



EDITORIAL

Estudo Clínico Prospetivo de Hepatites Tóxicas – HEPTOX

Clinical Prospective Study on Drug induced liver injury – HEPTOX

A.M. Vieira^{a,*} e A. Curado^{b,1}

^a Responsável pelo estudo HEPTOX

^b Presidente do CEREGA

A hepatite tóxica é uma entidade, do ponto de vista clínico, extremamente desafiante, responsável por uma enorme variedade de manifestações clínicas e um, ainda mais amplo, espectro de gravidade.

O diagnóstico de hepatite tóxica exige, aos clínicos, elevado grau de suspeição e capacidade de avaliação crítica da heterogeneidade fenotípica que caracteriza a hepatotoxicidade. Ainda assim, a imputação da causalidade entre uma determinada droga e a lesão hepática continua a ser uma difícil tarefa, particularmente pelo cenário, frequentemente observado, do doente polimedicado (com fármacos potencialmente hepatotóxicos), pelo utilização crescente de substâncias potencialmente hepatotóxicas como as plantas medicinais e os suplementos alimentares, pela concomitância de fatores de risco ou pela existência de doença hepática prévia; isto para não mencionar a elevada probabilidade de impossibilidade de avaliação adequada devido à ausência de critérios diagnósticos rigorosos e uniformes. Acresce a tudo isto, a inexistência de marcadores específicos e a impossibilidade ética da reexposição. Para além disso, as escalas de causalidade limitam-se à avaliação da relação temporal entre a exposição à droga e a doença hepática e à exclusão de outras causas e a histologia não permite o diagnóstico etiológico.

São várias as circunstâncias, como a política farmacológica, os hábitos de prescrição, a etnia, os fatores ambientais e genéticos, que influenciam não só a incidência como a

apresentação clínica e a gravidade da doença. A elevada frequência de hepatotoxicidade ao ibuprofeno encontrado no registo espanhol¹, a alta incidência de doença induzida pelo nimesulide encontrada na Argentina, Irlanda, Finlândia, Espanha e Uruguai², o elevado número de casos reportados à nitrofurantoina no registo Americano³ ou aos produtos fitoterapêuticos nos países asiáticos⁴, são exemplos concretos da variabilidade geográfica. Infelizmente, devido à inexistência de estudos controlados e de estudos completos pós comercialização dos fármacos, publicação preferencial dos casos mais graves e ausência de registo sistemático de todos os casos de hepatite tóxica, a sua verdadeira incidência está subestimada.

A existência de registos permite colmatar a falta de informação existente nesta área, o conhecimento mais profundo dos aspetos epidemiológicos da relação do fígado com as drogas com importantes implicações para a saúde pública e para a implementação de estratégias de controlo farmacológico.

São vários os países preocupados com esta temática, tendo sido criadas várias redes de registo, de que são exemplo Swedish Adverse Drug Reaction Committee (SADRAC), em 1970, Drug Induced Liver Injury Network (DILIN), em 2003, Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury Study (DILIGEN), International Drug-Induced Liver Injury Consortium (IDILIC), em 2007, Spanish DILI Registry, em 1994, e recentemente Spanish-Latin American Hepatotoxicity Network^{2,3}, o que tem permitido, entre outros progressos, a realização de estudos genéticos, de outra forma inviáveis, com consequente identificação dos indivíduos em risco e portanto possibilitando a implementação de medidas preventivas⁵.

Em Portugal, pela primeira vez na história da Gastrenterologia, existe um registo nacional prospetivo de hepatites

* Corresponding author. Tlm 961704152.

Correios eletrónicos: ana.amdsv@gmail.com (A.M. Vieira), cerega@mail.telepac.pt (A. Curado).

¹ +351217995537



Figura 1 Logotipo do estudo clínico prospetivo de hepatites tóxicas.

tóxicas – HEPTOX (fig. 1), com mais de 50 casos incluídos, que se encontra atualmente no último semestre de recrutamento de doentes (término a 31 de janeiro de 2013).

Vale a pena sublinhar que, por exemplo, o registo espanhol tem mais de 700 casos identificados, desde 1994, ou seja, registando-se uma inclusão média de 40 doentes por ano³.

Apelamos a todos colegas que colaborem intensamente no registo do HEPTOX e convidamos todos os centros à sua participação ativa, sendo apenas necessário o contato direto ou através da SPG ou do CEREGA, com a coordenação do estudo (contatos em anexo).

Participam atualmente 24 centros com investigadores nomeados, mas também com senha de acesso do serviço (em anexo), passível de ser utilizada pelo médico responsável.

Salienta-se que os doentes incluídos serão contabilizados para o médico que faz o registo.

Quanto mais doentes registar melhor será a sua classificação!

Inclua doentes!

	Hospital	Login
1	Hospital de São Bernardo - Setúbal	heptox_01
2	Hospital de São João	heptox_02
3	Hospital de Santo António	heptox_03

4	Hospital da Arrábida	heptox_04
5	Hospital de São Teotónio - Viseu	heptox_05
6	Hospitais da Universidade de Coimbra	heptox_06
7	Hospital Amato Lusitano - Castelo Branco	heptox_07
8	Centro Hospitalar das Caldas da Rainha	heptox_08
9	Hospital de Santo André - Leiria	heptox_09
10	Hospital da Luz	heptox_10
11	Hospital Militar de Lisboa	heptox_11
12	Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental	heptox_12
13	Hospital de Santa Maria	heptox_13
14	Hospital Garcia de Orta	heptox_14
15	Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio	heptox_15
16	Centro Hospitalar do Funchal	heptox_16
17	Centro Hospitalar de Coimbra	heptox_17
18	Hospital Espírito Santo - Évora	heptox_18
19	IPO Porto	heptox_19
20	Hospital Pulido Valente	heptox_20
21	IPOLFG. E.P.E	heptox_21
22	Hospital Fernando da Fonseca	heptox_22
23	Hospital do Divino Espírito Santo	heptox_23
24	Centro Hospitalar do Alto Ave -Guimarães	heptox_24

Bibliografia

- Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-Induced Liver Injury: An Analysis of 461 Incidences Submitted to the Spanish Registry Over a 10-Year Period. *Gastroenterology*. 2005;129:512–21.
- Bessone F, Hernandez N, Dávalos M, Paraná R, Schinoni M, Lizarzabal M, et al. Building a Spanish-Latin American network on drug induced liver injury: much to get from a joint collaborative initiative. *Annals of Hepatology*. 2012;11(4):544–9.
- Lucena MI, Cohen H, Hernandez N, Bessone F, Dacoll C, Stephens C, et al. Hepatotoxicidad, un problema global con especificidades locales: hacia la creación de una Red Hispano Latinoamericana de Hepatotoxicidad. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34(5): 361–8.
- Suk KT, Kim DJ, Kim CH, Park SH, Yoon JH, Kim YS, et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol*. 2012;26, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.138>, abstract.
- Urban TJ, Goldstein DB, Watkins PB. Genetic basis of susceptibility to drug-induced liver injury: what have we learned and where do we go from here? *Pharmacogenomics*. 2012;13(7):735–8.