**Revisor 2**

"O artigo descreve um caso clínico interessante e procura realçar o risco do consumo de chás/ervas caseiras em relação a uma possível lesão hepática tóxica.

No entanto, não reúne, no meu entender, rigor científico suficiente para ser publicado na forma actual.

Contudo, pela importância do tema, sugeria aos autores, a sua re-estruturação caso o queiram re-submeter.

Indico algumas sugestões que poderão enriquecer o artigo.

A descrição do caso clínico deve ser mais rigorosa nos seguintes aspectos:

- Fica-se na dúvida se a lesão hepática tóxica assumida foi causada pelo consumo excessivo de chá de ervas (erva-príncipe e erva-cavalinha) ou pelo pesticida que as contaminava;

A possibilidade de toxicidade a pesticidas foi evocada pela sua detecção nos chás consumidos, reforçado pelas alterações histológicas, evolução clínica, alterações laboratoriais (incluindo a eosinofilia como marcador conhecido de hipersensibilidade) e vários relatos na literatura, agora explorados em mais detalhe na discussão, que corroboram esta hipótese.

- Os valores de referência dos parâmetros analíticos deveriam estar indicados;

Foram acrescentados os valores de referência na tabela 1.

- Uma tabela com a evolução temporal dos valores dos parâmetros analíticos alterados ilustraria bem a evolução do caso;

Foi acrescentada a tabela sugerida (tabela 1).

- A interpretação dos achados anatomopatológicos deveria ser feita, não apenas a descrição das alterações encontradas;

Existem 3 padrões histológicos associados a DILI: inflamação hepato-celular (com linfócitos, plasmócitos ou eosinófilos), colestase ou ductopenia. Qualquer um deles não é especifico de DILI e pode haver sobreposição de carcacteristicas (Murray KF. Drug-Induced Liver Disease. In: Kelley D. Diseases of the Liver and Biliary System in Children. 3rd ed. New Jersey: John Wiley and Sons;2009. p.207-230). O presente caso apresentava lesões agudas histológicas (sem alteração da arquitetura, ou fibrose) sugestivas de um quadro agudo, assim como colestase intracanalicular e hepatocitária (padrão colestático) bem como infiltrado inflamatório portal e lobular (com relevância para a presença de eosinófilos), e ainda necrose focal dos hepatácitos. Estas altetraçoes são compativeis com DILI. Esta discussão está agora mais detalhada no manuscrito.

- Em vez da enumeração exaustiva dos exames complementares de diagnóstico efectuados, poderia ser descrito o raciocínio diagnóstico e enunciadas as doenças que foram excluídas; É de evitar a referência genérica a “excluídas causas auto-imunes, genéticas e metabólicas”, que certamente são muitas e nem todas foram investigadas;

Foram especificadas as causas investigadas.

No sentido de enriquecer a discussão, seria importante que fossem abordados alguns pontos:

- Referência a outros casos descritos na literatura de lesão hepática causada pelas ervas envolvidas neste caso ou por outras ervas/chás (modo de apresentação, tratamento e evolução);

Agradecemos o comentário e as referências releventes foram incluídas no enriquecimento da discussão.

- Qual o papel do ácido ursodesoxicólico no tratamento das lesões hepáticas tóxicas;

Apesar de a eficácia do AUDC não estar completamente estabelecida na toxicidade induzida por fármacos (ou tóxicos), atendendo ao papel hepatoprotector e benefício já descrito com alguns tóxicos, o seu uso não está contra-indicado (Hepatology 2015). Por outro lado, é um fármaco que pode aliviar o prurido em casos de BRIC, podendo ser útil caso se tratasse de um primeiro episódio deste tipo de colestase genética, como discutido mais aprofundadamente na discussão. Admitimos ainda que a evolução poderia ter sido igualmente favorável desde a cessação da exposição ao tóxico, mesmo na ausência de administração do AUDC.

- Têm alguma interpretação para a prova da D-penicilamina positiva neste caso?

O diagnóstico de doença de Wilson é dos mais difíceis de estabelecer, pelo que existem *scores*, que incluem vários critérios de diagnóstico, nomeadamente a prova da D-Penicilamina. Assim como todos os outros critérios (ex: ceruloplasmina ou cobre hepático) estes não são específicos de DW. O aumento do cobre urinário (incluindo após D-penicilamina) pode ocorrer noutros casos de colestase ou necrose hepatocelular (hepatite aguda) como foi o caso do nosso doente, que apresentou lesão mista com necrose hepatocitária e colestase.

- Qual o significado da eosinofilia nas lesões tóxicas? É um bom marcador?

Quer a eosniofilia periférica, quer hepática, podem surgir nas lesões de toxicidade a fármacos ou tóxicos, por um mecanismo de hipersensibilidade, apesar de não ocorrerem apenas nestes quadros clínicos.

- Foi bem equacionada a hipótese de BRIC, no entanto esta hipótese não foi investigada e por isso se colocam algumas questões que deveriam ser melhor comentadas na discussão. Assumiu-se o diagnóstico de lesão tóxica, mas na verdade não foi um diagnóstico de exclusão. Seria importante documentar que o diagnóstico de BRIC deve ser protelado para a altura da ocorrência de um segundo episódio. Não poderá ter ocorrido uma lesão tóxica num indivíduo com BRIC?"

Esta hipotese é real, foi melhor explorada na discussão que inclui agora alterações do especto da BRIC e CID (colestase induzida por drogas/fármacos).

Como refere o revisor, esta hipótese foi também equacionada pela equipa multi-disciplinar que acompanhou o caso, obrigando à vigilância regular deste doente, sendo que o estudo genético (agora pormenorizado no manuscrito) será pedido a partir de um segundo episódio ("inexplicado") de colestase com GGT normal.