

# Hepatites Medicamentosas por Hipersensibilidade

VASCO A. J. MARIA e RUI M. M. VICTORINO

## RESUMO

As hepatopatias medicamentosas, apesar de pouco frequentes constituem um problema clínico importante pelas dificuldades de diagnóstico e pelas implicações terapêuticas e epidemiológicas. Os autores apresentam a sua experiência na avaliação clínica e imunológica de uma série de 79 casos de hepatite medicamentosa.

O tempo de latência médio (entre o início da tomada do fármaco e o aparecimento da hepatopatia) observado nesta série foi de 21 dias. O quadro clínico-laboratorial caracterizou-se pela existência de icterícia e febre numa percentagem elevada de casos, sendo frequentes as alterações laboratoriais marcadas. Os fármacos mais vezes envolvidos nas hepatopatias pertenciam sobretudo aos grupos farmacológicos dos antimicrobianos e dos psicotrópicos. O tempo de remissão médio (entre a suspensão do fármaco e a normalização laboratorial) foi de cerca de 55 dias. A utilização do teste de transformação blástica (TTB) revelou-se útil na detecção de sensibilização linfocitária aos fármacos, particularmente na identificação do fármaco responsável pela hepatopatia em casos de polinedicação. As modificações metodológicas do TTB, consistindo na adição de um inibidor das prostaglandinas ao sistema de cultura *in vitro* e na utilização de metabolitos ou antígenos do fármaco preparados *ex-vivo*, permitiram aumentar significativamente a capacidade de detecção de sensibilização linfocitária aos fármacos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hepatites medicamentosas, teste de transformação blástica, hipersensibilidade a medicamentos, diagnóstico de hepatites, reacções adversas a medicamentos.

## SUMMARY:

*The authors present their experience in the clinical and immunological evaluation of a series of 79 cases of drug-induced liver injury.*

*The mean latency time (between drug intake and the onset of clinical picture) was 21 days. Jaundice and fever were the most frequent clinical symptoms. Marked elevations of hepatic enzymes were seen in a significant number of cases. Antimicrobials and psychotropics were the most frequently involved pharmacologic groups. The mean remission time (between drug withdrawal and normalization of laboratory values) was 55 days.*

*Lymphocyte transformation test (LTT) proved useful in the detection of lymphocyte sensitization to drugs, particularly in the identification of the offending drug in cases of exposure to multiple drugs. The use of modifications to LTT (addition of a prostaglandin inhibitor to the culture system and the use of *ex-vivo* prepared drug antigens) increased the ability to detect lymphocyte sensitization to drugs in this series of 79 cases of drug-induced liver injury.*

**KEY-WORDS:** *Drug-induced hepatitis, lymphocyte transformation test, drug hypersensitivity, hepatitis diagnosis, adverse drug reactions.*

## 1 - INTRODUÇÃO

### Importância do problema

As Hepatopatias Medicamentosas constituem uma pequena mas significativa percentagem das reacções adversas medicamentosas. Num estudo por nós realizado numa população de cerca de 3 000 utentes de um centro de saúde da periferia de Lisboa, as hepatites medicamentosas correspondem a 1% das reacções adversas detectadas.<sup>1</sup> Em algumas séries internacionais, cerca de 2 a 5% das icterícias internadas têm uma etiologia medicamentosa, enquanto que cerca de 10% das hepatites agudas

internadas têm esta mesma etiologia,<sup>2</sup> sendo estes valores significativamente mais elevados nos grupos etários mais altos. Em relação às hepatites fulminantes internadas em serviços de cuidados intensivos, a causa medicamentosa representa cerca de 25% dos casos.<sup>3</sup>

A importância deste problema na prática clínica decorre não só dos valores acima referidos mas também da dificuldade no diagnóstico e das implicações da ausência ou atraso do mesmo. De facto, a dificuldade ou mesmo a impossibilidade de chegar a um diagnóstico seguro de hepatite medicamentosa tem implicações importantes. Por um lado, situações de hepatite medicamentosa não reconhecidas podem evoluir para formas mais graves de doença, como por exemplo, hepatite crónica ou mesmo cirrose, se o estímulo não for interrompido. Por outro lado, a identificação do fármaco responsável, particularmente quando o doente está sujeito a múltiplos fármacos, é importante por razões terapêuticas e epidemiológicas.

### Classificação das Hepatopatias Medicamentosas

As hepatopatias medicamentosas podem classificar-se em dois tipos principais (Quadro I). As hepatopatias do tipo I são dependentes da dose e portanto, previsíveis, atingindo a maior parte dos indivíduos expostos. As hepatopatias do tipo II são independentes da dose e imprevisíveis, atingindo apenas indivíduos com susceptibilidade aumentada; podem ser mediadas por mecanismo de idiossincrasia metabólica (via metabólica anómala com produção de metabolitos reactivos) ou por hipersensibilidade imunológica.

#### QUADRO I

##### CLASSIFICAÇÃO DAS HEPATOPATIAS MEDICAMENTOSAS

- Tipo I - Previsível, dependente da dose  
Existem modelos animais
- Tipo II - Imprevisível, independente da dose  
Não existem modelos animais
  - \* Idiossincrasia metabólica
  - \* Hipersensibilidade (imunológica)

### Diagnóstico das Hepatopatias medicamentosas

O diagnóstico das hepatopatias do tipo I não levanta em geral problemas, sendo suficiente a história de exposição a um fármaco reconhecido como hepatotóxico em determinadas doses.

Em relação às hepatopatias do tipo II, o diagnóstico é habitualmente um diagnóstico de exclusão (Quadro II), exigindo um grau de suspeição elevado, a colheita de uma história farmacológica precisa e detalhada e o estabelecimento de uma relação temporal consistente entre o início da tomada do fármaco e o aparecimento do quadro clínico. É fundamental a exclusão de causas alternativas para a lesão hepática, nomeadamente as etiologias viral, alcoólica e obstrutiva. Alguns autores consideram que num caso de suspeita de hepatopatia induzida por fármacos, um teste de reexposição ao fármaco positivo constitui a melhor evidência a favor da etiologia medicamentosa. No entanto, estes testes não são recomendáveis, a não ser em situações muito particulares, em virtude dos riscos que comportam, nomeadamente de hepatite fulminante.<sup>4,5</sup>

#### QUADRO II

##### DIAGNÓSTICO DAS HEPATOPATIAS MEDICAMENTOSAS

- Índice de Suspeita elevado
- Listar pormenorizadamente todos os fármacos tomados
- Estabelecer a relação temporal entre a tomada do fármaco e o início da hepatopatia
- Considerar causas alternativas (vírus, álcool, doenças das vias biliares)
- Excluir doença hepática pré-existente
- Observar efeito da suspensão dos fármacos suspeitos
- Biópsia hepática (se suspeita de doença hepática pré-existente ou ausência de melhoria após suspensão)
- Testes de provocação: NÃO RECOMENDÁVEIS
- Testes Imunológicos e ou Metabólicos (complexidade técnica, valorização difícil, utilização eventual em casos seleccionados).

Um aspecto particularmente difícil é o que se prende com o diagnóstico diferencial entre hepatopatias por idiossincrasia metabólica e por hipersensibilidade imunológica. Apesar de alguns casos clínico-laboratoriais poderem sugerir um ou outro mecanismo (Quadro III), em muitas situações é difícil ou mesmo impossível esta diferenciação.

### QUADRO III

#### CARACTERÍSTICAS DAS HEPATOPATIAS MEDICAMENTOSAS POR IDIOSSINCRASIA METABÓLICA E POR HIPERSENSIBILIDADE

	IDIOS. METABÓLICA	HIPER- -SENSIBILIDADE
Dependência da Dose	Não (Sim)	Não
Tempo de latência	Variável	1-5 semanas
Manif. clín. sugestivas	—	Rash, febre, artralgiás
Resposta à reexposição	Retardada	Rápida (horas/dias)
Aspectos histológicos sugestivos	—	Infiltrados eosinófilos Granulomas

## 2. HEPATITES POR HIPERSENSIBILIDADE

### Possíveis Mecanismos envolvidos

Como referimos anteriormente, nos casos de hepatopatia do tipo II, a lesão hepática pode resultar de um mecanismo de hipersensibilidade imunológica.

A susceptibilidade individual, no caso da idiossincrasia metabólica, seria conferida quer por via anómala de metabolização do fármaco, quer por defeitos no processo de destoxificação do mesmo, levando à acumulação de metabolitos altamente reactivos, com efeito lesivo dos hepatócitos.<sup>6</sup> Em relação à hipersensibilidade imunológica, a susceptibilidade individual dependeria de factores imunogénéticos, condicionando hiperreactividade do sistema imunológico (hipersensibilidade) e ou vulnerabilidade do mesmo a eventuais efeitos imunorregulatórios do fármaco.<sup>7,8</sup>

A metabolização hepática dos fármacos a nível do sistema oxidativo microsómico, cujo enzima principal é o citocromo P450, origina moléculas intermediárias altamente reactivas, capazes de estabelecer ligações covalentes com macromoléculas celulares. Em alguns casos a lesão hepática resultaria da agressão directa desses metabolitos a diferentes estruturas celulares,<sup>9</sup> noutros casos a ligação dos metabolitos a proteínas celulares torna-las-ia imunogénicas,<sup>9,10</sup> originando-se lesão por hipersensibilidade imunológica. A interacção entre os dois tipos de mecanismos, idiossincrasia metabólica e

hipersensibilidade imunológica, é assim possível em muitos casos,<sup>7,8</sup> dificultando ainda mais a diferenciação entre mecanismos envolvidos no caso individual.

As hepatopatias por hipersensibilidade imunológica parecem constituir uma percentagem muito significativa das hepatopatias medicamentosas. Os mecanismos imunológicos envolvidos na génese da lesão hepática são provavelmente de diversos tipos,<sup>10,11</sup> nomeadamente citotoxicidade mediada por anticorpos e complemento, citotoxicidade mediada por anticorpos e células "Killer" (ADCC) e citotoxicidade por linfócitos T que reconheceriam o neo-antígeno constituído ou induzido pelo fármaco na superfície celular, em associação com moléculas do complexo major de histocompatibilidade.

### Utilização do Teste de Transformação Blástica no Diagnóstico das hepatopatias Medicamentosas do tipo II.

Como referimos anteriormente, o diagnóstico das hepatopatias medicamentosas é habitualmente um diagnóstico de presunção. Reconhece-se assim a necessidade de identificar e utilizar processos que permitam afirmar com maior segurança o diagnóstico e, por outro lado, identificar o fármaco responsável pela lesão hepática, particularmente em casos de polimedicação.

Vários testes imunológicos têm sido usados com este objectivo, nomeadamente o teste da inibição da migração dos leucócitos (TIML) e o teste de transformação blástica (TTB), em casos de hepatopatia medicamentosa em que supostamente intervêm mecanismos imunológicos.

O TTB baseia-se no facto de linfócitos previamente sensibilizados a um fármaco proliferarem em cultura quando reexpostos a esse fármaco, podendo avaliar-se essa proliferação através da medição da incorporação de um isótopo radioactivo no DNA celular. Contudo, têm sido identificados alguns problemas na utilização do TTB, nomeadamente tem sido apontada uma baixa sensibilidade do teste, já que os resultados são frequentemente negativos em situações em que a probabilidade da etiologia medicamentosa é considerada elevada por critérios clínicos.<sup>12,13</sup> De entre as várias hipóteses que temos vindo a investigar para explicar esta baixa sensibilidade do teste, tem sido dada particular atenção a duas: 1) a possibilidade de a sensibilização linfocitária se fazer para os metabolitos e não para o próprio fármaco; 2) a eventual existência no sistema de cultura "in vitro" de factores supressores, nomea-

damente celulares, que mediarão a sua acção através da produção de prostaglandinas, como foi demonstrado noutros contextos.<sup>14</sup>

É a nossa experiência na avaliação clínica de uma série de 79 casos de hepatopatia medicamentosa e da utilização do TTB com diferentes abordagens que apresentamos de seguida.

### 3 - APRESENTAÇÃO DE UMA SÉRIE DE 79 CASOS DE HEPATOPATIA MEDICAMENTOSA

#### Caracterização clínica

O nosso estudo clínico e imunológico refere-se a uma série de 79 casos de hepatopatia medicamentosa, cujo diagnóstico foi estabelecido com base em critérios clínicos.<sup>15</sup> Os doentes estudados apresentavam uma idade média de cerca de 44 anos, sendo 34 do sexo masculino e 45 do sexo feminino. A média de medicamentos tomados na altura do aparecimento do quadro clínico era de 3,9 com limites entre 1 e 15 fármacos. É de notar que em 65 casos tratava-se da primeira exposição ao fármaco que acabou por ser considerado o responsável pela hepatopatia. O tempo decorrido entre o início da tomada do fármaco e o aparecimento dos primeiros sinais ou sintomas foi em média de 21 dias. Em todos os casos em que o tempo de latência foi inferior a 5 dias, tratava-se de reexposições ao fármaco.

Estes casos de hepatopatia medicamentosa foram referenciados ao nosso grupo nos últimos 10 anos, para pareceres clínicos e ou avaliação por testes

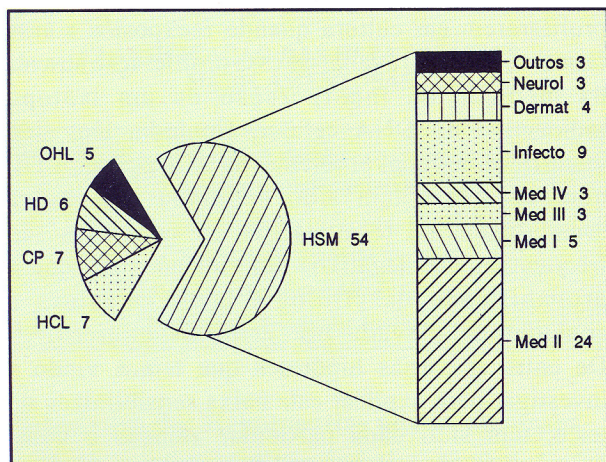


Figura 1 - Referenciação dos casos de hepatopatia medicamentosa. HSM - Hospital de Santa Maria; HCL - Hospitais Cívicos de Lisboa; OHL - outros hospitais de Lisboa; HD - hospitais distritais; CP - clínica privada.

imunológicos, por diversos serviços do nosso hospital e de outros hospitais, inclusivamente de fora da área de Lisboa (Figura 1).

Em relação ao quadro clínico da hepatopatia (Figura 2), pode verificar-se que uma percentagem muito significativa dos casos cursou com icterícia e febre. Em 10 casos não se verificaram quaisquer manifestações clínicas mas apenas elevação dos enzimas hepáticos.

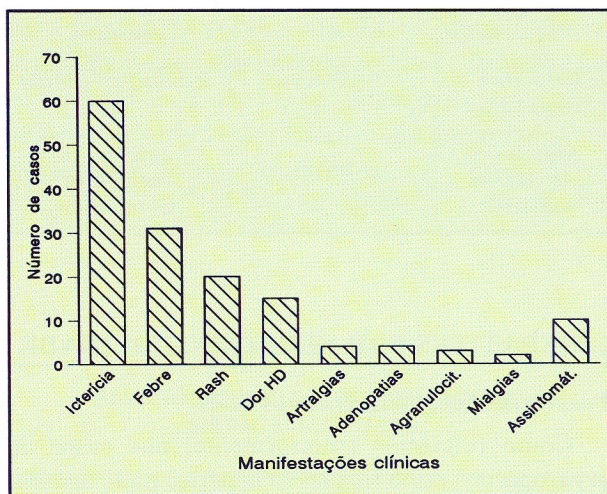


Figura 2 - Manifestações clínicas das hepatopatias medicamentosas.

Os aspectos relativos ao quadro laboratorial são apresentados na figura 3, sendo de destacar o facto de um número sinificativo de casos apresentar alterações laboratoriais muito marcadas. O padrão bioquímico da hepatopatia, determinado com base na fórmula adaptada de Danan et al.<sup>16</sup> (Quadro IV), foi classificada como colestase em 31 casos, lesão hepato-celular em 31 e misto em 17.

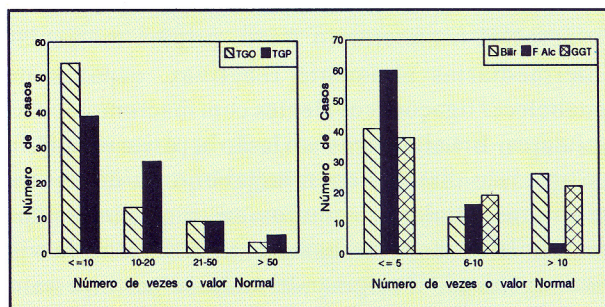


Figura 3 - Quadro laboratorial das hepatopatias medicamentosas.

#### QUADRO IV

### DEFINIÇÃO DO PADRÃO BIOQUÍMICO DA HEPATOPATIA MEDICAMENTOSA

$Q = \frac{A}{B}$	<p>A - Actividade sérica máxima da Aminotransferase expressa em múltiplos do normal</p> <p>B - Actividade sérica máxima da Fosfatase alcalina expressa em múltiplos do normal</p>
Se $Q \geq 5$	- Padrão hepato-celular
Se $Q \leq 5$	- Padrão de colestose
Se $Q = 2-5$	- Padrão misto

A remissão laboratorial, ou seja, o tempo decorrido entre a suspensão do fármaco e a normalização das alterações laboratoriais, foi em média de 55 dias, sendo superior a 6 meses numa percentagem significativa de casos, ultrapassando mesmo os 12 meses em 2 casos (Figura 4).

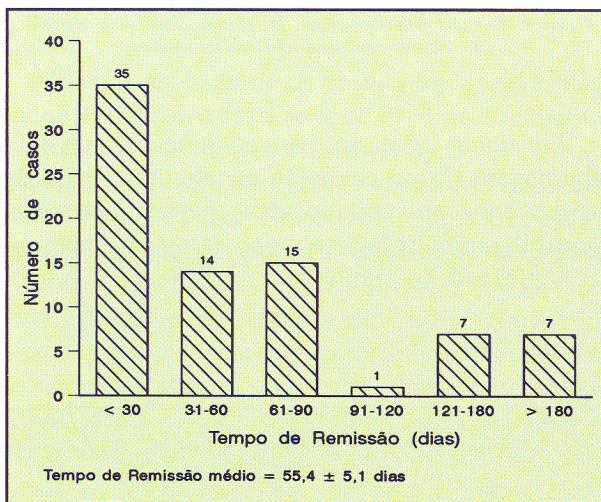


Figura 4 - Tempo de remissão laboratorial.

A utilização de uma escala clínica de pontuações por nós definida<sup>17</sup> permitiu classificar a probabilidade de diagnóstico de hepatite medicamentosa como "definitiva" em 4 casos, "provável, em 41, possível" em 25 e improvável" em 9.

Quanto aos grupos farmacológicos envolvidos nas hepatopatias e identificados por critérios clínicos e ou estudos imunológicos, o grupo dos antimicrobianos e o grupo dos psicotrpicos comportam o maior número de casos (Figura 5). Os fármacos mais vezes envolvidos foram o

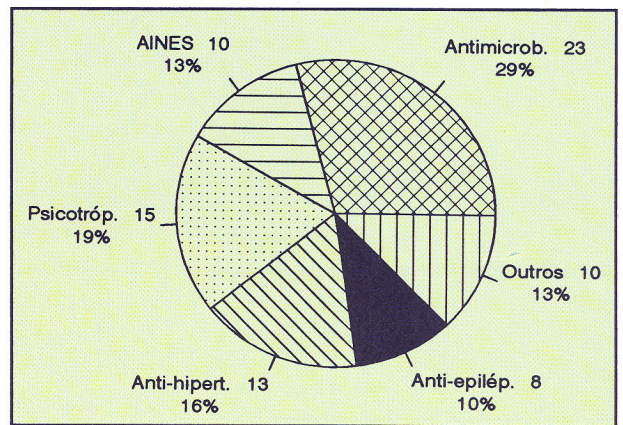


Figura 5 - Grupos farmacológicos envolvidos nas hepatopatias medicamentosas.

cotrimoxazole com 9 casos, a eritromicina com 6 e a fenitoína com 5. O captopril, a  $\alpha$ -metildopa e o alopurinol foram responsáveis por 4 casos cada um.

#### Estudos imunológicos

Nos 79 casos de hepatite medicamentosa estudou-se a reactividade linfocitária a várias concentrações dos fármacos suspeitos, utilizando o TTB, de acordo com metodologia descrita em artigos anteriores.<sup>18</sup> Em 74 casos, para além desta abordagem, realizaram-se culturas linfocitárias na presença de um inibidor prostaglandínico<sup>19-21</sup> e em 25 casos os linfócitos dos doentes foram também cultivados na presença de "metabolitos" dos fármacos preparados ex-vivo.<sup>22-24</sup> Em cada caso foi sempre estudado simultaneamente pelo menos um controlo saudável, num total de 84. Estudaram-se igualmente 10 voluntários com exposição prévia aos mesmos fármacos mas sem que tivessem desenvolvido qualquer tipo de reacção adversa e 5 doentes com doença hepática não relacionada com medicamentos.

Na figura 6 estão representados os resultados dos estudos realizados num caso de hepatite pelo etilsuccinato de eritromicina. Pode verificar-se que no caso do doente, a estimulação dos linfócitos pelo fármaco levou a uma proliferação linfocitária significativa (índice de estimulação igual ou superior a 2) para 2 das 5 concentrações estudadas. Pelo contrário, nas culturas de um indivíduo saudável, de um doente com doença hepática não relacionada com medicamentos e de um doente previamente exposto ao mesmo fármaco sem reacção adversa, não se verificou qualquer aumento significativo na proliferação linfocitária na presença do fármaco.

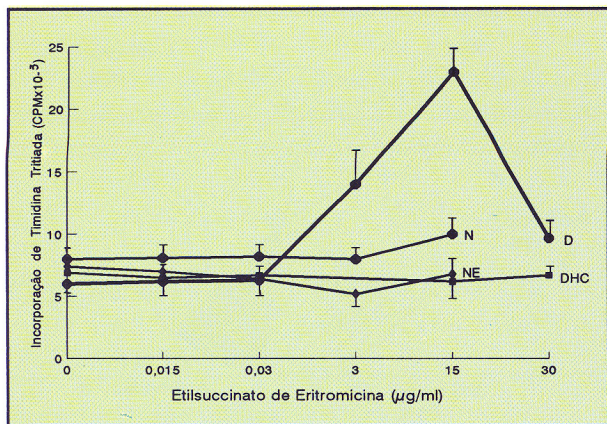


Figura 6 - Hepatite pelo etilsuccinato de eritromicina. D - doente; N - controle saudável; NE - controle saudável com exposição prévia à eritromicina sem reacção adversa; DHC - doente com doença hepática crónica não relacionada co medicamentos.

Num outro caso de hepatite associada ao enalapril (Figura 7) a estimulação dos linfocitos pelo fármaco não induziu qualquer proliferação linfocitária, o mesmo acontecendo com os dois tipos de controlos estudados. Porém, quando se adicionou um inibidor prostaglandínico (indometacina) ao sistema de cultura, verificou-se uma proliferação linfocitária significativa para todas as concentrações de fármaco estudadas, no caso do doente.

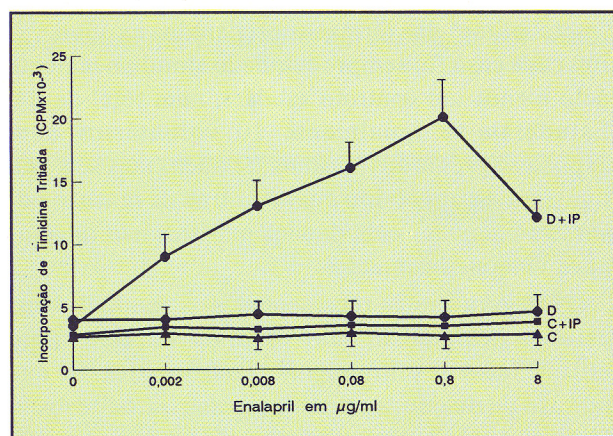


Figura 7 - Hepatite pelo enalapril. D - doente; C - controle saudável; IP - inibidor das prostaglandinas.

Num caso de hepatite induzida pela mianserina, a estimulação dos linfocitos do doente pelo fármaco não originou qualquer proliferação linfocitária. Contudo, quando os linfócitos foram cultivados na

presença de um soro colhido de um indivíduo saudável 1 hora após a ingestão de uma dose terapêutica do fármaco ("soro contendo metabolitos"), verificou-se reactividade linfocitária sinificativa (Figura 8).

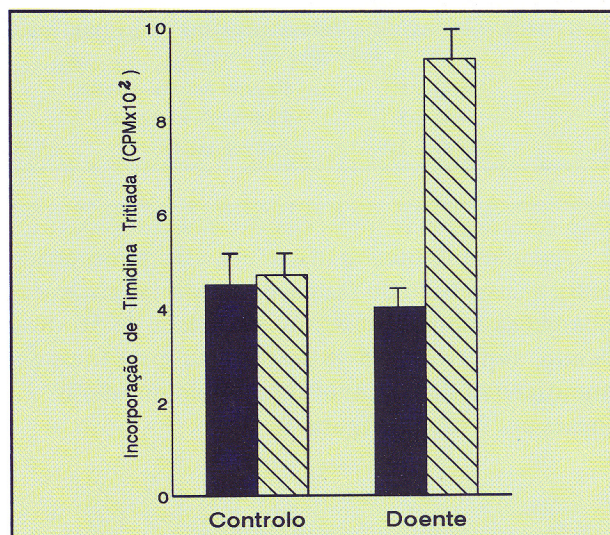


Figura 8 - Hepatite pela mianserina. ■ - culturas com "soro controle"; □ - culturas com "soro contendo metabolitos".

Em alguns casos, apenas a conjugação destas duas abordagens ("soro contendo metabolitos" e adição de inibidor prostaglandínico) permitiu detectar sensibilização linfocitária aos fármacos, como é exemplificado na figura 9.

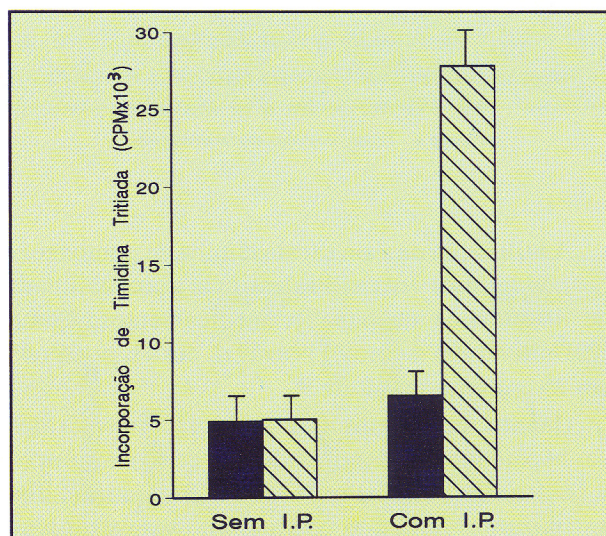


Figura 9 - Hepatite pelo cotrimoxazole. ■ - culturas com "soro controle"; □ - culturas com "soro contendo metabolitos".

Em outros casos, é possível observar reactividade nas condições standard, ou seja, quando os linfócitos são expostos ao fármaco, mas essa reactividade é aumentada quando se adiciona o inibidor prostaglandínico ao sistema de cultura (Figura 10).

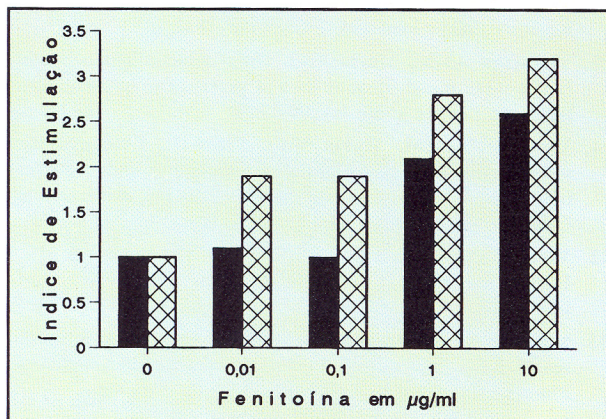


Figura 10 - Hepatite pela fenitoína. ■ - sem inibidor das prostaglandinas; □ - com inibidor das prostaglandinas.

Quando analisamos os resultados globais dos estudos realizados nesta série de 79 casos de hepatite medicamentosa, pode verificar-se que o TTB nas condições standard foi positivo apenas em 29% dos casos. Nos 74 casos em que se adicionou um inibidor prostaglandínico às culturas linfocitárias detectou-se reactividade significativa em 42 (57%). Por outro lado, a utilização do "soro contendo metabolitos" permitiu detectar reactividade em 9 dos 25 casos estudados com esta abordagem (35%). Globalmente detectou-se sensibilização linfocitária aos fármacos em 53 dos 79 casos. Nos 28 casos em que foi possível utilizar simultaneamente as três abordagens a percentagem de positividade subiu para 86%.

Em todos os casos em que foram estudados dois ou mais fármacos, detectou-se sensibilização linfocitária apenas para um deles.

Por outro lado, não se verificou reactividade linfocitária significativa em nenhum dos diferentes controlos estudados.

## CONCLUSÕES.

As hepatopatas medicamentosas, apesar de relativamente pouco frequentes, constituem um importante problema clínico, quer pelas dificuldades

de diagnóstico que colocam quer pelas implicações terapêuticas e epidemiológicas. O diagnóstico das hepatopatas medicamentosas exige da parte dos clínicos um elevado grau de suspeição e o seguimento de um protocolo rigoroso no estabelecimento de uma relação temporal consistente e na exclusão de causas alternativas. A utilização de testes imunológicos e ou metabólicos, apesar da sua complexidade e dificuldade de valorização, pode justificar-se em casos seleccionados, nomeadamente em casos de polimedicação e em que a identificação do fármaco responsável se revela indispensável ao prosseguimento de terapêuticas consideradas fundamentais para o doente.

Na nossa série de 79 casos de hepatopatia medicamentosa, as modificações metodológicas introduzidas no TTB permitiram aumentar significativamente a capacidade de detecção de sensibilização linfocitária aos fármacos sem perda de especificidade, na medida em que todos os controlos estudados foram negativos. Estudos mais recentes realizados pelo nosso grupo de trabalho sugerem a possibilidade de aumentar ainda mais a sensibilidade do teste com novas modificações metodológicas.<sup>25</sup>

De qualquer modo, os mecanismos imunológicos envolvidos nas lesões hepáticas medicamentosas estão ainda insuficientemente caracterizados. O prosseguimento deste estudos poderá contribuir para uma melhoria da capacidade diagnóstica e para a identificação de factores de risco de hipersensibilidade a determinados fármacos no caso individual, o que teria óbvias implicações em termos de prevenção.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Prof. Miguel Carneiro de Moura todas as facilidades concedidas no Serviço de Medicina 2 e o interesse e apoio em relação ao presente trabalho. Agradecem ainda aos colegas que referenciaram casos ao nosso núcleo de estudos de reacções adversas medicamentosas.

## 6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS

1. Maria VAJ, Carvalho ML, Pimpão MV, Azevedo JS, Carreira MA, Victorino RMM. Estudo clínico-epidemiológico de reacções adversas a medicamentos em cuidados de saúde primários. *Arquivos Instituto Nacional saúde*, 1988; 13 145-172.
2. Lewis JH, Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Med Cl North Am*, 1989; 73:775-792.

3. **Zimmerman HJ, Maddrey WC.** Toxic and drug-induced hepatitis. In: Schiff L and Schiff ER (eds). Disease of the liver. *JB Lippincott Company, Philadelphia*, 1987; 591-667.
4. **Ransohoff DF, Jacobs G.** Terminal hepatic failure following a small dose of sulfamethoxazole-trimethoprim. *Gastroenterology*, 1981; 80:816-819.
5. **Paiva LA, Wright PJ, Koff RS.** Long-term hepatic memory for hypersensitivity to nitrofurantoin. *Am J Gastroenterol*, 1992; 87; 891-893.
6. **Uetrecht JP.** Idiosyncratic drug reactions: possible role of reactive metabolites generated by leukocytes. *Pharmacol Res*, 1989; 6:265-273.
7. **Kaplowitz N, Aw T, Simon FR, Stolz A.** Drug-induced hepatotoxicity. *Ann Intern Med*, 1986; 104:826-839.
8. **Park BK, Coleman JW.** The immunological basis of adverse drug reactions. A report on a symposium held in Liverpool on 6th April 1988. *BR Clin Pharm*, 1988; 26:491-495.
9. **Pohl LR, Satoh H, Christ DD, Kenn JG.** The immunologic and metabolic basis of drug hypersensitivities. *Ann Rev Pharmacol*, 1988; 28:367-387.
10. **Wilson RA.** The liver. Its role in drug biotransformation and as target of immunologic injury. *Immunol Allergy Clin N* 1991; 11:555-574.
11. **Tsutsui H, Terano Y, Sakagami C, Hasegawa I, Mizoguchi Y, Morisawa S.** Drug-specific T cells derived from patients with drug-induced allergic hepatitis. *J Immunol*, 1992; 149:706-716.
12. **Walton B, Dumonde DQ, Williams C, et al.** Lymphocyte transformation. Absence of increased responses in alleged halothane jaundice. *J Amer Med Ass*, 1973; 225:494-498.
13. **Rotmensch HH, Leiser A, Dan M, et al.** Evaluation of prajmalium-induced cholestasis by immunological tests. *Arch Intern Med*, 1981; 141:1797-1801.
14. **Goodwin JS, Bankhurst AD, Messner RP.** Suppression of T cell mitogenesis by prostaglandin: existence of a prostaglandin producing suppressor cell. *J Exp Med*, 1977;9:1719-1734.
15. **Shearman DJC, Finlayson NDC.** Drugs, toxins and the Liver. In: Diseases of the gastrointestinal tract and liver. *London, Churchill Livingstone*, 1989.
16. **Danan G, Benichou C, Begaud B, Biour M et al.** Critères d'imputation d'une hépatite aigue à un médicament. *Gastroenterol Clin Biol*, 1987; 11: 581-585.
17. **Maria VAJ, Victorino RMM.** Utilização de uma escala clínica para imputação de hepatites a medicamentos. 1994 (em publicação).
18. **Maria VAJ, Pinto LA, Victorino RMM.** Estudos de imunidade celular em hepatopatias medicamentosas e seu valor diagnóstico. *J Soc Ciências Med*, 1988; 9, 10:372-387.
19. **Victorino RMM, Maria VAJ,** Modifications of lymphocyte transformation test in a of case drug-induced cholestatic hepatitis. *Diagn Immunol*, 1985;3:177-181.
20. **Victorino RMM, Maria VAJ.** Drug-induced hepatitis and lymphocyte transformation test in presence of prostaglandin inhibitor. *Lancet*, 1986; 1:1209-1210.
21. **Victorino RMM, Maria VAJ, Pinto L.** Evidence for prostaglandin producing suppressor cells in drug-induced liver injury and implications in the diagnosis of drug sensitization. *Clin Exp Immunol*, 1992; 87:132-137.
22. **Victorino RMM, Maria VAJ, Correia AP, de Moura MC.** Floxacillin-induced cholestatic hepatitis with evidence of lymphocyte sensitization. *Arch Intern Med*, 1987; 147:987-989
23. **Maria VAJ, Victorino RMM.** Hypersensitivity immune reaction as a mechanism for dilevalol-associated hepatitis. *Ann Pharmacother*, 1992; 26:924-926.
24. **Maria VAJ, Pinto L, Victorino RMM.** Lymphocyte reactivity to drug ex-vivo antigens in drug-induced hepatitis. *J Hepatol*, 1994 (em publicação).
25. **Maria VAJ, Victorino RMM.** Lymphocyte proliferation to drugs: analysis of the value of a 24 well lymphocyte culture system. *Toxicology in vitro*, 1994 (em publicação).

**Correspondência:**

Dr. Vasco A. J. Maria  
 Faculdade de Santa Maria  
 Serviço de Medicina 2 - Piso 2  
 Av. Prof. Egas Moniz  
 1600 LISBOA