

Hepatite e Colestase: O Que Escondem as Plantas?

Hepatitis and Cholestasis: What Are Plants Hiding?

Rute Baeta Baptista¹, Sara Nóbrega², António Pedro Campos², Flora Candeias¹, Maria João Brito¹

1. Unidade de Infeciologia; Área de Pediatria Médica; Hospital de Dona Estefânia; Centro Hospitalar de Lisboa Central; Lisboa; Portugal.

2. Unidade de Gastrenterologia, Hepatologia e Nutrição Infantil; Área de Pediatria Médica; Hospital de Dona Estefânia; Centro Hospitalar de Lisboa Central; Lisboa; Portugal.

Acta Paediatr Port 2017;48:67-72

Resumo

O diagnóstico diferencial de hepatite colestática aguda na criança em idade escolar previamente saudável inclui múltiplas causas, sendo as infecciosas, tóxicas e autoimunes as mais comuns. Descreve-se o caso clínico de um rapaz de 10 anos com icterícia prolongada, eosinofilia e evidência bioquímica de lesão hepática de tipo misto (transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubina total e direta elevadas), com gama-glutamilttransferase e função hepática normais. Após investigação detalhada, incluindo biópsia hepática, admitiu-se etiologia tóxica, tendo-se identificado consumo recente de chás de *Cymbopogon citratus* (erva-príncipe) e *Equisetum arvense* (erva-cavalinha) contaminados com pesticidas. A hipótese de hepatotoxicidade induzida por chás contaminados com pesticidas foi admitida como a causa mais provável, após exclusão de outras causas de doença hepática e considerando a recuperação total do doente após quatro meses de terapêutica com ácido ursodesoxicólico e evicção dos referidos consumos. Na última década, assistiu-se a um aumento substancial de publicações referentes a lesão hepática induzida por tóxicos (fármacos, suplementos alimentares, produtos de ervanária, metais e mesmo pesticidas). O diagnóstico é de exclusão e requer um elevado índice de suspeição.

Palavras-chave: Criança; Colestase Intra-hepática; Hepatotoxicidade; Chás de Ervas; Pesticidas.

Abstract

The differential diagnosis of acute cholestatic hepatitis in a previously healthy child of school age is broad. Infectious, toxic and autoimmune causes are the most common. The authors report the case of a 10-year-old boy with prolonged jaundice, eosinophilia and biochemical evidence of mixed liver injury (elevated transaminases, alkaline phosphatase, and total and direct bilirubin), with normal gamma-glutamyl transferase and liver function tests. A toxic aetiology was assumed after extensive investigation (including liver biopsy), and identification of consumption of *Cymbopogon citratus* (lemongrass) and *Equisetum arvense* (horsetail) tea contaminated with pesticides. The most likely cause was assumed to be hepatotoxicity associated with tea plants contaminated with pesticides, given the exclusion of other causes of hepatitis and complete clinical recovery after four months without re-exposure under ursodeoxycholic acid. In the last decade there has been a substantial increase in publications on toxin-induced liver injury (including drugs, dietary supplements, herbal products, metals, and pesticides). This is a diagnosis of exclusion, hence a high index of suspicion is required.

Keywords: Child; Intrahepatic cholestasis; Drug-induced liver injury; Teas; Pesticides.

Introdução

A lesão hepática por fármacos de prescrição médica ou venda livre, plantas, produtos de ervanária e suplementos dietéticos - na literatura anglo-saxónica *drug-induced liver injury* (DILI) - constitui um diagnóstico de exclusão.^{1,2} A heterogeneidade da apresentação clínica, que varia desde alterações bioquímicas assintomáticas até à insuficiência hepática aguda potencialmente fatal, a par da inexistência de um exame complementar de diagnóstico específico, tornam este diagnóstico um verdadeiro desafio para o clínico.³

Na literatura, são identificadas mais de 1 000 substâncias associadas a DILI. No entanto, não existem estimativas precisas da sua prevalência e incidência, não sendo por isso possível avaliar com rigor o seu impacto em termos de saúde pública.¹⁻⁴

Nos Estados Unidos da América, o registo nacional de DILI inclui no seu *website* uma plataforma de informação atualizada sobre causas, frequência, diagnóstico, padrões de lesão e tratamento desta entidade (LiverTox[®]).⁵ De acordo com este registo, as DILI são responsáveis por 10% de todos os casos de hepatite aguda na população geral norte-americana, sendo que 20% são atribuídos a plantas, produtos de ervanária e suplementos alimentares - *herbal and dietary supplements* (HDS). Em adultos, a mortalidade nos casos que progridem para insuficiência hepática aguda é de 14% e sem transplante atinge os

80%. Atendendo à generalização do consumo de HDS, e noção generalizada errónea da sua segurança por serem considerados produtos naturais, é expectável que se continue a assistir a um aumento do número de casos de hepatotoxicidade atribuível a estes produtos.^{6,7}

Descreve-se o caso de um rapaz com hepatite colestática que ilustra as dificuldades do diagnóstico de DILI, a necessidade de um elevado índice de suspeição com base na história clínica e a importância da análise toxicológica dos produtos ingeridos.

Caso Clínico

Rapaz com 10 anos de idade, caucasiano, residente na área da grande Lisboa. Tinha antecedentes de rinite alérgica sazonal, não cumprindo qualquer medicação. Os antecedentes familiares eram irrelevantes. Admitido na urgência hospitalar por icterícia com seis dias de evolução, prurido moderado e colúria de agravamento progressivo. Negava acolia, febre, exantema, artralgias, astenia, anorexia, perda de peso, diarreia, vômitos ou dor abdominal. Não apresentava discrasia hemorrágica, tremor ou alterações do comportamento. Negava episódios prévios semelhantes.

Tratava-se do filho único de uma família nuclear residente em apartamento numa zona urbana, com saneamento básico e sem animais domésticos. Duas semanas antes fora de férias para casa dos avós, numa região rural no centro de Portugal. Durante esse período, consumira diariamente cerca de 500 mL de chás de *Cymbopogon citratus* (erva-príncipe) e *Equisetum arvense* (erva-cavalinha) preparados com plantas colhidas do jardim dos avós (Figs. 1 e 2). Os avós admitiram também consumir os chás, mas em menor quantidade. Foi negado consumo de cogumelos, produtos de ervanária, fármacos ou água não canalizada, assim como o contacto com animais ou pessoas doentes.



Figura 1. Fotografia da amostra de *Cymbopogon citratus* (erva-príncipe), fornecida pelos familiares do doente.



Figura 2. Fotografia da amostra de *Equisetum arvense* (erva-cavalinha), fornecida pelos familiares do doente.

No exame objetivo, apresentava bom estado geral, icterícia generalizada e algumas lesões pruriginosas os membros superiores. O fígado e o baço não eram palpáveis e não havia estigmas de hepatopatia crónica.

Analiticamente, destacava-se eosinofilia (2030 células/ μ L), aumento das transaminases com alanina aminotransferase (ALT) de 172 U/L e aspartato aminotransferase (AST) de 224 U/L, aumento dos marcadores de colestase com fosfatase alcalina (FA) de 732 U/L, bilirrubina total de 14,4 mg/dL e bilirrubina direta de 8,3 mg/dL, mas com gama-glutamilttransferase (GGT) normal (33 U/L). A função hepática estava preservada, sendo o tempo de protrombina (TP) de 11,1 segundos, a *international normalized ratio* (INR) de 1,02 e a albumina de 42,0 g/L. A restante avaliação inicial, incluindo marcadores de hemólise e parâmetros de inflamação, não apresentava alterações. A ecografia abdominal foi normal.

A investigação infecciosa foi negativa, nomeadamente serologias para vírus da hepatite A, hepatite B, hepatite C, vírus *Epstein-Barr*, citomegalovírus, parvovírus B19 e adenovírus, reação em cadeia da polimerase para vírus da hepatite E e enterovirus, exame parasitológico das fezes, serologias para *Fasciola hepatica*, *Toxocara canis*, *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Ascaris suum*, *Rickettsia conorii* e *não conorii*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp* e *Francisella tularensis*. Os marcadores de hepatite autoimune foram negativos, incluindo gamaglobulina de 9,8 g/L, anticorpos antinucleares (ANA), *anti-smooth muscle* (ASMA), *anti-liver kidney microsome 1* (anti-LKM-1) e *anti-liver citosol* (anti-LC-1).

Foram avaliadas causas endócrinas e metabólicas de colestase, com determinação de creatinina cinase (78 U/L), perfil lipídico, hormona estimulante da tiroide (TSH) de 1,36 UI/mL, tiroxina (T4) livre de 1,12 ng/dL, alfa-1 anti-tripsina de 1,97 g/L e ferritina de 97 ng/mL. Para exclusão de doença de Wilson foi determinada ceruloplasmina (0,45 g/L), cobre urinário basal (44 μ g/24 h) e

após prova com D-penicilamina (457 µg/24 h), ausência de anéis de Kayser-Fleischer ou alterações neuropsiquiátricas. O doseamento sérico dos sais biliares foi de 238 µmol/L, com ácido cólico de 47% e quenodesoxicólico de 24%.

Realizou biópsia hepática que evidenciou arquitetura sem alterações, necrose hepatocitária focal, espaços porta com ligeiro infiltrado inflamatório e raros eosinófilos, colestase intracanalicular e hepatocitária, mas sem lesões ductulares (Fig. 3), coloração com rodamina negativa e doseamento do cobre hepático normal (46,5 µg/g). Na microscopia eletrónica, identificou-se dilatação dos canálculos biliares com desaparecimento das microvilosidades, estando alguns canálculos preenchidos por material de média densidade.

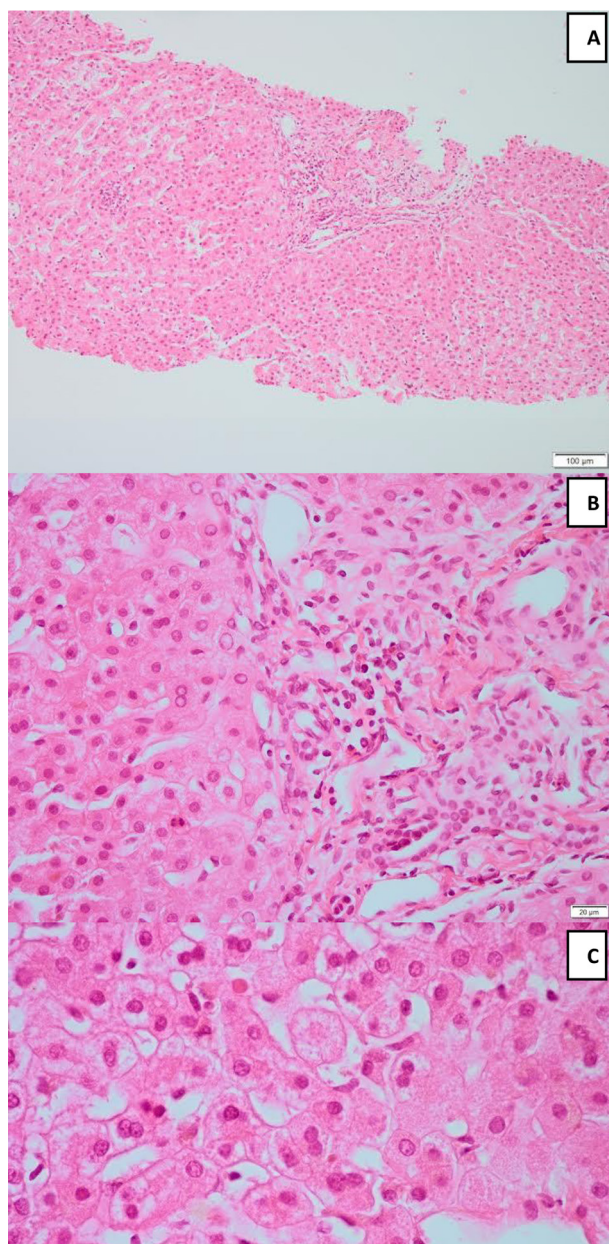


Figura 3. Histologia de tecido hepático obtido por biópsia percutânea; hematoxilina-eosina (A. 10x; B. 40x; C. 60x). Note-se A) preservação da arquitetura lobular, espaços porta de tamanho normal; B) ligeiro infiltrado inflamatório misto portal e lobular; C) presença de eosinófilos, colestase hepatocitária e canalicular, necrose focal.

Na revisão da anamnese, destacava-se o consumo dos chás caseiros, com referência à existência de um canteiro de roseiras localizado a cerca de um metro das plantas colhidas para a preparação dos chás, regularmente submetido a aplicação de pesticidas em aerossol. As plantas utilizadas nos chás foram analisadas nos laboratórios da Faculdade de Farmácia de Lisboa. Foram identificadas as espécies *Cymbopogon citratus* (erva-príncipe) e *Equisetum arvense* (erva-cavalinha) contaminadas com pesticidas, cuja caracterização específica não foi possível.

O doente não voltou a consumir os chás caseiros e iniciou terapêutica com ácido ursodesoxicólico, com resolução progressiva do quadro e completa normalização das alterações laboratoriais quatro meses depois (Tabela 1).

Discussão

O diagnóstico diferencial de hepatite colestática aguda na criança em idade escolar inclui causas tóxicas, infecciosas, autoimunes, metabólicas e genéticas.^{8,9}

Atendendo à possibilidade de evolução para falência hepática aguda ou cirrose, o diagnóstico e tratamento precoces são essenciais.¹⁰

No caso apresentado, perante um doente com hepatite colestática e eosinofilia significativa, sem estigmas de doença hepática crónica, foram inicialmente evocadas causas infecciosas, nomeadamente parasitárias, e tóxicas. As causas infecciosas foram excluídas após investigação exaustiva e no inquérito dirigido a possíveis causas tóxicas foi identificada a ingestão recente de chás caseiros, possivelmente contaminados com pesticidas.

O quadro de icterícia e prurido numa criança com bom estado geral, eosinofilia periférica e biópsia hepática sem evidência de cronicidade, mas com lesão parenquimatosa e canalicular, incluindo alguma permeação eosinofílica, é compatível com causa tóxica. De facto, a eosinofilia periférica e a presença de eosinófilos no parênquima hepático podem surgir nos casos de DILI associados a reações de hipersensibilidade.¹¹

De acordo com a literatura, vários produtos de ervanária usados no fabrico de chás foram implicados como causa de hepatotoxicidade, tais como kava-kava, *Chelidonium majus*, *Larrea tridentata* ou chás de arbustos contendo alcaloides de pirrolizidina. Destes, alguns produzem alterações histológicas típicas, como a doença veno-oclusiva em relação aos alcaloides de pirrolizidina, mas a maioria não se associa a um padrão histológico específico.^{6-7,11} Os chás consumidos por esta criança não estão descritos como associados a hepatotoxicidade em humanos, ainda que a *Equisetum arvense*, em doses altas, possa ser hepatotóxica em ratinhos.¹²⁻¹⁴

Em contrapartida, existem vários relatos de casos de expo-

Tabela 1. Evolução laboratorial das provas hepáticas do doente.

	Admissão	Um mês	Dois meses	Quatro meses
AST (U/L) (VR < 50 U/L)	102	71	52	20
ALT (U/L) (VR < 39 U/L)	134	100	58	17
FA (U/L) (VR 86-362 U/L)	732	414	231	198
GGT (U/L) (VR < 22 U/L)	22	16	13	14
Bilirrubina total (mg/dL) (VR 0,3-1,2 mg/dL)	14,41	12,50	0,92	0,36
Bilirrubina direta (mg/dL) (VR 0,00-0,20 mg/dL)	8,32	6,92	0,36	0,13

ALT - alanina aminotransferase; AST - aspartato aminotransferase; FA - fosfatase alcalina; GGT - gama glutamiltransferase; VR - valor de referência.

sição a agroquímicos, incluindo pesticidas, em que ocorreu lesão hepática. O composto mais conhecido é o paraquat, que origina lesão hepática mista.¹⁵ O óleo de *pennyroyal* pode causar necrose hepática fulminante, por stress oxidativo, metabolitos secundários produzidos pelo citocromo P450 ou por depleção de glutatião.⁶ O herbicida quizalofop-p-etil (QpE) pode também originar uma hepatite colestatia oligossintomática, com alterações histológicas de infiltrado portal misto com eosinófilos.¹⁶

No caso clínico descrito, a hepatotoxicidade por pesticidas é provável. O *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM) é o *score predictor* da probabilidade de DILI mais difundido na literatura e permite classificá-la como excluída (0 pontos), improvável (1 a 2 pontos), possível (3 a 5 pontos), provável (6 a 8 pontos) ou altamente provável (> 8 pontos) (Tabela 2).¹⁷

Apesar de a causa mais provável de lesão hepática ser a tóxica, a hipótese de colestatia intra-hepática benigna recorrente (BRIC) foi equacionada e apenas o seguimento do doente a longo prazo a poderá excluir.

Tratou-se de um episódio prolongado de colestatia com prurido, com aumento da bilirrubina direta e da fosfatase alcalina, mas com GGT normal. A biópsia hepática excluiu fibrose e demonstrou colestatia,¹⁸ para além de alterações subtis dos canais biliares na microscopia eletrónica. De facto, a diminuição do tamanho e número das microvilosidades dos canalículos biliares, assim como a presença de bÍlis granular ou amorfa (bÍlis de Byler), estão descritas em casos de colestatia familiar progressiva tipos 1/2 (PFIC 1/2).¹¹ É também relevante o doente ter apresentado um aumento significativo

dos sais biliares séricos, ainda que sem superioridade do ácido quenodesoxicólico em relação ao cólico. Estes dados evocaram a possibilidade de BRIC 1 ou 2. No entanto, apenas a recorrência de episódios de colestatia com prurido obrigará ao estudo dos genes ATP8B1 (BRIC 1) ou ABCB11 (BRIC 2).

Por fim, existe ainda a possibilidade de o doente ser portador de polimorfismos de um gene transportador biliar, como os acima referidos, que associados a exposição a uma noxa ambiental, como um pesticida, aumentam o risco de desenvolver uma reação de hepatotoxicidade. Atualmente, várias mutações em genes associados a BRIC foram implicadas em quadros de colestatia induzida por fármacos.¹⁹

Em conclusão, este caso realça a importância de uma história clínica detalhada e dirigida à possibilidade de hepatite tóxica, mesmo com tóxicos ambientais inusitados.

A investigação de uma eventual etiologia tóxica pode ser extremamente difícil. Por vezes, os doentes ou os seus familiares ocultam a possibilidade de existirem tóxicos implicados, quer intencionalmente, quer por não lhes parecer lógica tal relação (como aconteceu neste caso, em que o facto de os pesticidas não terem sido aplicados diretamente nas plantas utilizadas nos chás, levou a que esta informação só tivesse sido evocada pela família após várias repetições do inquérito dirigido à possibilidade de hepatite tóxica e após extensa investigação).

O diagnóstico de DILI pressupõe a exclusão das causas mais comuns de doença hepática. Na grande maioria dos casos, a confirmação da hepatotoxicidade por re-exposição não é recomendada por motivos éticos.

Tabela 2. Rousset Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)

Critérios	Padrão da Lesão		Pts	Padrão da Lesão		Pts
	Hepatocelular ($R\text{-value}^* \geq 5$)			Colestática ($R\text{-value}^* \leq 2$) ou mista ($2 < R\text{-value}^* < 5$)		
A. Relação temporal	Exposição inicial	Exposição subse- quente		Exposição inicial	Exposição subse- quente	
	5-90 dias após o início da exposição	1-15 dias após o início da exposição	+ 2	5-90 dias após o início da exposição	1-90 dias após o início da exposição	+ 2
	< 5 ou > 90 dias após o início da exposição	> 15 dias após o início da exposição	+ 1	< 5 ou > 90 dias após o início da exposição	> 90 dias após o início da exposição	+ 1
	≤15 dias após cessação da exposição	≤ 15 dias após cessação da exposição	+ 1	≤ 30 dias após cessação da exposição	≤ 30 dias após cessação da exposição	+ 1
B. Evolução da lesão	Diferença entre o valor máximo e o limite superior do normal da ALT			Diferença entre o valor máximo e o limite superior do normal da FA (ou BilT)		
	Diminuição ≥ 50% em 8 dias		+ 3	Diminuição ≥ 50% em 180 dias		+ 2
	Diminuição ≥ 50% em 30 dias		+ 2	Diminuição < 50% em 180 dias		+ 1
	Diminuição ≥ 50% em > 30 dias		0	Persistência ou aumento		0
	Diminuição < 50% em > 30 dias		- 2	Ausência de informação		0
C. Fatores de risco	Idade	≥ 50 anos				+ 1
		< 50 anos				0
	Álcool	Sim				+ 1
		Não				0
	Outros tóxicos	Nenhum ou sem dados				0
		Fármaco com relação temporal sugestiva				- 1
		Hepatotóxica conhecida c/ relação temporal sugestiva				- 2
		Outro fármaco com prova de re-administração positiva				- 3
D. Causas concomitantes	Exclusão de todas as causas do grupo I† e do grupo II‡					+ 2
	Exclusão de todas as causas do grupo I†					+ 1
	Exclusão de quatro a cinco causas do grupo I†					0
	Exclusão de mais de quatro causas do grupo I†					- 2
	Causa não farmacológica altamente provável					- 3
E. Toxicidade conhecida	Reação documentada na ficha técnica do produto					+ 2
	Reação publicada, mas que não consta da ficha técnica do produto					+ 1
	Reação desconhecida					0
F. Resposta à re-administração	Positiva					+ 3
	Compatível					+ 1
	Negativa					- 2
	Não interpretável ou não realizada					0

ALT - alanina aminotransferase; BilT - bilirrubina total; FA - fosfatase alcalina; Pts - pontuação.

* $R\text{-value}$ é calculado como [(valor de ALT do doente / limite superior do intervalo de referência de ALT) / (valor de FA do doente / limite superior do intervalo de referência de FA)].

† Grupo I: vírus da hepatite A, vírus da hepatite B, vírus da hepatite C (hepatite aguda), obstrução das vias biliares, alcoolismo, hipotensão recente (choque).

‡ Grupo II: citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, vírus do grupo herpes.

O doente em questão apresentava evidência bioquímica de lesão hepática moderada do tipo misto ($R\text{-value} = 2,8$) e DILI provável, atendendo à pontuação total de seis pontos de acordo com o score RUCAM - dois pontos pela relação temporal entre a exposição e o início da reação, dois pontos pela evolução da lesão com redução superior a 50% do valor de fosfatase alcalina e bilirrubina total em 180 dias e dois pontos por se terem excluído todas as causas do grupo I e do grupo II.

Tratando-se de um diagnóstico provável, deve sempre ficar em aberto a possibilidade de outro diagnóstico subjacente, em função da evolução clínica a longo prazo.

O QUE ESTE CASO ENSINA

- As causas mais comuns de hepatite colestatia aguda na criança em idade escolar previamente saudável são infecciosas, tóxicas e autoimunes.
- O diagnóstico de hepatite tóxica é de exclusão e requer um elevado índice de suspeição, sendo fundamental a realização precoce e repetida do inquérito dirigido a esta possibilidade.
- O *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM) é o *score preditor* da probabilidade de *drug-induced liver injury* (DILI) mais difundido na literatura, podendo constituir uma ferramenta útil na investigação destes casos.
- A confirmação da etiologia tóxica por re-exposição raramente é exequível por motivos éticos.
- A presença de mutações ou polimorfismos nos genes que codificam transportadores biliares (p. ex. ATP8B1 e ABCB11) pode conferir maior suscetibilidade a lesão hepática induzida por tóxicos.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Agradecimentos

Ao Dr. Mário Ferraz Oliveira pela cedência das imagens histológicas.

Prémios / apresentações

Prémios Pfizer Vaccines – SPP atribuídos a trabalhos apresentados no decurso do 16º Congresso Nacional de Pediatria – Prémio para casos clínicos.

Correspondência

Rute Baptista
rute.baeta.baptista@gmail.com
Hospital Dona Estefânia, R. Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa, Portugal

Recebido: 17/09/2016

Aceite: 08/10/2016

Referências

1. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ, et al. ACG clinical guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014;109:950-66.
2. Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, Davern T, Fontana RJ, Grant L, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology* 2014;60:1399-408.
3. Larson AM. Drug-induced liver injury [consultado em 30 abril de 2016]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>
4. Larson AM. Hepatotoxicity due to herbal medications and dietary supplements [consultado em 30 Abril de 2016]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>
5. United States National Library of Medicine. LiverTox - Clinical and research information on drug-induced liver injury [consultado em 30 de Abril de 2016]. Disponível em: <http://www.livertox.nih.gov/>
6. Stickel F, Patsenker E, Schuppan D. Herbal hepatotoxicity. *J Hepatol* 2005;43:901-10.
7. Stickel F, Shouval D. Hepatotoxicity of herbal and dietary supplements: An update. *Arch Toxicol* 2015;89:851-65.
8. Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: A stepwise approach. *World J Gastroenterol* 2013;19:2740-51.
9. Santos JL, Choquette M, Bezerra JA. Cholestatic liver disease in children. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;12:30-9.
10. Pereira TN, Walsh MJ, Lewindon PJ, Ramm G. Paediatric cholestatic liver disease: Diagnosis, assessment of disease progression and mechanisms of fibrogenesis. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2010;1:69-84.
11. Murray KF. Drug-induced liver disease. In: Kelley D, editor. *Diseases of the liver and biliary system in children*. 3rd ed. New Jersey: John Wiley and Sons; 2009. p.207-30.
12. Fandohan P, Gnonlonfin B, Laleye A, Gbenou JD, Darboux R, Moudachirou M. Toxicity and gastric tolerance of essential oils from *Cymbopogon citratus*, *Ocimum gratissimum* and *Ocimum basilicum* in Wistar rats. *Food Chem Toxicol* 2008;46:2493-7.
13. Tago Y, Wei M, Ishii N, Kakehashi A, Wanibuchi H. Evaluation of the subchronic toxicity of dietary administered *Equisetum arvense* in F344 rats. *J Toxicol Pathol* 2010;23:245-51.
14. Adeneye AA, Agbaje EO. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of fresh leaf aqueous extract of *Cymbopogon citratus* Stapf. in rats. *J Ethnopharmacol*. 2007;112:440-4.
15. Mullick FG, Ishak KG, Mahabir R, Stromeyer FW. Hepatic injury associated with paraquat toxicity in humans. *Liver* 1981;1:209-21.
16. Elefsiniotis IS, Liatsos GD, Stamelakis D, Moulakakis A. Case report: Mixed cholestatic / hepatocellular liver injury induced by the herbicide quizalofop-p-ethyl. *Environ Health Perspect* 2007;115:1479-81.
17. RUCAM causality assessment [consultado em 30 Abril de 2016]. Disponível em: <http://www.livertox.nih.gov/livertoxrucamv5.pdf>
18. Folvik G, Hilde O, Helge GO. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: Review and long-term follow-up of five cases. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:482-8.
19. Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug induced cholestasis. *Hepatology* 2011;53:1377-87.