

**Mortalidade por Hepatite Tóxica no Rio Grande do Sul e suas Macrorregiões de Saúde,
análise de 2006 a 2015**

**Toxic Hepatitis mortality in Rio Grande do Sul and in its Macroregions of Health,
analysis from 2006 to 2015**

**Mortalidad por Hepatitis Tóxica em Rio Grande do Sul y sus Macrorregiones
Sanitárias, análisis desde 2006 hasta 2015**

Recebido: 06/08/2020 | Revisado: 13/08/2020 | Aceito: 17/08/2020 | Publicado: 22/08/2020

Vinicius Rodrigues Pasetto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2786-0791>

Universidade de Passo Fundo, Brasil

E-mail: viniciuspasetto@hotmail.com

Ana Thereza Zanette Perin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6698-1628>

Universidade de Passo Fundo, Brasil

E-mail: anathperin@gmail.com

Francisco Costa Beber Lemanski

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7141-2243>

Universidade de Passo Fundo, Brasil

E-mail: franlemanski@hotmail.com

Lara Beatriz Silva Gonçalves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4954-2922>

Universidade de Passo Fundo, Brasil

E-mail: larabeatrizsilva@hotmail.com

Agnes Gabrielle Wagner

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4709-4820>

Universidade de Passo Fundo, Brasil

E-mail: agneswagner@hotmail.com

Felipe Antônio Dal'Agnol

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5231-9537>

Universidade de Passo Fundo, Brasil

E-mail: felipeandalagnol@gmail.com

Leticia Reginato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3711-0126>

Universidade de Passo Fundo, Brasil

E-mail: 133560@upf.br

Leonardo Sérgio Chiodi Mroginski

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1836-1931>

Universidade de Passo Fundo, Brasil

E-mail: 170427@upf.br

Paulo Roberto Reichert

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2909-7593>

Universidade de Passo Fundo, Brasil

E-mail: reichert@annex.com.br

Resumo

Objetivo: hepatite tóxica é qualquer grau de lesão no parênquima hepático causada por drogas, medicamentos e outras substâncias. Essa pesquisa objetiva descrever o perfil epidemiológico da mortalidade por hepatite tóxica no estado do Rio Grande do Sul entre os anos de 2006 e 2015. Metodologia: busca no banco de dados do DATASUS, sendo pesquisado o número de mortes pela doença e a população total para posterior cálculo da taxa de mortes por 100.000 habitantes. A análise foi dividida em Macrorregião de Saúde (Vales, Sul, Serra, Norte, Missioneira, Metropolitana e Centro-Oeste), ano (2006 a 2015), sexo (feminino e masculino) e faixa etária (0-19, 20-59 e 60+). Resultados: houveram 31 mortes masculinas e 32 femininas. A diferença entre os sexos foi estatisticamente significativa ($p=0,02$). Ao comparar as 7 Macrorregiões, Vales obteve a maior taxa de mortalidade e Sul a menor (0,0796 e 0,0377, respectivamente). Ao comparar todas as Macrorregiões a cada ano, não houve diferença estatística significativa ($p=0,423$). Ao comparar as faixas etárias com as Macrorregiões, as maiores taxas foram encontradas nos idosos, porém não houve diferença estatística significativa entre os valores encontrados ($p=0,416$). Conclusão: houve um predomínio significativo de mortalidade na população feminina, estudos epidemiológicos novos são de suma importância para caracterizar o padrão de distribuição da doença no nosso meio e, conseqüentemente, encontrar novas formas de assistências aos pacientes.

Palavras-chave: Hepatite tóxica; Hepatotoxicidade; DILI; Doença hepática induzida por drogas; Rio Grande do Sul.

Abstract

Objective: toxic hepatitis is any level of liver damage caused by drugs, medication or other substances. This research aims to describe the epidemiological profile of mortality from toxic hepatitis in the state of Rio Grande do Sul, Brazil, from 2006 to 2015. Methodology: we searched the DATASUS database looking for the number of deaths from toxic hepatitis and the total population from each region, for subsequent calculation of the death rate per 100,000 inhabitants. The analysis was divided in Health Macroregion (Valleys, South, Serra, North, Missioneira, Metropolitan and Midwest), year (2006 to 2015), sex (female and male) and age group (0-19, 20-59 and more than 60 years old). Results: a total of 31 male and 32 female deaths were identified. The difference between sexes was statistically significant ($p=0.02$). When comparing the 7 macroregions, Vales had the highest mortality rate and South the lowest (0.0796 and 0.0377, respectively). When comparing all macroregions per year there was no statistically significant difference ($p=0.423$). When comparing the age groups with the macroregions, the highest rates were found in the 60 or more years old group, but there was no statistically significant difference between the values found ($p = 0.416$). Conclusions: we found a significant predominance of mortality in the female population, new epidemiological studies are important to characterize the pattern of distribution of the disease in our environment and, consequently, to find new forms of assistance to the patients.

Keywords: Toxic hepatitis; Hepatotoxicity; DILI; Drug-induced liver injury; Rio Grande do Sul.

Resumen

Introducción: La hepatitis tóxica es cualquier lesión del parénquima hepático que puede ser provocado por drogas, medicamentos y sustancias químicas. Esta investigación tiene como objetivo describir el perfil epidemiológico de la mortalidad por hepatitis tóxica en el estado de Rio Grande do sul entre el 2006 y 2015. Materiales y Metodos: La investigación se realizó usando la base de datos DATASUS, mediante la búsqueda del número de muertes por la enfermedad y la población total en el período, posteriormente se calculó la tasa de mortalidad por cada 100.000 habitantes. El análisis se dividió en macrorregiones de salud (Vales, Sul, Serra, Norte, Missioneira, Metropolitana y Centro-Oeste), año (2006 a 2015), género (femenino y masculino) y edades (0-19, 20-59 y 60+). Resultados: Durante el tiempo analizado hubo 31 muertes de hombres y 32 de mujeres, la diferencia entre los sexos fue significativa ($p=0,02$). Comparando las macrorregiones, Vales tuvo la tasa de mortalidad mayor y Sul la más baja (0,0796 y 0,0377, respectivamente). La comparación entre los años,

no tuvo diferencia significativa ($p=0,423$) y al comparar las edades con las macrorregiones, la tasa más alta se encontró en la tercera edad; no hubo diferencia significativa entre los valores ($p=0,416$). Conclusión: Fue observado un promedio significativo de mortalidad en la población femenina, sobre esta base podemos decir que la realización de nuevos estudios epidemiológicos, son necesarios para determinar los patrones de distribución de la enfermedad y encontrar nuevas formas de asistencia para los pacientes.

Palabras clave: Hepatitis tóxica; Hepatotoxicidad; DILI; Enfermedad hepática inducida por fármacos; Rio Grande do Sul.

1. Introdução

A hepatite tóxica ou doença hepática induzida por drogas é definida como qualquer grau de lesão no parênquima hepático que seja causada por drogas, medicamentos e outras substâncias. Também conhecida como DILI (*Drug Induced Liver Injury*), a hepatite tóxica é causa frequente de lesão hepática aguda e compreende mais de 50% dos casos de insuficiência hepática aguda com encefalopatia hepática nos Estados Unidos (Goldman & Schafer, 2014). Ainda que descrita com muitos medicamentos, o número de casos de hepatotoxicidade por drogas não é tão alto, considerando o número de fármacos prescritos na prática médica. (Goldman & Schafer, 2014).

A doença hepática tóxica é estimada em 14-19 casos para cada 100.000 pacientes (Hoofnagle & Björnsson, 2019) (Leise, Poterucha & Talwalkar, 2014) expostos às prescrições medicamentosas e é responsável por 10% de todos os casos de hepatite aguda (Zimmerman, 2000). Dados europeus sobre reações medicamentosas adversas indicam 22 casos a cada 1 milhão de pessoas/ano (Goldman & Schafer, 2014). Poucos dados epidemiológicos acerca da doença hepática causada por drogas, medicamentos, álcool e outras substâncias tóxicas são encontrados na literatura e acredita-se que apenas 10% dos casos sejam relatados, tornando assim difícil traçar um perfil epidemiológico.

A importância do presente estudo se justifica pela alta quantidade de fármacos que diariamente são prescritos nos mais diversos meios de atendimento à saúde e pela variabilidade de quadros clínicos possíveis advindos desses usos, desde sintomas leves e icterícia chegando até o quadro de hepatite aguda com encefalopatia hepática e suas complicações. Ademais, muitos dos pacientes que recebem os medicamentos já estão em uso de polifarmácia, somando-se a isso o uso inadvertido de chás e outras substâncias consideradas rotineiras pelos pacientes.

O presente trabalho objetiva descrever o perfil epidemiológico das mortes por hepatite tóxica no estado do Rio Grande do Sul entre os anos de 2006 e 2015, haja visto a pequena quantidade de dados referentes a essa patologia em nosso meio quando comparado às demais doenças que acometem o fígado.

2. Metodologia

A presente pesquisa trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo e baseia-se na análise de dados a respeito das mortes notificadas por doença hepática tóxica (CID 10-K71) ocorridas entre janeiro de 2006 e dezembro de 2015 no estado do Rio Grande do Sul. Os dados foram obtidos através do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil - DATASUS, pela ferramenta TABNET.

Pesquisou-se o número bruto de mortes pela doença, separando-os pelas macrorregiões de saúde do estado do Rio Grande do Sul, pelo sexo, pelas faixas etárias (0-9 anos; 10-19 anos; 20-29 anos; 30-39 anos; 40-49 anos; 50-59 anos; 60-69 anos; 70-79 anos e 80 anos ou mais) e divididos pelos anos (2006-2015). Os dados referentes à população total, para posterior cálculo da taxa de mortes por 100.000 habitantes, também foram retirados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil - DATASUS. Para quantificar a taxa de mortalidade foi utilizado o seguinte cálculo: número de óbitos multiplicado por 100.000 e dividido pelo número de habitantes. Esse cálculo permitiu apresentar a taxa de mortalidade para cada 100.000 habitantes.

Os dados obtidos foram tabulados e armazenados no programa Microsoft Excel. A análise estatística foi feita por meio do programa SPSS versão 18. Para a realização dessa pesquisa não foi necessária a aprovação de Comitê de Ética pois trata-se de um estudo baseado em um banco de dados público.

3. Resultados e Discussão

Nos anos de análise houveram 31 mortes masculinas e 32 femininas devido a doença. A média da taxa de mortalidade das sete regiões avaliados para o sexo masculino foi de 0.05703 ($\pm 0,03379$; IC95%=0,02576 – 0,08828) e para o feminino 0.06181 ($\pm 0,01721$;

IC95%=0,04589 – 0,07774), com a diferença das médias de 0,00478.

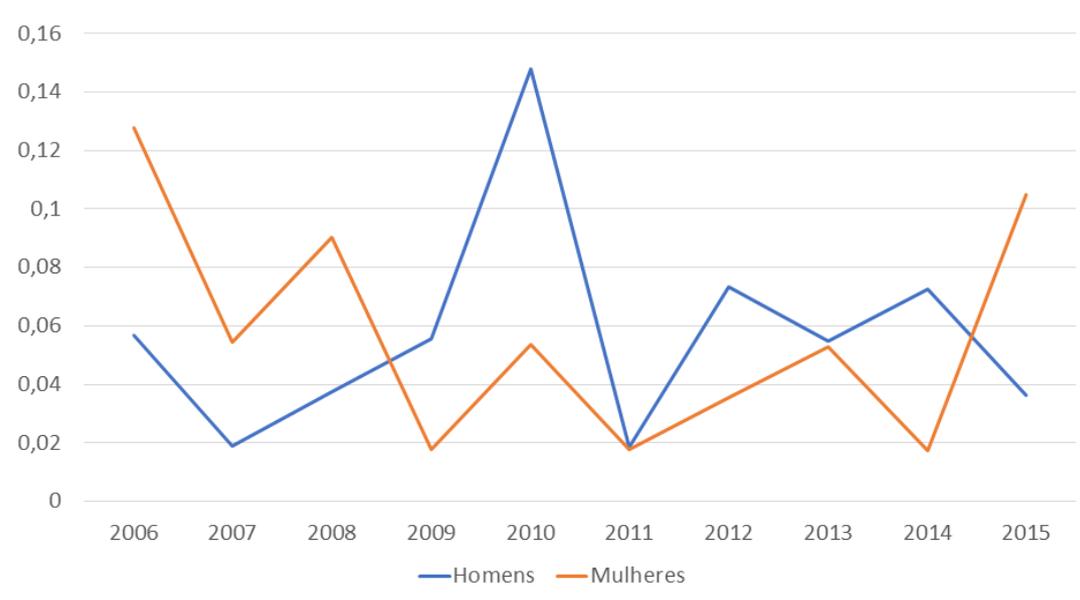
Ao comparar as duasmédias pelo teste de Wilcoxon, entre os sexos pareado pela região a diferença foi significativa ($p=0,02$). A taxa de mortalidade geral, somando homens e mulheres, nos 10 anos analisados foi de 0,057 mortes por 100.000 habitantes.

A Macrorregião que obteve o maior número bruto de mortes foi a Metropolitana com 26 mortes (14 homens e 12 mulheres), seguida por Serra com 8 mortes (4 homens e 4 mulheres), Vales com 7 mortes (3 homens e 3 mulheres), Missioneira também com 7 mortes (5 homens e 2 mulheres), Norte com 6 mortes (3 homens e 3 mulheres), Centro Oeste com 5 mortes (2 homens e 3 mulheres) e Sul com 4 mortes (4 mulheres).

Comparando as 7 Macrorregiões nos 10 anos, Vales obteve a maior taxa de mortalidade com 0,080 mortes por 100.000 habitantes, seguido por Missioneira com 0,077, Serra com 0,072, Metropolitana com 0,054, Norte e Centro Oeste com 0,048 cada e Sul com 0,038. Ao comparar todas as Macrorregiões a cada ano através do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, não houve diferença significativa ($p=0,423$).

Ao analisar a taxa de mortalidade do Rio Grande do Sul por faixa etária, os resultados obtidos foram 0,003 para 0-19 anos, 0,042 para 20-59 anos e 0,242 para 60 anos ou mais. Ao comparar as faixas etárias entre as Macrorregiões, as maiores taxas foram encontradas no grupo dos idosos (60 anos ou mais) em todas as Macrorregiões, porém, por meio do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, não houve diferença significativa entre os valores encontrados ($p=0,416$). As demais análises constam nos gráficos anexados.

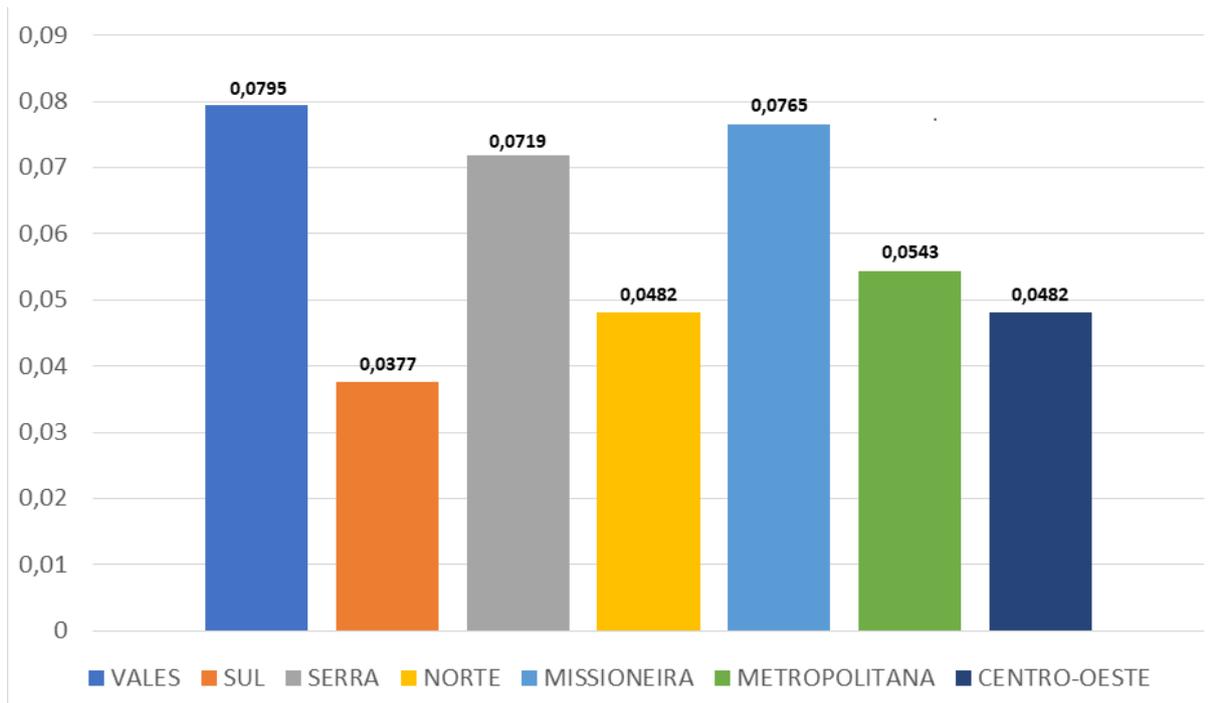
Gráfico 1 - Taxa de mortalidade masculina e feminina por 100.000 habitantes ao longo do período analisado (2006-2015) no Rio Grande do Sul.



[Quanto à análise das taxas de mortalidade por sexo por 100.000 habitantes, a taxa feminina se mantém maior de 2006 até 2008, ano em que a taxa masculina tem um pico e se mantém superior até 2011, anos que as taxas se igualam. Após 2011 a taxa masculina esteve a frente até 2015, ano em que a taxa feminina volta a ser maior]

Fonte: Criado pelos autores (2019)

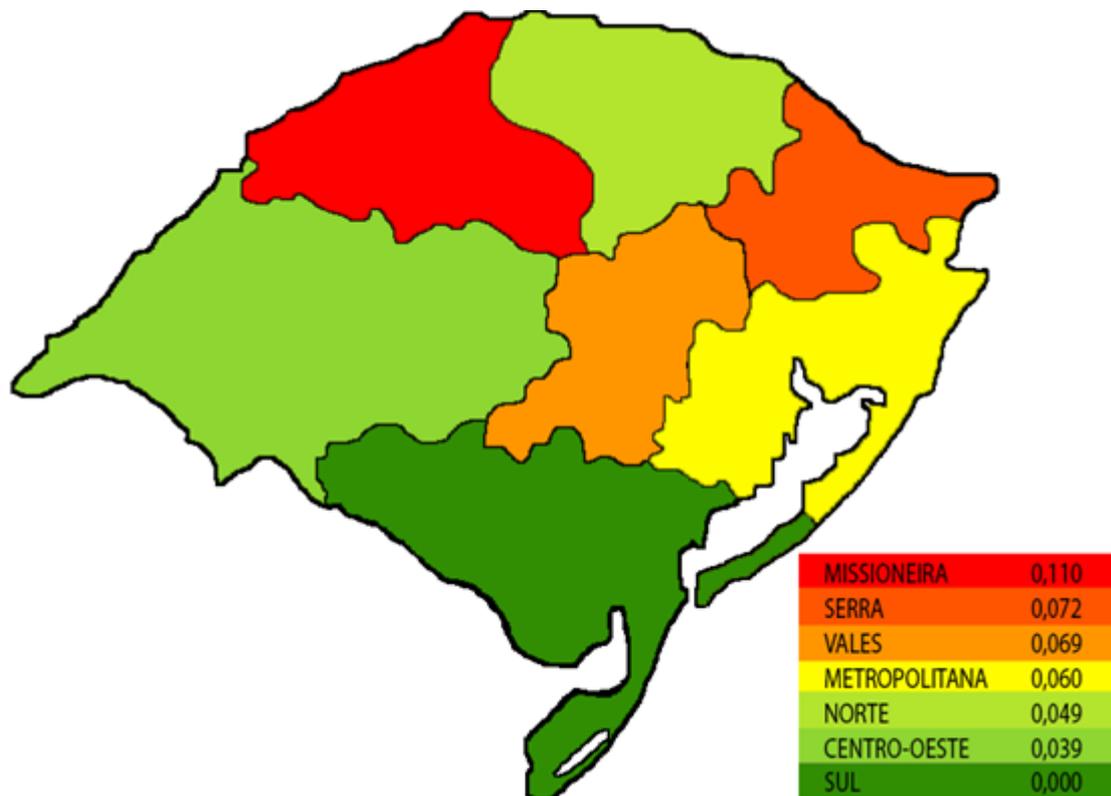
Gráfico 2 - Taxa de mortalidade total por 100.000 habitantes entre 2006 a 2015, dividida por macrorregião de saúde.



[A taxa de mortalidade variou de 0,0377 até 0,0795 nas regiões Sul e Vales, respectivamente; ademais, as outras regiões por ordem crescente de taxa de mortalidade por 100.000 habitantes são Norte e Centro-Oeste, Metropolitana, Serra e Missioneira]

Fonte: Criado pelos autores (2019)

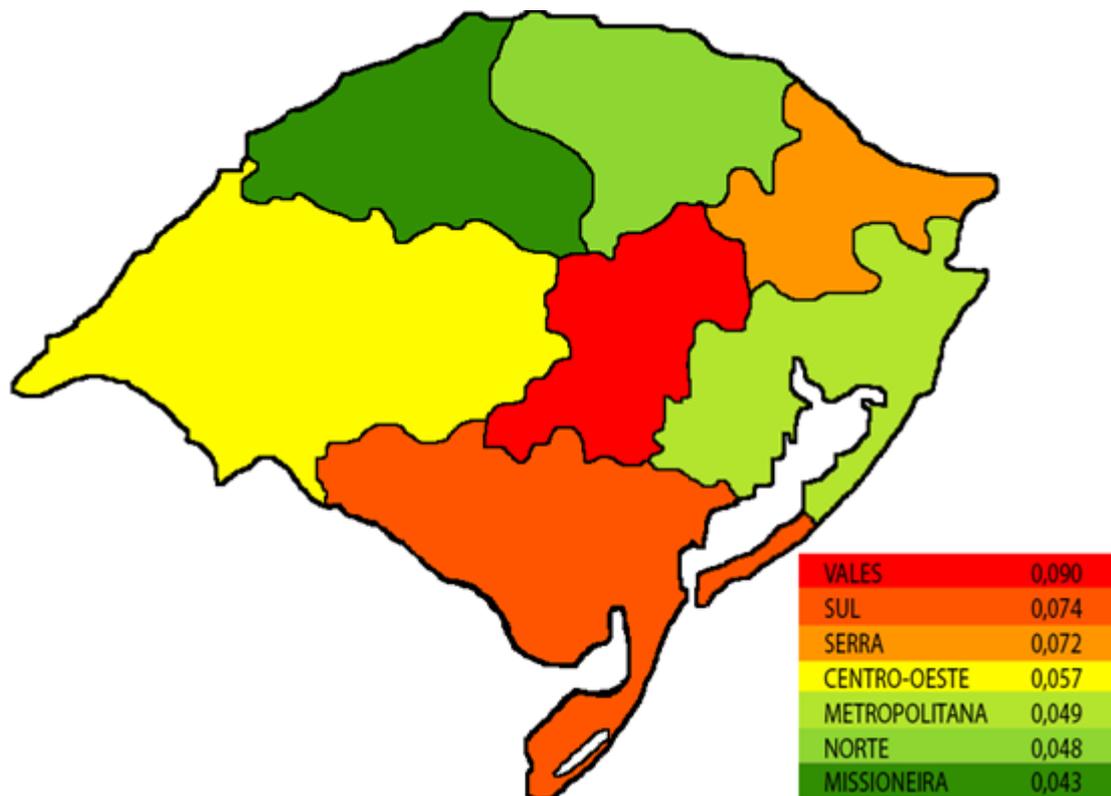
Gráfico 3 - Taxa de mortalidade por macrorregião de saúde no sexo masculino.



[A maior taxa de mortalidade no Rio Grande do Sul no sexo masculino foi na região Missioneira, seguido por Serra, Vales, Metropolitana, Norte e Centro-Oeste, a região com menor taxa de mortalidade nesse sexo foi a Sul]

Fonte: Criado pelos autores (2020)

Gráfico 4 - Taxa de mortalidade por macrorregião de saúde no sexo feminino.



[A maior taxa de mortalidade no Rio Grande do Sul no sexo feminino foi na região Vales, seguida por Sul, Serra, Centro-Oeste, Metropolitana e Norte, a região com menor taxa de mortalidade nesse sexo foi a Missioneira]

Fonte: Criado pelos autores (2020)

Tabela 1 - Taxa de mortalidade por 100.000 habitantes (feminino + masculino) por ano e Macrorregião de Saúde do Rio Grande do Sul.

REGIÃO	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
VALES	0,233	0,116	0,000	0,229	0,114	0,000	0,113	0,000	0,000	0,000
SUL	0,191	0,095	0,095	0,000						
SERRA	0,000	0,093	0,092	0,000	0,180	0,089	0,088	0,000	0,087	0,086
NORTE	0,081	0,000	0,243	0,000	0,081	0,000	0,000	0,000	0,080	0,000
MISSION EIRA	0,218	0,000	0,000	0,000	0,109	0,109	0,000	0,000	0,109	0,219
METROP OLITANA	0,065	0,021	0,021	0,042	0,105	0,000	0,083	0,082	0,020	0,102
CENTRO- OESTE	0,000	0,000	0,097	0,000	0,096	0,000	0,000	0,193	0,096	0,000

Fonte: Criado pelos autores (2020)

O fígado é importante para que ocorra a biotransformação das substâncias exógenas ingeridas. Tal processo conta com várias etapas e entre elas estão as vias oxidativas, mediadas pelos citocromos (CYPs), e a esterificação. Os detalhes da patogênese da hepatite tóxica não são precisamente conhecidos, já que um fármaco pode causar efeitos tóxicos de várias maneiras. Sugere-se que metabólitos instáveis de alta energia do medicamento original, resultantes da ativação dos CYP, ligam-se a proteínas celulares e ao DNA danificando assim, as funções celulares. Um exemplo é o acetaminofeno, que é usado para alívio não narcótico da dor, se ingerido em quantidades relativamente altas causa necrose centrolobular. Sabe-se também da existência de um componente genético que é responsável por reações idiossincráticas que levam a toxicidade (Goldman & Schafer, 2014) (Fisher, Vuppalanchi & Saxena, 2015).

Os medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), antibióticos e anticonvulsivantes têm associação mais frequente com doença hepática induzida por medicamentos ao passo que os hormônios, os anti-hipertensivos, a digoxina e os antiarrítmicos são raramente associados (Goldman & Schafer, 2014).

A hepatotoxicidade pode ser classificada entre reações intrínsecas e reações idiossincrásicas. Quando se trata de reações intrínsecas, sabe-se que elas são previsíveis, dependem da dose administrada e são reprodutíveis, apesar de existirem poucas informações a respeito da sua frequência de acontecimento. As reações idiossincráticas são imprevisíveis e dependentes da resposta imune e metabólica individual, além de não serem dose-dependentes e reprodutíveis. Reações idiossincráticas afetam apenas uma pequena parte dos pacientes (entre 1/1.000 e 1/100.000 pacientes expostos) (Cano, Cifuentes, & Amariles, 2017).

A doença hepática tóxica é frequentemente oligossintomática, sendo que os pacientes apresentam poucas queixas apesar de níveis elevados de aminotransferases, desproporcionais aos sintomas (Goldman & Schafer, 2014). O espectro de reações possíveis é amplo e imprevisível, sendo que apenas 30% dos pacientes manifesta icterícia (Hoofnagle & Björnsson, 2019). O diagnóstico geralmente é feito pelo surgimento de sintomas não específicos após a administração de uma droga nova a um paciente: náuseas, vômitos, mal-estar, anorexia, fadiga, dor no quadrante superior do abdome e prurido. É necessária uma avaliação individualizada acerca dos fatores de risco, estado de saúde, uso detalhado de fármacos diários e possíveis interações, uso de álcool e sua quantidade e doenças hepáticas prévias, além de descartar as inúmeras outras causas possíveis de doenças do trato hepatobiliar De Prado *et al.* (2019).

O diagnóstico é complexo pela falta de marcadores séricos específicos que indiquem a toxicidade da lesão no fígado e, muitas vezes, pela dificuldade de estabelecer precisamente a história do uso dos medicamentos de certos pacientes (Larson, 2019) (Amiot, Martínez & Fresneda, 2012). Apesar de atualmente não existirem marcadores séricos específicos, a perspectiva é de que em um futuro próximo outros biomarcadores surjam como soluções mais sensíveis e específicas. Vários novos candidatos a biomarcadores têm sido avaliados tanto séricos quanto urinários (Robles-Díaz, Medina-Caliz, Stephens, Andrade & Lucena, 2016) (Barnhill, Real & Lewis, 2018).

Exames laboratoriais para avaliação da função e lesão hepática são necessários. A biópsia hepática pode ser indicada em casos onde o diagnóstico é incerto, a severidade da lesão é desconhecida ou se há sinais de doença hepática crônica. Tendo em vista a

inespecificidade do quadro, seu diagnóstico é feito basicamente pela exclusão de outras causas, na vigência de hepatite aguda (Hoofnagle & Björnsson, 2019).

Uma ferramenta que pode ser utilizada é o RUCAM (*Roussel Uclaf Causality Assessment Method*), um algoritmo bem estabelecido que avalia o risco de DILI em pacientes com suspeita diagnóstica. Os aspectos que são levados em consideração são o tempo de instalação a partir do uso da droga, alterações em transaminases após cessar a substância, fatores de risco do paciente, uso concomitante de medicamentos e ervas medicinais, exclusão de outras causas e resposta a reexposição não intencional. Os valores vão de 0 (causa excluída) até ≥ 9 (alta probabilidade). Existe uma subdivisão entre os tipos de lesões possíveis e assim tem-se os subtipos de “lesão hepatocelular aguda” e de “lesão colestática aguda ou mista” (Teschke, 2019) (Danan & Teschke, 2015).

O tratamento para a doença hepática tóxica é dado pela suspensão do agente causador, podendo também ser feita lavagem gástrica e administração de carvão ativado ou colestiramina via oral. Especificamente em casos de toxicidade por paracetamol é utilizada a N-acetilcisteína, pois o composto se une aos metabólitos tóxicos do medicamento e os inativam. Em casos de hepatite fulminante o transplante de fígado é uma opção (Longo & Fauci, 2015).

A mortalidade pela toxicidade hepática induzida por drogas é baixa e tende a aumentar concomitante a idade, sugerindo que quanto maior o número de comorbidades que o paciente possa possuir, maior será seu risco de mortalidade. Além disso, alguns bancos de dados como o DILIN (*Drug-Induced Liver Injury Network*) encontraram taxas maiores de prevalência no sexo feminino, fato que pode explicar a mortalidade aumentada nesse sexo. A preferência pelo sexo feminino tem como potenciais motivos fatores hormonais e diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas ou interações com agentes imunomoduladores (Katarey & Verna, 2016).

O baixo valor bruto de mortalidade tem estreita relação com a dificuldade diagnóstica específica, que também dificulta traçar perfil e dados de prevalência, e faz contraste com o elevado número de prescrições de fármacos potencialmente causadores (Larson, 2019) (Amiot, Martínez & Fresneda, 2012) (Goldman & Schafer, 2014).

As principais fragilidades encontradas no presente estudo se relacionam com a forma de obtenção dos dados, pois tem-se acesso somente ao número bruto de mortes identificadas por doença hepática tóxica sem ter acesso ao prontuário para avaliar quais fármacos foram causa do quadro clínico, quais foram os principais sintomas referidos pelos pacientes diagnosticados e como foi a evolução do quadro. Outro ponto importante a ser observado é

que os dados obtidos são referentes ao número de mortes e não ao número de casos existentes dessa patologia durante o período estudado.

4. Considerações Finais

O número de casos encontrado no presente estudo vai de encontro à literatura existente, corroborando a baixa incidência de DILI e a dificuldade de estabelecimento do diagnóstico preciso da doença. O conhecimento da distribuição macrorregional da hepatite tóxica é fundamental para que medidas públicas sejam criadas, visando a rápida identificação dos casos pelas instituições e profissionais de saúde. Prescritores de medicamentos devem estar sempre alertas quanto aos sinais de hepatotoxicidade, pois estes podem passar despercebidos na prática diária. Estudos epidemiológicos novos são de suma importância para caracterizar o padrão de distribuição da doença no nosso meio, identificar as drogas mais frequentemente associadas e, conseqüentemente, encontrar novas formas de assistências aos pacientes.

Referências

Amiot, T. D. C., Martínez, M. M., & Fresneda, J. L. G. (2012). Algunas consideraciones clinicopatogénicas de las hepatitis tóxicas. *Medisan*, 16(1), 127–134.

Barnhill, M. S., Real, M., & Lewis, J. H. (2018). Latest advances in diagnosing and predicting DILI: what was new in 2017? *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, 12(10), 1033–1043. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1512854> (Barnhill, Real & Lewis, 2018)

Cano P., A., Cifuentes P., L., & Amariles, P. (2017). Structured literature review of hepatic toxicity caused by medicines. *Revista Colombiana de Gastroenterologia*, 32(4), 337–348. <https://doi.org/10.22516/25007440.177>

Danan, G., & Teschke, R. (2015). RUCAM in drug and herb induced liver injury: The update. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(1), 1–33. <https://doi.org/10.3390/ijms17010014>

De Prado, N. M. B. L., Messias, G. C., Santos, G. O., Nunes, V. S., Schinonni, M. I., & Paraná, R. (2019). Prospective monitoring of drug use: Drug-induced liver injury in a primary healthcare center. *Arquivos de Gastroenterologia*, 56(4), 390–393. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201900000-73>

Fisher, K., Vuppalanchi, R., & Saxena, R. (2015). Drug-induced liver injury. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 139(7), 876–887. <https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0214-RA>

Goldman, L., & Schafer, A.I. (2014). *Goldman-Cecil Medicina* (24a ed.). Rio de Janeiro: Elsevier. 1120-1125

Hoofnagle, J. H., & Björnsson, E. S. (2019). Drug-induced liver injury - Types and phenotypes. *New England Journal of Medicine*, 381(3), 264–273. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1816149>

Katarey, D., & Verma, S. (2016). Drug-induced liver injury. *Clinical Medicine*, 16(6), 104–109.

Larson, A. M. (2019). Drug-induced liver injury. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury>

Leise, M. D., Poterucha, J. J., & Talwalkar, J. A. (2014). Drug-induced liver injury. *Mayo Clinic proceedings*, 89(1), 95–106. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.09.016>

Longo, D. L. & Fauci, A. S. (2015). *Gastroenterologia e Hepatologia de Harrison* (2a ed.). Porto Alegre: Artmed. 299-307

Robles-Díaz, M., Medina-Caliz, I., Stephens, C., Andrade, R. J., & Lucena, M. I. (2016). Biomarkers in DILI: One more step forward. *Frontiers in Pharmacology*, 7(AUG), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00267>

Teschke, R. (2019). Idiosyncratic DILI: Analysis of 46,266 Cases Assessed for Causality by RUCAM and Published From 2014 to Early 2019. *Frontiers in Pharmacology*, 10(July), 1–24. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00730>

Zimmerman H. J. (2000). Drug-induced liver disease. *Clinics in liver disease*, 4(1), 73–vi. [https://doi.org/10.1016/s1089-3261\(05\)70097-0](https://doi.org/10.1016/s1089-3261(05)70097-0)

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Vinicius Rodrigues Pasetto – 30%

Ana Thereza Perin – 25%

Francisco Costa Beber Lemanski – 10%

Lara Beatriz Silva Golçalves – 10%

Agnes Gabrielle Wagner – 5%

Felipe Antônio Dal’Agnol – 5%

Leticia Reginato – 5%

Leonardo Sérgio Chiodi Mroginski – 5%

Paulo Roberto Reichert – 5%