, J. & Serrano, J. (2015). Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*, 148, 1340-1352.
- Coca, N. S. M., Oliveira, M. S., Voietá, I., Antunes, C. M. de F., & Lambertucci, J. R. (2010). Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a comparison between patients with and without human immunodeficiency virus seropositivity. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 43(6), 624-628.
- Cano-Paniagua, A., Amariles, P., Ângulo, N., & Restrepo-Garaya, M. (2019). Epidemiology of drug-induced liver injury in a University Hospital from Colombia: Updated RUCAM being used for prospective causality assessment. *Annals of Hepatology*, 18, 501-507.
- Chalco-Aguate, M., Sáenz-Anduaga, E., Oré-Mora, M., Quiñones-Velarde, J., Chanco-Ramírez, G., & Anco-Gallegos, K. (2014). Falla terapéutica y hepatotoxicidad de los esquemas de tratamiento endovenoso e intramuscular con estibogluconato de sodio en pacientes con leishmaniasis cutánea. *Dermatol Peru*, 24(3), 153-158.
- Chalasaní, N., Bonkovsky, H.L., Fontana, R., Lee W, Stolz, A, Talwalkar, J., Reddy, K. R., Watkins, P. B., Navarro, V., Barnhar, H., Gu, J., & Serrano, J. (2015). Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology*, 148(7), 1340-1352. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.006>
- Chitturi S., & Farrell G.C. (2011). Drug-induced liver disease. In: E. R. Schiff, W. C. Maddrey, & M. F. Sorrell, *Schiff's Diseases of the Liver* (11th Edition), 703-783. USA: Wiley.
- Danan, G., & Benichou, C. (1993). Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J. Clin. Epidemiol.*, 46(11), 1323-1330.
- Danan, G., & Teschke, R. (2016). RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int. J. Mol. Sci.*, 17(1), 14. <https://doi.org/10.3390/ijms17010014>
- Danan, G., & Teschke, R. (2019). Roussel Uclaf Causality Assessment Method for Drug-Induced Liver Injury: Present and Future. *Front. Pharmacol.*, 10, 853. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00853>
- De Valle, M. B., Klinteberg, V., Alem, N., Olsson, R., & Björnsson, E. (2006). Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital outpatient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther.*, 24, 1187-1195.
- Douros, A., Bronder, E., Andersohn, F., Klimpel, A., Thomae, M., Sarganas, G., Kreutz, R., & Garbe, E. (2014). Drug-induced liver injury: results from the hospital-based Berlin Case-Control Surveillance Study. *Br J Clin Pharmacol*, 79(6), 988-999.
- El Kahi, C., Martinet, V., Praet, J. P., & Peppersack, T. (2018). Un cas rare d'hépatotoxicité en gériatrie. *Revue médicale de Bruxelles*, 39(3),164-165.
- Fang, W. C., Adler, N. R., Graudins, L. V., Goldblatt, C., Goh, M. S. Y., Roberts, S. K., Trubiano, J. A., & Aung, A. K. (2018). Drug-induced liver injury is frequently associated with severe cutaneous adverse drug reactions: experience from two Australian tertiary hospitals. *Internal Medicine Journal*, 48(5), 549-555. <https://doi.org/10.1111/imj.13734>
- Fischer, M. A., Winkelmayer, W. C., Rubin, R. H., & Avorn, J. (2005). The Hepatotoxicity of Antifungal Medications in Bone Marrow Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases*, 41, 301-307.

- Friedrich, M-E., Akimova, E., Huf, W., Konstantinidis, A., Papageorgiou, K., Winkler, D., Toto, S., Greil, W., Grohmann, R., & Kasper, S. (2016). Drug-Induced Liver Injury during Antidepressant Treatment: Results of AMSP, a Drug Surveillance Program. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(4), 1-9. <http://doi:10.1093/inj/pyx126>
- Fontana, R. J., Hayashi, P. H., Gu, J., Reddy, K. R., Barnhart, H., Watkins, P. B., Serrano, J., Lee, W. M., Chalasani, N., Stolz, A., Davern, T., & Talwaker, J. A. (2014). Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology*, 147(1), 96-108. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.045>
- Fontana, R. J. (2014). Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. *Gastroenterology*, 146, 914-928.
- Galvão, C. M. (2006). Níveis de evidência [editorial]. *Acta Paul Enferm*, 19(2).
- Ganger, D. R., Rule, J., Rakela, J., Bass, N., Reuben, A., Stravitz, R. T., Sussman, N., Larson, A. M., James, Laura, Chiu, Charles, & Lee, W. M. (2018). Acute liver failure of indeterminate etiology: a comprehensive systematic approach by an expert committee to establish causality. *Am J Gastroenterol.*, 113(9), 1319.
- García-Cortés, M., Stephens, C., Lucena, M. I., Fernández-Castañer, A., & Andrade, R. J. (2011). Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. *J Hepatol.*, 55, 683-691.
- Goldkind, L., & Laine, L. (2006). A systematic review of NSAIDs withdrawn from the market due to hepatotoxicity: lessons learned from the bromfenac experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 15, 213-220.
- Gearhart, M. O. (1994). Worsening of Liver Function with Fluconazole and Review of azole antifungal Hepatotoxicity. *The Annals of Pharmacotherapy*, 28, 1177-1181.
- Hanatan, T., Sai, K., Tohkin, M., Segawa, K., Kimura, M., Hori, K., Kawakami, J., & Saito, Y. (2014). A detection algorithm 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 rousel uclaf causality assessment method scale. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 23 (9), 984-988.
- Hernandez, N., Bessone, F., Sanchez, A., Di Pace, M., Brahm, J., Zapata, R., Chirino, R. A., Dávalos, M., Méndez-Sánchez, N., Arrese, M., Schinoni, M. Lucena, M. I., & Andrade, R. J. (2014). Profile of idiosyncratic drug induced liver injury in Latin America: an analysis of published reports. *Ann Hepatol.*, 13, 231-239.
- Isa, S. E., Ebonyi, A. O., Shehu, N. Y., Idoko, P., Anejo-Okopi, J. A., Simji, G., Odesanya, R. U., Abah, I. O., & Jimoh, H. O. (2016). Antituberculosis drugs and hepatotoxicity among hospitalized patients in Jos, Nigeria. *International Journal of Mycobacteriology*, 5(1), 21-26. <http://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2015.10.001>
- Jee, A., Sernoskie, S. C., & Utrecht, J. (2021). Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: Mechanistic and Clinical Challenges. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 2954.
- Kyriakidis, I., Tragiannidis, A., Munchen, S., & Groll, A. H. (2017). Clinical hepatotoxicity associated with antifungal agents. *Expert Opin Drug Saf.*, 16 (2), 149-165.
- Kullak-Ublick, G. A., Andrade, R. J., Merz, M., End, P., Benesic, A., Gerbes, A. L., & Aithal, G. P. (2017). Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut*, 66(6), 1154-1164. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313369>
- Larrey, D. (2002). Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis.*, 22, 145-155.
- Lee, W. M. (2013). Drug-induced acute liver failure. *Clin Liver Dis*, 17(4), 575-586. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.07.001>
- Lee, T., Lee, Y. S., Yoon, S-Y., Kim, S., Bae, Y-J., Kwon, H-S., Cho, Y., S., Moon, H-B., & Kim, T-B. (2013). Characteristics of liver injury in drug-induced systemic hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol*, 69(3), 407-15. <http://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.03.024>
- Lima, M. F. S., & Melo, H. R. L. (2012). Hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs among patients coinfecting with HIV and tuberculosis. *Cadernos de Saúde Pública*, 28(4), 698-708.
- Maria, V. A., & Victorino, R. M. (1997). Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology*, 26(3), 664-669.
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 17(4), 758-764.
- Meier, Y., Cavallaro, M., Roos, M., Pauli-Magnus, C., Folkers, G., Meier, P. J., & Fattinger, K. (2005). Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol*, 61, 135-143.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & The PRISMA Group. (2019). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Epidemiol. PLOS Medicine*, 6(7): e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Montero, A. R., Durán Quintana, J. A., Jiménez Sáenz, M., & Abadín Delgado, J. A. (2005). A strategy to improve the detection of drug-induced hepatotoxicity. *Rev Esp Enferm Dig*, 97(3), 155-160.
- Ozick, L.A., Jacob, L., Comer, G. M., Lee, T. P., Ben-Zvi, J., Donelson, S. S., & Felton, C. P. (1995). Hepatotoxicity from Isoniazid and Rifampin in Inner-City AIDS Patients. *The American Journal of Gastroenterology*, 90(11), 1978-80.
- Ostapowicz G., Fontana, R. J., Schiodt, F. V., Larson, A., Davern, T. J., Han, S. H. B., McCashland, T. M., Shakil, A. O., Hay, J. E., Hynan, L., Crippin, J. S., Blei, A. T., Samuel, G., Reisch, J., & Lee, W. M. (2002). Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.*, 137(12), 947-54. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00007>

- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J. & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1
- Saloojee, A., Skinner, D. L., Loots, E., Hardcastle, T. C., & Muckart, D. J. J. (2017). Hepatic dysfunction: A common occurrence in severely injured patients. *Injury Int. J. Care Injured*, 48(1), 127-132. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2016.08.017>
- Santos, C. M. C., Pimenta, C. A. M., & Nobre, M. R. C. (2007). The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 15(3), 508-511. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
- 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>
- Schaberg, T., Rebhan, K., & Lode, H. (1996). Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*, 9, 2026–2030.
- Schneeweiss, S., Carver, P. L., Datta, K., Galar, A., Johnson, M. D., Johnson, M. G., Marty, F. M., Nagel, J., Najdzinowicz, M., Saul, M., Shoham, S., Silveira, F. P., Varughese, C. A., Wilck, M., Weatherby, L., Auton, T., & Walker, A. M. (2016). Short-term risk of liver and renal injury in hospitalized patients using micafungin: a multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother*, 71(10), 2938-44.
- Sgro, C., Clinard, F., Ouazir, K., Chanay, H., Allard, C., Guilleminet, C., Lenoir, C., Lemoine, A., & Hillon, P. (2002). Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*, 36(2), 451-455. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.34857>
- Shang, P., Xia, Y., Liu, F., Wang, X., Yuan, Y., Hu, D., Tu, D., Chen, Y., Deng, P., Cheng, S., Zhou, L., Ma, Y., Zhu, L., Gao, W., Wang, H., Chen, D., Yang, L., He, P., Wu, S., Tang, S., Lv, X., Shu, Z., Zhang, Y., Yang, Z., Chen, Y., Li, N., Sun, F., Li, X., He, Y., Garner, P., & Zhan, S. (2011). Incidence, clinical features and impact on antituberculosis treatment of anti-tuberculosis drug-induced liver injury (ATLI) in China. *PLOS One*, 6, e21836.
- Shen, T., Liu, Y., Shang, J., Xie, Q., Li, J., Yan M, Xu, J., Niu, J., Liu, J., Watkins, P. B., Aithal, G. P., Andrade, R. J., Dou, X., Yao, L., Lv, F., Wang, Q., Li, Y., Zhou, X., Zhang, Y., Zong, P., Wan, B., Zou, Z., Yang, D., Nie, Y., Li, D., Wang, Y., Han, X., Zhuang, H., Mao, Y., & Chen, C. (2019). Incidence and etiology of drug-induced liver injury in Mainland China. *Gastroenterology*, 156(8), 2230-2241. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.002>
- Sideri, G., Falagas, M. E., Grigoriou, M., Vouloumanou, E. K., Papadatos, J. H., Lebessi, E., & Kafetzis, D. A. (2012). Liposomal amphotericin B in critically ill paediatric patients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 37, 291–295.
- Sousa, L. M. M. de, Marques-Vieira, C. M., Severino, S. S. P., & Antunes, A. V. (2017). A metodologia da revisão integrativa da literatura em enfermagem. *Revista Investigação em Enfermagem*, 21, 17-26.
- Souza, M. T., Silva, M. D., & Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein* (São Paulo), 8(1), 102-106.
- Tang, S. W., Lv, X. Z., Zhang, Y., Wu, S. S., Yang, Z. R., Xia, Y. Y., Tu, D. H., Deng, P. Y., Ma, Y., Chen, D. F., & Zhan, F. Y. (2012). CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphism and susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a nested case-control study. *J Clin Pharm Ther*, 37, 588–593.
- Tan, E. H., Low, E. X. S., Dan, Y. Y., & Tai, B. C. (2018). Systematic review and meta-analysis of algorithms used to identify drug-induced liver injury (DILI) in health record databases. *Liver International*, 38, 742-753.
- Teschke, R., & Andrade, R. J. (2016). Drug, Herb, and Dietary Supplement Hepatotoxicity. *Int. J. Mol. Sci.*, 17(9), 1488.
- Teschke, R. (2018). Review. Top-ranking drugs out of 3312 drug-induced liver injury cases evaluated by the Roussel Uclaf Causality Assessment Method. *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 14, 1169–1187. <http://doi.org/10.1080/17425255.2018.1539077>
- Teschke, R. (2019). Idiosyncratic DILI: Analysis of 46,266 cases assessed for causality by RUCAM and published from 2014 to early 2019. *Front. Pharmacol.*, 10, 730.
- Teschke, R., & Danan, G. (2020). Worldwide Use of RUCAM for Causality Assessment in 81,856 Idiosyncratic DILI and 14,029 HILI Cases Published 1993–Mid 2020: A Comprehensive Analysis. *Medicines*, 7, 62.
- Vekeman, F., Weiss, L., Aram, J., Ionescu-Ittu, R., Moosavi, S., Xiao, Y., Cheng, W. Y., Bhak, R. H., Tawadrous, M., Capparella, M. R., Montravers, P., & Duh, M. S. (2018). Retrospective cohort study comparing the risk of severe hepatotoxicity in hospitalized patients treated with echinocandins for invasive candidiasis in the presence of confounding by indication. *BMC Infectious Diseases*, 18:438.
- Wang, R., Qi, X., Yoshida, E.M., Mendez-Sanchez, N., Teschke, R., Sun, M., Liu, X., Su, C., Deng, J., & Deng, H. (2018). Clinical characteristics and outcomes of traditional Chinese medicine-induced liver injury: A systematic review. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 12, 425–434.
- Wang, S., Shanguan, Y., Ding, C., Li, P., Ji, Z., Shao, J., Fang, H., Yang, M., Shi, P., Wu, J., Ren, J., Yang, S., Yuan, J., Shi, Y., Li, J., Li, L., & Xu, K. (2018). Risk factors for acute liver failure among inpatients with anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *Journal of International Medical Research*, 48(1), 1–10. <http://doi.org/10.1177/0300060518811512>
- Whittemore, R., & Knafl, K. (2005). The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*, 52(5), 546-53.
- Worland, T., Chin, K. L., Rodrigues, B., & Nicoll, A. (2020). A retrospective case-controlled cohort study of inpatient drug induced liver injury: the RIDDLE study. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, 5(33), 1-8. <http://dx.doi.org/10.21037/tgh.2019.10.15>
- World Health Organization. (2020-12-17). *ATC/DDD Index 2021*. Retirado https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

Woo, H. J., Kimb, H. Y., Choi, E. S., Cho, Y-H., Kima, Y., Lee, J-H., & Jang, E. (2015). Drug-induced liver injury: A 2-year retrospective study of 1169 hospitalized patients in a single medical center. *Phytomedicine*, 22(13), 1201-1205. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.10.002>

Xu, H-M., Chen, Y., Xu, J., & Zhou, Q. (2012). Drug-induced liver injury in hospitalized patients with notably elevated alanine aminotransferase. *World J Gastroenterol*. 18(41), 5972-5978. <http://doi.org/10.3748/wjg.v18.i41.5972>

Yang, H.; Guo, D.; Xu, Y.; Zhu, M.; Yao, C.; Chen, C.; & Jia, W. (2019). Comparison of Different Liver Test Thresholds for Drug-Induced Liver Injury: Updated RUCAM versus Other Methods. *Front. Pharmacol*. 10, 816.