



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria Paiva Teixeira

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Lesão Hepática Induzida por Fármacos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Carolina Costa e do Professor Doutor José Custódio, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria Paiva Teixeira

Relatório de Estágio e Monografia intitulada "Lesão Hepática Induzida por Fármacos"
referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra. Ana Carolina Costa e
do Professor Doutor José Custódio, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade
de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado
Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2022

Eu, Maria Paiva Teixeira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017265027, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo dos Documentos Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Lesão Hepática Induzida por Fármacos” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 30 de junho de 2021.

Maria Paiva Teixeira

(Maria Paiva Teixeira)

Agradecimentos

Aos meus pais e aos meus avós,

Por me terem apoiado e participado em todas as etapas da minha vida. Por me terem inculcido desde sempre uma educação exemplar e um gosto pelo conhecimento. Por me terem possibilitado a concretização deste curso. Parte do meu sucesso também é mérito deles.

À minha irmã,

Por me ter ajudado em todos os meus desafios. Por todos os bons conselhos e pela paciência. Por toda a disponibilidade sempre que algo me atormentava.

Ao meu namorado,

Por todo o apoio ao longo destes 5 anos. Por toda a paciência dispensada nos meus piores momentos. Por todas as palavras motivacionais.

À minha família,

Por toda a motivação e apoio. Pela confiança nas minhas capacidades.

Aos meus amigos,

Por toda a amizade incrível que, apesar da distância, permaneceu. Por todas as conversas motivacionais e por sempre acreditarem em mim.

À minha orientadora de estágio,

Por todo o apoio ao longo destes últimos seis meses. Por toda a paciência nos meus piores dias. Por toda a aprendizagem.

Ao Professor Doutor José Custódio,

Por toda a disponibilidade e atenção dispensada na realização da minha monografia. Por me ter despertado o interesse nesta área.

Porque o sucesso não se alcança sozinho, obrigada do fundo do coração!

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

| | |
|---|----|
| Lista de Abreviaturas | 7 |
| Introdução | 8 |
| Farmácia Parente | 9 |
| Análise SWOT | 10 |
| Pontos Fortes | 10 |
| Pontos Fracos | 13 |
| Oportunidades | 16 |
| Ameaças | 17 |
| Casos Clínicos | 18 |
| Candidíase vulvovaginal | 18 |
| Tratamento sintomático de alergias | 18 |
| Tratamento sintomático de crise hemorroidária | 19 |
| Tratamento sintomático de constipação | 19 |
| Tratamento sintomático de gastroenterite | 20 |
| Considerações Finais | 20 |

Parte II – Monografia “Lesão Hepática Induzida por Fármacos”

| | |
|---|----|
| Resumo | 22 |
| Abstract | 23 |
| Lista de Abreviaturas | 24 |
| Introdução | 25 |
| O fígado | 26 |
| Mecanismo de ação geral | 28 |
| Inibidores dos transportadores hepáticos | 29 |
| Disfunção mitocondrial | 30 |
| Formação de metabólitos reativos | 30 |
| Fisiopatologia e Biomarcadores de diagnóstico | 33 |
| Fenótipos e fármacos associados | 34 |
| Tratamentos e prognósticos | 36 |
| Conclusão | 39 |
| Bibliografia | 40 |

Parte I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA
Farmácia Parente

Lista de Abreviaturas

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

LVMNSRM – Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

PVF – Preço de Venda à Farmácia

PVP – Preço de Venda ao Público

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

Introdução

O estágio curricular em farmácia comunitária é realizado no segundo semestre do quinto ano curricular e integra o plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC). A realização do mesmo tem um período mínimo de 810 horas e permite-nos aplicar os conhecimentos teóricos e teórico-práticos obtidos no decorrer dos cinco anos de MICF. Para além disso, possibilita a aquisição e o desenvolvimento de outras competências adjacentes e cruciais para a futura prestação exemplar desta atividade farmacêutica.

Pessoalmente optei por realizar apenas o estágio em farmácia comunitária, uma vez que, é a área de maior interesse para exercer como farmacêutica no futuro.

A farmácia comunitária representa um importante apoio e contacto direto com a saúde para a comunidade. O farmacêutico é visto como um intermediário entre o cidadão e a saúde, tornando-se, muitas vezes, o primeiro contacto que o utente procura em situações de doença crónica ou aguda. Desta forma, através do aconselhamento e dispensa de produtos não sujeitos a receita médica e/ou de venda exclusiva em farmácia, previne deslocações desnecessárias do utente aos cuidados médicos, o que tem um impacto positivo na prevenção da sobrecarga dos serviços de saúde, nomeadamente, hospitais e centros de saúde.

Atualmente o farmacêutico desempenha a sua atividade profissional centrada no utente, o que outrora não se verificava, onde o foco principal era o medicamento. Esta alteração levou a que a antiga Farmácia de Oficina alterasse a sua denominação para a atual conhecida Farmácia Comunitária, possibilitando uma aproximação e o desenvolvimento de uma confiança favorável entre o utente e o farmacêutico. Com a evolução para uma atividade mais centrada no utente, foram desenvolvidos serviços prestados pelo farmacêutico, como por exemplo, a preparação individualizada da medicação, com o intuito de ter um impacto positivo na qualidade de vida e bem-estar da comunidade circundante.

O tempo de realização deste estágio possibilita-nos, enquanto estudantes, a obtenção de uma perceção completa do que se pratica enquanto farmacêutico e também um alicerçamento entre os conhecimentos adquiridos ao longo do curso de MICF e a sua aplicação na prática da atividade profissional. Desta forma, torna-se uma ponte fundamental entre a saída da atividade académica e a entrada para o mercado laboral.

O presente relatório é uma apreciação e descrição crítica, através da análise dos pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) (SWOT), observados por mim na Farmácia Parente no decurso da realização do

estágio em farmácia comunitária. Terminarei com a descrição e respetiva resolução de cinco casos práticos, observados e analisados por mim, no decorrer do estágio.

Farmácia Parente

A Farmácia Parente encontra-se situada no coração da cidade de Lamego, mais propriamente, numa rua emblemática e conhecida pelo seu comércio local. O espaço ocupado pela mesma é composto por dois pisos, encontrando-se no superior a área de atendimento, o gabinete laboratorial, o escritório e gabinete principal e no inferior a área de arrumação de excedentes de medicação e a área de lazer e refeição dos trabalhadores internos. No gabinete laboratorial são realizados os testes rápidos de antigénio para a COVID-19, as medições de pressão arterial, glicemia e colesterol e, também, a administração de injetáveis. No escritório são realizadas tarefas como a entrada de encomendas e outras tarefas internas, como por exemplo, a contabilidade mensal. No gabinete principal são realizadas ocasionalmente consultas de nutrição (uma vez por semana), consultas de podologia (uma vez por mês), consultas de avaliação e diagnóstico capilar (uma vez por mês), serviço de lavagem de ouvidos (sempre que requisitado) e também certas atividades realizadas diretamente pelas marcas, com o intuito de fazer demonstração e aconselhamento dos produtos disponibilizados para venda. Para além disso são prestados serviços de dispensa de medicação e outros produtos aos Lares de Idosos, assim como, a deslocação e realização de testes rápidos de antigénio para a COVID-19 nas escolas e instituições de cuidados de idosos.

Análise SWOT

| Pontos Fortes | Pontos Fracos |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Inserção num grupo de farmácias- Horário alargado- Autonomia- Prestação de serviços farmacêuticos- Equipa jovem- Competência da equipa- Filosofia <i>Kaizen</i>- Integração completa na equipa- Dermocosmética | <ul style="list-style-type: none">- Localização- Preparação de manipulados- Saúde animal- Programa Sifarma 2000®- Receitas manuais- Ortopedia |
| Oportunidades | Ameaças |
| <ul style="list-style-type: none">- Formações contínuas- Colaboração com diversas instituições e profissionais de saúde- Dispensa de estupefacientes e psicotrópicos- Presença de postos móveis- <i>Marketing</i> nas redes sociais | <ul style="list-style-type: none">- Farmácias circundantes- Presença de LVMNSRM |

Pontos Fortes

Inserção num grupo de farmácias

A Farmácia Parente atualmente pertence a um grupo constituído por mais duas farmácias em localizações distintas, uma em Felgueiras e outra em Mesão Frio. Esta vertente permite a obtenção de várias vantagens competitivas em relação a outras farmácias em redor, tais como, a aquisição de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) a preços de custo mais baixos, a troca contínua de opiniões e ideias a implementar entre farmacêuticos das diversas regiões e a possibilidade de ter uma experiência de trabalho noutra região para além da conhecida.

Ao adquirirmos MNSRM e outros produtos de venda livre, como por exemplo, produtos para bebés, dermocosmética e fitoterapia, para as três farmácias em simultâneo, permite-nos obter um desconto sobre o PVF superior, devido à quantidade de artigos encomendados ser maior. Esta vantagem no preço possibilita-nos trabalhar um PVP mais baixo o que, a longo prazo, vai tornar a farmácia mais atrativa para a fidelização de mais utentes.

Atualmente, numa farmácia, conta muito a organização e disposição dos produtos nos lineares, como por exemplo, dispor os artigos sazonais nos balcões e prateleiras mais quentes e os menos atrativos nas regiões mais frias. Para além disto, é essencial ter um bom plano de *marketing* estruturado, de forma a promover a farmácia junto da comunidade. Ao trabalhar com mais duas equipas de farmacêuticos, deu-me a vantagem de obter mais opiniões sobre, por exemplo, a organização da farmácia ou até mesmo a realização de atividades, sempre de forma a promover a farmácia e os seus serviços prestados.

Horário alargado

A Farmácia Parente está aberta ao público de segunda-feira a sexta-feira desde as 8:30h às 21h, com exceção da quinta-feira onde o horário de abertura é às 8h, sábados das 9h às 20h e domingos das 9h às 19h com período de almoço das 13h às 14:30h. Para além da farmácia também existem dois postos em localizações distintas, um em Lalim e outro na Penajóia. O posto de Lalim funciona terça-feira e quinta-feira das 14:30h às 19h e sábado as 9h às 18h com pausa de almoço das 13h às 14:30h. O posto da Penajóia funciona segunda-feira das 14:30h às 17:30h e sexta-feira das 10h às 12:30h.

Ao funcionar num horário alargado permite a instituição de cinco horários distintos com o trabalho distribuído por turnos. Considero um ponto forte, uma vez que, me proporcionou uma boa experiência através da realização de rotação de horários, passando por todas as horas de funcionamento, o que me permitiu conhecer de maneira mais aprofundada a realidade de movimento de atendimentos ao longo do dia.

O facto de ter um horário de funcionamento mais alargado em comparação com as outras farmácias ao redor, permite uma vantagem competitiva, tornando-se muitas vezes uma farmácia de referência para dispensa de medicamentos urgentes fora dos horários mais comuns.

Autonomia

Desenvolver autonomia é um passo importante para nos tornarmos bons profissionais. No decorrer do estágio permitiram-me ir desenvolvendo autonomia na realização de diversas tarefas, como a gestão e devolução de encomendas, aconselhamento de MNSRM ou produtos de venda livre, organização do espaço no interior da farmácia, arrumação do armazém e atendimento e dispensa de medicamentos sujeitos a receita. Todas estas tarefas, inicialmente, eram supervisionadas pela orientadora de estágio que, com o tempo e com a perceção do meu desempenho, me possibilitou a realização das mesmas de forma autónoma.

Sempre que necessário, toda a equipa mostrava disponibilidade e empatia quando apresentava uma dúvida em relação a qualquer assunto, o que me possibilitou desenvolver uma relação de confiança com todos os colaboradores.

Prestação de serviços farmacêuticos

A Farmácia Parente apresenta a toda a comunidade um vasto conjunto de serviços farmacêuticos, entre os quais, a preparação individualizada da medicação, revisão da medicação, reconciliação da terapêutica, medição de parâmetros bioquímicos, aconselhamento ao utente e serviços de promoção de adesão à terapêutico, para além do habitual serviço de aconselhamento ao utente. Ao apresentar um leque com diversos serviços, demonstra à comunidade a importância do farmacêutico na saúde e no correto uso do medicamento.

No decorrer do estágio foi-me permitido participar na realização destes serviços, o que me possibilitou aplicar conhecimentos teóricos e práticos adquiridos no decorrer do curso nas diversas cadeiras, como por exemplo, na cadeira opcional de Serviços Farmacêuticos Clínicos.

Equipa jovem

Atualmente a equipa da Farmácia Parente é constituída por seis colaboradoras, com idades compreendidas entre os 23 e os 32 anos. O facto de ser uma equipa jovem possibilitou-me o desenvolvimento de uma relação de amizade praticamente com todos os colaboradores, o que se refletiu de forma positiva no ambiente dentro da área de trabalho, assim como, na qualidade e empenho na execução das tarefas que me eram propostas.

Competência de equipa

A competência dentro de uma equipa de trabalho é essencial para garantir um bom funcionamento na farmácia. Toda a equipa demonstrou ser muito competente em todas as tarefas, mostrando sempre a preocupação de me questionar se estava com dificuldades ou se precisava de ajuda, sempre que realizava uma tarefa de forma autónoma. É uma equipa que compreende que a ciência está em constante evolução e que necessitamos de acompanhar, através da realização de formações ou até mesmo da visualização de palestras.

Filosofia Kaizen

A Farmácia Parente segue a filosofia *Kaizen* que tem por base uma melhoria contínua, ou seja, promover na equipa uma postura adequada para que ocorram melhorias consistentes diariamente, sempre no sentido de aumentar a produtividade e a rentabilidade para se verificarem diminuições nos custos. Na farmácia tínhamos, para além das formações *Kaizen* realizadas pela consultadoria, reuniões semanais onde relembávamos os pontos fulcrais, tarefas a realizar e sugestões de melhoria.

Integração completa na equipa

Desde o princípio do estágio que toda a equipa da Farmácia Parente me acolheu como se fosse um colaborador já da casa. Esta completa integração traduziu-se num aumento de empenho demonstrado pela minha parte para a realização de todas as tarefas, assim como, na colocação de questões sem constrangimento ou receio de ser julgada.

Dermocosmética

A Farmácia Parente disponibiliza aos seus utentes um vasto ramo de dermocosmética. As marcas mais trabalhadas são Filorga[®], Uriage[®], Nuxe[®] e Àvene[®]. No decorrer no estágio foi-me possível realizar várias formações promovidas pelas próprias marcas, o que me gerou um conhecimento mais aprofundado nesta área que se encontra cada vez mais em evolução devido à elevada procura por parte da comunidade em geral.

Deparei-me com muitas situações onde consegui aconselhar de forma assertiva nesta área devido ao conhecimento adquirido nas aulas teóricas e práticas de MICF adjacente ao adquirido no decorrer do estágio através das formações, ou mesmo do conhecimento transmitido pelos colegas de trabalho.

Pontos Fracos

Localização

A localização de uma farmácia é um ponto fulcral para o desempenho da mesma. Muitas vezes, as farmácias com uma localização mais acessível são as que obtêm mais movimento.

A Farmácia Parente localiza-se numa rua de sentido único, com alguma inclinação e com estacionamento pago. Atualmente a rua, que outrora era uma das mais conhecidas devido ao comércio local, encontra-se um pouco deserta, com poucos estabelecimentos comerciais abertos ao público. No entanto, continua a ser uma das ruas mais movimentadas da cidade de

Lamego, o que se reflete de forma negativa na possibilidade de haver estacionamento disponível para os utentes da farmácia. Apesar disto, a farmácia mantém um lugar de estacionamento reservado à mesma, que muitas vezes, devido à afluência de carros na rua, se encontra ocupado por clientes de outros estabelecimentos comerciais.

Devido à inclinação da rua, a possibilidade de deslocação a pé até à farmácia torna-se algo difícil ou muitas vezes quase impossível para os utentes com mais dificuldades a nível motor.

Preparação de manipulados

A preparação de manipulados é um tema abordado no curso de MIFC que eleva o estatuto e a importância do farmacêutico junto da comunidade. Trata-se da preparação de fármacos com propriedades específicas, que não se encontram disponíveis para venda nos laboratórios de medicamentos.

Como a Farmácia Parente não se encontra equipada com um laboratório de manipulados não me foi possível ter um contacto nesta área. No entanto, contactei com receitas com manipulados e procedi à sua encomenda através da Farmácia Barreiros localizada na cidade do Porto.

Na cidade de Lamego nenhuma farmácia apresenta laboratório de preparação de manipulados, o que faz com que, neste sentido, a Farmácia Parente não se encontre em desvantagem em relação às restantes.

Saúde animal

A saúde animal é uma área cada vez mais em crescimento, devido à evolução da mentalidade e à forma de ver o animal de estimação, atualmente, mais como um membro da própria família, do que propriamente como um simples animal.

No meu estágio não contactei com muitos produtos de saúde animal. A Farmácia Parente apresenta apenas o mais básico da área de veterinária como os desparasitantes e os contraceptivos. A procura por parte dos utentes não justifica uma aposta maior por parte da farmácia nesta área o que justifica a escassez da variedade dos produtos sendo que, pontualmente, quando aparece uma receita de algum medicamento veterinário mais incomum, temos sempre a possibilidade de fazer a sua encomenda via armazenista sempre num período de tempo reduzido.

Apesar de não ter tido contacto com muitos produtos, foi-me possível aplicar os conhecimentos adquiridos no curso de MIFC em diversas situações.

Programa Sifarma 2000®

O programa maioritariamente utilizado pelos farmacêuticos na Farmácia Parente é o novo Sifarma, no entanto, em algumas situações, não é possível utilizar este, o que leva a que se recorra muitas vezes ao antigo Sifarma 2000®. Ao utilizarmos dois programas distintos, muitas vezes, leva a que ocorram erros ou confusões. Como, por uma questão de stocks dos postos, só é possível utilizar o programa Sifarma 2000® nestes estabelecimentos, tem de se manter a utilização dos dois.

Apesar de considerar o facto de usar dois programas distintos um ponto fraco, possibilitou-me a aprendizagem dos dois, o que certamente vai ter um impacto positivo no meu futuro laboral.

Receitas manuais

As receitas manuais estão muito sujeitas a erros por parte do farmacêutico que as dispensa, muitas vezes por dificuldades de interpretação da letra do médico prescriptor, o que pode resultar em erros de dispensa com consequente impacto negativo no estado de saúde do utente. Ao dispensar este tipo de receitas senti alguma dificuldade nesse sentido, tendo muitas vezes de recorrer à ajuda dos colegas, de forma a perceber o que realmente estaria a ser prescrito. Para além disso, muitas receitas manuais são recusadas no receituário mensal devido a erros de prescrição, o que se torna desagradável tanto para o farmacêutico, como para o utente que tem de obter nova receita.

Ortopedia

A ortopedia é uma área de muito interesse dentro de uma farmácia, sendo muitas vezes o primeiro local que o utente recorre para resolver situações menos graves de lesões. Desta forma, a farmácia é um local de referência para a aquisição deste tipo de produtos.

Uma vez que a Farmácia Parente não disponibiliza uma área reservada à ortopedia consistente e completa, não obtive muito contacto com estes produtos no decorrer do meu estágio. Ocasionalmente deparava-me com situações que requeriam a dispensa destes produtos. Sempre que eram solicitados e não tínhamos disponível na farmácia para venda, eram encomendados via armazenista ou diretamente ao fornecedor, através dos catálogos disponibilizados pelos mesmos.

Apesar de não ter tido muito contacto, adquiri muito conhecimento nesta área através da aprendizagem com os colegas e com os delegados das principais marcas.

Oportunidades

Formações contínuas

A formação é algo indispensável em qualquer área e em qualquer altura da vida, desta forma, torna-se importante implementar uma instrução de formação contínua junto de uma equipa de trabalho.

Assim como toda a equipa, foi-me dada a oportunidade de realizar várias formações dentro das várias áreas que fazem parte de uma farmácia. Todos os colaboradores têm em consideração a importância da formação contínua na área científica e a oportunidade que a mesma possibilita no crescimento profissional.

Obtive formação na área da dermocosmética, veterinária, ortopedia, higiene oral, *marketing*, gestão de equipa, repelentes, pediculicidas, saúde capilar e saúde bebé.

Colaboração com diversas instituições e profissionais de saúde

O farmacêutico comunitário mantém uma relação de proximidade com os restantes profissionais de saúde e diversas instituições no sentido de promover o correto uso do medicamento na comunidade.

No decorrer do estágio tive a oportunidade de ter contacto com várias instituições, nomeadamente lares e centros de saúde, o que me possibilitou adquirir conhecimentos essenciais nessa área, como a gestão do receituário de um conjunto de utentes. O aviamento das receitas e a dispensa dos produtos é uma ação que requer uma elevada responsabilidade uma vez que, por exemplo, no caso dos lares, o utente não tem a possibilidade de se deslocar pessoalmente à farmácia.

Dispensa de estupefacientes e psicotrópicos

Os estupefacientes e os psicotrópicos são um conjunto de medicamentos com normas restritas e específicas no que toca à sua dispensa, armazenamento e gestão.

Na Farmácia Parente tive a oportunidade de trabalhar diretamente com estes medicamentos, aprendendo todos os passos necessários para a sua correta dispensa, assim como, para o seu correto armazenamento e gestão.

Presença de postos móveis

Um posto móvel é um estabelecimento dependente de uma farmácia reservado à dispensa de medicamentos e venda de outros produtos de saúde, sempre à responsabilidade

de um farmacêutico. A presença de dois postos móveis em localizações distintas (Lalim e Penajóia) permite uma aproximação da farmácia aos utentes das zonas mais distantes e isoladas. Desta forma, considero uma oportunidade o facto de ter tido a possibilidade de trabalhar nestes postos, uma vez que, me deparei com uma realidade completamente distinta da conhecida na Farmácia Parente.

Marketing nas redes sociais

Cada vez mais, o *marketing* nas redes sociais, como no *Facebook* ou *Instagram*, é algo crucial para divulgar a farmácia e os serviços prestados na mesma, tendo um impacto positivo ao nível da sua sustentabilidade. No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de colaborar com os meus colegas na realização de publicações e estratégias, de forma a cativar o utente e fomentar a sua fidelização.

Ameaças

Farmácias circundantes

Atualmente, em Lamego, estão disponíveis para a comunidade sete farmácias, dentro das quais se insere a Farmácia Parente. Como referido anteriormente, a Farmácia Parente situa-se numa rua de sentido único, sendo a última de três farmácias na mesma rua. Isto reflete-se de forma negativa, uma vez que, quando as restantes duas farmácias se encontram em funcionamento, são as primeiras a surgir sempre que o utente entra na rua, o que faz com que, sejam as mais movimentadas por pessoas de passagem não residentes.

Presença de Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (LVMNSRM)

Os LVMNSRM são estabelecimentos comerciais destinados à venda de MNSRM e outros produtos de saúde, não sendo permitida a venda de medicamentos sujeitos a receita médica. Estes locais, muitas vezes, apresentam uma vantagem competitiva através da capacidade de venda de produtos a PVP mais baixos. Apresentam-se assim como uma ameaça às farmácias e ao trabalho do farmacêutico, uma vez que, muitas vezes, os funcionários destes estabelecimentos não têm qualificação para realizar o devido aconselhamento ou indicação, o que se reflete de forma negativa na saúde pública.

Casos Clínicos

Candidíase Vulvovaginal

Deparei-me com uma utente que apresentava algumas queixas como desconforto, corrimento esbranquiçado tipo “leite coalhado”, comichão e ardor. Questionei-lhe se já era uma situação recorrente ao qual ela me respondeu que estava a tomar um antibiótico para uma infeção num dente e que já lhe tinha acontecido anteriormente no decorrer da toma do mesmo medicamento.

Alertei-a para a possibilidade de alguns antibióticos interferirem na regulação da flora vaginal, levando ao crescimento exponencial do fungo *Candida*, o agente patogénico adjacente às candidíases vulvovaginais. Aconselhei-a a fazer um tratamento com Candiset® 3 dias 20mg/g creme vaginal que contém 20mg de clotrimazol (antifúngico) por cada grama. Expliquei que o tratamento era para ser realizado numa aplicação uma vez por dia durante três dias consecutivos. Para além do tratamento principal recomendei-lhe a toma de um suplemento alimentar, como o Advancis® Bacilpro Gyno, que contém um complexo de microorganismos que, através da ação sinérgica de colonização, vai ajudar a restabelecer o equilíbrio da flora vaginal. Para além disso, referi que é importante manter uma higiene íntima diária com um gel íntimo adequado para o pH vaginal.

Tratamento sintomático de alergias

Em abril, uma utente chegou à farmácia com espirros, comichão no nariz, na garganta e nos olhos, olhos a lacrimejar e vermelhos e corrimento nasal. Questionei-lhe se na primavera costumava ter os mesmos sintomas, ao qual ela me respondeu que já era algo recorrente naquela altura do ano.

Expliquei-lhe que, muito provavelmente, eram sintomas de alergia sazonal e aconselhei a toma de um anti-histamínico, como a cetirizina, uma vez por dia. Para além disso, recomendei o uso de Rhinomer® Água do Mar para lavagem nasal sempre que necessário, Vibrocil® Anti-alergias spray nasal, duas aplicações em cada narina uma vez por dia, de preferência de manhã, que contém propionato de fluticasona com propriedades anti-inflamatórias, para controlo sintomático dos espirros e corrimento e comichão nasal e Allergodil® colírio, uma gota em cada olho duas vezes por dia, que contém azelastina que apresenta propriedades anti-histamínicas aliviando a comichão, o lacrimejar e a vermelhidão ocular. Alertei para as medidas não farmacológicas, como por exemplo, evitar a atividade física ou permanência por períodos prolongados ao ar livre nos períodos de maior polinização, secar a roupa no interior da casa

e abrir as janelas apenas ao início da manhã ou final da tarde, de forma a evitar a maior entrada de *pólen*s para o interior da casa.

Tratamento sintomático da crise hemorroidária

No decorrer do meu estágio deparei-me com algumas situações de utentes a apresentarem queixas de sintomatologia correspondente a uma crise hemorroidária. A grande maioria destes sentia ainda um certo constrangimento a abordar o assunto e não conseguia distinguir o tipo de hemorroidas.

Nestes casos questionava primeiramente se era uma situação recorrente ou se sofriam de obstipação. Nos casos de obstipação, salientava a importância de uma educação intestinal e ingestão de fibras acompanhada de uma ingestão de água, ou a utilização de laxantes, como a lactulose, em casos excepcionais de maior dificuldade de defecação, que podem levar ao desenvolvimento de uma crise. Posteriormente, aconselhei a aplicação local de uma pomada retal com propriedades anestésicas e vasoconstritoras, de forma a atuar no alívio da dor, desconforto e diminuição da inflamação. Para além disso alertei para a importância de uma correta higiene retal nas situações de crise.

Tratamento sintomático de constipação

Uma utente dirigiu-se à farmácia e referiu que estava com tosse, congestão nasal e irritação na garganta há alguns dias. Referiu-me que nessa tarde já tinha feito o teste rápido de antígeno para a COVID-19 e que o mesmo tinha dado negativo. Questionei-lhe se tinha alguma patologia crónica adjacente e que tipo de tosse é que tinha, ao qual ela me respondeu que não tinha nenhuma doença crónica e que tinha um pouco de expetoração.

Aconselhei a toma de Bronchodual® solução oral, 15mL quatro vezes por dia, sendo a última de preferência ao deitar, que contém extrato de tomilho, que vai atuar a nível da fluidificação da expetoração facilitando assim a sua eliminação, e extrato de raiz de alteia, que tem ação emoliente e demulcente. Para a garganta dispensei o Strepisils® mel e limão, uma pastilha de 4 em 4 horas conforme necessidade, que contém álcool diclorobenzílico e amilmetacresol que apresentam propriedades antissépticas e analgésicas para o alívio da irritação na garganta.

Tratamento sintomático de gastroenterite

Um utente deslocou-se à farmácia e referiu que estava com febre, diarreia e náuseas desde essa mesma manhã. Questionei se já tinha tomado algum medicamento ao qual ele me respondeu que não.

Alertei para a importância da reposição dos fluidos e eletrólitos em situações de diarreia e vômitos. Aconselhei a toma de Lactoflora® Soro de Reidratação, enriquecido com pro-bióticos, pre-bióticos, sais minerais, açúcar e edulcorante, uma a três saquetas diárias de acordo com a frequência de perda de fluidos. Dispensei o paracetamol 500mg, dois comprimidos de 8 em 8 horas para o controlo da febre. Alertei por fim, para a vigilância dos sintomas e referi que, se os mesmos se mantiverem por mais de três dias, para se deslocar ao médico.

Considerações Finais

A Farmácia Comunitária é uma das áreas do ato farmacêutico mais prestigiada e conhecida aos olhos da comunidade. A preocupação que o farmacêutico apresenta pelo bem-estar do utente é primordial para o desenvolvimento de cuidados de saúde indispensáveis, prezados pela comunidade, permitindo assim uma relação de proximidade entre os dois.

O estágio curricular em Farmácia Comunitária é algo imprescindível no plano curricular do curso de MICF, uma vez que, permite uma preparação antecipada para a entrada no mercado de trabalho nesta área. O meu estágio permitiu-me adquirir conhecimentos e capacidades únicas que, certamente, serão ferramentas fundamentais para entrar nesta nova etapa da minha vida que se aproxima. Tive a oportunidade de aplicar muitos dos conhecimentos obtidos ao longo do curso de MICF. Senti muito apoio por parte de toda a equipa o que facilitou a minha integração e teve um impacto muito positivo no meu desenvolvimento pessoal, profissional e educacional. Toda a experiência na Farmácia Parente foi enriquecedora, despoletando um interesse ainda maior nesta área.

A Farmácia Parente é uma farmácia de referência na cidade de Lamego pelos serviços prestados e qualidade de atendimento, sendo um estabelecimento prestigiado pelos seus utentes. Certamente que a experiência vivenciada no decorrer destes últimos seis meses me tornou numa profissional mais competente para enfrentar os desafios quotidianos que um farmacêutico comunitário atravessa.

Parte II

MONOGRAFIA

“Lesão Hepática Induzida por Fármacos”

Resumo

Atualmente o farmacêutico tem cada vez mais um papel preponderante na prevenção e controlo de reações adversas provocadas por medicamentos, acompanhando sempre, o período todo do medicamento, desde a investigação, ensaios clínicos, produção, controlo de qualidade e posterior venda ao público. O fígado é um dos principais órgãos envolvidos na biotransformação de moléculas farmacologicamente ativas, desta forma, torna-se um alvo para a ocorrência de lesões. A lesão hepática induzida por fármacos é uma das principais causas da descontinuação de ensaios clínicos, assim como, uma reação adversa ao medicamento, que pode ser fatal para o paciente caso não seja detetada e controlada. Como este tipo de lesão apresenta sinais clínicos e sintomas semelhantes a outras patologias hepáticas, o seu diagnóstico está dificultado, sendo por vezes necessário proceder ao estudo da biópsia do tecido hepático afetado. Assim, o farmacêutico, para além de desempenhar um papel importante no correto uso do medicamento e na deteção precoce e notificação do caso às autoridades competentes, também é o especialista do medicamento, com competências para estudar e desenvolver novas substâncias com segurança, qualidade e eficácia. Nas últimas décadas foram feitos vários estudos e identificadas muitas substâncias com elevado risco para o desenvolvimento de lesões hepáticas. Também foram desenvolvidas ferramentas de apoio clínico para facilitar o diagnóstico precoce destas lesões, o que resultou numa melhoria significativa da prevenção e prognóstico deste tipo de patologias.

Palavras-chave: lesão hepática, fármaco, farmacêutico, biotransformação.

Abstract

Recently, the pharmacist has been growing an important role in the prevention and control of adverse drug reactions, always following the entire period of the drug, from research, clinical trials, production, quality control and subsequent sale to the public. Liver is one of the main organs involved in the biotransformation of substances pharmacologically active, and because of that, it is also a target for the occurrence of lesions. Drug-induced liver injury is a major cause of discontinuation of clinical trials, and frequently of, a fatal adverse drug reaction if not detected and controlled in time. As this type of lesion presents clinical signs and symptoms similar to other liver pathologies, its diagnosis is difficult, and it is sometimes necessary to carry out a biopsy of the affected liver tissue. The pharmacist, plays an important role in the good use of medications and in the early detection and notification of the cases to the competent authorities and it is also the drug specialist, due to the fact that, is the one with the skills to study and develop new substances with safety, quality and effectiveness. In the last decades, several studies have been carried out and some substances with high risk for the development of this type of injury have been identified. Clinical support tools were also developed to facilitate the early diagnosis of these injuries, which has resulted in a significant improvement in the prevention and prognosis of these type of pathologies.

Palavras-chave: liver damage, drug, pharmacist, biotransformation.

Lista de Abreviaturas

ALP – Fosfatase alcalina

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

ATP – Adenosina trifosfato

BSEP – Transportador de sais biliares

BT – Bilirrubina aotal

CYP450 – Citocromo P450

DILI – Lesão hepática induzida por fármacos

GSH – Glutaciona

GST – Glutaciona-s-transferase

INR – International Normalized Ratio

MELD – Model for End-stage Liver Disease

MRPs – Proteína associada à multirresistência de fármacos

NAPQI – N-acetil-p-benzoquinona imina

NATs – Acetiltransferases

OATPs – Transportadores polipeptídeos de aniões orgânicos

OATs – Transportadores de aniões orgânicos

OMS – Organização Mundial de Saúde

OTCs – Transportadores de catiões orgânicos

RAMs – Reações adversas aos medicamentos

SULT – Sulfotransferases

UGT – UDP-glucoroniltransferases

γ-GT – Gama-glutamilttransferase

Introdução

O Farmacêutico é, muitas vezes, o agente de saúde pública de primeiro contacto com o utente. Assim, tem o dever de instituir a literacia em saúde que, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), inclui as “competências cognitivas e sociais e a capacidade dos indivíduos para ganharem acesso a compreenderem e a usarem informação de formas que promovam e mantenham boa saúde”, e recolher dados cruciais para que seja estabelecido um correto uso do medicamento (WHO, 1998). O Farmacêutico desempenha ainda um papel fundamental na recolha e notificação de possíveis reações adversas medicamentosas. Para além de ter um papel preponderante no que toca ao uso adequado de medicamentos, o Farmacêutico, cada vez mais, tem demonstrado ser indispensável na área preventiva, concentrando-se tanto na prevenção como na terapêutica. O uso adequado de medicamentos, segundo a OMS, “acontece quando os pacientes recebem os medicamentos apropriados à sua condição de saúde, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período de tempo adequado e ao menor custo possível para eles e para a sua comunidade” (WHO, 1985). Segundo o Artigo 83.º do Decreto-Lei n.º 288/2001 de 10 de novembro, o Farmacêutico tem o dever de manter a atualização técnica e científica, por visto a melhorar e aperfeiçoar constantemente a sua atividade de forma a acompanhar a constante evolução que se verifica na área das ciências farmacêuticas e médicas (Ministério Da Saúde, 2001).

As reações adversas aos medicamentos (RAMs) correspondem a uma resposta prejudicial e não intencional a um ou mais medicamentos e são uma das causas de preocupação na investigação e desenvolvimento de novas substâncias medicamentosas. Podemos considerar uma reação adversa grave quando a mesma leva à necessidade de hospitalização, coloca a vida do doente em risco ou conduza à morte. Já uma reação adversa inesperada é considerada qualquer reação que não esteja descrita no resumo de características do medicamento em causa. Atualmente existem seis tipos de RAMs: a do Tipo A (*augmented*), que está relacionada com o efeito farmacológico do medicamento; a do Tipo B (*bizzare*), que não está relacionada com o efeito farmacológico do medicamento; a do Tipo C (*chronic*), que ocorre devido ao uso crónico com efeito cumulativo do medicamento; a do tipo D (*delayed*), que ocorre algum tempo após a interrupção do tratamento com o medicamento; a do tipo E (*end of use*), que ocorre logo após a suspensão do tratamento com o medicamento; e a do tipo F (*failure of therapy*), que ocorre devido à ausência da eficácia do tratamento (Ganhão-Arranhado and Silva, 2022).

A lesão hepática induzida por fármacos (DILI) é uma das reações que mais leva à descontinuação de ensaios pré-clínicos e clínicos de novos compostos com atividade

farmacológica (Norman, 2020). A maioria das lesões são agudas e a sua resolução é relativamente simples, normalmente através da paragem do tratamento com o fármaco em causa. No entanto, como a DILI é caracterizada por sinais e sintomas tardios, a sua deteção precoce é mais difícil, o que aumenta o risco da ocorrência de lesão grave, com consequente hospitalização e até mesmo morte (Watkins, 2011). A transposição para os humanos dos dados de DILI nos animais nos estudos pré-clínicos muitas vezes não é possível devido à falta de correlação, o que leva a que a DILI seja um efeito imprevisível (Mosedale and Watkins, 2017). Alguns fatores, como o desenvolvimento de novas substâncias com atividade terapêutica e o envelhecimento da população com diversas comorbilidades, afetam o número de casos de DILI levando ao seu aumento (Haque *et al.*, 2016). Porém, devido à falta de biomarcadores de diagnóstico específicos e à complexidade das manifestações clínicas, o diagnóstico atempado de DILI mantém-se um desafio (Yang *et al.*, 2017).

Na prática clínica, com o aumento de doentes polimedicados, torna-se difícil conseguir identificar o fármaco adjacente a este tipo de lesão. Daí ser cada vez mais importante a prévia identificação e caracterização das substâncias com atividade terapêutica capazes de provocar uma insuficiência hepática. Muitas vezes recorre-se a uma biópsia do tecido hepático de forma a diagnosticar de forma clara uma DILI, principalmente em doentes com causa ou histórico de medicação desconhecidas (Teschke and Frenzel, 2013). Para conter a lesão torna-se indispensável adotar algumas estratégias como a identificação das substâncias com capacidade de desencadear uma DILI, o que será espectável ocorrer a nível fisiológico e assegurar os cuidados adequados para garantir uma recuperação sem sequelas do doente (Haque *et al.*, 2016).

O fígado

O fígado é o órgão envolvido em vários processos fisiológicos, nomeadamente, a regulação do volume sanguíneo, a biotransformação de xenobióticos, a homeostase de lípidos e da glicémia, o controlo endócrino das vias de sinalização do crescimento, a metabolização de macronutrientes e ainda o suporte do sistema imunológico (Trefts *et al.*, 2017). Na indústria farmacêutica, a biotransformação dos fármacos é um dos processos cruciais a ter em conta na inovação e no desenvolvimento de um novo composto com ação farmacológica e a mesma consiste na transformação de um fármaco pelos tecidos orgânicos, basicamente o hepático, numa molécula mais hidrossolúvel para poder ser eliminada. A entrada dos compostos para o interior do hepatócito (célula do parênquima hepático, que executa todas as funções atribuídas ao fígado) é mediada de forma passiva ou de forma ativa através de transportadores

polipeptídeos de aniões orgânicos (OATPs), de transportadores de aniões orgânicos (OATs) ou de transportadores de catiões orgânicos (OTCs) que estão localizadas na membrana plasmática basolateral da célula (Pfeifer *et al.*, 2014) (Figura 1).

Após a entrada no hepatócito, os compostos são biotransformados através de reações enzimáticas de fase I e de fase II (Yuan and Kaplowitz, 2013). As reações de fase I são caracterizadas por reações de oxidação-redução mediadas por enzimas microsossomais como a citocromo P450 (CYP450) e enzimas não microsossomais onde se formam metabolitos terapeuticamente ativos, metabolitos reativos/tóxicos ou metabolitos inativos. As reações de fase II são caracterizadas por reações de conjugação como a glucuronidação que é catalisada pelas UDP-glucoroniltransferases (UGT), a sulfonação que é catalisada por enzimas citosólicas como as sulfotransferases (SULT), a acetilação que é catalisada pelas acetiltransferases (NATs), a metilação que é catalisada pelas metiltransferases e a conjugação com a glutathiona (GSH) (Benedetti *et al.*, 2009). Destas reações resultam metabolitos ativos e inativos, mais polares, mais hidrossolúveis e prontos para serem excretados por transportadores de efluxo presentes na membrana do hepatócito diretamente para a biliar ou de volta para a corrente sanguínea. Na Figura 1 temos esquematizado os processos de biotransformação que ocorrem dentro do hepatócito e a eliminação pela vesícula biliar, embora a maioria seja eliminada a nível renal.

Certos parâmetros, como a lipofilicidade e a dose do composto, são relevantes na determinação de um limite de exposição para a prevenção da ocorrência de lesão hepática (Yuan and Kaplowitz, 2013).

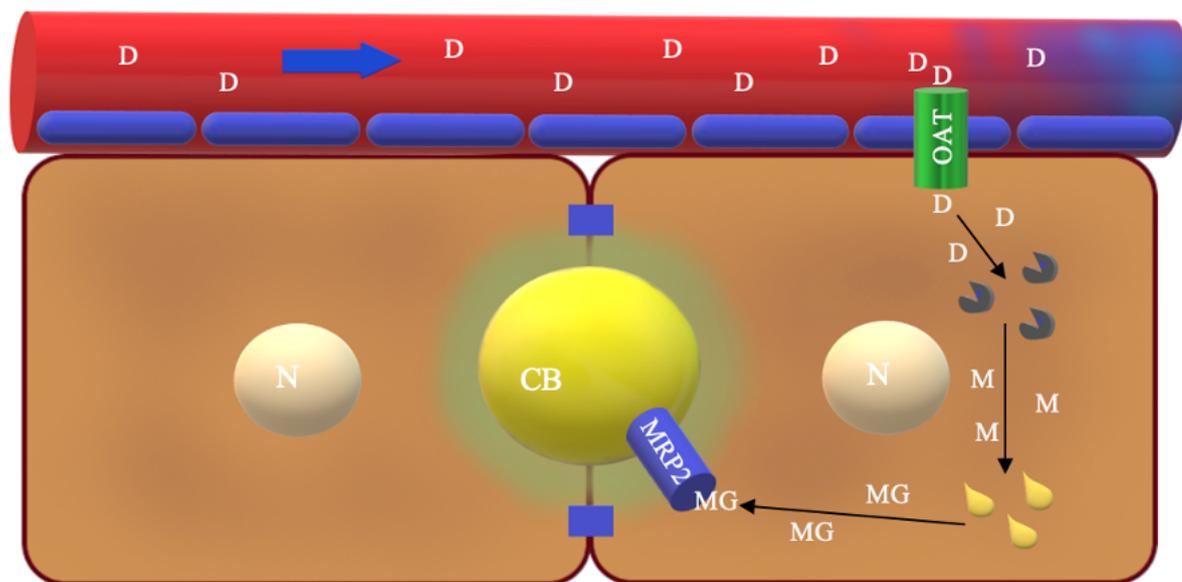


Figura I - Esquema dos mecanismos de biotransformação no hepatócito. Onde N representa o núcleo do hepatócito e D representa um fármaco que é captado pelo transportador de ânions orgânicos (OAT) para o interior do hepatócito. Posteriormente D é biotransformado por reações de Fase I (M) seguido pelo processo de conjugação com enzimas da Fase II (MG). Por fim ocorre a excreção de MG pelo canal biliar (CB) através do transportador MRP2 (proteína associada à multirresistência de fármacos) (Adaptada de Almazroo *et al.*, 2017).

Mecanismo de ação geral das lesões hepáticas

O processo que leva ao desenvolvimento de uma DILI não está completamente compreendida, mas o mecanismo adjacente pode estar relacionado com o efeito tóxico direto de uma substância, com uma desordem metabólica ou até mesmo com uma reação alérgica ao composto com ação terapêutica (Yang *et al.*, 2017). A DILI pode ser classificada em dois tipos: a idiossincrática, que é dose independente, menos previsível, varia consoante fatores genéticos inerentes ao indivíduo, onde normalmente está envolvida uma resposta imune, e pode levar semanas a meses a desenvolver-se; e a intrínseca que é dose dependente e é caracterizada por uma manifestação mais precoce (Mosedale and Watkins, 2020).

O mecanismo adjacente à DILI intrínseca é, provavelmente, a morte celular causada pela indução de *stress* em organelos, como o retículo endoplasmático e a mitocôndria, que vai desencadear necrose, caso ocorra transição da permeabilidade mitocondrial, ou apoptose do hepatócito, no caso de ser ativada a via intrínseca de apoptose através da via de permeabilização da membrana externa mitocondrial (Iorga *et al.*, 2017). As causas da DILI idiossincrática não estão completamente compreendidas, mas há evidências que demonstram que esta ocorre devido a uma resposta exacerbada do sistema imunitário no fígado do próprio indivíduo em causa (Church and Watkins, 2019). A resposta imune adjacente a este tipo de DILI pode ser explicada através da ligação dos fármacos ou dos seus metabolitos a proteínas

específicas do fígado que posteriormente são identificadas por células imunocompetentes como os macrófagos, que induzem uma reação alérgica anormal com consequente lesão hepática e também podem ocorrer devido a defeitos na biotransformação ou então devido a reações aberrantes induzidas pela CYP450. (Andrade *et al.*, 2016).

A fase inicial da lesão hepática normalmente é induzida pela ação de metabolitos hepatotóxicos que resultam da metabolização do princípio ativo inicial, usualmente, pela CYP450, nas reações de fase I (Feng and He, 2013). Estes metabolitos hepatotóxicos podem conter um grupo eletrofílico ou um grupo oxi ou até mesmo um radical livre que tem a capacidade de formar ligações covalentes com macromoléculas, como proteínas, ácidos nucleicos e lípidos, provocando peroxidação lipídica (degradação oxidativa dos lípidos) com consequente necrose dos hepatócitos (Michaut *et al.*, 2016).

Inibidores dos transportadores hepáticos

Os transportadores presentes no fígado são essenciais para diversas funções, como por exemplo, para a absorção de glicose pelos hepatócitos ou até excreção de vários compostos biotransformados, o que leva a que, qualquer interferência possa resultar numa lesão hepática (Hillgren *et al.*, 2013). Alguns fármacos, como por exemplo as estatinas, dependem dos OATPs para atingir o local de ação (Shitara *et al.*, 2013). Os transportadores MRPs (proteína associada à multirresistência de fármacos), assim como a BSEP (transportador de sais biliares), são transportadores que têm a função de excretar xenobióticos e outras toxinas, incluindo alguns fármacos ou os seus respectivos metabolitos, para o canal biliar. Adicionalmente, a BSEP também possui a função excretora de sais biliares que, juntamente com os xenobióticos e toxinas, vão formar a bÍlis que será excretada para o intestino pelos canais biliares (Cheng *et al.*, 2016). Os sais biliares podem-se tornar tóxicos para o fígado se estiverem presentes em elevadas concentrações, podendo levar à ocorrência de lesões intrahepáticas. Quando ocorre um bloqueio do canal biliar ou a inibição dos mecanismos de transporte, pode surgir uma colestase. Os fármacos com ação inibitória no transportador BSEP parecem estar associados a um maior risco de desenvolver DILI, particularmente se forem administrados em elevadas doses. Alguns exemplos de fármacos inibidores da BSEP são o losartan (antihipertensor), a pioglitazona (hipoglicemiante), glibenclamida (sulfonilureia), a nicardipina (antihipertensor), o irbesartan (antihipertensor) e o ritonavir (antirretroviral) (Norman, 2020).

Disfunção mitocondrial

A mitocôndria é um organelo presente na célula com um papel preponderante na manutenção da energia através da síntese de adenosina trifosfato (ATP) necessária para um bom desempenho da célula viva. Assim, qualquer interferência no processo normal de funcionamento da mitocôndria pode levar ao desenvolvimento de stress oxidativo, com consequente toxicidade e posterior lesão celular do órgão alvo, neste caso, do fígado (Weaver *et al.*, 2017). São conhecidos vários mecanismos específicos de fármacos, ou dos seus respetivos metabolitos, que podem induzir mitotoxicidade, nomeadamente, através da inibição da oxidação dos ácidos gordos na mitocôndria, da inibição ou dissociação da fosforilação oxidativa (fosforilação do ADP em ATP) e indução/inibição da permeabilidade da membrana mitocondrial (Will and Dykens, 2014). Se houver uma disfunção mitocondrial extensa podem ocorrer efeitos sistémicos como hipoglicemia (baixo nível de glucose no sangue), acidose láctica (acidificação do sangue devido a uma acumulação de ácido láctico) e encefalopatia (condição anómala da estrutura ou função dos tecidos cerebrais) (Begrache *et al.*, 2011). Alguns exemplos de fármacos que apresentam maior risco de levar ao desenvolvimento de DILI através deste mecanismo de ação são: a amiodarona (antirritmico) e a flutamida (antiandrogénio) através da inibição da oxidação dos ácidos gordos mitocondriais; a atorvastatina (estatina), o ritonavir (antirretroviral), o danazol (androgénio), a bicalutamida (antineoplásico e antiandrogénio) e a troglitazona (hipoglicemiante) através da inibição da fosforilação oxidativa; a nimesulida (anti-inflamatório não esteroide), a nitrofurantoína (antibiótico), o diflunisal (anti-inflamatório não esteroide) e erlotinib (inibidor do recetor da tirosina cinase) através da dissociação da fosforilação oxidativa; e o zolpidem (ansiolítico), o diclofenac (anti-inflamatório não esteroide) e o cetoconazol (antifúngico) através da inibição da oxidação dos ácidos gordos mitocondriais e também da dissociação da fosforilação oxidativa (Norman, 2020).

Formação de metabolitos reativos

Uma das principais funções do metabolismo hepático é a remoção de xenobióticos tóxicos do organismo que geralmente apresentam características lipofílicas e são pouco solúveis nos fluidos biológicos. A metabolização funciona no sentido de alterar a estrutura principal do xenobiótico de forma a melhorar a sua eliminação através do aumento da sua solubilidade em água, ou seja, de forma a torná-lo menos lipofílico (Di, 2014). Por vezes, a biotransformação do composto inicial, pode levar à formação de compostos eletrofílicos metabolicamente reativos, ou seja, metabolitos que podem reagir com nucleófilos que se encontram a circular na corrente sanguínea, como a GSH. Esta última reação só ocorre na

presença da enzima glutationa-s-transferase (GST) (Hayes *et al.*, 2005). Caso o metabolito reaja com nucleófilos de proteínas endógenas ocorre a formação de adutos macromoleculares que interferem com o funcionamento normal do órgão afetado, podendo levar a um potencial efeito adverso ao medicamento. Como o fígado é o órgão alvo da maioria dos processos de metabolização, frequentemente, é o mais afetado pela toxicidade associada à formação de metabolitos tóxicos, apesar de haver a possibilidade de os mesmos saírem do ambiente onde se formaram e afetarem outros tecidos (Norman, 2020).

Um exemplo de um fármaco onde pode ocorrer a formação de metabolitos tóxicos é o paracetamol. Em doses dentro dos valores considerados terapêuticos, o paracetamol, é convertido nos seus principais metabolitos que, por conjugação com o ácido glucurônico ou com o ácido sulfúrico, são facilmente eliminados. Em doses altas, acima da margem terapêutica, a reação de oxidação mediada pelas enzimas do citocromo P450 presentes no fígado, leva à formação de metabolitos, como o *p*-aminofenol e a N-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPQI), que podem reagir com a GSH para serem eliminados ou podem ligar-se a proteínas endógenas, podendo levar à ocorrência de DILI. Isto ocorre porque, em concentrações elevadas de paracetamol, a GSH atinge a depleção, levando ao aumento de NAPQI livre na corrente sanguínea com conseqüente dano hepatocelular (O'malley, 2020). Na Figura 2 está apresentado um esquema do metabolismo do paracetamol (Norman, 2020).

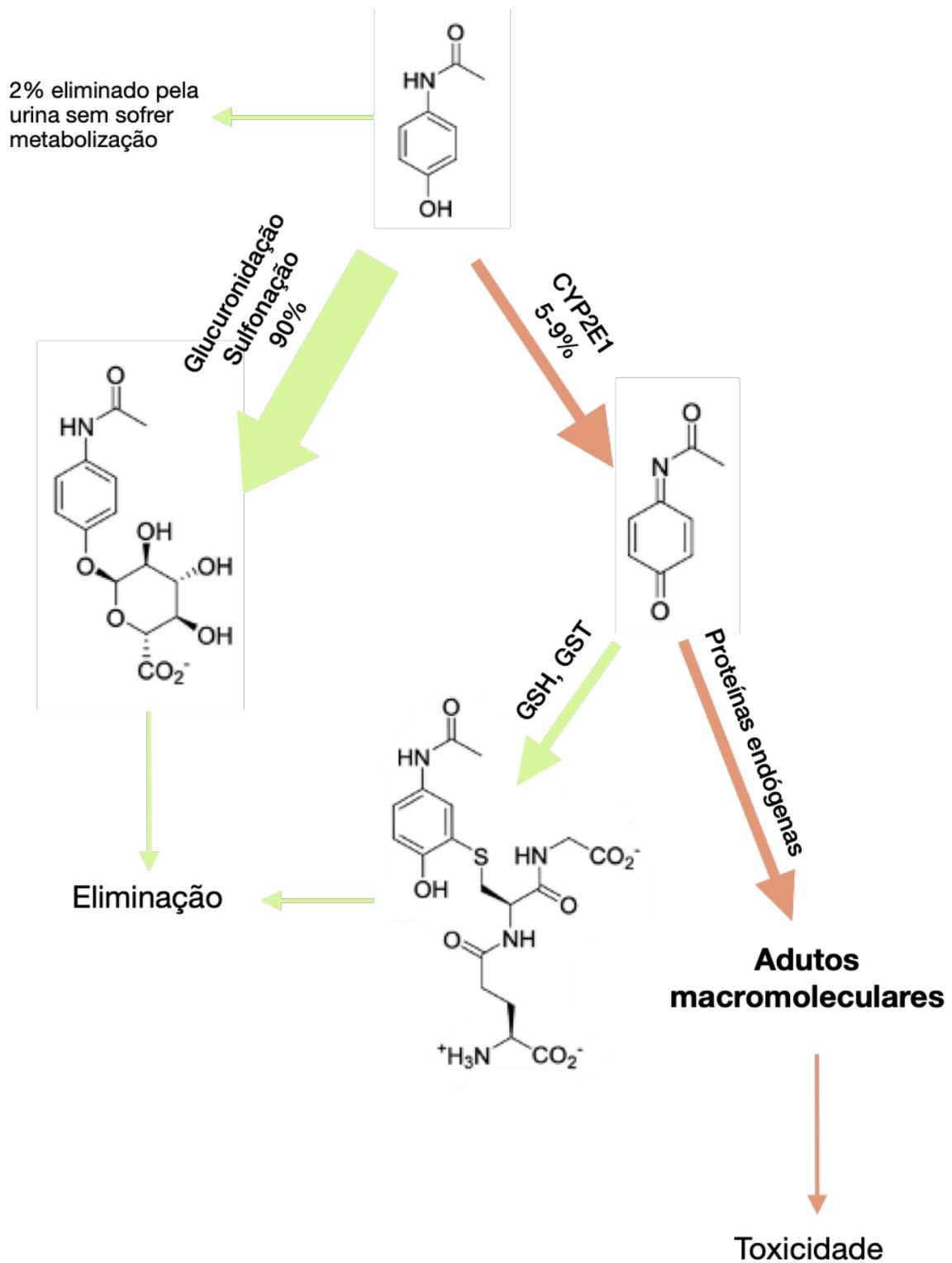


Figura 2 - Esquema da metabolização do paracetamol (Adaptado de: Norman, 2020; Bunchorntavakul and Reddy, 2018).

Fisiopatologia e Biomarcadores de diagnóstico

Existem dois padrões distintos de lesão hepática: a lesão hepatocelular e a disfunção hepática, sendo nesta, a colestase a lesão mais frequente. Na área clínica são realizados testes de lesão hepática onde são avaliados vários biomarcadores sanguíneos por forma a caracterizar o tipo de lesão presente. A lesão nos hepatócitos normalmente é caracterizada pelo aumento das enzimas, como a aspartato aminotransferase (AST) e a alanina aminotransferase (ALT), devido a uma rutura do hepatócito. Por sua vez, a colestase é um bloqueio do ducto biliar que impossibilita a passagem da bÍlis para o intestino e é caracterizada por um aumento dos níveis de bilirrubina, fosfatase alcalina (ALP) e gama-glutamilttransferase (γ -GT) que são enzimas presentes nas células dos canais biliares. Os níveis plasmáticos de bilirrubina total (BT) encontram-se elevados em ambos os padrões de lesão o que é indicativo de função hepática diminuída. A avaliação da gravidade da hepatotoxicidade é feita recorrendo à associação dos biomarcadores BT, ALT e ALP (Church and Watkins, 2019).

Alguns pacientes podem apresentar quadros clÍnicos com um aumento transitório dos níveis de ALT seguido de uma normalização dos mesmos devido, possivelmente, a uma adaptação do próprio corpo. No entanto, quando um paciente apresenta quadros clÍnicos com níveis de ALT e de BT que excedam três vezes e duas vezes, respetivamente, o valor de referência limite, o risco de falência hepática é relativamente elevado. Outros possíveis sintomas de DILI são o desenvolvimento de respostas imunes severas que podem resultar no aparecimento de certas erupções cutâneas, assim como, eosinofilia (aumento do número de eosinófilos no sangue) (Norman, 2020).

Como a DILI apresenta sinais clÍnicos semelhantes a outras patologias adjacentes ao fÍgado, muitas vezes, o seu diagnóstico é obtido através da exclusão das restantes causas que levam à ocorrência de lesões hepáticas. Em certos casos, recorre-se a uma biÓpsia do tecido hepático de forma a avaliar o grau e o tipo da lesão (Norman, 2020). No estudo histológico, por vezes, pode ser difícil distinguir a forma predominante de morte celular caso o dano hepático seja extenso. No caso da ocorrência de apoptose é característico verificar a presença de caspases, fragmentos de cromatina e fagocitose dos corpos lamelares, de onde resulta uma minimização da inflamação. No caso da necrose, verifica-se um inchaço das células com consequente rutura da membrana plasmática que vai promover uma resposta inflamatória. Apesar dos hepatócitos serem a principal célula envolvida na lesão hepática, as células epiteliais do ducto biliar ou as células sinusoidais também podem ser alvo da ocorrência de dano (Iorga and Dara, 2019).

Algumas características patológicas comuns da DILI são a necrose manchada e focal dos hepatócitos que se encontram à volta das veias centrais e também uma infiltração significativa dos eosinófilos no tecido hepático como está apresentado na Figura 3. Estas alterações são distintas das apresentadas nas hepatites virais, alcoólicas ou nas doenças hepáticas autoimunes, logo podem ser uma ferramenta fundamental na identificação e diagnóstico da DILI (Yang et al., 2017). Atualmente existe um banco de dados denominado LiverTox (<https://livertox.nih.gov>) onde se encontram informações relativas a fármacos hepatotóxicos, o que o torna uma ferramenta interessante para o uso clínico no diagnóstico de DILI.

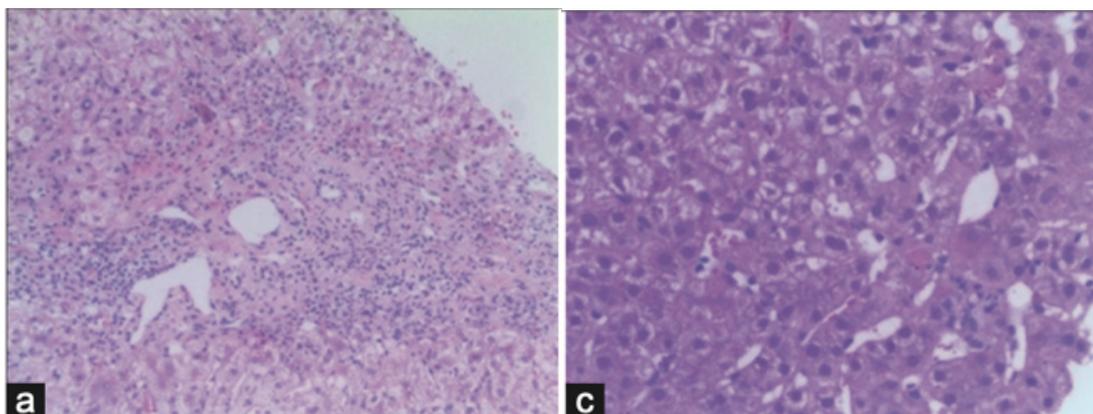


Figura 3 - Imagens histológicas de tecido hepático. Imagem **a**: observa-se uma hepatite com necrose focal ou massiva do hepatócito, com colapso da malha e infiltração de células inflamatórias (linfócitos, eosinófilos e neutrófilos) no lóbulo e na zona portal. Imagem **c**: observa-se uma colestase na região lobular do fígado, com a formação de uma obstrução nos canais biliares o que levou à acumulação de bilirrubina nos hepatócitos sem infiltração significativa de células inflamatórias (Adaptado de Yang et al., 2017).

Fenótipos e fármacos associados

Nos últimos anos foram caracterizados novos e distintos fenótipos da DILI tendo por base as características histológicas do tecido hepático e também as características bioquímicas, principalmente, das enzimas hepáticas.

Como referido anteriormente: a lesão hepatocelular é caracterizada por um aumento dos níveis séricos das enzimas AST e ALT e os fármacos mais associados a este fenótipo são o paracetamol (analgésico e antipirético), a isoniazida (antituberculoso), o diclofenac (anti-inflamatório não esteroide), a pirazinamida (antituberculoso), a nitrofurantoína (β -lactâmico), a minociclina (tetraciclina), a lamotrigina (antiepilético), a sulfonamida, o fenofibrato (fibrato) e a nevirapina (antiviral); a colestase é caracterizada por um aumento dos níveis séricos de bilirrubina conjugada, ALP e γ -GT e os fármacos mais associados a este fenótipo são a eritromicina (macrólido), a associação amoxicilina-ácido clavulânico (β -lactâmico), a

flucloxacilina (penicilina), as cefalosporinas, os contraceptivos orais, a terbinafina (antifúngico) e os androgénios; no padrão combinado da lesão hepatocelular com a colestase os fármacos mais associados a este fenótipo são a fenitoína (antiepilético e anticonvulsionante), a carbamazepina (antiepilético e anticonvulsionante), a lamotrigina (antiepilético) e a classe das sulfonamidas (Andrade *et al.*, 2019).

Foram considerados outros fenótipos como a hepatite do tipo autoimune onde estão presentes marcadores serológicos, como um aumento dos níveis de ALT e presença de anticorpos, ou histológicos de hepatite autoimune idiopática. Isto ocorre devido à ligação de metabolitos hepáticos a proteínas o que se traduz na ativação de uma resposta imune. No entanto, o diagnóstico deste fenótipo está dificultado particularmente devido a uma semelhança das características com uma reação autoimune esporádica (Delemos *et al.*, 2014). Os fármacos mais associados a este fenótipo são a nitrofurantoína (β -lactâmico), a α -metildopa (antihipertensor), a minociclina (tetraciclina), o diclofenac (anti-inflamatório não esteróide), as estatinas (antihipercolesterolémicos), o adalimumab (anticorpo monoclonal) e o infliximab (anticorpo monoclonal) (Andrade *et al.*, 2019).

A esteatose induzida por fármacos é um fenótipo que pode ter características histológicas microvesiculares, macrovesiculares ou então uma junção de ambas. A microvesicular ocorre devido a uma disfunção mitocondrial, com consequente deficiência no transporte dos ácidos gordos para a matriz mitocondrial, não havendo β -oxidação, o que leva à deposição de gotículas lipídicas no interior do hepatócito sem que ocorra deslocação do núcleo. No caso de ser macrovesicular ocorre uma acumulação de lípidos no interior do hepatócito com consequente formação de vesícula lipídica de maiores dimensões e deslocação do núcleo (Amacher and Chalasani, 2014). Os fármacos associados ao tipo microvesicular são o ácido valpróico (antiepilético e anticonvulsionante), o diltiazem (bloqueador da entrada de cálcio) e anti-inflamatórios não esteróides. Os associados ao tipo macrovesicular são os estrogénios e o tamoxifeno (antiestrogénio). Os associados aos dois tipos são a amiodarona (antiarrítmicos) e o metotrexato (antineoplásico citotóxico) (Andrade *et al.*, 2019).

A síndrome de destruição dos ductos biliares ocorre quando há o desenvolvimento de colestases severas o que leva a que surja uma progressiva perda dos ductos biliares intrahepáticos, como está demonstrado na Figura 4. Esta síndrome pode mesmo levar a falha hepática (Juricic *et al.*, 2010). Os fármacos mais associados a este fenótipo são a amoxicilina (β -lactâmico), a ciprofloxacina (quinolona), a azitromicina (macrólido), o alopurinol (antihiperuricosúria) e a carbamazepina (antiepilético e anticonvulsionante) (Andrade *et al.*, 2019).

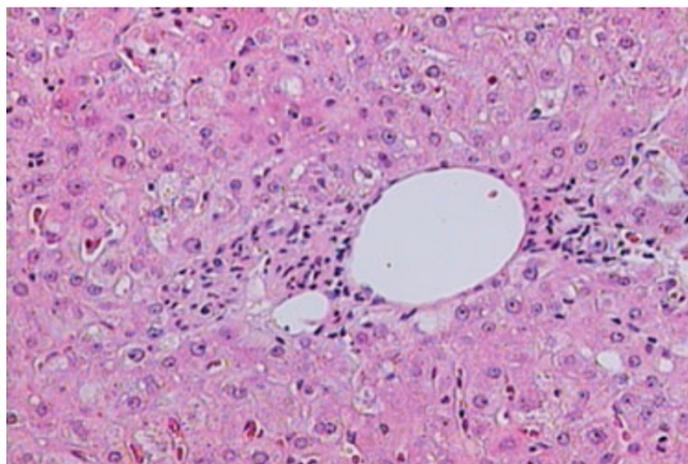


Figura 4 - Biópsia do tecido hepático onde o ducto biliar não é reconhecível (Adaptado de Juricic et al., 2010).

A hiperplasia nodular regenerativa induzida por fármacos é caracterizada por um período de latência de, no mínimo, seis meses com valores séricos de ALT e ALP inferiores a três vezes o valor normal com sinais clínicos, radiológicos ou endoscópicos de hipertensão na veia porta hepática. A visualização da biópsia hepática revela nódulos com mínima inflamação adjacente (Ghabril and Vuppalanchi, 2014). Os fármacos associados a este fenótipo são as tiopurinas, os contraceptivos esteroides e os androgénios (Andrade et al., 2019).

A peliose hepática induzida por fármacos é um distúrbio vascular onde ocorre a dilatação sinusoidal com consequente perda da barreira endotelial, usualmente é assintomática, no entanto pode surgir um colapso vascular com consequente sangramento intra-abdominal (Van-Erpecum et al., 1988). Os fármacos associados a este fenótipo são os esteroides anabólicos, os contraceptivos orais (estrogénios) e a azatioprina (imunomodulador) (Andrade et al., 2019).

Tratamentos e prognósticos

A severidade da DILI não é linear e constante, variando de caso para caso, podendo ir desde um aumento dos níveis das enzimas hepáticas ALT, AST, ALP e BT, até ao desenvolvimento de uma lesão hepática capaz de progredir para uma falha do órgão com necessidade posterior de transplante para a sobrevivência do doente. Normalmente, os doentes que apresentem quadros clínicos caracterizados por náuseas e vômitos severos, coagulopatia (condição patológica que afeta a capacidade de o sangue coagular) ou hipoglicemia (baixo nível de glucose no sangue) podem necessitar de hospitalização (Koch et al., 2017).

Pacientes com doenças hepáticas associadas, como cirrose hepática (doença degenerativa crônica do fígado em que os lobos estão cobertos com tecido fibroso, o parênquima degenerado e os lóbulos estão infiltrados com gordura) ou esteatose hepática (patologia caracterizada pela presença de vesículas de gordura no interior do hepatócito), apresentam uma maior mortalidade ao contrair DILI comparativamente com aqueles que não apresentam qualquer doença associada a este órgão (Yang *et al.*, 2017). A idade e o sexo são fatores que vão afetar o padrão e a gravidade da lesão, com consequente impacto no prognóstico. No caso do sexo feminino é mais provável o desenvolvimento de insuficiência hepática aguda e lesão hepatocelular. Já no caso de idades superiores a 60 anos há uma maior predisposição para o desenvolvimento de DILI colestática com um curso mais indolente, provavelmente devido à menor capacidade de regeneração com consequente recuperação do fígado quando comparados com doentes com idades inferiores (Lucena *et al.*, 2009). No que se refere à relação entre o consumo de álcool e a suscetibilidade para desenvolver DILI a mesma ainda não está totalmente esclarecida. Apesar de consumidores de grandes quantidades de álcool apresentarem níveis de ALT e BT superiores comparativamente a não consumidores de álcool, não houve evidência de que o risco do desenvolvimento de uma DILI fatal aumentasse no primeiro grupo (Dakhoul *et al.*, 2018).

Em caso de necessidade de transplante, os doentes são avaliados segundo o Score MELD (*Model for end-stage liver disease*), onde, através dos valores de bilirrubina, creatinina e INR (*International Normalized Ratio*) é possível calcular e estimar a gravidade da lesão hepática sendo classificada em muito grave com urgência de transplante quando o valor do Score MELD é 40 o que corresponde a uma percentagem de mortalidade igual ou superior a 71,3%; quando o Score MELD desce para 30-39 a percentagem de mortalidade encontra-se entre 52,6% e 71,3%; 20-29 encontra-se entre os 19,6% e os 52,6%; 10-19 a percentagem de mortalidade desce para os 6,0% e, por último, quando o Score é de 9 ou menos a percentagem de mortalidade é cerca de 1,9% (Liou and Larson, 2008).

É essencial atuar através da prevenção da ocorrência de uma DILI. Como sugestão podemos evitar o uso crónico e abundante de certas substâncias com a capacidade de levar ao desenvolvimento de DILI e em doentes com doença hepática prévia ou prevalente torna-se fundamental uma monitorização hepática regular através da análise dos diversos biomarcadores de lesão e função hepática de forma a possibilitar uma deteção e tratamento precoce (Yang *et al.*, 2017).

O principal tratamento que podemos considerar eficaz é a interrupção do consumo do fármaco em questão, apesar de muitas vezes isso não ser suficiente, porque em casos mais graves a lesão progride mesmo após a descontinuação do uso da substância causadora, o que

pode desencadear uma insuficiência hepática, com consequente necessidade de proceder a um transplante hepático, ou, até mesmo, nos casos mais graves, pode levar à morte do doente (Utrecht, 2019). Para além do processo de interrupção do consumo do principal fármaco hepatotóxico que desencadeou a DILI, é recomendável evitar a exposição a outros fármacos potencialmente hepatotóxicos, assim como, também a bebidas alcoólicas. Em casos de pacientes graves hospitalizados que apresentem dificuldades de ingestão calórica é recomendável nutrição entérica (fornecimento de nutrientes diretamente para o trato gastrointestinal), principalmente em doentes com colestase prolongada que se encontrem em risco de desenvolver deficiências de micronutrientes (Moreno *et al.*, 2016). Nos casos mais graves, muitas vezes, recorre-se ao uso de corticosteróides, no entanto, não existem evidências concretas que estes possam ter impacto na diminuição da mortalidade (Stine and Lewis, 2016). Foram realizados alguns estudos de tratamentos não farmacológicos, em modelos animais, com resultados promissores para o tratamento de doentes com DILI, como é o caso do cardo-mariano, uma planta cujas sementes são ricas em silimarina que é uma substância com propriedades antioxidantes (Abenavoli *et al.*, 2010).

A DILI passa a ser crónica quando se verifica um aumento persistente dos níveis séricos de ALT, ALP ou BT por um período superior a seis meses após o início da lesão (Fontana *et al.*, 2014). Os fármacos mais relacionados com o desenvolvimento de DILI crónica são a associação amoxicilina-ácido clavulânico (β -lactâmico), trimetoprim-sulfametoxazol (sulfonamida) e azitromicina (macrólido) (Medina-Caliz *et al.*, 2016).

Torna-se necessário a realização de estudos mecanísticos que possam levar à identificação de tratamentos mais eficazes para a DILI, com consequente impacto na diminuição da mortalidade adjacente a esta doença. No caso da DILI idiosincrática, sendo um tipo de DILI imprevisível, está dificultada a realização de estudos de controlo para a descoberta de um tratamento eficaz (Utrecht, 2019).

Conclusão

A DILI é uma lesão provocada por substâncias farmacológicas com propriedades hepatotóxicas. Como o mundo está em constante evolução no que toca ao aparecimento de novas doenças, é necessário que a indústria farmacêutica consiga acompanhar através do desenvolvimento de fármacos seguros, com qualidade e eficácia. Atualmente, temos verificado que, em Portugal, está a surgir um envelhecimento da população e também associamos a esta faixa etária um maior consumo de medicamentos de forma crónica. Sendo uma população com diversas comorbilidades, o risco para o desenvolvimento de certas reações e lesões hepáticas está aumentado.

A investigação e identificação de substâncias com propriedades hepatotóxicas, possibilitou o desenvolvimento de ferramentas clínicas com um importante suporte a nível do diagnóstico. Com o aumento dos estudos nesta área, foi possível identificar novos mecanismos de ação, para além dos já conhecidos, o que teve um impacto positivo na compreensão deste tipo de lesão. No entanto, sendo uma lesão com características clínicas semelhantes a outras patologias hepáticas, é necessário que se procedam a meios de diagnóstico mais precisos e específicos. Quando se trata de uma DILI idiossincrática, o aparecimento de sinais clínicos é tardio, o que vai dificultar a recuperação completa do doente, desta forma é importante o conhecimento prévio dos fármacos com um maior risco de desenvolvimento de uma.

Atualmente, o único tratamento que apresenta eficácia consistente é a interrupção do uso do medicamento adjacente à DILI. Porém, em alguns casos, os sinais e sintomas mantêm-se mesmo após a paragem do fármaco, o que muitas vezes leva a que o único tratamento com resultados clínicos viáveis seja a cirurgia com transplante hepático. Logo, é importante proceder-se ao aumento dos estudos, no sentido de se conseguir descobrir um tratamento mais eficaz nestes casos, sem que seja necessário recorrer a um transplante.

Bibliografia

- Abenavoli, L., Capasso, R., Milic, N., Capasso, F., - **Milk thistle in liver diseases: past, present, future.** *Phytotherapy Research: PTR*, 24 (2010), 1423–1432. doi: 10.1002/ptr.3207
- Almazroo, O. A., Miah, M. K., Venkataramanan, R. - **Drug Metabolism in the Liver.** *Clinics in Liver Disease*, 21 (2017), 1–20. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.001
- Amacher, D. E., Chalasani, N. - **Drug-induced hepatic steatosis.** *Seminars in Liver Disease*, 34 (2014), 205–214. doi: 10.1055/s-0034-1375960
- Andrade, R. J., Chalasani, N., Björnsson, E. S., Suzuki, A., Kullak-Ublick, G. A., Watkins, P. B., Devarbhavi, H., Merz, M., Lucena, M. I., Kaplowitz, N., Aithal, G. P. - **Drug-induced liver injury.** *Nature Reviews Disease Primers*, 5 (2019), 1–22. doi: 10.1038/s41572-019-0105-0
- Andrade, R. J., Ortega-Alonso, A., Lucena, M. I. - **Drug-Induced Liver Injury Clinical Consortia: a global research response for a worldwide health challenge.** *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 12 (2016), 589–593. doi: 10.1517/17425255.2016.1141896
- Begrache, K., Massart, J., Robin, M. A., Borgne-Sanchez, A., Fromenty, B. - **Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver.** *Journal of Hepatology*, 54 (2011), 773–794. doi: 10.1016/j.jhep.2010.11.006
- Benedetti, M. S., Whomsley R., Poggesi, I., Cawello, W., Mathy, F. X., Delporte, M. L., Papeleu, P., Watelet, J. B. (2009). **Drug metabolism and pharmacokinetics.** *Drug Metabolism Reviews*, 41 (2009), 344–390. doi: 10.1080/10837450902891295
- Bunchorntavakul, C., Reddy, K. R. - **Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and Acute Liver Failure.** *Clinics in Liver Disease*, 22 (2018), 325–346. doi: 10.1016/j.cld.2018.01.007
- Cheng, Y., Woolf, T. F., Gan, J., He, K. - **In vitro model systems to investigate bile salt export pump (BSEP) activity and drug interactions: A review.** *Chemico-Biological Interactions*, 255 (2016), 23–30. doi: 10.1016/j.cbi.2015.11.029
- Church, R. J., Watkins, P. B. - **Serum biomarkers of drug-induced liver injury: Current status and future directions.** *Journal of Digestive Diseases*, 20 (2019), 2–10. doi: 10.1111/1751-2980.12684

Dakhoul, L., Ghabril, M., Gu, J., Navarro, V., Chalasani, N., Serrano, J. & United States Drug Induced Liver Injury Network - **Heavy Consumption of Alcohol is Not Associated With Worse Outcomes in Patients With Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury Compared to Non-Drinkers.** *Clinical Gastroenterology and Hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 16 (2018), 722–729. doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.036

Delemos, A. S., Foureau, D. M., Jacobs, C., Ahrens, W., Russo, M. W., Bonkovsky, H. L. - **Drug-induced liver injury with autoimmune features.** *Seminars in Liver Disease*, 34 (2014), 194–204. doi: 10.1055/s-0034-1375959

Di L. - **The role of drug metabolizing enzymes in clearance.** *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 10 (2014), 379–393. doi: 10.1517/17425255.2014.876006

Feng, S., He, X. - **Mechanism-based inhibition of CYP450: an indicator of drug-induced hepatotoxicity.** *Current Drug Metabolism*, 14 (2013), 921–945. doi: 10.2174/138920021131400114

Fontana, R. J., Hayashi, P. H., Gu, J., Reddy, K. R., Barnhart, H., Watkins, P. B., Serrano, J., Lee, W. M., Chalasani, N., Stolz, A., Davern, T., Talwakar, J. A. & Dilin Network - **Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset.** *Gastroenterology*, 147 (2014), 96–108. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.045

Ganhão-Arranhado S., Silva I. M. - **Curso “Interações entre fármacos e alimentos”.** Lisboa: Universidade de Lisboa, Lisbon Ph, 2022. [Acedido a 3 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://lisbonph.thinkific.com/courses/curso-e-learning-interacoes-entre-farmacos-e-alimentos>

Ghabril, M., Vuppalanchi, R. - **Drug-induced nodular regenerative hyperplasia.** *Seminars in Liver Disease*, 34 (2014), 240–245. doi: 10.5604/01.3001.0012.7207

Haque, T., Sasatomi, E., Hayashi, P. H. - **Drug-Induced Liver Injury: Pattern Recognition and Future Directions.** *Gut and Liver*, 10 (2016), 27–36. doi: 10.5009/gnl15114

Hayes, J. D., Flanagan, J. U., Jowsey, I. R. - **Glutathione transferases.** *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45 (2005), 51–88. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857

Hillgren, K. M., Keppler, D., Zur, A. A., Giacomini, K. M., Stieger, B., Cass, C. E., Zhang, L., & International Transporter Consortium - **Emerging transporters of clinical importance: an update from the International Transporter Consortium.** *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 94 (2013), 52–63. doi: 10.1038/clpt.2013.74

Iorga, A., Dara, L. - **Cell death in drug-induced liver injury.** *Advances in Pharmacology (San Diego, Calif.)*, 85 (2019), 31–74. doi: 10.1016/bs.apha.2019.01.006

Iorga, A., Dara, L., Kaplowitz, N. - **Drug-Induced Liver Injury: Cascade of Events Leading to Cell Death, Apoptosis or Necrosis.** *International Journal of Molecular Sciences*, 18 (2017), 1–25. doi: 10.3390/ijms18051018

Juricic, D., Hrstic, I., Radic, D., Skegro, M., Coric, M., Vucelic, B., Francetic, I. - **Vanishing bile duct syndrome associated with azithromycin in a 62-year-old man.** *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 106 (2010), 62–65. doi: 10.1111/j.1742-7843.2009.00474.x

Koch, D. G., Speiser, J. L., Durkalski, V., Fontana, R. J., Davern, T., McGuire, B., Stravitz, R. T., Larson, A. M., Liou, I., Fix, O., Schilsky, M. L., Mccashland, T., Hay, J. E., Murray, N., Shaikh, O. S., Ganger, D., Zaman, A., Han, S. B., Chung, R. T., Brown, R. S., ... Reuben, A. - **The Natural History of Severe Acute Liver Injury.** *The American Journal of Gastroenterology*, 112 (2017), 1389–1396. doi: 10.1038/ajg.2017.98

Liou, I. W., Larson, A. M. - **Role of liver transplantation in acute liver failure.** *Seminars in Liver Disease*, 28 (2008), 201–209. doi: 10.1055/s-2008-1073119

LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012. [Acedido a 25 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

Lucena, M. I., Andrade, R. J., Kaplowitz, N., García-Cortes, M., Fernández, M. C., Romero-Gomez, M., Bruguera, M., Hallal, H., Robles-Diaz, M., Rodriguez-González, J. F., Navarro, J. M., Salmeron, J., Martinez-Odriozola, P., Pérez-Alvarez, R., Borraz, Y., Hidalgo, R., & Spanish Group For The Study Of Drug-Induced Liver Disease - **Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex.** *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 49 (2009), 2001–2009. doi: 10.1002/hep.22895

Medina-Caliz, I., Robles-Diaz, M., Garcia-Muñoz, B., Stephens, C., Ortega-Alonso, A., Garcia-Cortes, M., González-Jimenez, A., Sanabria-Cabrera, J. A., Moreno, I., Fernandez, M. C., Romero-Gomez, M., Navarro, J. M., Barriocanal, A. M., Montane, E., Hallal, H., Blanco, S.,

Soriano, G., Roman, E. M., Gómez-Dominguez, E., Castiella, A., ... Spanish Dili Registry - **Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury.** *Journal of Hepatology*, 65 (2016), 532–542. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.003

Michaut, A., Le Guillou, D., Moreau, C., Bucher, S., McGill, M. R., Martinais, S., Gicquel, T., Morel, I., Robin, M. A., Jaeschke, H., Fromenty, B. - **A cellular model to study drug-induced liver injury in nonalcoholic fatty liver disease: Application to acetaminophen.** *Toxicology and Applied Pharmacology*, 292 (2016), 40–55. doi: 10.1016/j.taap.2015.12.020

Ministério Da Saúde - **Decreto-Lei nº288/2001, de 10 de novembro.** Diário da República nº261/2001, Série I-A de 2001-11-10, páginas 7150-7165. [Acedido a 15 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: <https://data.dre.pt/eli/dec-lei/288/2001/11/10/p/dre/pt/html>

Moreno, C., Deltenre, P., Senterre, C., Louvet, A., Gustot, T., Bastens, B., Hittelet, A., Piquet, M. A., Laleman, W., Orlent, H., Lasser, L., Sersté, T., Starkel, P., De Koninck, X., Negrin Dastis, S., Delwaide, J., Colle, I., Galocsy, C., Francque, S., Langlet, P., ... Trépo, E. - **Intensive Enteral Nutrition Is Ineffective for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis Treated With Corticosteroids.** *Gastroenterology*, 150 (2016), 803-824. doi: 10.1053/j.gastro.2015.12.038

Mosedale, M., Watkins, P. B. - **Drug-induced liver injury: Advances in mechanistic understanding that will inform risk management.** *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 101 (2017), 469–480. doi: 10.1002/cpt.564

Mosedale, M., Watkins, P. B. - **Understanding Idiosyncratic Toxicity: Lessons Learned from Drug-Induced Liver Injury.** *Journal of Medicinal Chemistry*, 63 (2020), 6436–6461. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01297

Norman B. H. - **Drug Induced Liver Injury (DILI). Mechanisms and Medicinal Chemistry Avoidance/Mitigation Strategies.** *Journal of Medicinal Chemistry*, 63 (2020), 11397–11419. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00524

Norman B. H. - **Drug Induced Liver Injury (DILI). Mechanisms and Medicinal Chemistry Avoidance/Mitigation Strategies.** *Journal of Medicinal Chemistry*, 63 (2020), 11397–11419. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00524

O'malley, G. F., O'malley, R. - **Intoxicação por paracetamol**. Estados Unidos da América: Merck & Co., 2020. [Acedido a 15 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/lesões-intoxicação/intoxicação/intoxicação-por-paracetamol>

Pfeifer, N. D., Hardwick, R. N., Brouwer, K. L. - **Role of hepatic efflux transporters in regulating systemic and hepatocyte exposure to xenobiotics**. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 54 (2014), 509–535. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-140021

Shitara, Y., Maeda, K., Ikejiri, K., Yoshida, K., Horie, T., Sugiyama, Y. - **Clinical significance of organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug disposition: their roles in hepatic clearance and intestinal absorption**. Biopharmaceutics & Drug Disposition, 34 (2013), 45–78. doi: 10.1002/bdd.1823

Stine, J. G., Lewis, J. H. - **Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review**. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 10 (2016), 517–536. doi: 10.1586/17474124.2016.1127756

Teschke, R., Frenzel, C. - **Drug induced liver injury: do we still need a routine liver biopsy for diagnosis today?**. Annals of Hepatology, 13 (2013), 121–126.

Trefts, E., Gannon, M., Wasserman, D. H. - **The liver**. Current Biology: CB, 27 (2017), R1147–R1151. doi: 10.1016/j.cub.2017.09.019

Utrecht J. - **Mechanisms of idiosyncratic drug-induced liver injury**. Advances in Pharmacology (San Diego, Calif.), 85 (2019), 133–163. doi: 10.1016/bs.apha.2018.12.001

Van Erpecum, K. J., Janssens, A. R., Kreuning, J., Ruiter, D. J., Kroon, H. M., Grond, A. J. - **Generalized peliosis hepatis and cirrhosis after long-term use of oral contraceptives**. The American Journal of Gastroenterology, 83 (1988), 572–575.

Watkins P. B. - **Drug safety sciences and the bottleneck in drug development**. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 89 (2011), 788–790. doi: 10.1038/clpt.2011.63

Weaver, R. J., Betts, C., Blomme, E. A. G., Gerets, H. H. J., Gjervig Jensen, K., Hewitt, P. G., Juhila, S., Labbe, G., Liguori, J., Mesens, N., Ogese, M. O., Persson, M., Snoeys, J., Stevens, J. L., Walker, T., Park, B. K. (2017) **Test systems in Drug Discovery for hazard identification and risk assessment of human Drug-Induced Liver Injury**. Expert

Opinion On Drug Metabolism & Toxicology, 13:7 (2017), 767–782. doi: 10.1080/17425255.2017.1341489

Will, Y., Dykens, J. - **Mitochondrial toxicity assessment in industry – a decade of technology development and insight.** Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 10:8 (2014), 1061-1067. doi: 10.1517/17425255.2014.939628

World Health Organization - **Conferencia de Expertos sobre Uso Racional de los Medicamentos.** Uso racional de los medicamentos: informe de la Conferencia de Expertos, Nairobi, 25-29 de noviembre de 1985. [Acedido a 10 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37403>

World Health Organization - **Health promotion glossary.** Geneva: World Health Organization, 1998. [Acedido a 23 de fevereiro de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/healthpromotion/about/HPR%20Glossary%201998.pdf>

Yang, L. X., Liu, C. Y., Zhang, L. L., Lai, L. L., Fang, M., Zhang, C., - **Clinical Characteristics of Patients with Drug-induced Liver Injury.** Chinese Medical Journal, 130 (2017), 160–164. doi: 10.4103/0366-6999.197995

Yuan, L., Kaplowitz, N. - **Mechanisms of drug-induced liver injury.** Clinics in Liver Disease, 17 (2013), 507–518. doi: 10.1016/j.cld.2013.07.002