

Injúria hepática induzida por medicamentos em pacientes pediátricos

Drug-induced liver injury in pediatric patients

Lesión hepática inducida por medicamentos en pacientes pediátricos

Recebido: 23/11/2022 | Revisado: 28/12/2022 | Aceitado: 09/04/2023 | Publicado: 13/04/2023

Mariana Vessoni Iwaki

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6127-197X>
Universidade Estadual de Maringá, Brasil
E-mail: ra107043@uem.br

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

Tatiana Aparecida Furuzawa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4421-3035>
Universidade Estadual de Maringá, Brasil
E-mail: tatacafuruzawa@gmail.com

Fabiane Cocco Salvadego dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0415-3488>
Universidade Estadual de Maringá, Brasil
E-mail: fabianecoco@hotmail.com

Débora Regina de Oliveira Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9091-7941>
Universidade Estadual de Maringá, Brasil
E-mail: dromoura2@uem.br

Edivaldo Cremer

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8604-1556>
Universidade Estadual do Norte do Paraná, Brasil
E-mail: edivaldocremer@uenp.edu.br

Vagner Roberto Batistela

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8151-8765>
Universidade Estadual de Maringá, Brasil
E-mail: vrbatistela@uem.br

Francieli Maria de Souza Silva Comar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6840-9345>
Universidade Estadual de Maringá, Brasil
E-mail: fmsscomar2@uem.br

Roberto Kenji Nakamura Cuman

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

Resumo

A injúria hepática induzida por medicamentos (DILI – que vem do inglês *Drug Induced Liver Injury*) consiste numa lesão ocasionada por medicamentos, ervas e xenobióticos, que levam a alterações hepáticas. A incidência de DILI na pediatria é desconhecida, pois casos são subclínicos ou subnotificados. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura para identificar os principais medicamentos envolvidos em DILI na pediatria. Foram identificados 339 artigos nas bases de dados, sendo que 48 foram selecionados para leitura na íntegra e após seleção e elegibilidade totalizou-se 13 artigos. A DILI na pediatria é um desafio pela vasta clínica, diagnóstico difícil e tratamento inespecífico. Foi verificada elevada e heterogênea possibilidade de fármacos que causam dano hepático em crianças. É importante que estudos sejam realizados para garantir melhores resultados quanto ao diagnóstico, prevenção e tratamento, assim como a organização de bancos de dados com informações sobre eventos adversos hepáticos envolvendo o uso de medicamentos na pediatria.

Palavras-chave: Injúria hepática induzida por medicamentos; Medicamentos; Pediatria.

Abstract

Drug-induced liver injury (DILI) is a liver injury caused by medicines, herbs and xenobiotics, which lead to liver changes. The incidence of DILI in pediatrics is unknown, as cases are subclinical or underreported. The objective was

to carry out a systematic review of the literature to determine the main drugs involved in DILI in pediatrics. 339 articles were identified in the databases, 48 of which were selected for full reading and after selection and eligibility, a total of 13 articles were obtained. DILI in pediatrics is a challenge due to its vast clinic, difficult diagnosis and non-specific treatment. A high and heterogeneous possibility of drugs that cause liver damage in children was verified. It is important that studies are carried out to ensure better results regarding diagnosis, prevention and treatment, as well as the organization of databases with information on adverse liver events involving the use of drugs in pediatrics.

Keywords: Drug induced liver injury; Drugs; Pediatric.

Resumen

La lesión hepática inducida por fármacos (DILI, que proviene del inglés *Drug Induced Liver Injury*) es una lesión hepática causada por medicamentos, hierbas y xenobióticos, que provocan cambios en el hígado. Se desconoce la incidencia de DILI en pediatría, ya que los casos son subclínicos o no se notifican. El objetivo fue realizar una revisión sistemática de la literatura para determinar los principales fármacos implicados en el DILI en pediatría. Se identificaron 339 artículos en las bases de datos, de los cuales 48 fueron seleccionados para lectura completa y luego de la selección y elegibilidad se obtuvo un total de 13 artículos. DILI en pediatría es un reto por su amplia clínica, difícil diagnóstico y tratamiento inespecífico. Se verificó una alta y heterogénea posibilidad de fármacos que causen daño hepático en niños. Es importante que se realicen estudios para asegurar mejores resultados en cuanto a diagnóstico, prevención y tratamiento, así como la organización de bases de datos con información sobre eventos hepáticos adversos que involucran el uso de medicamentos en pediatría.

Palabras clave: Enfermedad hepática inducida por drogas; Medicamentos; Pediatría.

1. Introdução

Injúria hepática induzida por medicamentos, conhecida como DILI (*Drug Induced Liver Injury*), é definida como uma lesão no fígado causada por diversos medicamentos, ervas e outros xenobióticos, levando a anormalidades nos testes hepáticos ou disfunção hepática, com exclusão de outras etiologias (Vuppalanchi et al., 2007). A DILI consiste numa reação adversa a medicamentos (RAM), apresentando transaminases e bilirrubina elevadas, podendo causar insuficiência hepática aguda e até o óbito. As taxas de incidência da DILI em pesquisas retrospectivas provavelmente são subestimadas e os dados reais são bastante limitados. Porém, sabe-se que a DILI é uma condição clínica comum e é um importante diagnóstico diferencial em pacientes que apresentam início recente de alterações em testes hepáticos, associados a exames de imagem sem modificações hepáticas (Björnsson, 2020). A incidência de DILI na população em geral, varia em torno de 14-19 casos a cada 100.000 habitantes e constitui uma das principais causas de insuficiência hepática aguda nos Estados Unidos da América, ainda que a maioria dos casos sejam autolimitados (Suk & Kim, 2012; Chen et al., 2015; Bessone et al., 2019). A DILI pediátrica é relativamente rara em comparação com a DILI em adultos e é relatada com pouca frequência (apenas 1% do total) como suspeita de RAM em crianças e adolescentes, uma vez que muitos casos são subclínicos ou subnotificados (Ferrajolo, 2010). Possivelmente, a incidência da DILI em crianças seja menor devido ao menor uso de medicamentos e à menor propensão ao abuso de álcool e tabaco, fatores que alteram o metabolismo de fármacos. No Ocidente, a maioria dos casos de DILI pediátrica é provocada por antibióticos e agentes do sistema nervoso central, embora ervas estejam se tornando mais comuns (Amin, 2015).

Essa reação medicamentosa possui dois mecanismos distintos de lesão hepática. O primeiro consiste na exposição do organismo ao medicamento de forma direta e limítrofe, determinada pela dose e manipulação do fármaco no fígado. Já o segundo mecanismo está relacionado com a resposta individual imune e adaptativa do hospedeiro. O dano hepático se instala conforme o equilíbrio entre a exposição à toxicidade dos fármacos e os mecanismos imunes de cada paciente, visto que o dano às células, junto com a resposta inata e adaptativa desenvolvem uma resposta inflamatória e injúria tecidual. A interação entre as propriedades dos fármacos e fatores dos hospedeiros estão relacionados aos riscos individuais da DILI. Lipofilicidade, dose, metabolismo (formação de metabólitos tóxicos), indução de estresse oxidativo, risco mitocondrial e inibição de transportadores hepáticos são propriedades do medicamento, enquanto que as características do hospedeiro incluem idade, gênero, genética, estado hormonal e nutricional, gestação, medicamentos, condições subjacentes e microbiota intestinal (Chen et al., 2015).

A DILI pode ser classificada em intrínseca (ou direta) e idiossincrática. A primeira está relacionada com a dose do medicamento administrado e ocorre em uma grande proporção em indivíduos expostos ao medicamento (previsível). O início das manifestações ocorre dentro um espaço pequeno de tempo, sendo horas ou dias. A DILI idiossincrática, por sua vez, não possui relação com a dose do medicamento (European Association for the Study of the Liver, 2019).

Em ambos os tipos de DILI, as propriedades químicas do fármaco são relevantes, como é o caso da lipofilicidade e da biotransformação do fármaco, as quais expõem o fígado a metabólitos, que levam ao estresse hepático. Pacientes com predisposição genética para ativação da imunidade adaptativa, podem coestimular essa resposta, além de uma resposta imune inata inicial, sendo a característica principal da DILI idiossincrática. Sabe-se do papel das associações restritas ao antígeno leucocitário humano (HLA) no desenvolvimento da resposta adaptativa, mas, mesmo assim, apenas uma pequena parcela desses indivíduos desenvolvem a DILI, fato que pode ser explicado pelo desenvolvimento de tolerância imunológica, a qual modula ou suprime a gravidade dos episódios de DILI, de modo que somente àqueles com uma resposta adaptativa inadequada progridem para a injúria do fígado (European Association for the Study of the Liver, 2019). Algumas classes de fármacos conhecidas por provocarem DILI são: antibióticos, analgésicos, anticonvulsivantes, tuberculostáticos, dentre outras (European Association for the Study of the Liver, 2019). O "Liver Tox", site do *National Institute of Health* (NIH) lista em seu portal mais de 1200 agentes e seus potenciais de causar lesão hepática. Dentre esses agentes se encontram medicamentos, fitoterápicos, suplementos nutricionais, metais e toxinas (LiverTox, 2012).

O quadro clínico da DILI é vasto, podendo variar desde um aumento passageiro das enzimas hepáticas até à insuficiência hepática grave, com risco de morte. Conforme os Conselhos para Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS), a doença é caracterizada em três tipos, quanto às manifestações clínicas: hepatocelular, colestático e misto. O tipo hepatocelular caracteriza-se por ALT (alanina aminotransferase) duas vezes maior que o limite superior normal (LSN) ou $R \geq 5$, no qual R é a razão da atividade sérica de ALT sobre a atividade sérica da fosfatase alcalina (FA), ambos expressos como múltiplos do LSN. O tipo colestático é definido quando há FA maior que duas vezes o LSN ou R maior ou igual a dois. Já o tipo misto é definido como ALT maior que duas vezes o LSN e R maior que dois e menor que cinco. Pacientes com o tipo colestático/misto apresentam maior chance de desenvolver um quadro crônico quando comparados aos com o tipo hepatocelular (Blatt et al., 2016).

Considerando as graves consequências da DILI, as condutas de detecção precoce e o manejo clínico são essenciais, além do seguimento farmacológico e laboratorial (Gonçalves, 2021). Por isso, estudos que detalham a DILI, em especial em pediatria, são necessários para possibilitar a elaboração de futuros protocolos clínicos quanto ao uso de terapêuticas e, principalmente, quanto a utilização de novos fármacos. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão integrativa da literatura para determinar quais os principais fármacos envolvidos na DILI em pacientes pediátricos.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura por meio da busca sistemática de artigos em bases de dados, no período de agosto de 2021 a fevereiro de 2022, para responder a seguinte pergunta: "quais os principais fármacos envolvidos na DILI em pacientes pediátricos?".

A busca por artigos publicados e indexados nas bases Cinahl, Cochrane, Lilacs, Medline e Pubmed foi realizada por dois pesquisadores, que atuaram de forma independente e simultânea, sem restrição temporal, utilizando-se os *Medical Subject Heading Terms (MeSH)* "Drug induced liver injury", "Drugs" e "Pediatrics" e o equivalente nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) em português e espanhol, combinados entre si por meio do operador booleano "AND". Uma lista contendo todos os artigos foi elaborada na forma de tabela para melhor organização dos dados e os artigos duplicados foram eliminados.

Duas duplas independentes realizaram a seleção por meio da leitura de título e resumo, de acordo com os critérios de

elegibilidade e quando houve discordância uma terceira dupla avaliou o estudo dando o parecer final para inclusão ou exclusão. Incluiu-se os artigos que responderam à pergunta norteadora; estudos realizados em humanos com pacientes de 0-18 anos; publicados em português, inglês e espanhol; com resumos disponíveis para leitura e texto completo disponível na íntegra.

Foram excluídos da seleção artigos que não respondiam à pergunta norteadora; estudos realizados em pacientes com 19 anos ou mais; estudos *in vitro* e *in vivo*; artigos que utilizaram fitoterapia; estudos de revisão; revisões sistemáticas; meta-análises; revisões integrativas; patentes; estudos comparativos; comentários; editoriais; anais de congresso; e artigos sem nenhum resumo disponível.

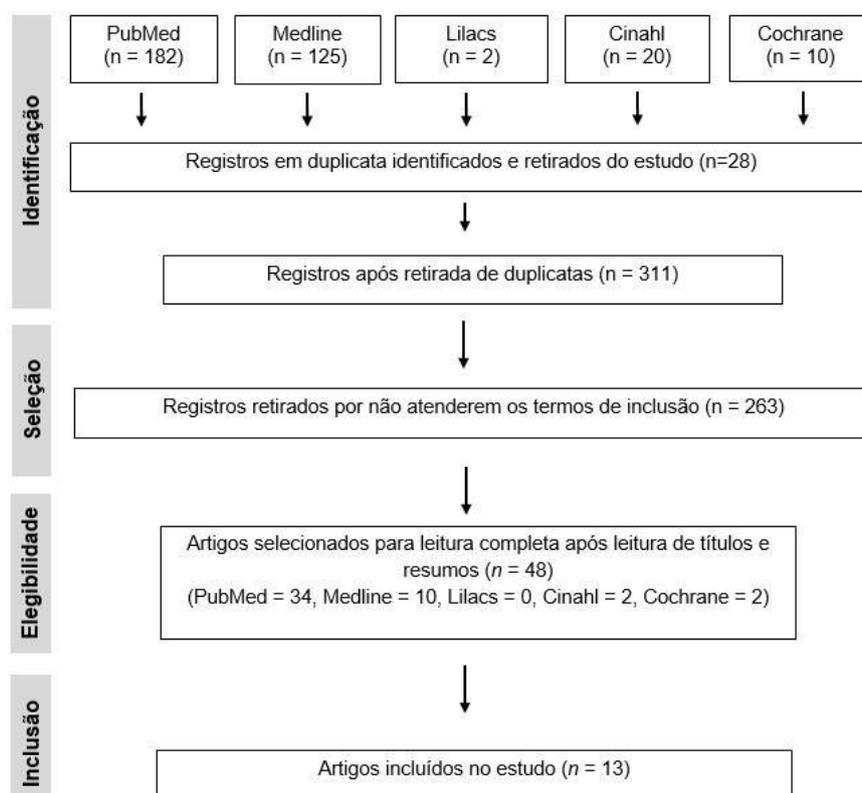
Executou-se a leitura analítica dos trabalhos selecionados e coletou-se dados relevantes, disponíveis no texto, para o estudo e compreensão. São eles: título, DOI, autores, periódico, ano de publicação, local da pesquisa, tipo de pesquisa, objetivo, classe dos medicamentos e medicamentos relacionados à DILI, idade dos pacientes, incidência da DILI, morbimortalidade e desfecho dos pacientes, tratamento empregado, discussão e conclusão. A seleção final das publicações foi realizada em comum acordo entre os pesquisadores.

Por fim, os artigos foram analisados e categorizados hierarquicamente conforme proposta de *Joanna Briggs Institute*, de acordo com o nível de evidência (The University of Adelaide, 2013a) e o grau de recomendação (The University of Adelaide, 2013b).

3. Resultados

Foram identificados o total de 339 artigos nas bases de dados após emprego do protocolo de busca, sendo que 28 deles foram excluídos por duplicidade. Após a leitura de todos os títulos e resumos, 48 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, que após as etapas de seleção e elegibilidade, totalizaram 13 artigos (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão.



Fonte: Autores.

Os dados coletados foram classificados e expostos no Quadro 1, o qual apresenta as características de identificação dos 13 artigos, incluindo nome do artigo, autores, ano e local da pesquisa, periódico, tipo de estudo, nível de evidência (NE) e grau de recomendação (GR).

Quadro 1 - Caracterização dos estudos incluídos na amostra final quanto aos autores, ano e local da pesquisa, periódico, tipo de estudo, nível de evidência e grau de recomendação.

	Título do artigo	Citação, ano, local, periódico	Tipo de estudo	NE e GR
1	<i>Amoxicillin-clavulanic acid hepatotoxicity in children</i>	(Hita et al., 2012); 2012; Espanha; <i>Hepatology and Nutrition</i>	Estudo prospectivo observacional	4B
2	<i>Antimicrobials and Antiepileptics Are the Leading Causes of Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury in American Children</i>	(DiPaola et al., 2019); 2019; EUA; <i>Journal Pediatric Gastroenterology Nutric.</i>	Estudo retrospectivo observacional e prospectivo	2B
3	<i>Causes, Features, and Outcomes of Drug-Induced Liver Injury in 69 Children from China</i>	(Zhu et al., 2015); 2014; China; <i>Gut and Liver</i>	Estudo retrospectivo observacional	4B
4	<i>Clinical Spectrum and Outcome of Pediatric Drug Induced Liver Injury</i>	(Kumar et al., 2018); 2017; Índia; <i>The Indian Journal of Pediatrics</i>	Estudo retrospectivo observacional	4B
5	<i>Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children</i>	(Rivkees & Szarfman, 2010); EUA; <i>Journal Clin Endocrinol Metab</i>	Estudo retrospectivo observacional	4A

6	<i>Drug-Induced Liver Injury in Critically Ill Children Taking Antiepileptic Drugs: A Retrospective Study</i>	(Sridharam et al., 2020); 2020; não consta; Elsevier	Estudo retrospectivo observacional	4B
7	<i>Early predictors of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity in a paediatric population referred to a tertiary paediatric department</i>	(Hedeland et al., 2014); 2014; Dinamarca; <i>Acta Paediatrica</i>	Estudo retrospectivo observacional	4B
8	<i>Hepatotoxicity due to drugs or natural products in children</i>	(Hita et al., 2013); 2012; Espanha; Elsevier	Estudo prospectivo observacional	4B
9	<i>Hepatotoxicity in HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy</i>	(Gil et al., 2007); 2007; Brasil; <i>São Paulo Med Journal</i>	Estudo retrospectivo observacional	4B
10	<i>Pharmacokinetics and safety/tolerability of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in children and adolescents treated for tuberculous meningitis</i>	(Ruslami et al., 2022); 2021; Indonésia; <i>Archives of Disease in Childhood</i>	Estudo prospectivo observacional	4B
11	<i>Safety of long-term isoniazid preventive therapy in children with HIV: a comparison of two dosing schedules</i>	(Le Roux et al., 2013); 2012; África do Sul; <i>Innt J Tuberc Lung Dis</i>	Estudo prospectivo randomizado	1B
12	<i>Tacrolimus-induced cholestatic syndrome following pediatric liver transplantation and steroid-resistant graft rejection</i>	(Ganschow et al., 2006); 2006; Alemanha; <i>Pediatric Transplantation</i>	Estudo retrospectivo observacional	4B
13	<i>Ursodeoxycholic Acid Can Improve Liver Transaminase Quantities in Children with Anticonvulsant Drugs Hepatotoxicity: a Pilot Study</i>	(Asgarshizari et al., 2015); 2014; Irã; <i>Acta Med Iran</i>	Estudo prospectivo observacional	2B

Fonte: Autores.

O Quadro 2 caracteriza os artigos quanto ao objetivo do estudo, classe do fármaco relacionado com a DILI, número de pacientes da amostra do estudo e idade dos pacientes.

Quadro 2 - Caracterização dos estudos incluídos na amostra final quanto ao objetivo do estudo, classe de fármaco relacionada com a DILI, número de pacientes da amostra do estudo e idade dos pacientes da amostra.

	Objetivo do estudo	Classe farmacológica relacionada com a DILI	Nº e idade média dos pacientes da amostra
1	Determinar a importância da hepatotoxicidade da amoxicilina-clavulanato na pediatria	Antibióticos	11 pacientes com idade média de 5,25 anos ± 4,75 anos
2	Fornecer uma visão das características, etiologias e resultados de crianças inscritas na Rede de Lesões Hepáticas Induzidas por Drogas em estudos prospectivos e retrospectivos	Antibióticos, anticonvulsivantes, antineoplásicos, psicotrópicos e outros	57 pacientes com idade média de 14,3 anos
3	Analisar as causas, características clínicas, laboratoriais e patológicas e resultados de DILI em crianças até 14 anos de idade e comparar as diferenças entre medicina de ervas chinesa e medicina ocidental	Antiasmáticos, antibióticos, antineoplásico, antiparasitários, antipiréticos, antivirais, glicocorticoides, tuberculostáticos, outros	69 crianças com idade média de 8 anos
4	Determinar o espectro clínico e o resultado da DILI em crianças	Antibióticos, anticonvulsivantes, tuberculostáticos, outros	36 crianças com idade média de 7 anos
5	Avaliar o perfil de segurança e hepatotoxicidade do propiltiouracil e metimazol por idade no Sistema de Relatórios de Eventos Adversos da <i>Food and Drug Administration</i> dos EUA	Antitireoidianos	23 crianças
6	Elucidar a associação entre o uso de antiepilépticos e fatores que resultaram em DILI em uma UTI pediátrica de um hospital terciário	Anticonvulsivantes	41 crianças com média de 3,9 anos
7	Explorar a relação dose-resposta entre acetaminofeno e hepatotoxicidade, preditores bioquímicos e clínicos precoces e impacto do tratamento precoce com N-acetilcisteína	Analgésicos e antipiréticos	25 crianças com média de 13,5 anos
8	Determinar a importância da hepatotoxicidade por drogas ou remédios naturais na pediatria. Incentivar a criação de uma rede ativa de especialistas motivados na detecção e comunicação de incidências de doenças hepáticas para promover "cultura farmacoepidemiológica"	Antiarrítmicos, antibióticos, anticonvulsivantes, antifúngicos, anti-inflamatórios não esteroidais, antimetabólitos, antitireoidianos, antivirais e outros	33 crianças com idade média de 5,08 anos ± 9 anos
9	Determinar a frequência de elevação assintomática ou sintomática das enzimas hepáticas em pacientes HIV-positivos recebendo TARV no ambulatório e correlacionar essas frequências com fatores de risco	Antiretrovirais e tuberculostático	30 crianças
10	Avaliar a farmacocinética e segurança/ tolerabilidade da isoniazida, rifampicina e pirazinamida em crianças e adolescentes com meningite tuberculosa	Tuberculostático	20 pacientes
11	Investigar a incidência e fatores de risco para lesão hepática grave em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana recebendo terapia preventiva com isoniazida (IPT).	Antiretrovirais	19 pacientes com idade média de 14 meses
12	Descrever receptores de enxerto hepático nos quais complicações colestáticas desenvolveram-se sob imunossupressão com tacrolimus após transplante de fígado	Imunossupresores	6 pacientes com idade média de 5,2 anos
13	Investigar o efeito do ácido ursodesoxicólico em crianças, para reduzir a elevação de transaminases hepáticas induzidas por drogas anticonvulsivantes.	Anticonvulsivantes	22 pacientes com idade média de 1,17 anos ± 0,69 anos

Fonte: Autores.

De acordo com os resultados apontados no Quadro 2, foram encontrados 392 pacientes com idade entre 0-18 anos com DILI. Dos 245 pacientes que foram classificados quanto ao tipo de DILI, identificamos: 195 pacientes com o tipo hepatocelular, 24 pacientes com o tipo colestático e 26 do tipo misto.

No Quadro 3 estão mostrados os representantes farmacológicos de cada classe medicamentosa relacionados aos casos

de DILI encontrados na amostra total, em ordem alfabética.

Quadro 3 - Representantes farmacológicos de cada classe medicamentosa relacionados aos casos de DILI encontrados na amostra total.

Classe	Representantes
Analgésico, Antipirético, Anti-inflamatório não esteroide	Acetaminofeno (Kumar et al., 2018; Hedeland et al., 2014), Ibuprofeno (Hita, 2013) e não especificado (Zhu et al., 2015)
Antiarrítmico	Sotalol (Zhu et al., 2015) e não especificado (Hita, 2013)
Antiasmático	Não especificado (Zhu et al., 2015)
Antibiótico	Amoxicilina (Hita et al., 2013), Amoxicilina + Clavulanato de Potássio (Hita et al., 2012; DiPaola et al., 2019; Kumar et al., 2018; Hita, 2013), Azitromicina (Di Paola et al., 2019; Kumar et al., 2018), Cefdnir (DiPaola et al., 2019), Cefepime (DiPaola et al., 2019), Ceftriaxona (Kumar et al., 2018), Cloxacilina (Hita et al., 2013), Eritromicina (DiPaola et al., 2019), Isoniazida (DiPaola et al., 2019), Meropenem (Hita et al., 2013), Minociclina (DiPaola et al., 2019), Oxacilina (DiPaola et al., 2019), Sulfametoxazol com Trimetoprina (DiPaola et al., 2019; Hita et al., 2013), Sulfassalazina (DiPaola et al., 2019) e Sulfonamida (Gil et al., 2007)
Anticonvulsivante	Ácido Valproico (DiPaola et al., 2019; Kumar et al., 2018; Sridharam et al., 2020; Asgarshizari et al., 2015), Carbamazepina (DiPaola et al., 2019; Kumar et al., 2018; Sridharam et al., 2020), Etosuximida (DiPaola et al., 2019; Sridharam et al., 2020), Fenitoína (DiPaola et al., 2019; Sridharam et al., 2020), Fenobarbital (DiPaola et al., 2019; Sridharam et al., 2020; Asgarshizari et al., 2015), Lamotrigina (DiPaola et al., 2019), Levetiracetam (Asgarshizari et al., 2015), Primidona (Asgarshizari et al., 2015) e Zonisamida (Hita et al., 2013)
Antifúngico	Voriconazol (Hita et al., 2013)
Antihipertensivo	Metildopa (DiPaola et al., 2019)
Antimetabólito	Metotrexato (Hita et al., 2013)
Antineoplásico	Asparaginase (DiPaola et al., 2019), Mercaptopurina (DiPaola et al., 2019), Pegaspargase (DiPaola et al., 2019) e Tioguanina (DiPaola et al., 2019).
Antiparasitário	Não especificado (Zhu et al., 2015)
Antitireoideano	Propiltiouracil (Rivkees; Szarfman, 2010; Hita et al., 2013)
Antiviral	Aciclovir (Hita et al., 2013), Antirretroviral (Gil et al., 2007) e não especificado (Zhu et al., 2015)
Glicocorticoide	Não especificado (Zhu et al., 2015)
Imunossupressor	Tacrolimus (Ganschow et al., 2006)
Psicotrópicos	Atomoxetina (DiPaola et al., 2019), Fluoxetina (DiPaola et al., 2019) e Metilfenidato (DiPaola et al., 2019)
Tuberculostático	Etambutol (LiverTox, 2012), Isoniazida (Kumar et al., 2018; Hita et al., 2013; Gil et al., 2007; Ruslami et al., 2022; Le Roux et al., 2013), Rifampicina (Kumar et al., 2018; Hita et al., 2013; Gil et al., 2007; Ruslami et al., 2022) e Pirazinamida (Kumar et al., 2018; Ruslami et al., 2022)
Outros	Ácido Ascórbico (Zhu et al., 2015), Ácido Nicotínico (DiPaola et al., 2019), Ervas (Zhu et al., 2015; Hita et al., 2013), Etnilestradiol (DiPaola et al., 2019) e Termogênicos (DiPaola et al., 2019)

Fonte: Autores.

Quanto ao quadro clínico observado nos pacientes que apresentaram DILI, nota-se que dentre os observados, foram

descritos sinais e sintomas hepáticos e gastrintestinais, como anorexia (Hita et al., 2012), diarreia (Hita et al., 2012), dor abdominal (Hita et al., 2012; Gil et al., 2007), hepatoesplenomegalia (Hita et al., 2012; Gil et al., 2007), icterícia (Hita et al., 2012; DiPaola et al., 2019; Ruslami et al., 2022; Le Roux et al., 2013) e vômitos (Hita et al., 2012; Le Roux et al., 2013). Outros sinais e sintomas incluem astenia (Hita et al., 2012), erupção cutânea e prurido (DiPaola et al., 2019; Ganschow et al., 2006) e febre (DiPaola et al., 2019). No que diz respeito aos exames de imagem, foi realizado ultrassonografia abdominal em apenas um paciente, que mostrou hepatoesplenomegalia com líquido livre intra-abdominal (Hita et al., 2012).

Quanto à evolução dos pacientes pediátricos com DILI, observou-se uma elevada variedade de apresentações, desde quadros leves e moderados, que exigiram ou não hospitalização, até quadros graves de insuficiência hepática aguda (DiPaola et al., 2019; Zhu et al., 2015; Hita et al., 2013), com necessidade de transplante hepático (DiPaola et al., 2019) ou óbito (DiPaola et al., 2019; Zhu et al., 2015; Kumar et al., 2018; Hita et al., 2013). Casos com sinais e sintomas clínicos autolimitados voltaram ao estado de normalidade entre 4 a 36 semanas do início do quadro, com média de 14 semanas, sem que houvesse alguma forma de insuficiência hepática aguda (Hita et al., 2012). Houve relato de pacientes que precisaram ser admitidos no Serviço de Saúde local devido a presença de vômitos incoercíveis (Hita et al., 2012). Considerando a evolução dos pacientes a médio e longo prazo, foi citada a ocorrência de DILI com caráter crônico (Zhu et al., 2015; Kumar et al., 2018) em alguns pacientes, bem como a resolução do quadro após a suspensão do fármaco suspeito envolvido, sem que houvesse retorno da DILI após reintrodução gradual dos medicamentos (Ruslami et al., 2022; Asgarshizari et al., 2015).

O tratamento empregado nos casos de DILI não contou com fármacos específicos, mas sim conduta de suporte frente aos sinais e sintomas observados pelo paciente. A conduta tomada observada foi a interrupção dos fármacos relacionados à DILI, para avaliação do quadro clínico do paciente (Ruslami et al., 2022; Ganschow et al., 2006).

4. Resultados

Nota-se a relevância de determinados agentes farmacológicos na etiologia da DILI, principalmente da classe dos analgésicos e antipiréticos, como o acetaminofeno; antibióticos, como a amoxicilina+clavulanato; anticonvulsivantes, como o ácido valproico, carbamazepina, fenitoína e fenobarbital e tuberculostáticos, como a isoniazida e rifampicina. Tais achados vão ao encontro a literatura disponível, que coloca esses fármacos como sabidamente conhecidos por produzirem DILI intrínseca e idiossincrática (European Association for the Study of the Liver 2019). Casos graves de DILI em crianças representam cerca de 19% de todos os casos de injúria hepática aguda na pediatria, sendo a DILI por paracetamol responsável por 14% dos casos (Squires et al., 2006). As crianças são mais propensas a ter disfunção mitocondrial por drogas, aumentando sua suscetibilidade a lesões hepáticas graves ou insuficiência hepática aguda. Os antibióticos e drogas que atuam no sistema nervoso central são responsáveis pela maioria das DILI pediátricas no Ocidente (Fontana et al., 2010).

Frente a cada medicamento específico, há mecanismos e fisiopatologias diferentes e individuais, portanto são necessárias pesquisas que individualizam o estudo e discussão de cada medicamento. Hita E. (2012) discorre sobre a ocorrência frequente de DILI por amoxicilina+clavulanato de potássio, com importância da análise das transaminases em exames de rotina e estudo quando os níveis normais são ultrapassados. Rivkees e Szarfman (2010) aponta em seu estudo que o uso de propiltiouracil deve ser evitado na população pediátrica devido os relatos de hepatotoxicidade grave e vasculite em crianças em uso deste medicamento, o que não ocorre com o uso de metimazol. Sridharan K. (2020), por sua vez, aponta que o uso de medicamentos associados aos anticonvulsivante seja feito com fármaco com baixo ou nenhum potencial de hepatotoxicidade em crianças admitidas na UTI, pois uma proporção significativa de pacientes gravemente doentes que tomam anticonvulsivantes, apresentaram DILI, seja na forma hepatocelular, seja com anormalidade dos testes bioquímicos hepáticos.

A elevada variação e distinção do quadro clínico dos pacientes condiz com a literatura, que aponta que não há sinais clínicos específicos da doença, que pode cursar com febre, erupção de pele, artralgia e eosinofilia, ou seja, manifestações que

podem aparecer em pacientes que sequer tomaram medicamentos (Takiri & Shimizu, 2008). A ocorrência e gravidade dos casos divergiram quando comparadas as drogas envolvidas, fato que sugere que propriedades individuais de cada fármaco apresentam papel determinante no risco de DILI. Outro fato é que o mesmo medicamento causa lesão hepática apenas em uma parcela dos usuários, o que também indica que fatores individuais desempenham um papel importante na fisiopatologia da doença (Chen et al., 2015). As características clínicas da DILI pediátrica são diversas, portanto, variando de hepatite assintomática a insuficiência hepática aguda e cronicidade com mortalidade observada (Kumar et al., 2018).

Não há um padrão-ouro para diagnóstico da condição, o que torna importante a exclusão de outras causas possíveis que justifiquem o quadro clínico do paciente, como hepatites virais, doenças biliares, abuso de álcool, doenças hepáticas autoimunes, doenças hereditárias, entre outras. Por conta dessa ausência de critérios diagnósticos exatos, criaram-se diversas escalas clínicas para diagnóstico de DILI (Takiri; Shimizu, 2008). Mesmo na presença de lesão hepática grave, ao receber fármacos como na terapia preventiva com isoniazida (IPT), citada por Le Roux (2013), nem todos os casos estavam relacionados com o IPT. Portanto, causas não medicamentosas podem justificar diversos casos encontrados na prática clínica, o que torna a avaliação de causalidade da DILI difícil, justificando os algoritmos e escalas clínicas que têm sido propostas para auxílio diagnóstico. Na maioria dessas propostas, pesam fortemente a exclusão de outras etiologias não medicamentosas, análise da associação temporal entre o início da administração do fármaco e a resposta à reexposição. No estudo de Le Roux (2013), foi sugerido que houve superestimação da verdadeira incidência de DILI induzida por IPT, indicando que essa terapia a longo prazo possui um baixo risco de toxicidade hepática em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Le Roux et al., 2013). Ademais, a associação medicamentosa é fator de risco a ser considerado em casos de hepatotoxicidade, como aponta Gil (2007), em seu estudo com crianças infectadas pelo HIV que tiveram risco aumentado quando associaram à terapia antirretroviral, sulfonamidas e tuberculostáticos (Gil et al., 2007).

É esperado não encontrar tratamentos específicos na conduta frente a uma DILI, pois o tratamento que se tem é basicamente de suporte. O fármaco responsável pela toxicidade deve ser suspenso, a fim de evitar ou diminuir danos progressivos. Algumas substâncias podem ser utilizadas em determinados casos, como é o caso da N-acetilcisteína, considerada um antídoto na intoxicação por acetaminofeno e a carnitina, nas intoxicações por ácido valproico. Também, pode-se fazer uso de corticóides em casos individuais e monitorados em que há doença hepática grave, que não apresenta melhoras depois de retirar o medicamento e colestase com a presença de hipersensibilidade ou autoimunidade. Em casos graves, como na hepatite fulminante, pode ser necessária a indicação de transplante de fígado, como foi observado em um caso (Blatt et al., 2016). O estudo de Asgarshirazi M. (2015) demonstra que o tratamento com Ácido Ursodesoxicólico (UDCA) em toxicidade hepática causada por anticonvulsivantes, pode ser eficaz para controlar o aumento dos níveis de transaminases, sendo seguro e tolerável (Asgarshirazi et al., 2015).

Apesar da quantidade de artigos e pesquisas disponíveis na literatura, ainda há a necessidade de realizar uma investigação mais aprofundada sobre a hepatotoxicidade na pediatria. A definição de marcadores genéticos e específicos que aumentam o risco de desenvolver uma DILI e a simplificação de métodos de determinação das transaminases seriam questões que necessitam de maior atenção (Hita et al., 2012). A morbimortalidade da doença justifica novos estudos acerca da etiopatogenia, fatores de risco e resultados a fim de garantir melhores oportunidades de diagnóstico, prevenção, intervenção e tratamento (Di Paola et al., 2019; Zhu et al., 2015; Ruslami et al., 2022). O baixo nível de evidência dos estudos selecionados na literatura também reforça a necessidade de mais estudos nesta área.

A avaliação de potenciais preditores precoces de hepatotoxicidade na população pediátrica é importante, pois esses preditores clínicos e bioquímicos otimizam o tratamento e reduzem as sequelas hepáticas. Portanto, crianças com risco aumentado de desenvolver hepatotoxicidade seriam identificadas em estágios iniciais de internação hospitalar. No que diz respeito à hepatotoxicidade por tentativa de suicídio com paracetamol, descrito por Hedeland et al. (2014), os resultados

mostraram que parâmetros bioquímicos precoces, episódios de vômitos pré-hospitalares e tempo de latência antes do início do tratamento com N-acetilcisteína, são fatores de risco independentes de hepatotoxicidade em pacientes pediátricos com intoxicação por acetaminofeno (Hedeland et al., 2014; Cardia et al., 2021). Além disso, a quantidade de paracetamol ingerida parece não ter influência no grau de hepatotoxicidade, em contraste com os achados em estudos com adultos. Estudos longitudinais são necessários para validar esses preditores independentes precoces de hepatotoxicidade e os fatores de risco encontrados no estudo (Hedeland et al., 2014).

Além disso, uma forma de melhorar o conhecimento epidemiológico sobre a DILI em pacientes pediátricos é introduzir um sistema de registro de dados para melhor entendimento da doença (Hita et al., 2012), além da importância da análise sistemática de relatórios de eventos adversos nesses grandes bancos de dados, com o uso de métodos que diminuam as taxas de falso-positivo devido a números pequenos, preservando sinais estáveis com pequeno número de relatórios (Rivkees; Szarfman, 2010). É importante completar as bases de dados com informações rigorosas e prospectivas, para fornecer informações que permitam a catalogação das reações adversas medicamentosas associadas à hepatotoxicidade, contribuindo para uma perspectiva real do problema na prática clínica, bem como para criar uma rede ativa de especialistas motivados a detectar e comunicar a incidência das doenças hepáticas tóxicas (Hita et al., 2013).

O manejo da DILI na prática clínica é delicado e difícil pois o risco de DILI com doses aumentadas de medicamentos requer consideração, mas deve ser equilibrado com a necessidade de garantir o tratamento ideal de uma doença com risco de morte. O monitoramento de medicamentos terapêuticos como ferramenta decisiva para o tratamento e também o monitoramento regular de testes de função hepática podem ser úteis para garantir a eficácia do medicamento sem causar toxicidade (Ruslami et al., 2022).

5. Conclusão

O diagnóstico da DILI em crianças é difícil e o tratamento não é específico, sendo, portanto, um desafio para a prática clínica. Verificou-se elevada variedade de classe de fármacos que podem provocar danos hepáticos em crianças podendo causar ou não alterações hepáticas a depender da individualidade de cada paciente.

No desenvolvimento da DILI em pacientes pediátricos, de acordo com a revisão de literatura realizada, houve relevância de determinados agentes farmacológicos principalmente das classes dos analgésicos e antipiréticos (p.ex., acetaminofeno), antibióticos (p.ex., amoxicilina+clavulanato), anticonvulsivantes (p.ex., ácido valproico, carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) e agentes tuberculostáticos (p.ex., isoniazida e rifampicina). Os resultados obtidos estão de acordo com dados encontrados na literatura e levam a protocolos estabelecidos quanto à utilização destes fármacos, sendo descritos por induzirem DILI intrínseca e idiossincrática. Também observamos que as características clínicas da DILI pediátrica são diversas, variando de hepatite assintomática a insuficiência hepática aguda e cronicidade com necessidade de transplante hepático ou óbito.

Pesquisas mais aprofundadas sobre as faces da DILI devem ser realizadas para garantir melhores resultados quanto ao diagnóstico, prevenção, intervenção e tratamento. Também se recomenda que seja realizada a organização de bancos de dados com informações relevantes sobre eventos adversos hepáticos envolvendo o uso de fármacos na pediatria para sistematização de informações clínicas.

Agradecimentos

À Fundação Araucária de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Estado do Paraná (FA), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (Capes) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Referências

- Asgarshirazi, M., Shariat, M., Dalili, H. & Keihanidoost, Z. (2015). Ursodeoxycholic Acid Can Improve Liver Transaminase Quantities in Children with Anticonvulsant Drugs Hepatotoxicity: a Pilot Study. *Acta Med Iran.*, 53(6), 351-355.
- Bessone, F., Hernandez, N., Mendizabal, M., Sanchez, A., Paraná, R., Arrese, M., Tagle, M., Giral, 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.
- Björnsson, E. S. (2013). Incidence, Presentation, and Outcomes in Patients with Drug-Induced Liver Injury in the General Population of Iceland. *Gastroenterology*, 144 (7).
- Björnsson, E. S. (2020). Epidemiology, Predisposing Factors and Outcomes of Drug Induced Liver Injury. *Clin Liver Dis*, 24(1), 1-10.
- Blatt, C. R., Becker, M. W. & Lunardeli, M. J. M. (2016). Drug induced liver injury: what is the clinical pharmacist role? *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*, 7(4), 31-35.
- Cardia, G. F. E., Silva-Comar, F. M. DE S., Silva, E. L., Rocha, E. M. T. DA, Comar, J. F., Silva-Filho, S. E., Zagotto, M., Uchida, N. S., Bersani-Amado, C. A. & Cuman, R. K. N. (2021). Lavender (*Lavandula officinalis*) essential oil prevents acetaminophen-induced hepatotoxicity by decreasing oxidative stress and inflammatory response. *Res Soc Dev*, 10(3), e43410313461.
- Chen, M., Suzuki, A., Borlak, J., Andrade, R. J. & Lucena, M. I. (2015). Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factor. *J Hepatol*, 63(2), 503-514.
- DiPaola, F., Molleston, J. P., Gu, J., Cirulli, E. T., Chalasani, N., Barnhart, H., Kleiner, D. E., Hoofnagle, J. H. & Fontana, R. J. (2019). Antimicrobials and Antiepileptics are the leading cause of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury in American Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 69(2), 152-159.
- European Association for the Study of the Liver. (2019). EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-Induced liver injury. *J Hepatol*, 70(6), 1222-1261.
- Ferrajolo, C. (2010). Drug-induced Hepatic Injury in Children: a Case/non-Case Study of Suspected Adverse Drug Reactions in VigiBase. *Br J Clin Pharmacol* 70 (5), 721-728.
- Fontana, R. J., Seeff, L. B., Andrade, R. J., Björnsson, E., Day, C. P., Serrano, J. & Hoofnagle, J. H. (2010). Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatol Baltim*, 52, 730-742.
- Ganschow, R., Albani, J.; Grabhorn, E., Richter, A. & Burdelski, M. (2006). Tacrolimus-induced cholestatic syndrome following pediatric liver transplantation and steroid-resistant graft rejection. *Pediatr Transplant*, 10(2), 220-224.
- Gil, A. C. M., Lorenzetti, R., Mendes, G. B., Morcillo, A. M., Toro, A. A. D. C., Silva, M. T. N. & Vilela, M. M. S. (2007). Hepatotoxicity in HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy. *São Paulo Medical Journal/Revista Paulista de Medicina*, 125(4), 205-209.
- Gonçalves, S. T., Louro, E.; Pedrosa, R. B.; Soares, A. L. P. P.; Cuman, R. K. N. (2021). Injúria Hepática Induzida por Medicamentos em Pacientes Hospitalizados. *Res Soc Dev*, 10(16), e70101623236.
- Hedeland, R. L., Andersen, J., Askbo, N., Iskandar, A. & Jørgensen, M. H. (2014). Early predictors of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity in a paediatric population referred to a tertiary paediatric department. *Acta Paediatrica*, 103(11), 1179-1186.
- Hita, E. O., García, J. A. M., Gonzalez, J. C. F., Molina, A. A., Cordero, M. J. A., Escobar, J. S. & Ruiz-Extremuera, A. (2012). Amoxicilin-clavulanic acid hepatotoxicity in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 55 (6), 663-667.
- Hita, E. O., García, J. A. M., Sánchez, F. G., González, J. C. F., Molina, A. A., Escobar, J. S. & Extremuera, A. R. (2013). Hepatotoxicidad por fármacos o productos naturales en niños. *Anales de pediatría*, 78(4), 248-259,
- Kumar, A., Sood, V., Khanna, R., Verma, S. K., Mehra, N., Rawat, D. & Alam, S. (2018). Clinical Spectrum and Outcome of Pediatric Drug Induced Liver Injury. *Indian J Pediatr*, 85(8), 676-678.
- Le Roux, S. M., Cotton, M. F., Myer, L., Le Roux, D. M., Schaaf, H. S., Lombard, C. J. & Zar, H. J. (2013). Safety of long-term isoniazid preventive therapy in children with HIV: a comparison of two dosing schedules. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 17(1), 36-31.
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. (2012). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
- Murray, K. F., Nedim, H., Stefan, W., Mikelle, B. & Deirdre, K. (2008) Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 47(4), 395-405.
- Rivkees, A. S. & Szarfman, (s.d). A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. (2010). *J Clin Endocrinol Metab*, 95(7), 3260-3267.
- Ruslami, R., Gafar, F., Yunivita, V., Parwati, I., Ganiem, A. R., Aarnoutse, R. E., Wilffert, B., Alffenaar, J. W. C. & Nataprawira, H. M. (2022). Pharmacokinetics and safety/tolerability of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in children and adolescents treated for tuberculous meningitis. *Arch Dis Child*, 107(1), 70-77.
- Squires, R. H. et al. (2006). Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr*, 148(5), 652-658.
- Sridharam, K., Daylami, A. A., Ajjawi, R., Al Ajooz & H. A. M. (2020) Drug-Induced Liver Injury in Critically Ill Children Taking Antiepileptic Drugs: A Retrospective Study. *Curr Ther Res Clin Exp*, 92, 100580.

Suk, K. T. & Kim, D. J. (2012). Drug-induced liver injury: present and future. *Clin Mol Hepatol*, 18(3), 249-257.

Takiri, K. & Shimizu, Y. (2008). Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol*, 14(44), 6774-6775.

The University of Adelaide, Joanna Briggs Institute. (2013a). The JBI approach: levels of evidence. South Australia: Joanna Briggs Institute. <http://joannabriggs.org/jbi-approach.html#tabbed-nav=Levels-of-Evidence>.

The University of Adelaide, Joanna Briggs Institute. (2013b). New JBI grades of recommendation. South Australia: Australia: Joanna Briggs Institute. http://joannabriggs.org/assets/docs/approach/jbi-grades-of-recommendation_2014.pdf.

Vuppalanchi, R., Liangpunsakul, S., and Chalasani, N. (2007). Etiology of NewOnset Jaundice: How Often Is it Caused by Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury in the United States?. *Am J Gastroenterol*, 102(3), 558–562.

Zhu, Y., Li, Y., Wang, J., Liu, S., Wang, L., Zhao, Y., Bai, Y., Wang, Z., Li, J. & Xiao, X. (2015). Causes, Features, and Outcomes of Drug-Induced Liver Injury in 69 Children from China. *Gut and liver*, 9(4), 525-533.