

Tânia Raquel Henriques Luís

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Estudo do Potencial para a Hepatotoxicidade de Medicamentos em Idosos” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Marina Pinto Leal, da Dra. Judite Neves e da Professora Doutora Ana Cristina Ribeiro Rama e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Tânia Raquel Henriques Luís

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Estudo do potencial para a hepatotoxicidade de medicamentos em idosos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Marina Pinto Leal, da Dra. Judite Neves e da Professora Doutora Ana Cristina Ribeiro Rama e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

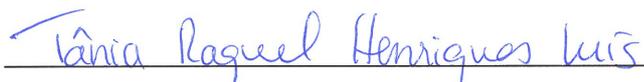
Setembro 2018



Eu, Tânia Raquel Henriques Luís, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013139795, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Estudo do potencial para a hepatotoxicidade de medicamentos em idosos” 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, 5 de setembro de 2018.



(Tânia Raquel Henriques Luís)

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer às pessoas que me deram a oportunidade de realizar este sonho, aos meus pais, impulsionadores de todas as conquistas, que estiveram sempre ao meu lado e me apoiaram em todas as decisões. Obrigada por todo o amor, força, coragem e sacrifício, não só ao longo destes cinco anos, mas em toda a vida!

À minha irmã, minha melhor amiga e companheira de aventuras, por todo o apoio e paciência. Obrigada por todos os abraços que são “ouro”.

Aos meus colegas de curso, aos amigos e sobretudo ao meu namorado por terem estado ao meu lado em todos os momentos e tornando esta etapa ainda mais única.

À Dra. Marina Pinto Leal e a toda a excelente equipa técnica da Farmácia Serrano, pela forma enternecedora que me acolheram, pela disponibilidade, pela formação e principalmente por todo o carinho e amizade. Obrigada à grande Família Farmácia Serrano!

À Dra. Judite Neves, à Dra. Helena Dias e à Dra. Sara Duarte, não esquecendo a restante equipa da Direção de Produtos de Saúde do INFARMED, I.P, pelo acolhimento, disponibilidade e transmissão de conhecimentos ao longo de todo o estágio.

Ao corpo docente e não docente da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra que me proporcionaram um percurso académico de excelência.

Finalmente quero expressar os meus mais sinceros agradecimentos à Professora Doutora Ana Cristina Rama, pela sua capacidade pedagógica, por todo o apoio, carinho e disponibilidade durante a realização desta monografia.

A todos os demais que não referi, mas que de alguma forma se cruzaram comigo nesta longa caminhada, um sincero obrigada!

“O que Coimbra uniu, ninguém separa”

Índice

Parte I – Relatório de Farmácia Comunitária	7
Lista de Abreviaturas	8
1. Introdução.....	9
2. Enquadramento da Farmácia Serrano	9
3. Análise SWOT.....	10
3.1. Pontos Fortes (<i>Strengths</i>).....	11
3.1.1. Conhecimento do funcionamento da farmácia e da equipa técnica	11
3.1.2. Integração na equipa de trabalho.....	11
3.1.3. Proximidade e foco nos utentes.....	12
3.1.4. Planificação de atividades do estágio e autonomia	12
3.1.5. Contacto com uma grande diversidade de produtos.....	13
3.1.6. Participação em ações de formação	14
3.1.7. Prestação de serviços farmacêuticos diversificados	14
3.1.8. Preparações extemporâneas e de medicamentos manipulados	15
3.1.9. Responsabilidade social.....	16
3.1.10. Aplicação de técnicas de Merchandising	16
3.2. Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	17
3.2.1. Timidez e falta de confiança	17
3.2.2. Dificuldade em conhecer nomes comerciais.....	17
3.2.3. Dificuldade no aconselhamento de MNSRM e produtos de saúde	17
3.2.4. Conferência e gestão de receituário.....	18
3.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	18
3.3.1. Divulgação e uso de plataformas online.....	18
3.3.2. Angariação de novos clientes	19
3.3.3. Implementação de novos serviços	19
3.4. Ameaças (<i>Threats</i>)	19
3.4.1. Locais de venda de MNSRM.....	19
3.4.2. Conjuntura económica e financeira.....	20
4. Conclusão	21
5. Bibliografia.....	22
6. Anexos	23

Parte II – Relatório no INFARMED, I.P.	26
Lista de Abreviaturas	27
1. Introdução	28
2. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.	28
3. Análise SWOT	30
3.1. Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	30
3.1.1. Integração na equipa de trabalho	30
3.1.2. Formação teórica	30
3.1.3. Autonomia	31
3.1.4. Aplicação de conhecimentos adquiridos no MICF	31
3.1.5. Filosofia Kaizen	31
3.1.6. Realização de um COENs	32
3.1.7. Visita ao Laboratório do INFARMED, I.P.	32
3.2. Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	33
3.2.1. Simplificação do processo de codificação	33
3.2.2. Limitação do plano de estágio	33
3.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	33
3.3.1. Área de dispositivos médicos em expansão	33
3.3.2. Possibilidade de realizar um segundo estágio curricular	34
3.4. Ameaças (<i>Threats</i>)	34
3.4.1. Escassez de recursos humanos aleado à sobrecarga de trabalho	34
3.4.2. Deslocalização do INFARMED, I.P.	34
4. Conclusão	35
5. Bibliografia	36
6. Anexo	37
Parte III – Monografia	38
Lista de Abreviaturas	39
Resumo	40
Abstract	41
1. Introdução	42
2. Objetivos do trabalho	43
3. Métodos	43
4. Resultados	43

4.1.	Envelhecimento da população – perspectiva global e nacional	43
4.2.	O Idoso	44
4.2.1.	Alterações fisiológicas do envelhecimento	44
4.2.1.1.	Alterações farmacocinéticas	45
4.2.1.2.	Alterações farmacodinâmicas	49
4.2.2.	Segurança dos medicamentos	50
4.2.3.	Polimedicação e medicação potencialmente inapropriada	50
4.3.	Conceito de hepatotoxicidade	51
4.4.	Epidemiologia	52
4.5.	Fatores de risco para a hepatotoxicidade	53
4.6.	Características clínicas, tipos clínicos e manifestações de DILI	55
4.7.	Mecanismos de lesão hepática	56
4.8.	Diagnóstico de DILI: avaliação da causalidade	58
4.9.	Medicamentos que causam hepatotoxicidade	59
4.10.	Tratamento	64
4.11.	Prognóstico da hepatotoxicidade	64
4.12.	Função do farmacêutico na gestão da hepatotoxicidade	65
5.	Discussão	65
6.	Conclusão	68
7.	Bibliografia	70
8.	Anexos	75

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas

ACSS: Administração Central do Sistema de Saúde

ANF: Associação Nacional de Farmácia

CNC: Centro de Neurociências e Biologia Celular

DCI: Designação Internacional Comum

FFUC: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

IMC: Índice da Massa Corporal

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM: Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM: Medicamento Sujeito a Receita Médica

PVP: Preço de Venda ao Público

RCM: Resumo das Características dos Medicamentos

SNS: Sistema Nacional de Saúde

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunites, Threats*

VALORMED: Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos Fora do Uso

I. Introdução

A farmácia comunitária é um espaço familiar, de saúde e bem-estar e é o primeiro local a qual os utentes recorrem para esclarecer as suas questões de saúde, uma vez que são uma estrutura de saúde disponível capaz de prestar cuidados de proximidade e aconselhamento.¹

O papel do farmacêutico na área da Saúde Pública é de extrema importância e tem-se vindo a alterar ao longo dos anos. Apesar de este ser um profissional especialista do medicamento e ter um elevado relevo e desempenho em todas as etapas relacionadas com o mesmo, desde da produção, aconselhamento, dispensa e toma pelo utente, a sua intervenção é centrada no cidadão, contribuindo para a prevenção e gestão integrada da doença, através da prestação de cuidados de saúde diferenciados e da promoção de um uso responsável do medicamento, perspetivando ganhos em saúde e uma melhoria da sua qualidade de vida.²

No âmbito da unidade Estágio Curricular, no último ano do curso Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), que representa o finalizar de uma etapa, realizei o estágio em farmácia comunitária, na Farmácia Serrano na Lousã, entre o dia 8 de janeiro e o dia 24 de abril de 2018, sob a orientação da Diretora Técnica da farmácia, Dra. Marina Pinto Leal. A equipa jovem, simpática e amável, as instalações, a localização, o elevado reconhecimento da qualidade dos serviços prestados, entre outros, foram alguns fatores críticos na decisão de escolha do local de estágio.

A realização de um estágio curricular, no contexto da farmácia comunitária, é de extrema relevância e representa uma oportunidade de aprendizagem e evolução, não só por colocar em prática todos os conhecimentos e competências técnico-científicas adquiridas ao longo do curso, mas também pela experiência enriquecedora pessoal.

O presente relatório tem como objetivo sintetizar as atividades e os conhecimentos adquiridos ao longo do estágio, através de uma reflexão crítica e pessoal do estágio apresentada sobre uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

2. Enquadramento da Farmácia Serrano

A Farmácia Serrano situa-se na região centro do país, no distrito de Coimbra, na vila da Lousã. Esta é uma farmácia centenária, fundada em 1900. Atualmente a Farmácia Serrano é propriedade da Dra. Marina Pinto Leal, que assume a direção técnica, dando continuidade há herança da família.³

A farmácia localiza-se, desde 2010, num edifício próprio, numa zona comercial, próxima de consultórios médicos e de um hipermercado. Dada a sua boa localização, abrange um público alvo bastante diversificado, no entanto a classe etária prevalente é idosa.

A sua equipa de trabalho é constituída por três farmacêuticas, onde se incluem a Diretora Técnica e a Farmacêutica Substituta, e por cinco Técnicos de Farmácia. A Farmácia Serrano, está disponível com um horário contínuo de segunda a sexta-feira das 9:00h às 19:30h e das 9:00h às 13:00h aos sábados. Para além deste horário, a farmácia de três em três dias, assim como as restantes farmácias da Lousã, estão em turno de regime de disponibilidade. Segundo o Decreto-Lei n.º 172/2012, nestes dias a farmácia deve “assegurar que um farmacêutico ou auxiliar legalmente habilitado está disponível para atender o público que o solicite, em caso de urgência”.⁴ Nos turnos de regime de disponibilidade o horário da farmácia é alargado até as 21h, ficando disponível um contacto para qual os utentes com receita do serviço de urgência, podem ligar para serem atendidos.

Quanto às instalações, a Farmácia Serrano apresenta elevada vantagem pois foram construídas a pensar no elevado espaço, máximo conforto e qualidade para os utentes. Assim, a farmácia possui uma área de atendimento ao público, dois gabinetes de atendimento personalizado, instalações sanitárias, um laboratório, dois armazéns, um gabinete de direção técnica, uma sala de multiusos, uma área técnica de informática e zona de recolhimento, cumprindo as exigências do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto e da Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, no que diz respeito às instalações, áreas e divisões obrigatórias.^{5,6}

3. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta de gestão, de carácter construtivo e perspectiva de melhoria, permitindo estabelecer objetivos e delinear estratégias, através da avaliação global de uma dimensão interna, que engloba os pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*), inerente à própria organização, e de uma dimensão externa, que engloba oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) determinadas pelo ambiente envolvente e do qual não se pode controlar.

A elaboração do presente relatório envolveu a aplicação desta análise, no contexto das atividades desempenhadas e dos conhecimentos adquiridos ao longo do estágio na Farmácia Serrano, tendo em conta a frequência do estágio, a interligação e aplicação de conceitos teóricos em contexto simulado da prática profissional e a adequação do MIFC às perspetivas profissionais futuras.

3.1. Pontos Fortes (Strengths)

3.1.1. Conhecimento do funcionamento da farmácia e da equipa técnica

A Universidade de Coimbra em parceria com a FFUC proporciona aos estudantes desta a oportunidade de terem experiências em contextos de trabalho através do contacto com uma organização, num estágio de verão extracurricular.⁷ Como tal, no terceiro ano do MICE, decidi realizar um estágio extracurricular, em Farmácia Comunitária, nomeadamente na Farmácia Serrano. De facto, este estágio, proporcionou um primeiro contacto com a excelente equipa técnica, bem como com o funcionamento da farmácia, o espaço, as rotinas diárias, o circuito do medicamento dentro desta, o sistema informático utilizado e até com alguns clientes fidelizados.

Assim, considero que esta experiência, mesmo sendo curta, tornou a minha adaptação na Farmácia Serrano, aquando a realização do estágio curricular, extremamente fácil e mais rápida.

3.1.2. Integração na equipa de trabalho

A equipa de trabalho da Farmácia Serrano foi, provavelmente, um motivo para que o meu estágio tenha sido uma experiência tão positiva, gratificante e enriquecedora. Esta é composta por farmacêuticos e técnicos de farmácia qualificados, dinâmicos, experientes, responsáveis, com grande espírito crítico e que prestam sempre cuidados farmacêuticos de qualidade e um aconselhamento credível e profissional. Além das funções coletivas cada elemento da equipa técnica, desempenha funções específicas, definidas pela direção técnica, promovendo uma adequada organização e gestão, garantindo a realização dos seus serviços com eficácia.

Gostaria de salientar a elevada disponibilidade e prontidão de toda a equipa para me esclarecer todas as dúvidas, colocando-me à vontade e confortável no atendimento ao público, não só, porque me faziam sentir confiante, mas também porque sabia, que em algum momento, poderia pedir auxílio e tinha alguém ao meu lado para me ajudar nas situações mais difíceis.

Sem dúvida, a equipa de trabalho e o ambiente profissional, foi um dos principais pontos fortes do meu estágio, preparando-me para um futuro profissional, contribuindo para o desenvolvimento de capacidades e um melhoramento tanto a nível profissional como pessoal.

3.1.3. Proximidade e foco nos utentes

Durante o meu estágio na Farmácia Serrano, foi notável a centralização da atividade do farmacêutico no doente, na sua família e nas suas necessidades. "Eu como farmacêutico devo acrescentar valor ao utente", este foi um lema, que sempre me tentaram incutir, independentemente se isso se traduzisse numa venda, num conselho ou num abraço.

Muitos dos utentes da Farmácia Serrano já o são há anos, sendo clientes fidelizados e com uma enorme relação de proximidade, e até amizade, com toda a equipa de técnica. Além disso, constatei inúmeras vezes, que estes, procuravam primeiramente o farmacêutico, para obtenção de um aconselhamento farmacoterapêutico, de uma solução para a resolução de um problema ou para ser simplesmente ouvido e compreendido. Um dos fatores que faz aumentar a proximidade e a confiança dos utentes a esta Farmácia, é a existência de uma ficha de cliente para cada utente, no sistema informativo, com o historial da medicação de cada um. No entanto, com a mudança de instalações da farmácia há oito anos, esta passou também a ser considerada uma farmácia de passagem onde essa relação de proximidade não é tão visível, mas que se tenta incentivar, para que numa próxima o cliente volte.

Assim sendo, podemos deferir que a Farmácia Serrano é reconhecida pelos utentes como um local de proximidade, confiança, dedicação e de competência profissional, o que tornou mais fácil a minha interação com eles, uma vez que logo de início não faziam distinção entre mim e os restantes elementos da equipa técnica.

3.1.4. Planificação de atividades do estágio e autonomia

O meu estágio na farmácia comunitária foi devidamente planeado e estruturado, desde do primeiro dia, com uma sequência lógica baseada na organização da farmácia e no circuito do medicamento na mesma, possibilitando uma adaptação gradual à realidade da farmácia e às tarefas a desempenhar dentro desta.

Assim sendo, durante os primeiros quinze dias, a receção e conferência de encomendas foi a tarefa inicial do meu estágio. A realização da receção das encomendas, possibilitou, a obtenção de uma visão geral dos medicamentos comercializados na farmácia, o contacto com nomes comerciais, mas também ter acesso à ficha do produto. Além do mais, também permitiu o contacto com o *Software* utilizado, o *Spharma*[®], possibilitando a aquisição de competências a nível informático. Ainda destaco desta tarefa, a verificação e atualização do prazo de validade dos produtos no sistema, o número de embalagens e a confirmação dos Preços de Venda ao Público (PVP), bem como, a marcação nos produtos de venda livre. Após a receção dos produtos procedia ao seu armazenamento com o objetivo

de familiarização com os produtos e os seus locais de arrumação, facilitando recordar a sua localização no momento do atendimento ao público.

A etapa que se introduziu posteriormente, ocupando maioritariamente o restante tempo do meu estágio, foi o atendimento ao público. A introdução desta tarefa foi realizada de forma gradual, começando por assistir à realização de atendimentos ao público, passando seguidamente a realizá-los acompanhada por algum elemento da equipa de técnica até ganhar independência para o executar sozinha. Considero que esta tarefa, foi das mais importante ao longo do estágio, pois além de adquirir e relembrar conhecimentos técnicos e científicos, possibilitou desenvolver a comunicação com os utentes, sendo a interação com este muito gratificante e mais uma valia a nível pessoal, tornando-se um dos principais pontos fortes da realização do estágio. A par do atendimento, também executava a medição dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos, que no meu ver, proporcionou um contacto mais próximo com os utentes. No entanto, foi no atendimento ao público que senti a responsabilidade, a importância do valor do farmacêutico e a confiança que os utentes depositam neste profissional de saúde.

Em suma, durante o estágio procurei adaptar o meu discurso e linguagem consoante o perfil do utente de maneira a conseguir transmitir a informação de forma clara, simples e de fácil compreensão. Realço ainda, que tentei demonstrar disponibilidade e interesse pelo utente, pelas suas preocupações, receios e dúvidas.

3.1.5. Contacto com uma grande diversidade de produtos

A Farmácia Serrano tem à disposição dos utentes, para além de medicamentos, uma grande variedade de produtos de saúde, em diferentes áreas como: veterinária, dermocosmética e higiene corporal, suplementação alimentar, nutrição e dietética, produtos de higiene bucodentária, perfumaria, dispositivos médicos, puericultura, incluindo acessórios e ortopedia.

Esta grande diversidade permitiu, ao longo do estágio, maior aprendizagem e contacto com produtos, para mim até então desconhecidos, enriquecendo o meu conhecimento e preparando-me para um futuro próximo, no contexto real de trabalho, dominando várias gamas de produtos, possibilitando ceder um aconselhamento com elevada qualidade e competência, ajustando cada tipo de produto ao perfil e necessidade do utente.

3.1.6. Participação em ações de formação

Quer pela grande diversidade de produtos oferecidos pela Farmácia Serrano, quer pela exigência e rigor da mesma, todos os profissionais de saúde, nutrem a preocupação de estar informados e atualizados.

Como estagiária, durante os quatro meses, tive a oportunidade de participar em inúmeras formações ou sessões de esclarecimento desenvolvidas por delegados de informação médica, aquando da visita à farmácia. Para mim, foi de uma extrema importância assistir a essas exposições, pois além de recordar, adquiri novos conhecimentos e competências, familiarizei-me com nomes comerciais que eram até então desconhecidos e principalmente senti-me mais confortável e confiante no aconselhamento e esclarecimento de dúvidas nos utentes, contribuindo para melhor desempenho da minha função. Destaco ações de formações das marcas: *La Roche-Posay*[®], *Pierre Fabre*[®], *Isdin*[®], *Elgydium*[®], *Farmodiética*[®], *Martiderm*[®] e *Bayer*[®].

Além destas pequenas exposições dadas pelos delegados de informação médica no interior da farmácia, também tive o privilégio de acompanhar alguns elementos da equipa técnica em formações exteriores, nomeadamente a uma formação no porto, na Academia da *L'Oréal*, sobre todas as gamas, da marca de dermocosmética *La Roche-Posay*[®]. Esta formação possibilitou adquirir conhecimentos para conseguir identificar diferentes necessidades da pele e respetiva abordagem dermocosmética, assim como melhorar o aconselhamento e a venda aos diferentes tipos de consumidor. Outra oportunidade oferecida pela farmácia foi a participação, no primeiro módulo do Campeonato da Academia *Elo Farma 2018*, intitulado como: *Estratégias para otimizar a comunicação entre o farmacêutico e o cliente: "communicare, necessitates, argumentum"*, sendo uma mais valia para a minha formação, uma vez proporcionou adquirir conhecimentos sobre diversos aspetos relacionados com a comunicação e com o atendimento de clientes.

Em suma, posso deferir que a minha disponibilidade e interesse aliados há oportunidade dada pela farmácia de estar presente em várias formações, permitiu o meu crescimento durante os quatro meses de estágio.

3.1.7. Prestação de serviços farmacêuticos diversificados

Devido às novas mudanças económicas e políticas, o regime jurídico das farmácias de oficina, previsto no Decreto-Lei n.º 307/2007, 31 de agosto, consagrou a possibilidade de as farmácias prestarem serviços farmacêuticos de promoção de saúde e bem-estar aos utentes.⁸ Assim sendo, no espaço de atendimento ao público a Farmácia Serrano possui de uma balança que permite a medição do peso, altura e do índice da massa corporal (IMC). Além

disso, dispõe de um gabinete de atendimento ao utente, onde se realizam diversos serviços, destacando a administração de vacinas, a avaliação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos como a medição da glicémia, colesterol total e pressão arterial. Ao longo do estágio, a realização destes serviços contribuiu para colocar em prática os conhecimentos que adquiri ao longo da minha formação académica, identificar precocemente doentes de risco, aconselhar um estilo de vida saudável e relacionar, muitas vezes, um parâmetro bioquímico alterado com a não adesão à terapêutica.

Do mesmo modo, a farmácia dispõe, consultas de nutrição, integradas no plano da dieta *EasySlim*[®], que além de uma reeducação alimentar, inclui muitas vezes, a toma de suplementos alimentares. Estes produtos, podem ser encontrados na farmácia e possibilitou-me, aquando da sua dispensa, a aquisição de competências para o seu aconselhamento.

Para além dos serviços mencionados, realiza, entregas ao domicílio, rastreios auditivos, testes de gravidez, recolha de medicamentos fora de uso, em cooperação com a Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos Fora do Uso (VALORMED), assim como, recolha de radiografias pela AMI e o Programa Troca de Seringas “Diz Não a Uma Seringa em Segunda Mão”.

3.1.8. Preparações extemporâneas e de medicamentos manipulados

Durante o meu estágio na Farmácia Serrano, uma das práticas frequentes no dia-a-dia, foi a execução da reconstituição de alguns medicamentos, nomeadamente, antibióticos para fins pediátricos, com objetivo de obtenção de suspensões orais, aquando a sua administração. Considero a preparação extemporânea, um ponto forte no meu estágio, uma vez que pude várias vezes preparar e dispensar este tipo de medicamento.

Acrescento, que para além das preparações extemporâneas, tive a oportunidade de observar e preparar medicamentos manipulados, embora em quantidade reduzida. Apesar da prescrição de medicamentos manipulados ter uma enorme relevância, uma vez que permite colmatar lacunas existentes no mercado, adaptando o medicamento ao perfil fisiopatológico do doente e ao resultado final pretendido, personalizando a terapêutica, este tem decaído brutalmente ano após ano. Tal se justifica com a evolução do setor farmacêutico, nomeadamente na indústria.

Destaco a preparação de medicamentos manipulados como sendo um ponto forte do estágio, já que proporcionou consolidar conhecimentos não só ao nível da interpretação da prescrição médica, da recolha e manipulação das matérias-primas necessárias, bem como no processo de preparação, do preenchimento das fichas de preparação de medicamentos

manipulados, do protocolo usado para o cálculo do PVP, do acondicionamento e da respetiva rotulagem.

3.1.9. Responsabilidade social

As farmácias comunitárias são espaços de saúde e bem-estar com profissionais especializados no medicamento, que desempenham tarefas centralizadas no utente, contribuindo positivamente para a sociedade. Os farmacêuticos têm um papel determinante na promoção do uso responsável do medicamento, na gestão e otimização da terapêutica, mas também na educação e no incentivo da prevenção do ambiente, quer pela participação de programas de reciclagem (recolha de radiografias da AMI) ou de gestão de resíduos (recolha de medicamentos fora do uso), bem como programas que versam os comportamentos aditivos e de dependência.

A Farmácia Serrano tem consciência do impacto social que pode causar e por isso tenta cumprir com os contributos enunciados. Durante o estágio a Farmácia colaborou numa ação de formação para alunos do sétimo ano do agrupamento de escolas da Lousã, de modo a assinalar a Semana da Saúde Mental. Esta entrou em contacto com o Centro de Neurociências e Biologia Celular (CNC) e “levou” os neurocientistas às escolas, para uma palestra intitulada “Dormir será uma perda de tempo?”. No anexo II apresento o material distribuído aos alunos. Realço, também que com os episódios devastadores dos incêndios do ano de 2017, a farmácia não ficou indiferente e, como tal, participou voluntariamente, numa ação de reflorestação promovida pela Associação SOS Arganil, com a colaboração da Associação Ambientalista Quercus – ANCN, na localidade de Cepos, concelho de Arganil, na qual tive a oportunidade de dar o meu contributo. No anexo III apresento uma fotografia dessa atividade.

Em conclusão, posso referir que a realização do estágio na Farmácia Serrano, consciencializou-me da importância da intervenção do farmacêutico na sociedade.

3.1.10. Aplicação de técnicas de *Merchandising*

Durante o meu estágio na Farmácia Serrano, tive a oportunidade de colocar em prática várias técnicas de *merchandising* com a finalidade de aumentar as vendas dos produtos, atrair atenção dos utentes, aumentar a rotação de *stocks* e reformar a imagem da farmácia.⁹ De facto, em conjunto com a equipa técnica, reestruturamos a disposição do mobiliário da farmácia e reorganizando gôndolas centrais, tornando o espaço mais luminoso e amplo. Reorganizei lineares, expondo novidades, produtos de maior rotação e promoções. Trabalhei, nomeadamente, os lineares de dermocosmética, de puericultura, de nutrição e em

épocas comemorativas como o dia dos Namorados, o dia da Mulher e o dia do Pai, destaquei diversos produtos sugestivos da data.

Em forma de conclusão, considero que este foi um ponto forte do meu estágio, uma vez que era fácil observar a compra impulsiva de um produto motivado pela mudança de exposição do mesmo, contribuindo para o aumento da rentabilidade da farmácia.

3.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1. Timidez e falta de confiança

No início de estágio foi notável a minha timidez e falta de confiança tanto a comunicar com os utentes como a realizar algumas tarefas. O medo de errar e de prejudicar o outro, por vezes, condicionava a minha ação, levando a procurar inúmeras vezes o auxílio de algum elemento da equipa de técnica. No entanto, com o passar do tempo fui evoluindo e melhorando gradualmente, quer a comunicação como a confiança em mim própria, como nas minhas competências.

3.2.2. Dificuldade em conhecer nomes comerciais

Durante o curso de MICF somos preparados para facilmente reconhecer um medicamento prescrito pela designação internacional comum (DCI), conseguindo identificar o grupo farmacológico, o mecanismo de ação e as suas indicações. No entanto ainda se verifica a utilização e prescrição de medicamentos pela designação do nome comercial. Este facto, tornou-se, no início do meu estágio uma grande dificuldade, principalmente, aquando no atendimento ao balcão, uma vez que não conseguia associar a marca comercial a nenhum princípio ativo, forma farmacêutica, localização na farmácia nem à respetiva indicação terapêutica. Contudo, para combater este obstáculo socorria-me do sistema informático, da consulta do RCM e da equipa de técnica para esclarecer as minhas.

Em conclusão, na minha opinião, ao longo MICF, se poderia dar mais atenção a esta problemática e fornecer exemplos de nomes comerciais utilizados largamente na farmácia comunitária, em particularidade de medicamentos não sujeito de receita médica (MNSRM). No entanto, tenho consciência que tal é muito difícil de concretizar, e que com a experiência no contexto profissional torna-se mais fácil assimilar os conceitos.

3.2.3. Dificuldade no aconselhamento de MNSRM e produtos de saúde

O aconselhamento e prescrição de MNSRM e outros produtos de saúde foi, uma dificuldade encontrada durante a realização do estágio curricular. Os conhecimentos técnico-científicos obtidos da Unidade Curricular de Intervenção Farmacêutica em Auto-

cuidado de Saúde e Fitoterapia são fulcrais para a execução de um atendimento seguro, com qualidade e individualizado, quando os utentes procuram a automedicação e a resolução de problemas menores. No entanto, julgo que devíamos ter mais formação nesta área, ou pelo menos, uma formação mais douradura, devido à grande diversidade de produtos à nossa disposição e à elevada variedade de situações onde estes se podem recomendar. A posologia, o tempo de tratamento, bem como, as perguntas-chaves a fazer para cada utente, e em cada situação específica, de modo a realizar um atendimento personalizado, assertivo, seguro e eficaz, foram exemplos de algumas dificuldades que deparei durante o meu estágio.

3.2.4. Conferência e gestão de receituário

A conferência e gestão de receituário será, talvez, dos pontos fracos mais renunciados, uma vez que não tive a oportunidade de assistir ou executar a mesma, durante o tempo de realização do estágio da Farmácia Serrano. Considero esta uma fraqueza, porque é uma atividade que não está diretamente relacionada com as competências e conhecimentos do farmacêutico, mas que poderá ser muito útil no contexto da atividade profissional no futuro.

3.3. Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1. Divulgação e uso de plataformas online

A Farmácia Serrano tem investido no futuro, inovação e nas novas tecnológicas, e como tal, evoluindo no seu projeto *online* de modo a poder alcançar mais utentes, diferentes dos utentes habituais da farmácia, com outra faixa etária, mais curiosos e informados e poder participar na sua educação e formação. Como tal esta possui uma página no *Facebook* (<https://www.facebook.com/farmaciaserrano/>), uma conta no *Instagram* (@FarmáciaSerrano) e, com maior peso, um Site (<https://farmaciaserrano.pt/>), com a loja *online*, que é constantemente atualizado, com destaques, informações, promoções e produtos. As encomendas feitas através do site têm aumentado diariamente não só a nível nacional, mas sobretudo a nível internacional, segundo a nova aposta da farmácia. Além disso, neste, existe um espaço para os utentes colocarem as suas dúvidas.

Com a evolução das tecnologias, também a farmácia tem de evoluir, acompanhar e tirar o melhor aproveitamento desta, nomeadamente poder chegar ao maior número de utentes. Durante o estágio curricular, na Farmácia Serrano, essa evolução foi notória, aproveitando as oportunidades da “nova era”, crescendo deste projeto.

3.3.2. Angariação de novos clientes

A Farmácia Serrano partilha o edifício onde está instalada com uma clínica de consultórios médicos de diversas especialidades. Esta clínica realiza, ainda, exames complementares de diagnósticos, serviços de enfermagem e medicinas alternativas. A elevada aproximação da clínica médica com a farmácia é uma grande oportunidade, pois permite angariar clientes, uma vez que estes quando medicados, dispensam a receita médica, logo na farmácia.

Durante a realização do estágio, foi notório a grande afluência, em dias específicos da semana, e a dispensa de certos medicamentos, principalmente, na área da ginecologia e obstetrícia, bem como, a dispensa de, por exemplo, preparações para colonoscopias. É de realçar que a farmácia deverá estar atenta aos *stocks* dos medicamentos mais prescritos nessas especialidades, e reforçá-los, para que estejam disponíveis nos dias em que à partida tem mais saída, satisfazendo as necessidades dos utentes. Além disso, a formação dos colaboradores nessas áreas complementares é uma mais valia para um aconselhamento personalizado, diversificado, contribuindo para a distinção entre os demais profissionais.

3.3.3. Implementação de novos serviços

Durante o decorrer do estágio, no dia 9 de abril de 2018, foi publicada em Diário da República a Portaria n.º97/2018, que define os serviços farmacêuticos e outros serviços de promoção da saúde e bem-estar dos utentes que podem ser prestados nas farmácias comunitárias, alargando o leque de serviços que as farmácias podem prestar aos utentes.

Esta é uma excelente oportunidade para a Farmácia Serrano se diferenciar das demais, podendo acrescentar aos seus serviços: programas de adesão à terapêutica, reconciliação da terapêutica, preparação individualizada de medicamentos, realização de testes rápidos para o rastreio de infeções por VIH, VHC e VHB (testes '*point of care*') e ainda serviços simples de enfermagem.¹⁰ Estas são algumas medidas que podem aproximar o utente ao farmacêutico e dar valor e credibilidade à nossa profissão, diferenciando-nos dos outros profissionais.

3.4. Ameaças (*Threats*)

3.4.1. Locais de venda de MNSRM

Segundo o Decreto-Lei n.º134/2005 de 16 de agosto, os MNSRM podem ser vendidos ao público fora das farmácias em locais que cumpram os requisitos legais e regulamentares. De facto, a maior parte dos MNSRM, excluindo os MNSRM de dispensa exclusiva em farmácia, e outros produtos de venda livre, podem ser facilmente encontrados

em parafarmácias ou em grandes superfícies comerciais, conseguindo, estes, adquirir elevado volume de compras e dispor no mercado competitivo, um preço mais baixo, mais atraente e apelativo para os clientes, sem afetar a sua margem de lucro.

Esta realidade é de facto, uma ameaça à rentabilidade e sustentabilidade, das farmácias, mas também pode ser para os utentes e para a saúde pública, uma vez que, apesar de serem considerados MNSRM, não deixam de ser medicamentos e como tal, apresentam efeitos adversos, contraindicações, que com a falta de aconselhamento e acompanhamento por parte de um profissional de saúde qualificado, aquando a sua dispensa, poderá ter impacto negativo na saúde do utente.

Este foi um tema abordado na Farmácia Serrano ao longo de todo o meu estágio e foi visível a preocupação da equipa técnica quer pelo facto de esta sentir pressão financeira, devido à competitividade de preços, quer pelo receio de a imagem do farmacêutico ser desvalorizada e banalizada uma vez que se pode adquirir medicamentos sem um aconselhamento especializado.

3.4.2. Conjuntura económica e financeira

Atualmente, em consequência da crise económico-financeira que o país tem passado e da implementação de novas medidas políticas no setor da saúde pelo Estado, as farmácias portuguesas tem vivido períodos financeiramente difíceis, como infelizmente pude assistir durante o meu estágio. Para além disso, a alteração de preço e da comparticipação de medicamentos aleada à falta de capacidade económica de alguns utentes, condicionou, em alguns casos, a aquisição de medicação essencial, uma vez que estes, não conseguiam suportar as despesas. De facto, essa foi uma realidade que pude contactar durante a realização do meu estágio. De modo a isso não acontecer, e apesar de este ser um problema que está para além do alcance da farmácia, a Farmácia Serrano, efetuava algumas vendas a crédito a utentes fidelizados, para que estes pudessem pagar no momento mais favorável financeiramente e não interrompessem o tratamento farmacológico. Acrescento ainda, que a crise económica não se refletia só no poder de compra dos utentes, mas também no das farmácias, condicionando a quantidade e a diversidade de *stocks*. Esta é uma ameaça, na medida em que pode implicar a perda de clientes, por não ter os produtos necessários aquando o seu atendimento. No entanto a Farmácia Serrano tentou sempre combater esse obstáculo, gerindo de forma eficaz os *stocks*, pelo menos duas vezes por dia.

Assim, e em forma de conclusão, considero que as farmácias comunitárias estão num período difícil e complicado económico-financeiro, no entanto com esforço e dedicação conseguem arranjar estratégias para superar as ameaças e fazer delas uma oportunidade.

4. Conclusão

O estágio em farmácia comunitária é uma excelente oportunidade para o estudante de ciências farmacêuticas colocar em prática, em contexto profissional, os conhecimentos teóricos e competências técnico-científicas que adquiriu ao longo de cinco anos.

De facto, considero que o estágio na Farmácia Serrano, foi talvez, a mais importante fase no meu percurso académico, não só pelos conhecimentos consolidados e adquiridos, mas também por desenvolver capacidades essenciais e inerentes à profissão, nomeadamente, a comunicação com os utentes e com outros profissionais de saúde, a capacidade de dar resposta de imediato e da forma mais correta possível às necessidades dos utentes, entre outras. Realço ainda, que considero esta experiência muito enriquecedora a nível profissional, mas também pessoal, pelo contacto próximo com uma grande diversidade de utentes, que depositavam em mim um elevado grau de confiança para resolver os seus problemas, e conseqüentemente, elevado grau de responsabilidade. Hoje, reconheço e tomo consciência da importância do papel do farmacêutico, não só como especialista do medicamento, mas principalmente como promotor de saúde e bem-estar da população. É muito gratificante acabar o estágio e sentir o carinho, afeto e o agradecimento saudosos dos utentes, dando ainda mais certeza que esta é a profissão que quero desempenhar no futuro.

Finalmente e em jeito de conclusão, importa ainda referir que esta experiência não teria sido tão enriquecedora e gratificante sem os excelentes profissionais de saúde da Farmácia Serrano. Ao longo deste percurso, além de me transmitirem conhecimentos fundamentais, demonstraram sempre carinho, confiança, disponibilidade e muita amizade.

A toda a Família Farmácia Serrano um muito obrigado!

5. Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária**. [Acedido a 10 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. VALOR DO FARMACÊUTICO. - **Valor do Farmacêutico**. [Acedido a 10 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.valordofarmaceutico.com/>
3. FARMÁCIA SERRANO. - **A Farmácia Serrano**. [Acedido a 13 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciaserrano.pt/informacoes/a-farmacia-serrano.html>
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE. - **Decreto-Lei 172/2012**. *Diário da República n.º 148/2012, Série I de 2012-08-01*. [Acedido a 20 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/179071/details/maximized>
5. INFARMED, I. P. - **Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho**. *Diário da República n.º 145/2014, Série II de 2014-07-30*. [Acedido a 20 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-C5_Delib_1502_2014_VF.pdf
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE. - Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro. *Diário da República n.º 303/2004, Série II de 2004-12-29*. [Acedido a 25 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Equipamento+minimo+%28Delib+1500-2004%29.pdf/e69630e6-44fa-4eaf-91ad-d7f25897df4f>
7. UNIVERSIDADE DE COIMBRA. - **Protocolos de Colaboração (Estágios)**. [Acedido a 16 de março de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.uc.pt/ffuc/laboratorioempregabilidade/Protocolos/estagios>
8. INFARMED, I. P. - **Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro**. [Acedido a 4 de abril de 2018]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-A3_Port_1429_2007.pdf
9. BLESSA, R. - **Merchandising Farma: a Farmácia do Futuro**. 2ª edição. São Paulo: Cengage Learning Int, 2008. ISBN 9788522106592
10. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. - **Portaria define novos serviços farmacêuticos em farmácia comunitária**. [Acedido a 23 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/portaria-define-novos-servicos-farmaceuticos-em-farmacia-comunitaria/>

6. Anexos

Anexo I – Instalações e divisões da Farmácia Serrano



Figura 1: Exterior da farmácia



Figura 2: Laboratório

Figuras 3 e 4: Gabinete de atendimento personalizado



Figura 5: Sala de atendimento ao público

Anexo II – Material distribuído aos alunos na Semana da Saúde Mental

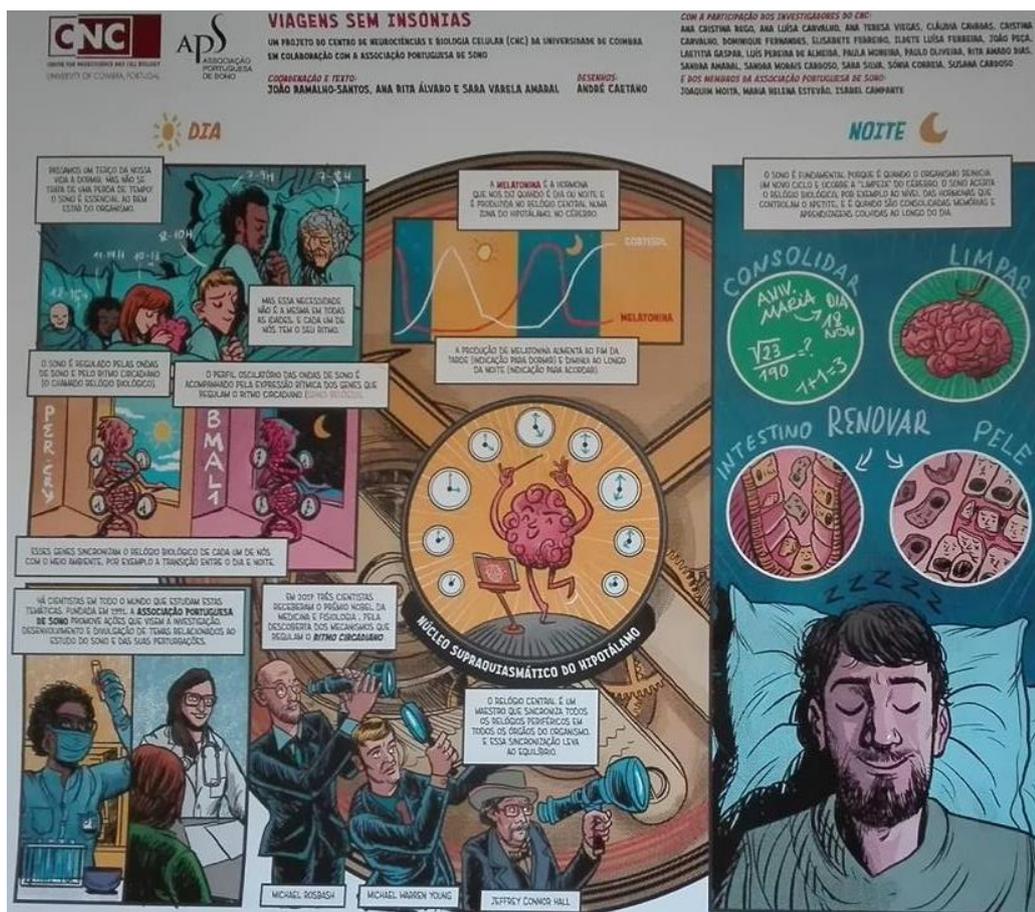


Figura 6: Banda desenhada intitulada “Viagens sem Insónias” feita pelo CNC em colaboração com a Associação Portuguesa do Sono e distribuída pelos alunos do agrupamento das escolas da Lousã, em parceria com a Farmácia Serrano.

Anexo III – Reflorestação



Figura 7: Fotografia, tirada por mim, na ação de reflorestação em Arganil.

Anexo IV – Casos práticos de indicação farmacêutica

Caso 1: Tosse

Um homem dirige-se à farmácia com o intuito de pedir alguma coisa para a tosse do seu filho. Refere que este tem 5 anos e que anda com tosse há cerca de 2 dias. Ao longo da conversa que estabeleci com ele, tentei saber se a criança tinha algum problema de saúde, incluindo asma ou diabetes, se teve ou tinha febre, alergia ou dor de cabeça persistente e se a tosse era acompanhada por expetoração purulenta, ao passo que o utente disse que não a tudo. Neste sentido, aconselhei o xarope GrinTuss® Pediatric, indicado para a tosse seca e produtiva. Na sua composição podemos encontrar mel e complexos moleculares de Resinas, Polissacáridos e Flavonoides de Grindélia, Tanchagem e Helicriso, conferindo proteção da mucosa, devido ao efeito barreira, acalma a irritação, pela ação lubrificante e hidrata e favorece a eliminação de muco, pela ação muco-reguladora. Recomendei a toma de 5 ml, podendo ser diluídos em água, duas a quatro vezes ao dia, sendo a última antes de dormir.

Acrescentei ainda medidas não farmacológicas nomeadamente a hidratação, através da ingestão de água, manutenção do ambiente hidratado e ainda inalação de vapores de água. Referi também que se a situação não ficasse resolvida em cinco dias, devia contactar o médico.

Caso 2: Pediculose: Uma senhora dirige-se à farmácia muito envergonhada e constrangida afirmando que a filha de 9 anos tem piolhos e queria alguma coisa para “matar os bichos”. Primeiro, procurei saber se houve visualização do parasita vivo e/ou lêndeas e tentei tranquilizar a senhora dizendo que é normal e não se trata de falta de higiene. Alertei que o tratamento só seria eficaz se todos os que tiverem em contacto com a criança também o fizessem, aconselhando a avisar na escola dessa situação. Como medida farmacológica aconselhei o Champô de tratamento Paranix® que tem dupla ação mecânica de desidratação e asfixia dos piolhos e lêndeas. Expliquei-lhe que este deve ser aplicado uniformemente no cabelo seco, massajando bem das raízes até as pontas, com especial atenção atrás das orelhas e na nuca, esperar durante dez minutos e depois lavar o cabelo com água. De seguida, acrescentei que é importante a remoção dos piolhos e lêndeas com o pente especial e alertei que após 7 dias deveria repetir o tratamento para assegurar que o ciclo de vida dos piolhos esteja completamente terminado.

Como medidas não farmacológicas, aconselhei a lavagem a altas temperaturas da roupa, de lençóis, cobertores e peluches e evitar partilhar escovas de cabelo, gorros, bonés e fitas.

Parte II

Relatório de Estágio na Direção de Produtos de Saúde no INFARMED, I.P.

Lista de Abreviaturas

CDM: Código de Dispositivo Médico

DPS: Direção de Produtos de Saúde

EDMS: Nomenclatura de Estatísticas de mercado de diagnósticos europeu

EDQM: *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*

FFUC: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

GMDN: Nomenclatura Global de Dispositivos Médicos (GMDN)

INFARMED, I.P.: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

OCCL: *Official Cosmetics Control Laboratories*

OMCL: *Official Medicines Control Laboratories*

ON: Organismo Notificado

SNS: Sistema Nacional de Saúde

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunites, Threats*

I. Introdução

O papel do farmacêutico na área da Saúde Pública é de extrema importância e tem-se vindo a alterar ao longo dos anos. Segundo, o Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, o Farmacêutico é um agente de saúde pública sendo a sua primeira e principal responsabilidade a saúde e o bem-estar do doente e da população em geral, promovendo o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança.¹ Apesar de este ser um profissional especialista do medicamento e ter um elevado relevo e desempenho em todas as etapas relacionadas com o mesmo, desde da produção, aconselhamento, dispensa e toma pelo utente, a sua intervenção é centrada no cidadão, contribuindo para a prevenção e gestão integrada da doença, através da prestação de cuidados de saúde diferenciados e da promoção de um uso responsável do medicamento, perspetivando ganhos em saúde e uma melhoria da sua qualidade de vida.²

No âmbito da unidade Estágio Curricular, no último ano do curso Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), que representa o finalizar de uma etapa, realizei estágio curricular em assuntos regulamentares na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.), nomeadamente, na Direção de Produtos de Saúde (DPS), entre o dia 2 de maio e o dia 31 de julho de 2018, sob a orientação da Dra. Judite Neves.

A realização de um estágio curricular, no INFARMED, I.P., é de extrema relevância, orgulho, prestígio e representa uma oportunidade de aprendizagem e evolução, não só por colocar em prática todos os conhecimentos e competências técnico-científicas adquiridas ao longo do curso, mas também pela experiência enriquecedora pessoal e profissional.

O presente relatório tem como objetivo sintetizar as atividades e os conhecimentos adquiridos ao longo do estágio, através de uma reflexão crítica e pessoal do estágio apresentada sobre uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

2. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

O INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., criado em 1993, é um instituto público integrado na administração indireta do Estado Português, com autonomia administrativa, financeira e património próprio, estando sob tutela do ministério de saúde.³ Este instituto, sediado em Lisboa, tem por missão “regular e supervisionar os sectores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos

profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos, dispositivos médicos, produtos cosméticos, de qualidade, eficazes e seguros.”³

O INFARMED, I.P. é constituído por cinco órgãos e doze unidades orgânicas.⁴ Estas, por sua vez, são subdivididas em oito unidades orgânicas com função de negócio e quatro com funções de suporte.⁴ A Direção de Produtos de Saúde integra uma unidade orgânica com função de negócio e é constituída por três subunidades, nomeadamente, Dispositivos Médicos, Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal e Unidade de Vigilância de Produtos de Saúde.⁵ Esta direção, é responsável, entre outros, de fiscalizar e supervisionar o mercado nacional de produtos de saúde, nomeadamente, dispositivos médicos, produtos cosméticos e de higiene corporal, monitorizar a segurança destes e articular com os sistemas de informação nacionais e europeus.⁵ No anexo I é apresentado o organograma.

O meu estágio teve lugar na subunidade de Dispositivos Médicos, nomeadamente na área da avaliação/validação e codificação dispositivos médicos e dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro*. A DPS tem como função a monitorização de dispositivos médicos e como tal, implica numa primeira fase, a validação regulamentar da informação de registo de dispositivos médicos e dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro*, no sistema de informação nacional, SDIV, relativamente à demonstração de conformidade dos dispositivos médicos com a legislação aplicável, nomeadamente o enquadramento regulamentar, a classe de risco, a presença de marcação CE e do código do organismo notificado (ON) existente, se o código referente à Nomenclatura Global de Dispositivos Médicos (GMDN) ou Nomenclatura de Estatísticas de mercado de diagnósticos europeu (EDMS) definidos pelo fabricante é o adequado para o dispositivo em causa. De seguida, procede-se à validação do respetivo folheto de instruções e rotulagem. A última fase, é a codificação, ou seja, a atribuição de um Código de Dispositivo Médico (CDM), caso, esteja tudo conforme. Este código é usado para identificar, inequivocamente, o dispositivo e permite, perante um repositório nacional de informação, que os prestadores de cuidados de saúde e as instituições de saúde adquiram maior conhecimento sobre estas tecnologias de saúde.⁶

A legislação publicada no Despacho n.º860/2018 prevê que os serviços e estabelecimentos do Sistema Nacional de Saúde (SNS) apenas adquiram dispositivos médicos que disponham de CDM (Código de Dispositivo Médico).⁶ Assim sendo, esta é uma tarefa de extrema importância uma vez que permite melhorar o conhecimento relativamente à sua utilização na prestação de cuidados de saúde, com salvaguarda da qualidade, segurança e sustentabilidade.⁷

3. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta de gestão, de carácter construtivo e perspetiva de melhoria, permitindo estabelecer objetivos e delinear estratégias, através da avaliação global de uma dimensão interna, que engloba os pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*), inerente à própria organização, e de uma dimensão externa, que engloba oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) determinadas pelo ambiente envolvente e do qual não se pode controlar.

A elaboração do presente relatório envolveu a aplicação desta análise, no contexto das atividades desempenhadas e dos conhecimentos adquiridos ao longo do estágio no INFARMED, I.P., tendo em conta a frequência do estágio, a interligação e aplicação de conceitos teóricos em contexto simulado da prática profissional e a adequação do MIFC às perspetivas profissionais futuras.

3.1. Pontos Fortes (*Strengths*)

3.1.1. Integração na equipa de trabalho

A equipa de trabalho da DPS é constituída por uma equipa jovem, dinâmica, multidisciplinar, profissional e com elevada competência em todas as atividades desenvolvidas. O bom ambiente de trabalho vivenciado na DPS, com um clima descontraído e de união, foram o sucesso da minha integração no INFARMED, I.P.

Como na DPS havia um elevado número de estagiários, ficamos todos numa sala, com uma única orientadora, o que proporcionou um acompanhamento contínuo durante o percurso nesta instituição. No entanto, destaco a elevada disponibilidade e prontidão de todos os profissionais da DPS para esclarecer qualquer dúvida ou prestar apoio ou algum tipo de orientação.

Sem dúvida, a equipa de trabalho da DPS e o seu ambiente profissional, foi um dos principais pontos fortes do meu estágio, preparando-me para um futuro profissional, contribuindo para o desenvolvimento de capacidades e um melhoramento tanto a nível profissional como pessoal.

3.1.2. Formação teórica

A área farmacêutica é muito exigente e dinâmica é de extrema importância a constante atualização, aquisição e consolidação de conhecimentos. De facto, o primeiro mês de estágio, focou-se na aquisição de conhecimento, nomeadamente, a nível regulamentar dos dispositivos médicos e dispositivos médicos de diagnóstico in vitro. Para além da formação

personalizada e individualizada foram-nos disponibilizados para leitura Decretos-Lei, Diretivas e outros documentos de carácter europeu relevantes. A correta aplicação das referidas diretivas permite garantir aos utilizadores e a terceiros, um elevado nível de proteção da saúde e de segurança na utilização, assim como, os níveis de desempenho previstos pelo fabricante no momento da conceção.⁸

Deveras, esta etapa do meu estágio, foi muito enriquecedora e essencial para executar as tarefas com elevado profissionalismo e qualidade.

3.1.3. Autonomia

Durante o estágio, principalmente nos últimos dois meses, eu e a minha colega, tínhamos plena autonomia e liberdade para a execução das atividades. Apesar de, sempre que atribuíram alguma tarefa nova, a equipa de trabalho, elucidava-nos como a proceder para a desempenhar da maneira mais correta e de estarem sempre disponíveis para o nosso auxílio, quando necessário, nós procedíamos à sua realização, por vezes, sem supervisão. De facto, obrigou-nos a lidar com o peso da responsabilidade do trabalho que estávamos a desempenhar e com a pressão.

Efetivamente, considero que este é um grande ponto forte, uma vez que proporcionou o aumento da capacidade de resolver problemas, definir ações prioritárias, gerir o tempo e estabelecer objetivos.

3.1.4. Aplicação de conhecimentos adquiridos no MICF

Um dos pontos fortes do meu estágio no INFARMED, I.P. foi a oportunidade de aplicar, atualizar e consolidar conhecimentos adquiridos durante o meu percurso académico no MICF no contexto real de trabalho. De facto, permitiu a aquisição de conhecimento na área dos dispositivos médicos e dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* e na área de assuntos regulamentares, complementado a formação adquirida nas unidades curriculares de Assuntos Regulamentares e da unidade curricular de Dispositivos Médicos.

A minha opinião, durante estes três meses, adquiri um maior conhecimento nestes setores, tornando me numa profissional mais enriquecida e competente nesta área.

3.1.5. Filosofia Kaizen

A filosofia Kaizen visa a melhoria contínua de uma organização. No âmbito desta filosofia, adotada pela DPS, foram implementadas reuniões diárias de curta duração com todos os colaboradores alocados ao processo de codificação. Estes tinham por objetivo a distribuição de trabalho, a estipulação de objetivos a alcançar, bem como a avaliação de

indicadores diários e semanais de desempenho. Além disso, nessas reuniões discutíamos em equipa a resolução de problemas/dúvidas que surgiam durante a realização das tarefas e suscitavam hesitações.

No meu ver, estas breves reuniões, eram essenciais para motivar a equipa, fomentando o espírito de equipa, permitindo-me desenvolver capacidades que considero relevantes para o meu futuro profissional.

3.1.6. Realização de um COENs

Durante o estágio na DPS, tive a oportunidade de utilizar ferramentas e mecanismos estabelecidos no âmbito da cooperação europeia para a fiscalização do mercado de dispositivo médico, nomeadamente através da elaboração de um COEN. Este tem como objetivos melhorar e reforçar as atividades conjuntas de fiscalização de mercado entre Estados Membros em cooperação europeia. Esta experiência permitiu estabelecer um paralelismo entre a autoridade competente nacional e a autoridade competente de outros países europeus, facilitando a perceção de como as outras autoridades procedem à supervisão do mercado e à implementação de ações corretivas, mediante não conformidades detetadas.

3.1.7. Visita ao Laboratório do INFARMED, I.P.

Enquanto tive a estagiar no INFARMED, I.P. surgiu a oportunidade de visitar o laboratório do INFARMED, I.P. Este é um laboratório de referência para a comprovação da qualidade de medicamentos e é membro da rede europeia de Laboratórios Oficiais de Controlo de Medicamentos (OMCL - *Official Medicines Control Laboratories*) e da rede europeia de Laboratórios Oficiais de Controlo de Cosméticos (OCCL - *Official Cosmetics Control Laboratories*), coordenada pela *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare* (EDQM) do Conselho da Europa.⁹ Estas redes europeias promovem a partilha de conhecimento, resultados, informação e recursos, permitindo a otimização de recursos e a harmonização de metodologias entre as várias autoridades competentes nacionais.⁹

A visita guiada a este laboratório foi muito relevante, uma vez que proporcionou conhecer o trabalho desenvolvido diariamente, os tipos de equipamentos e métodos de ensaio associados à supervisão laboratorial, tanto no Laboratório de Química e Tecnologias Farmacêuticas, como no de Biologia e Microbiologia. Além de mais, permitiu conhecer outra direção e a importância desta, a nível nacional e internacional.

3.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1. Simplificação do processo de codificação

Devido à necessidade de atribuição célere do CDM, para efeitos de aquisição de dispositivos médicos pelo SNS, o procedimento para atribuição foi simplificado a partir do dia 1 de junho. Esta simplificação, que visa otimizar o processo de codificação e reside numa verificação formal dos atributos de codificação, que afetam a atribuição de CDM, podendo a restante informação ser analisada, posteriormente, no âmbito de ações de fiscalização levadas a cabo por esta Autoridade.¹⁰ Com este novo processo, deixou de se realizar uma validação regulamentar mais firme, o que rapidamente se tornou um trabalho repetitivo e monótono, mas principalmente uma barreira à minha aprendizagem, uma vez que não exigia a aplicação da legislação para atribuir CDM.

3.2.2. Limitação do plano de estágio

Como referi anteriormente, a DPS é constituída por três unidades. Durante os três meses de estágio, tive unicamente alocada na área dos Dispositivos Médicos, nomeadamente, no processo de codificação, ficando as restantes áreas por conhecer. De facto, tenho a noção que um estágio de duração tão curta e com a tamanha exigência, não torna isso possível que os estagiários rodem por todas as subunidades desta direção, no entanto, considero que, teria sido mais enriquecedor para a minha formação e aprendizagem, se fosse plausível, pelo menos, ter uma formação geral do trabalho desenvolvido nas outras áreas da DPS.

Assim, considero, um ponto fraco, o estágio ter decorrido numa única subunidade desta direção a desempenhar uma única função.

3.3. Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1. Área de dispositivos médicos em expansão

O forte desenvolvimento tecnológico verificado nos últimos anos tem sido profícuo na criação de soluções inovadoras aplicadas aos cuidados de saúde. No que diz respeito à indústria de dispositivos médicos, esta tendência tem-se caracterizado por um forte impulso na diversidade e complexidade de dispositivos utilizados, o que traz grandes oportunidades e desafios para os sistemas de saúde. De facto, os dispositivos médicos têm ganhado destaque no mercado e consumo destes produtos pelo SNS tem vindo a aumentar nos últimos anos.¹¹

Assim, uma especialização neste setor, permitirá o surgimento de novas oportunidades de emprego, principalmente para o farmacêutico, destacando-se, pelos conhecimentos específicos que tem relativamente aos medicamentos e produtos de saúde.

Portanto, esta, trata-se de uma excelente oportunidade de investimento até mesmo académico.

3.3.2. Possibilidade de realizar um segundo estágio curricular

A possibilidade de realização um segundo estágio curricular, na minha opinião, é sem dúvida uma grande oportunidade e mais valia para contratar com um mundo de trabalho mais diversificado e por vezes até desconhecido. Quer pela formação, quer pela experiência adquirida esta é uma enorme oportunidade para o futuro no mercado de trabalho.

Durante o meu estágio no INFARMED, I.P., tive a oportunidade de contactar com diferentes áreas, proporcionando obter uma visão mais alargada do papel do farmacêutico não só na área regulamentar, mas também na área dos dispositivos médicos, da qual não é muito conhecida.

Assim, considero esta experiência muito gratificante e desafiante, proporcionando a aquisição de competências e conhecimentos vantajosos para o futuro profissional.

3.4. Ameaças (*Threats*)

3.4.1. Escassez de recursos humanos aleado à sobrecarga de trabalho

Na DPS, principalmente, na área da codificação verifica-se escassez de recursos humanos aleado a grande volume de trabalho, e consequente, sobrecarga dos trabalhadores. Esta é uma grande ameaça para esta direção, mas também que foi para o meu estágio. Contudo devido às dificuldades económico-financeiras do país, é de esperar que não sejam alocados tantos profissionais de saúde neste setor. No entanto, existem imensas tarefas a realizar, objetivos e prazos a cumprir, que por mais que os colaboradores se esforçassem era difícil cumprir, devido à elevada carga de trabalho. Estou ciente, que se tal situação não existisse, o meu estágio teria sido mais produtivo por haver mais tempo, por parte dos elementos da equipa, para me acompanhar ao longo do tempo em que lá estive. Contudo, apesar disso, estou ciente que tive a melhor formação possível.

Em suma, julgo que a abertura de concursos públicos poderia colmatar esta ameaça, no entanto, mais uma vez, a situação económica limita esta medida.

3.4.2. Deslocalização do INFARMED, I.P.

Durante o tempo de estágio, esteve sempre presente o tema polémico da deslocalização do INFARMED, I.P. para a cidade de Porto e as possíveis consequências dessa decisão nesta instituição.

Considero, na minha opinião, que o principal problema decorrente da deslocalização do INFARMED, I.P. seria a perda de grande maioria de recursos humanos, que se traduzia tanto em custos financeiros elevados como na diminuição da produtividade e rentabilidade do INFARMED, I.P. De facto, esta medida, pode indiretamente, ter impacto na atividade esta instituição e afetar o acesso da população a medicamentos, dispositivos médicos e cosméticos com qualidade, segurança e eficácia. Do mesmo modo, e em virtude da descentralização do serviço, o prestígio desta Autoridade Regulamentar no contexto Nacional e Europeu será também ser afetado. Durante os três meses de estágio pude observar instabilidade, devido à incerteza relativa à deslocalização do INFARMED, I.P. e ao futuro dos colaboradores, tendo mesmo um profundo impacto no trabalho diário dos mesmos.

4. Conclusão

O estágio curricular no INFARMED, I.P. tornou-se como uma das experiências mais enriquecedoras do meu percurso académico, não só pelos conhecimentos consolidados e adquiridos, mas também por desenvolver capacidades essenciais e inerentes à profissão. Ao longo do estágio da DPS, tive a oportunidade de alargar imenso os meus conhecimentos, tanto na área regulamentar como na área dos dispositivos médicos e sua legislação. O contacto com esta nova área de atuação farmacêutica constituiu uma oportunidade única de aprendizagem.

Saio desta experiência com uma enorme satisfação profissional e pessoal. Foi um privilégio e orgulho poder integrar a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. e ter uma formação de referência. No entanto, importa ainda referir que esta experiência não teria sido tão enriquecedora sem os excelentes profissionais que me acompanharam ao longo deste percurso, que além de me transmitiram conhecimentos fundamentais, demonstraram sempre carinho, confiança e disponibilidade.

5. Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. [Acedido a 1 de julho de 2018]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
2. VALOR DO FARMACÊUTICO - **Valor do Farmacêutico**. [Acedido a 1 de julho de 2018] Disponível na Internet: <http://www.valordofarmaceutico.com/>
3. INFARMED, I. P. - **Apresentação**. [Acedido a 1 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
4. INFARMED, I. P. - **Estrutura e organização**. [Acedido a 1 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>
5. INFARMED, I. P. - **Direção de Produtos de Saúde (DPS)**. [Acedido a 9 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dps>
6. INFARMED, I. P. - **A codificação**. [Acedido a 15 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <http://extranet.infarmed.pt/cdm/CdmPublic.aspx>
7. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Despacho n.º 860/2018, 22 de janeiro**. Diário da República n.º 15/2018, Série II de 2018-01-22. [Acedido a 15 de julho de 2018]. Disponível na Internet: https://dre.pt/home/-/dre/114555380/details/3/maximized?serie=II&parte_filter=31&drelid=114550535
8. INFARMED, I. P. - **Requisitos para aquisição de dispositivos médicos e dispositivos médicos para diagnóstico in vitro**. [Acedido a 21 de junho de 2018]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/requisitos_aquisicao_dm_div
9. INFARMED, I. P. - **Controlo laboratorial de medicamentos**. [Acedido a 1 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/controlo-laboratorial-de-medicamentos>
10. INFARMED, I. P. - **Simplificação do procedimento de atribuição de CDM (Código de Dispositivo Médico)**. [Acedido a 20 de julho 2018]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/2655423
11. INFARMED, I. P. - **INFARMED- O FUTURO PREPARADO**. Porto: Porto Editora SA, 2015.ISBN 978-972-0-06359-5

6. Anexo

Anexo I

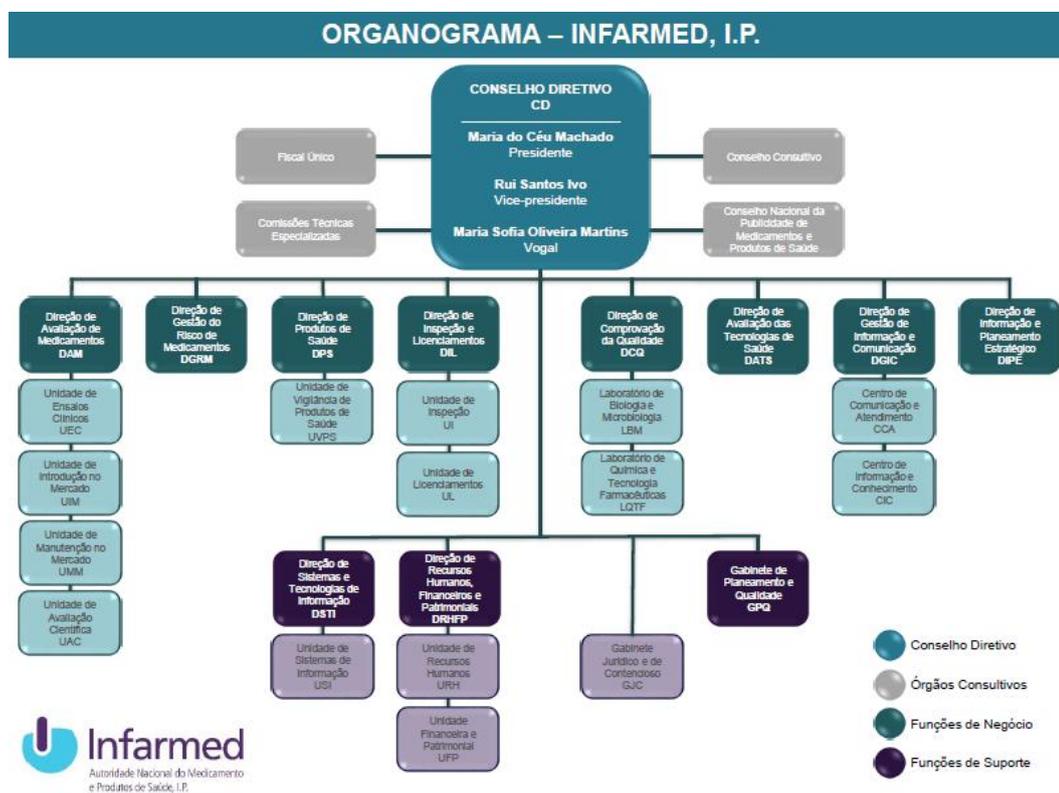


Figura I: Organograma do INFARMED, I.P.⁴

Parte III

Monografia intitulada “Estudo do potencial para a hepatotoxicidade de medicamentos em idosos”

Lista de Abreviaturas

ACG: *American College of Gastroenterology*

AINEs: Anti-Inflamatórios Não Esteroides

ALP: Fosfatase Alcalina

ALT: Alanina Aminotransferase

ATP: Adenosina trifosfato

CIOMS: Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas

CYP: Sistema Citocromo P450

DGS: Direção Geral de Saúde

DILI: *Drug Induced Liver Injury* (Lesão Hepática Induzida por Fármacos)

DILIN: *Drug-Induced Liver Injury Network*

FDA: Food and Drug Administration

HAART: *Highly active antiretroviral therapy*

HLA: *Human leukocyte antigen*

IDILI: DILI Idiossincrático

IHA: Insuficiência Hepática Aguda

INE: Instituto Nacional de Estatística

ISRS: Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

ISRSN: Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina

LSN: Limites Superiores do Normal

MAI: *Medication Appropriateness Index*

MAO: Inibidores da Monoamina Oxidase

MPI: Medicação Potencialmente Inapropriada

MPT: Transição de Permeabilidade Mitocondrial

PRM: Problema Relacionado com o Medicamento

RAM: Reação Adversa ao Medicamento

RNM: Resultado Negativo da Medicação

ROS: Espécies Reativas de Oxigénio

RUCAM: *Roussel Uclaf Causality Assessment Method*

SNS: Sistema Nervoso Central

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

Vd: Volume de Distribuição

VHB: Vírus da Hepatite B

VHC: Vírus da Hepatite C

VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana

Resumo

Introdução: Segundo dados estatísticos a população mundial está a envelhecer. Consequente, tem-se verificado um aumento do número de indivíduos idosos. Devido às características inerentes do processo do envelhecimento o idoso torna-se mais suscetível ao aparecimento de RAMs, nomeadamente à lesão hepática induzida por fármacos (DILI). Esta tem sido uma grande preocupação, tanto por parte dos profissionais de saúde, como pelas Agências Reguladoras, concretamente em idosos uma vez que são considerados de alto risco.

Objetivos: Apresentar uma revisão da literatura sobre a hepatotoxicidade induzida por fármacos em idosos. Descrever a lesão hepática, averiguar e identificar as principais classes farmacológicas envolvidas no processo de DILI nesta população, bem como estabelecer uma relação entre a idade e o risco de desenvolver hepatotoxicidade. Analisar e identificar a presença de medicamentos hepatotóxicos, nas listas de fármacos considerados inapropriados em idosos.

Métodos: A pesquisa deste trabalho foi realizada utilizando as palavras-chaves: *hepatotoxicidade; DILI; lesão hepática induzida por medicamentos; idosos; medicação potencialmente inapropriada*, em bases de dados online da MEDLINE, nomeadamente na PubMed, SciELO e da B-on. Após a identificação e avaliação de títulos e resumos dos artigos, foi realizada uma leitura crítica e interpretativa na qual foram selecionadas as informações para responder aos objetivos do estudo.

Resultados: A suscetibilidade de DILI em indivíduos idosos pode estar associada a medicamentos específicos, a padrões de exposição, à polimedicação, a interações medicamentosas ou a mudanças fisiológicas relacionadas com a idade e não propriamente à idade cronológica. São necessários estudos rigorosos de farmacovigilância para detetar os riscos de DILI, particularmente decorrentes do envelhecimento.

Conclusão: As classes farmacoterapêuticas que mais comumente causam DILI incluem os AINEs e os medicamentos anti-infecciosos, usados no sistema nervoso central ou no sistema cardiovascular, entre outros. As listas de medicamentos considerados inapropriados em idosos não alertam para a possibilidade, de medicamentos considerados hepatotóxicos, causarem lesão hepática, necessitando de uma atualização crítica das mesmas neste sentido. A suscetibilidade à hepatotoxicidade depende da interação entre as propriedades do medicamento, os fatores do hospedeiro e ainda fatores ambientais.

Palavras-chaves: Hepatotoxicidade; DILI; lesão hepática induzida por medicamentos; idosos; medicação potencialmente inapropriada.

Abstract

Background: According to statistical data, the world population is aging. Consequently, there has been an increase in the number of elderly individuals. Due to the inherent characteristics of the aging process, the elderly become more susceptible to the appearance of ADRs, especially Drug-Induced Liver Injury (DILI). This has been a major concern, both by health professionals and by Regulatory Agencies, since the elderly are considered a high risk group.

Objectives: To present a review of the literature on drug-induced hepatotoxicity in the elderly. To describe the liver lesion, to investigate and identify the main pharmacological classes involved in the DILI process in this population, as well as to establish a relation between age and the risk of developing hepatotoxicity. To analyze and identify the presence of hepatotoxic drugs in the lists of drugs considered inappropriate in the elderly.

Methods: The research was carried out using the following keywords: hepatotoxicity; DILI; drug induced hepatic injury; elderly; potentially inappropriate medication in MEDLINE online databases, namely PubMed, SciELO and B-on. After the identification and evaluation of titles and abstracts of the articles, a critical and interpretative reading was performed in which information was selected to respond to the objectives of the study.

Results: DILI susceptibility in elderly individuals may be associated with specific medications, exposure patterns, polypharmacy, drug interactions, or age-related physiological changes, not necessarily chronological age. Rigorous pharmacovigilance studies are needed to detect the risks of DILI, particularly as a result of aging.

Conclusion: The pharmacotherapeutic classes that most commonly cause DILI include NSAIDs, anti-infective drugs used in the central nervous system or the cardiovascular system, among others. The lists of drugs considered inappropriate in the elderly do not alert to the possibility of drugs considered hepatotoxic, requiring a critical update of the same. Susceptibility to hepatotoxicity depends on the interaction between drug properties, host factors and environmental factors.

Keywords: Hepatotoxicity; DILI; drug induced hepatic injury; elderly; potentially inappropriate medication.

I. Introdução

O envelhecimento da população é um tema cada vez mais abordado nos países desenvolvidos, devido à sua extrema relevância. De acordo com os dados divulgados em 2013, pela Divisão de População das Nações Unidas (*United Nations Population Division*), o envelhecimento da população mundial está a progredir rapidamente e a proporção mundial de pessoas com 60 e mais anos de idade cresceu de 9,2% em 1990 para 11,7% em 2013, e estima-se que continue a aumentar, podendo alcançar 21,1% em 2050.^{1,2}

No envelhecimento devido a alterações ou disfunções estruturais, a pessoa perde ao longo do tempo a capacidade de manter a homeostase e conseqüentemente torna-se mais vulnerável a *stress* e danos externos.³ Os idosos são mais suscetíveis de apresentar doenças crónicas concomitantes e de sofrerem múltiplas condições de doença (multimorbilidade), sendo habitual receberem tratamento farmacológico, para cada uma delas, tomando, assim, vários fármacos em simultâneo (polimedicação).⁴

O fígado é um dos órgãos afetados, uma vez que há alteração gradual da estrutura e da função hepática, nomeadamente, diminuição do fluxo sanguíneo e da massa hepática, provocando mudanças no metabolismo de fármacos e nos mecanismos de desintoxicação e eliminação.⁵ Assim sendo, podemos inferir que a população idosa, devido às características inerentes ao processo de envelhecimento e às diversas condições de que sofrem, são, mais suscetíveis a potencial desenvolvimento de efeitos colaterais devido ao uso crónico de fármacos que podem provocar interações com impacto clínico potencialmente grave, bem como a ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAM).⁴

A hepatotoxicidade ou lesão hepática induzida por fármacos (DILI) é uma das RAMs mais comuns e a causa mais frequente para a suspensão, retirada ou aparecimento de restrições ao uso de medicamentos aprovados no mercado.⁶

As duas principais categorias de DILI são intrínsecas (previsível) ou dose-dependente e idiossincráticas (imprevisível) ou dose-independente.⁷ Na população, a incidência da DILI é de 14 a 19 por 100.000 habitantes e aumenta aproximadamente para 34 por 100.000 habitantes nos serviços de saúde.⁶ Atualmente ainda não existe nenhum teste específico de diagnóstico, por essa razão, este depende do estabelecimento denexo de causalidade e de exclusão de outras causas.⁸

A hepatotoxicidade severa pode conduzir a insuficiência hepática aguda (IHA), transplante de fígado ou à morte, no entanto, é um fenómeno raro, podendo ser na maioria das vezes autolimitada, com a suspensão do fármaco.⁶

Os fatores que influenciam o risco de hepatotoxicidade não são totalmente conhecidos, sendo este, provavelmente influenciados pela interação entre propriedades dos fármacos, fatores específicos do hospedeiro e fatores ambientais.⁶

2. Objetivos do trabalho

O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão da literatura sobre a hepatotoxicidade induzida por fármacos, nomeadamente, em idosos. Descrever a lesão hepática, averiguar e identificar as principais classes farmacológicas envolvidas no processo de DILI. Analisar e identificar a presença de medicamentos hepatotóxicos nas listas de fármacos considerados inapropriados em idosos.

Além disso, pretende-se realçar ações que possam ser tomadas por profissionais de saúde, nomeadamente o farmacêutico, para prevenir ou reverter a situação.

3. Métodos

A pesquisa deste trabalho foi realizada utilizando as palavras-chaves: *hepatotoxicidade; DILI; lesão hepática induzida por fármacos; idosos; medicação potencialmente inapropriada*, em bases de dados online da Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE), nomeadamente na PubMed, da Scientific Electronic Library Online (SciELO) e da Biblioteca do Conhecimento Online (B-on).

Após a identificação e avaliação de títulos e resumos dos artigos, foi realizada uma leitura crítica e interpretativa de forma a selecionar as informações para responder aos objetivos do estudo.

4. Resultados

4.1. Envelhecimento da população – perspetiva global e nacional

O envelhecimento humano, de acordo com o “Programa Nacional para a Saúde das Pessoas Idosas, da Direção Geral de Saúde (DGS), é o processo de mudança progressiva da estrutura biológica, psicológica e social dos indivíduos, que se inicia antes do seu nascimento e progride ao longo da toda a vida.⁹

De acordo com os dados divulgados em 2013, pela Divisão de População das Nações Unidas, o envelhecimento da população mundial está a progredir rapidamente e a proporção mundial de pessoas com 60 e mais anos de idade cresceu de 9,2% em 1990 para 11,7% em

2013, e estima-se que continue a aumentar, podendo alcançar 21,1% em 2050. Em valores absolutos, as projeções indicam que o número de pessoas com 60 e mais anos de idade aumente para mais do dobro, alcançando os 2 mil milhões em 2050, e o número de pessoas com 80 e mais anos de idade poderá mais do que triplicar, atingindo os 392 milhões em 2050.¹

Em Portugal, o envelhecimento demográfico tem aumentado em consequência do declínio da natalidade e do aumento da longevidade, apresentando uma maior proporção de população em idades mais avançadas.¹

De acordo com os dados do Instituto Nacional de Estatísticas (INE), o número de idosos em Portugal passará de 2,1 para 2,8 milhões, no período compreendido entre 2015 e 2050 e o índice de envelhecimento, em 2018, mais do que duplicará, passando de 147 para 317 idosos, por cada 100 jovens.¹⁰

4.2. O Idoso

O envelhecimento corresponde ao conjunto de alterações anatómicas e fisiológicas que surgem normal e inevitavelmente com o decorrer dos anos afetando todos os indivíduos.¹¹ É um processo de degradação progressiva, irreversível e diferencial ao longo de toda a vida.^{3,11} Neste, ocorre um declínio gradual das funções fisiológicas e uma diminuição da capacidade de adaptação às mudanças exteriores, aumentando a suscetibilidade do indivíduo à doença.^{3,11,12} Com o envelhecimento é comum a existência de duas ou mais doenças em simultâneo na mesma pessoa (comorbilidade)¹³, implicando um maior consumo de medicamentos, maior risco de prescrição inadequada, aumento da predisposição para a ocorrência de interações medicamentosas, aumento da suscetibilidade para o aparecimento de RAMs, falta de adesão à terapêutica e, por isso, a terapêutica do doente idoso deve requerer cuidados especiais.^{13,14}

Considera-se idoso aquele que possui idade igual ou superior a 65 anos, no entanto esta definição não é consensual, uma vez que a idade cronológica, nem sempre corresponde à idade biológica, não podendo ser considerada um marcador preciso das alterações que acompanham o processo de envelhecimento.^{9,15,16}

4.2.1. Alterações fisiológicas do envelhecimento

Com o envelhecimento há um declínio da capacidade funcional da maior parte dos órgãos. Embora os idosos não percam funções específicas a um ritmo acelerado ao longo do tempo, algumas alterações podem aparecer com frequência significativa. As modificações mais relevantes verificadas com o envelhecimento são a redução da função renal, bem como

alterações hepáticas, o que condiciona modificações farmacocinéticas.¹¹ Na tabela I estão expressas algumas alterações fisiológicas que surgem com o envelhecimento.

Tabela I - Alterações fisiológicas devido ao envelhecimento, com influência na terapêutica. Adaptado de^{11,17}

	Adultos jovens (20-30 anos)	Idosos (60-80 anos)
<i>Água corporal</i> (%do peso corporal)	61	53
<i>Massa magra</i> (%do peso corporal)	19	12
<i>Tecido adiposo</i> (%do peso corporal)	26-33 (mulheres) 18-20 (homens)	38-45 36-38
<i>Albumina sérica (G%)</i>	4,7	3,8
<i>Peso do rim</i> (%do adulto jovem)	100	80
<i>Fluxo de sanguíneo hepático</i> (%do adulto jovem)	100	55-60

O tratamento farmacológico é uma das formas mais comuns de intervenção médica em muitas doenças agudas e crônicas, principalmente no idoso.¹² As mudanças fisiológicas relacionadas com a idade afetam a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos e, conseqüentemente, a resposta clínica.^{14,18}

As alterações respeitantes à terapêutica farmacológica que ocorrem no idoso tornam-no mais suscetível a problemas relacionados com os medicamentos (PRMs), nomeadamente, aumento do risco de ocorrência de RAMs, ou outros resultados negativos da medicação (RNMs), o que gera a necessidade de individualização da medicação.^{12,16}

4.2.1.1. Alterações farmacocinéticas

A farmacocinética de um determinado medicamento relaciona a forma como este é processado no organismo, ou seja, a relação entre a dose administrada e a concentração sérica atingida. Esta inclui absorção, distribuição, metabolização e excreção dos fármacos (Sistema ADME).^{4,11} No anexo I encontra-se um quadro resumido com as possíveis alterações de farmacocinética no idoso.

Absorção

Na literatura consultada não há evidência de ocorrência de alterações com relevante significativo clínico na absorção oral de fármacos com o envelhecimento,¹⁷ não obstante a redução de funções no envelhecimento.¹¹

A rapidez de absorção de certos fármacos pode estar diminuída com o processo natural de envelhecimento, devido a alterações fisiológicas, como a diminuição da produção de saliva, aumento do pH gástrico, redução da motilidade gastrointestinal, redução do esvaziamento gástrico e da perfusão sanguínea.^{11,19-21}

Mudanças importantes são observadas, no entanto, para certos medicamentos.²⁰ No idoso, a absorção de fármacos anticolinérgicos, por exemplo, é afetada pela redução de produção de saliva. Em contraste, os fármacos inibidores da bomba de prótons, são uma classe terapêutica em que a absorção é influenciada pela diminuição da secreção ácida do estômago.¹⁴

Contudo, a maioria dos fármacos é absorvida por difusão passiva no trato gastrointestinal e esse processo permanece inalterado em idosos,^{20,21} visto que a extensão da absorção, ou seja, a quantidade de fármaco absorvida, não é consideravelmente afetada pela idade.¹¹ Desta forma, a biodisponibilidade dos fármacos (no que respeita à extensão da absorção) não está, em geral, alterada, exceto para fármacos que são metabolizados rapidamente pelo fígado, ou seja, que sofrem efeito do metabolismo de primeira passagem. Nestas condições, no idoso, devido à redução do fluxo sanguíneo hepático, a extração hepática diminui e os fármacos com extração hepática elevada, podem ter a biodisponibilidade aumentada, como acontece por exemplo, com o labetalol, lidocaína e propranolol.^{11,21}

Salienta-se que alterações patológicas, cirurgias ao trato gastrointestinal e interações medicamentosas entre, por exemplo, laxantes, antiácidos e compostos que reduzem o esvaziamento gástrico, como anticolinérgicos e alguns anti-hipertensores, podem alterar a absorção e por conseguinte a biodisponibilidade.¹¹

Distribuição

Com o envelhecimento, assiste-se a mudanças na composição corporal, nomeadamente, decréscimo de água corporal total e da massa muscular, com um aumento da massa gorda no organismo.^{4,20,22} Estas alterações afetam o volume de distribuição (Vd), quer de fármacos lipofílicos, como as benzodiazepinas, lidocaína, tiopental, fenitoína ou verapamil, quer dos hidrofílicos como o lítio, digoxina, morfina ou teofilina.^{14,21} O Vd, depende da composição corporal, e é inversamente proporcional à concentração plasmática.²¹

Nos idosos, os fármacos lipofílicos, apresentam geralmente elevado Vd à medida que a gordura corporal aumenta. Por conseguinte, uma vez que a semivida do fármaco é diretamente proporcional ao Vd, ocorre um aumento da semivida, podendo levar a um

efeito prolongado e acumulação deste no tecido adiposo.^{14,21,23} Apesar desta acumulação numa fase inicial diminuir o efeito destes medicamentos, devido ao processo gradual de libertação do fármaco acumulado verifica-se, posteriormente, um aumento das concentrações plasmáticas, principalmente após a administração contínua.¹⁹ Por outro lado, à medida que a água corporal total diminui, nos fármacos hidrofílicos, verifica-se um reduzido Vd, o que resulta uma elevada concentração na corrente sanguínea, aumentando o risco de toxicidade quando as doses não forem ajustadas, principalmente se existir compromisso renal.^{14,21,23}

O processo de distribuição de fármacos em pessoas idosas pode ser, ainda, alterado em resultado da diminuição dos níveis de albumina sérica, proteína à qual muitos fármacos se ligam quando circulam no plasma.²³ Esta diminuição pode ocorrer em virtude de desnutrição, mudanças na dieta ou presença de doenças crónicas, e conduz à diminuição de locais de fixação de alguns fármacos.¹⁴ Por conseguinte, há aumento de fração livre do fármaco na corrente sanguínea, ficando este disponível para exercer o seu efeito.^{14,19} Fármacos ácidos, como ibuprofeno, fenitoína, varfarina, naproxeno, lorazepam ou ceftriaxona, que se ligam fortemente à albumina, nos idosos, a sua fração livre encontra-se aumentada na corrente sanguínea, o que por sua vez, pode contribuir para a ocorrência de uma RAM.^{14,19} Outra proteína sérica, à qual se podem ligar fármacos básicos, como a lidocaína e propranolol é a α_1 - glicoproteína ácida.^{21,24} Esta tende a aumentar com o avançar da idade, principalmente em doentes com cancro e doenças inflamatórias.²⁴

Metabolismo

Os fármacos são, na sua maioria, compostos lipossolúveis que têm de ser eliminados pelo rim. Assim sendo, necessitam de ser transformados em compostos hidrossolúveis, para ficarem disponíveis para a excreção renal.^{11,21} Esta transformação é conseguida através do processo de metabolização.

O fígado é o principal órgão responsável pela metabolização de fármacos, no entanto, esta, também pode ocorrer, em menor escala, por exemplo na pele, nos pulmões, no rim e no trato gastrointestinal.^{20,21} No fígado, os fármacos podem ser metabolizados ou transformados por reações enzimáticas de oxidação, redução ou hidrólise, envolvendo o sistema citocromo P450 (CYP) – Metabolismo de Fase I - e/ou podem ser conjugados com substâncias polares, como ácido glucurónico, sulfato, aminoácido, acetilo, etc. – Metabolismo de Fase II - tornando o composto hidrossolúvel e disponível para a eliminação.^{11,20}

O metabolismo hepático dos fármacos depende do fluxo sanguíneo hepático, da capacidade metabólica intrínseca das enzimas hepáticas (depuração intrínseca) e da

proporção de fármaco não ligado às proteínas plasmáticas.^{11,21} Uma diminuição da massa do fígado e do rim, juntamente com uma diminuição na função, desempenham um papel importante na redução do metabolismo dos fármacos no doente idoso.²⁰

Com o envelhecimento, de um modo geral, a massa hepática pode ser 20 a 40% menor, comparada com um adulto jovem, e é acompanhada por uma diminuição cerca de 35% do fluxo sanguíneo, causando impacto nos medicamentos com elevada taxa de extração hepática, como a varfarina, diltiazem e opiáceos.^{20,23} Estes fármacos podem apresentar uma redução no metabolismo de primeira passagem, um aumento na biodisponibilidade e por conseguinte, potencial para altos níveis séricos, bem como a diminuição de ativação, no caso dos pró-fármacos.^{14,23} Tendo em conta o exposto, recomenda-se uma redução na dose administrada em idosos, visto que doses habituais podem resultar em efeitos adversos por sobredosagem.²⁰

O metabolismo de fármacos através de reações de fase II parece inalterado com o envelhecimento, mas ainda há alguma dúvida sobre mudanças relacionadas com a idade no metabolismo de fase I.^{11,24} A atividade das enzimas do CYP P450 tem sido estudada em investigações *in vitro* e *in vivo* e parece não haver alterações significativas com o envelhecimento,²⁴ todavia, a depuração de certos medicamentos foi estudada a fim de verificar mudanças na atividade enzimática específica em diferentes populações.²¹ O resultado de estudos que incluem a olanzapina, paroxetina, omeprazol e midazolam, metabolizados por CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 e CYP3A4, respetivamente,²¹ revelam que a idade não afetou a depuração da olanzapina em 523 indivíduos com doença de Alzheimer ou esquizofrenia; para a paroxetina, não se verificou a influência da idade na metabolização; na depuração do omeprazol parece que a idade contribuiu para as diferenças na área sob a curva do fármaco, mas o genótipo CYP2C19 foi provavelmente o maior contribuinte para a variabilidade; com o midazolam não se encontrou diferença significativa entre doentes idosos e adultos jovens. Outros estudos com amiodarona, zolpidem e diltiazem (outros substratos do CYP3A4) apresentaram decréscimos relacionados com a idade no metabolismo hepático.²¹

Excreção

Com o processo de envelhecimento a redução da eliminação renal é das alterações fisiológicas mais previsíveis.¹¹ O tamanho renal, a perfusão e a função dos nefrónios diminuem com o avanço da idade.¹⁴ Estas mudanças morfológicas ocasionam alterações, principalmente na taxa de filtração glomerular (TFG) e na secreção tubular, mas também pode ocorrer na reabsorção tubular.¹¹ Segundo dados da literatura a perda de massa renal a

partir dos 30 anos de idade, é aproximadamente 25 a 30%.^{11,21} Estima-se que a partir dos 50 anos o fluxo sanguíneo renal reduz-se 1% por ano.¹¹

A redução na TFG, 6-10%, pode ser verificada a partir dos 40 anos de idade, embora um terço dos doentes não tenha alteração na depuração da creatinina. Aos 70 anos, a redução atinge 40 a 50% na função renal, mesmo na ausência de doença renal.¹¹ Esta redução pode ser potencializada por outros fatores além da idade, principalmente, pela presença de doenças como hipertensão, diabetes e insuficiência cardíaca, que podem exacerbar a diminuição da função renal e ser um fator de confundimento.^{14,23}

A redução da TFG afeta a eliminação de alguns medicamentos devendo proceder-se ao ajuste posológico de certos fármacos, cuja principal depuração é por via renal.¹⁴ A complexidade terapêutica característica da população geriátrica, aliada às alterações da TFG, proporciona competição entre os fármacos e por sua vez, menor eliminação. Esta circunstância leva há acumulação do fármaco no organismo, aumentando o potencial risco de RAM para os excretados principalmente pelos rins, como é o caso, da digoxina, lítio, dabigatrano, metformina, aminoglicosídeos e rivaroxabano.^{14,23} Num indivíduo nesta faixa etária, a maneira mais apropriada de avaliar a função renal é estimar a TFG, calculando a depuração de creatinina, recorrendo a uma equação matemática, como a fórmula de Cockcroft-Gault.²⁴

$$eCCr = \frac{(140 - idade) \times peso (kg)}{72 \times Scr} \times (0,85, se for mulher)$$

Fórmula de Cockcroft-Gault.

eCCr- clearance creatinina estimada, Scr- creatinina sérica. Adaptado de ²¹.

Nos idosos, esta equação é relevante, uma vez que a concentração de creatinina sérica, isoladamente, pode ser um marcador não fiável da função renal.¹⁴ A redução da massa muscular, de prática de exercício físico e modificações na dieta, podem conduzir a uma diminuição da produção de creatinina.¹¹ Em 50% dos idosos que apresentam valor normal de creatinina sérica, têm uma TFG estimada reduzida.¹⁴

4.2.1.2. Alterações farmacodinâmicas

Enquanto que as alterações na farmacocinética provocadas pelo envelhecimento, em geral, são bem conhecidas, as alterações na farmacodinâmica são menos estudadas e pouco se sabe.^{11,21}

Diferenças na farmacodinâmica entre adultos jovens e idosos podem ocorrer devido a mudanças relacionadas com a idade, mas principalmente devido a alterações na

sensibilidade farmacodinâmica, como alterações do número e da afinidade dos recetores no local de ação, da transdução de sinal e da regulação de mecanismos homeostáticos.^{21,24} Embora o resultado final seja, geralmente, uma sensibilidade aumentada aos efeitos do fármaco, sendo responsáveis pela ocorrência de efeitos indesejáveis, as alterações podem também, contudo, ser desprovidas de manifestações clínicas.²⁰ No anexo II apresento um resumo de algumas mudanças na farmacodinâmica relacionadas com a idade.

4.2.2. Segurança dos medicamentos

As reações adversas têm elevada incidência no idoso, entre 10 e 20% nos indivíduos com mais de 65 anos, e são responsáveis por cerca de 10% dos internamentos, aumentando duas vezes mais o risco de morte. A população idosa consome mais de 25% dos medicamentos dispensados na farmácia e mais de 50% dos medicamentos não sujeitos a receita médica.¹¹

Os idosos podem apresentar muitos fatores de risco de morbilidade e mortalidade, como a polimedicação (incluindo a automedicação), o maior número e gravidade de doenças, alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas relacionadas com a idade, a maior probabilidade de interações e prescrição inadequada de fármacos.^{11,23}

4.2.3. Polimedicação e medicação potencialmente inapropriada

O idoso, em geral, apresenta diversas comorbilidades, sendo normal receber tratamento farmacológico para cada uma delas.^{12,23} A polimedicação, apesar de não ser consensual, é definida como o uso simultâneo de cinco ou mais medicamentos num mesmo indivíduo.^{12,14,23} Esta, aliada as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, faz com que aumente o risco de RAMs por meio de interações fármaco-fármaco e fármaco-doença.^{12,23}

A medicação potencialmente inapropriada (MPI) pode ser definida como sendo a medicação para a qual os riscos superem os benéficos.^{12,23} Pode ser considerada MPI a que possa ser substituída por fármacos mais bem tolerados, que apresentem maior segurança ou eficácia terapêutica e com melhor relação custo-efetividade.¹²

Devido à escassez de ensaios clínicos com idosos, desde do início da década de 90 têm-se desenvolvido, com base na melhor evidência científica, diversos critérios/instrumentos para a avaliação de MPI.¹²

Estes instrumentos são geralmente divididos em métodos implícitos e explícitos, diferindo entre si na estrutura e no conteúdo.^{12,14} Os métodos implícitos baseiam-se no julgamento clínico. Consistem em revisões terapêuticas específicas para cada doente, tendo

como grande vantagem, a especificidade para cada indivíduo.¹² Contudo, são muito subjetivos e dependentes da experiência clínica, uma vez que não apresentam orientações técnicas para o processo de revisão.¹² Um exemplo de um método implícito de avaliação de MPI é o *Medication Appropriateness Index (MAI)*.¹⁴ Este método é utilizado para ajudar a reconhecer e identificar potenciais erros de prescrição e melhorar a qualidade da prescrição, prevenindo e evitando resultados negativos da medicação.^{12,14} No anexo III estão descritos os dez parâmetros para avaliação do MAI.

Os métodos explícitos baseiam-se em revisões publicadas, opiniões de peritos e técnicas de consenso.¹² Por norma, apresentam-se sob a forma de listas de medicamentos, ou classes farmacoterapêuticas, considerados inapropriados.¹² Tem como principal vantagem a fácil aplicação e a sua objetividade, podendo ser incorporados em programas informáticos sob a forma de alertas aquando da prescrição, no entanto, são focados nos fármacos, não entrando em conta com as diferenças individuais entre doentes, nem com a complexidade do regime terapêutico.¹²

Como exemplos deste método temos os Critérios de Beers, os Critérios START/STOPP (*Screening Tool To Alert doctors to the Right Treatment/Screening Tool of Older Persons' Prescriptions*), a Lista FORTA (*Fit fOR The Aged*) e a Lista PRISCUS.¹² As características destes quatro listas estão resumidas na tabela em anexo IV.

4.3. Conceito de hepatotoxicidade

A lesão hepática induzida por fármacos (DILI- *drug induced liver injury*) pode ser definida como uma lesão no fígado causada após administração de medicamentos, produtos à base de plantas, suplementos dietéticos ou de outros xenobióticos, no intervalo de dose.^{25,26} A DILI é considerada uma das RAMs mais comuns e graves.²⁷ Considera-se uma RAM qualquer resposta ao medicamento que não seja intencional, nociva e ocorra no intervalo de dose normal do medicamento.^{25,28} Assim sendo, reações hepáticas adversas, lesão hepática induzida por fármacos e hepatotoxicidade são termos usuais e indistintos, neste contexto.²⁵

A hepatotoxicidade é uma das razões para a cessação do desenvolvimento de fármacos durante ou após estudos pré-clínicos e para a suspensão e/ou retirada de medicamentos aprovados após sua colocação no mercado, bem como, o aparecimento de restrições relativas ao seu uso.^{6,7,25,26} A DILI é a principal causa de IHA nos EUA e uma das principais razões para o transplante de fígado, podendo conduzir à morte.^{25,29,30}

Teoricamente, a maioria dos fármacos é capaz de induzir hepatotoxicidade, uma vez que o fígado possui um papel fundamental no seu metabolismo e eliminação.^{7,26} A DILI continua a ser um grande desafio para os gastroenterologistas.

Atualmente, na Europa, não há diretrizes sobre quando e como suspeitar de DILI, como confirmar um diagnóstico, ou como gerir a hepatotoxicidade.²⁶ Todavia, os EUA iniciaram um estudo prospetivo em 2004, e em 2013, criaram uma rede de lesões hepáticas induzidas por fármacos (DILIN- *Drug-Induced Liver Injury Network*).²⁷ Esta rede ajudou a desenvolver o site LiverTox (<http://www.livertox.nih.gov>), em 2012.²⁷ O Colégio de Gastroenterologia Americano (ACG-*American College of Gastroenterology*) publicou a primeira *guideline* clínica dirigida ao diagnóstico e monitoração da DILI idiossincrática (IDILI) em 2014.²⁷ No mesmo ano, a China publicou o site da HepaTox (<http://www.hepatox.org>). Nestes sites, estão registadas informações sobre lesão hepática causada por 700 e 400 tipos de medicamentos, respetivamente. De facto, essas informações fornecem um suporte importante para a utilização prudente de medicamentos prescritos pelo médico, aconselhados pelo farmacêutico ou resultantes de automedicação que tenham potencial hepatotoxicidade, assim como a avaliação dos respetivos riscos e benefícios.²⁷

4.4. Epidemiologia

A lesão hepática induzida por fármacos é subnotificada e subestimada na maioria dos estudos epidemiológicos baseados em registos de casos de DILI e sistemas de notificação.³¹ Como o seu diagnóstico clínico é de exclusão, é difícil estabelecer a causa exata da DILI no sistema de saúde.²⁶ Registos de casos de DILI idiossincráticos foram estabelecidos em diferentes países ocidentais e asiáticos.²⁶ Nos países desenvolvidos, a incidência de DILI na população geral é estimada entre 1 a 20 casos por 100.000 habitantes.^{27,32} Dados da França e da Islândia sugerem que a incidência anual de DILI é de aproximadamente 13,9 casos e 19,1 casos por 100.000 habitantes, respetivamente.^{26,27}

Nos EUA a DILI é responsável por aproximadamente 10% de todas RAMs e pode estar relacionada com a idade. Na França, 43% das hospitalizações por hepatite aguda ocorreram em indivíduos com 50 ou mais anos. No Japão a percentagem de hospitalizações por hepatite aguda foi de 36%, dos quais 46,5% tinham mais de 65 anos e 32% tinham mais de 70 anos.⁵ Com base em vários registos de DILI nos EUA e noutros países, foi publicado recentemente que a idade avançada, ou seja, idade igual ou superior a 65 anos poderá ser um fator de risco independente para a maioria dos casos de DILI ou IHA.⁵ Uma minoria dos casos de DILI aguda ocorreu em doentes com mais de 65 anos. Na Espanha, a idade média dos casos de DILI foi de 52 anos e na Suécia, a idade foi de 58 anos. Quando analisados por subgrupos etários, doentes com idade entre 2-18 anos representaram 7% dos casos, os de 18-65 anos corresponderam a 75% dos casos, e aqueles com mais de 65 anos representaram 18,5% dos casos.⁵

4.5. Fatores de risco para a hepatotoxicidade

O risco para a hepatotoxicidade é complexo e envolve vários fatores inter-relacionados. Tem sido sugerido que DILI é mais provável de ocorrer em mulheres, idosos e doentes com doença hepática crônica, vírus da imunodeficiência humana (VIH) e obesidade.³² Não obstante, muitas dessas possibilidades estão sujeitas a escrutínio, e há poucos dados disponíveis para apoiar a validade desses fatores.³²

Os fatores que aumentam a suscetibilidade podem estar relacionados com o medicamento, com o hospedeiro e com o ambiente deste.²⁶ Os fatores de risco relacionados com o medicamento incluem as propriedades químicas do fármaco (lipofilia e extensão do metabolismo hepático),³² a dose, a via de administração e a duração do tratamento, bem como a interação medicamentosa.^{26,27,33} A maioria dos fármacos com alta dose diária e alta lipofilia estão significativamente associados à hepatotoxicidade.³⁴ Estes fatores podem afetar o período latente, o fenótipo clínico, a duração e o resultado da hepatotoxicidade.²⁷

Os fatores de risco relacionados com o hospedeiro incluem a idade, gênero, variações genéticas, episódios prévios de DILI e doença hepática crônica subjacente.²⁶

A idade tem sido citada como um fator de risco, mas os grupos etários em risco diferem de acordo com medicamentos específicos.^{27,30,32} Por exemplo, idade mais jovem é um fator de risco para certos medicamentos, como o ácido valpróico e aspirina.^{30,32} Com o aumento da idade, aumenta o risco de lesão hepática induzida por eritromicina, amoxicilina/ácido clavulânico, nitrofurantoína, flucloxacilina e principalmente por isoniazida.^{32,33}

O aumento do risco ou da incidência de DILI nos idosos tem alguma plausibilidade biológica, uma vez que a farmacocinética e farmacodinâmica podem ser diferente nesse subgrupo, como já foi mencionado anteriormente. Nos idosos, é ainda observado, um declínio moderado na função biliar, com diminuição do fluxo e secreção de ácido biliar, e na regeneração hepática após uma lesão.³⁴

Apesar de geralmente, a população idosa necessitar de mais cuidados de saúde e monitorização laboratorial, contribuir para um aumento no diagnóstico de toxicidade hepática nessa população, a idade avançada possa afetar a depuração de certos substratos do CYP3A, todavia, não se altera significativamente a atividade ou expressão das enzimas metabolizadoras de fase I ou fase II.^{32,33}

Segundo alguns estudos, o gênero também pode ser considerado fator de risco para a hepatotoxicidade. As mulheres apresentam mais risco de DILI idiossincrática, a certos medicamentos, como minociclina e metildopa.^{27,32,33}

Há evidências de que a presença de doenças subjacentes, como a doença hepática crônica, aumenta a tendência para o desenvolvimento de hepatotoxicidade induzida por fármacos. Quando tal acontece, o risco de progredir para IHA ou morte é elevado.^{26,27} A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) ou pelo vírus da hepatite C (VHC) pode elevar o risco de DILI causada por fármacos antirretrovirais ou antituberculosos.²⁷ Ademais, a infecção pelo VIH é um fator predisponente para certos tipos de DILI.²⁷

Dada a raridade e imprevisibilidade da DILI idiossincrática, é considerado que variações genéticas são um fator de risco forte para a ocorrência desta. Contudo, a associação significativa entre certas características genéticas e a hepatotoxicidade tem sido demonstrada apenas para alguns fármacos.³³ Um fator genético refere-se a uma correlação entre o risco de toxicidade hepática e um polimorfismo genético ou variante, envolvendo enzimas metabolizadoras de fármacos, proteínas transportadoras de fármacos e o sistema de antígeno leucocitário humano (HLA - *Human leukocyte antigen*).^{26,27}

Uma variedade de polimorfismos genéticos que levam à deficiência nos isotipos da enzima CYP podem contribuir para a hepatotoxicidade induzida por medicamentos.³⁵ No entanto, os polimorfismos genéticos do metabolismo do fármaco, embora aumentem o risco de DILI, não explicam por que todos os doentes com um determinado polimorfismo não expressam DILI quando tratados com medicação relevante.³⁵

Fatores de risco ambientais incluem as características metabólicas do indivíduo (por exemplo, obesidade), tipo de dieta, consumo de álcool, café e tabaco, polimedicação, estado imunológico e estado nutricional.³²

Dois fatores chaves (fatores do medicamento e do hospedeiro) podem interagir de maneira multifacetada em diferentes vias funcionais e determinar a suscetibilidade individual, o fenótipo clínico e o resultado,³⁰ como representado na Figura 1.

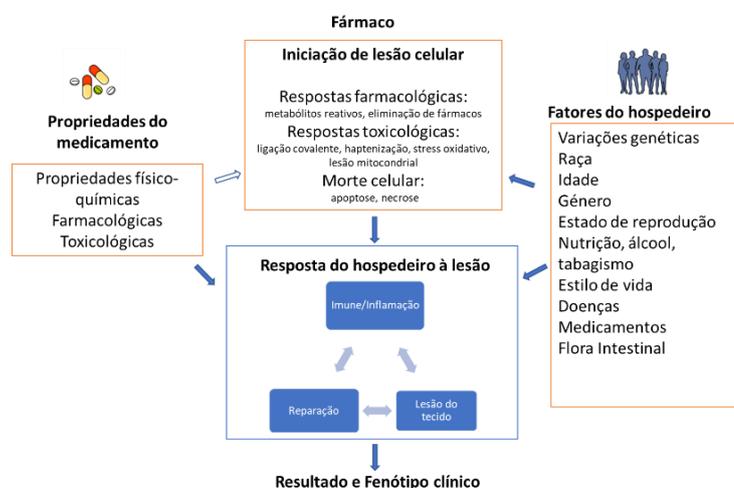


Figura 1: Estrutura conceptual que explica as interações fármaco-hospedeiro na DILI. Adaptado de³⁰.

Os mecanismos envolvidos no início da lesão celular são provavelmente específicos do fármaco e podem ocorrer como consequência da interação entre propriedades específicas do fármaco e atividades específicas do hospedeiro. Uma vez estabelecida a lesão, as respostas do hospedeiro à lesão (isto é, resposta imunitária, inflamação, lesão e reparação dos tecidos) são determinadas principalmente por fatores do hospedeiro. Tais respostas são provavelmente moduladas por vários fatores do hospedeiro, como idade, gênero, fatores genéticos, estilos de vida, condições de doença e co-medicações.³⁰

Assim, a polimedicação e o estado de compromisso imunológico são particularidades que caracterizam principalmente os idosos, o que conseqüentemente se torna uma “condição de risco” para as RAMs.²⁶

4.6. Características clínicas, tipos clínicos e manifestações de DILI

A classificação da DILI pode ser atribuída tendo em conta a patogênese, o curso da doença e/ ou tipo de células lesadas.

Baseado na patogênese, a DILI é classificada em DILI intrínseca e DILI idiossincrática.

A DILI intrínseca (ou reação tipo A) é usualmente previsível, dependente da dose e possui normalmente um curto período de latência.^{26,27} A dose necessária para causar a hepatotoxicidade pode variar entre doentes, mas ocorre frequentemente quando o limiar máximo da dose do fármaco é ultrapassado.²⁷ O exemplo mais comum de fármaco que causa DILI previsível é o paracetamol.³² Em contrapartida a DILI idiossincrática (IDILI ou reação do tipo B) é imprevisível, sem evidência clara de dependência de dose e geralmente ocorre em níveis terapêuticos, sendo clinicamente mais comum que a DILI intrínseca.^{27,30} O seu tempo de latência varia de curto a longo (pode ocorrer entre dias até 1 ano).^{29,32} Exemplos de fármaco que causam DILI idiossincrática incluem aqueles relacionados com amoxicilina/ácido clavulânico, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e isoniazida.³²

A DILI idiossincrática pode ser ainda classificada em IDILI imunomediada e IDILI geneticamente mediada. A IDILI imunomediada também é referida como reação de hipersensibilidade ou reação alérgica. Esta geralmente ocorre rapidamente (de 1 a 6 semanas após a administração do medicamento) e manifesta-se clinicamente como febre, erupções cutâneas, eosinofilia e autoanticorpos podendo levar rapidamente a lesão hepática, se os medicamentos forem re-administrados.²⁷ Exemplos comuns de fármacos que podem causar DILI imunomediada incluem inibidores da enzima de conversão da angiotensina, alopurinol, fenitoína, diclofenac, amoxicilina/ácido clavulânico e antidepressores tricíclicos.³² A IDILI geneticamente mediada geralmente não tem as características da resposta imunológica e pode não levar rapidamente a lesão hepática quando os fármacos são re-administradas.^{27,32}

Com base no tipo de células alvo lesionadas, a DILI pode ser classificada como lesão hepatocelular, colestática ou mista com suporte nos parâmetros bioquímicos do fígado. Fórmulas definidas pelo Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) e modificadas pela Food and Drug Administration (FDA) determinam o valor R, definido como a razão entre a alanina aminotransferase (ALT) e a fosfatase alcalina (ALP) em relação aos seus respectivos limites superiores ao normal (LSN), ou seja, $R = (ALT/ALT\ LSN)/(ALP/ALP\ LSN)$.^{27,32} Os critérios estabelecidos são: lesão hepatocelular, $ALT \geq 3\ LSN$ e $R \geq 5$; lesão colestática, $ALP \geq 2\ LSN$ e $R \leq 2$; lesão mista, $ALT \geq 3\ LSN$ $ALP \geq 2\ LSN$ e $2 < R < 5$.^{27,29,32} O padrão de lesão hepática fornece um padrão para o diagnóstico diferencial e avaliação adicional. No entanto, os mesmos medicamentos podem apresentar resultados laboratoriais e características clínicas diferentes consoante o indivíduo.²⁹

Tabela II – Associação de fármacos com padrões de lesão hepática. Adaptado de³².

Padrões de lesão hepática	Fármacos associados
Hepatocelular	Paracetamol, aspirina, alopurinol, amiodorona, amiodarona, baclofeno, bupropiom, ciprofloxacina, HAART (<i>highly active antiretroviral therapy</i>), isoniazida, cetoconazol, lisinopril, losartan, metotrexato, AINEs, rifampicina, estatinas, tetraciclina, ácido valpróico
Colestática	Amoxicilina/ácido clavulânico, esteróides anabolizantes, clorpromazina, clopidogrel, eritromicina, estrogênio, irbesartan, contraceptivos orais
Mista	Amoxicilina/ácido clavulânico, esteróides anabolizantes, azatioprina, carbamazepina, clindamicina, enalapril, eritromicina, nitrofurantoína, fenitoína, sulfonamidas, trazodona, verapamilo

Com base no curso da doença, a DILI é classificada em DILI aguda e DILI crônica. Segundo a *CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury*, define-se a DILI crônica quando 6 meses após diagnosticar hepatotoxicidade, os parâmetros bioquímicos do fígado permanecem anormais. Clinicamente, a DILI aguda é responsável pela grande maioria dos indivíduos com DILI, dos quais 6-20% podem evoluir para DILI crônica.²⁷

4.7. Mecanismos de lesão hepática

A DILI tem uma patogênese complexa e resulta de uma sequência de efeitos causados por vários mecanismos, que, até ao momento, ainda não estão totalmente elucidados.²⁷ A hepatotoxicidade é um processo de várias etapas que envolve tanto a lesão hepática direta provocada pelo fármaco, como a lesão provocada por mecanismos indiretos como a hipersensibilidade.³⁶ Esta ocorrência num cenário ambiental específico, em

combinação com a suscetibilidade genética estabelece o meio para o desenvolvimento da lesão celular no hospedeiro.³⁶

As etapas iniciais da lesão são desencadeadas pelo fármaco ou pelos metabólitos tóxicos resultantes do seu metabolismo.³⁶ Estes podem causar *stress* celular (via intrínseca), inibição mitocondrial ou desencadear reações imunológicas específicas (via extrínseca).^{36,37} O *stress* celular pode ser exercido através de diversos mecanismos, incluindo a depleção da glutatona ou a ligação de metabólitos a enzimas, lípidos, ácidos nucleicos, entre outros.³⁶ A inibição mitocondrial direta ocorre por desacoplamento ou inibição da cadeia respiratória mitocondrial, resultando na depleção de adenosina trifosfato (ATP) e na acumulação de espécies reativas de oxigénio (ROS).³⁶ Respostas imunológicas específicas podem ocorrer devido à ligação do fármaco ou do seu metabólito às proteínas celulares, como as enzimas do CYP, para formar haptenos que consequentemente ativam os macrófagos e as células *Natural killer* do sistema microvascular, ativando a estimulação dependente de complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe II de células T CD4. A interação entre as células CD4 e o MHC II pode explicar, em parte, as reações extra-hepáticas, como o envolvimento da pele que ocorre em alguns indivíduos com hipersensibilidade à DILI.³⁸

A ligação do fármacos às proteínas HLA que são então apresentadas às células T e reconhecidas como antigénios, podem, à ativação, dar lugar à formação de anticorpos contra si próprios, ou ativar o sistema imunitário para formar autoanticorpos contra as estruturas celulares.³⁶ Acredita-se que a produção de metabólitos tóxicos e autoanticorpos recativos não seja suficiente para provocar uma resposta imunológica. Julga-se que é necessário a presença de um segundo sinal, que é comumente chamado de “sinal de perigo”.^{36,38} Este, possivelmente, ativa vias de sinalização para o *stress* oxidativo ou dano celular, resultando num dano hepático imunomediado.³⁶ Este sinal pode ser um fármaco, um fator do hospedeiro, como uma infeção viral ou bacteriana, libertação de citocinas de uma reação inflamatória, entre outros.³⁶

Cada uma dessas vias, seja ela o *stress* celular, a inibição mitocondrial ou a ativação imunológica, leva à transição de permeabilidade mitocondrial (MPT).³⁶ O MPT leva à rutura das membranas mitocondriais ao aumentar a permeabilidade e o influxo de prótons através da membrana interna, perturbando a síntese de ATP.³⁶ Na presença de APT é formado um apoptossoma e a célula é degradada por via de fragmentação, sofrendo apoptose.³⁶ Na ausência de ATP, o aumento da permeabilidade da membrana mitocondrial resulta num aumento de cálcio e sódio, lise celular, necrose e libertação de citocina.³⁶ No anexo V estão esquematizados os possíveis mecanismos de lesão hepática.

4.8. Diagnóstico de DILI: avaliação da causalidade

O diagnóstico de DILI não é um diagnóstico exato nem definitivo e a sua apresentação clínica pode ser distinta entre diferentes indivíduos e, ainda, mimetizar um largo espectro de doenças com características bioquímicas e histológicas muito idênticas.²⁶ De facto, atualmente o diagnóstico clínico de DILI é de exclusão e, portanto, as etiologias competitivas devem ser excluídas de maneira sistemática.²⁹ Este deve ser executado com base na história clínica detalhada relacionada com a exposição ao medicamento e ao início das anomalias nos testes hepáticos, com exames bioquímicos, mas também com imagem e biópsia hepática, quando necessário.²⁶ A biópsia hepática pode ajudar a confirmar uma suspeita clínica de DILI, fornecer informações importantes sobre a gravidade da doença e também ajudar a excluir as causas concorrentes de lesão hepática.²⁹ Esta só é feita quando uma série de investigações clínicas e testes laboratoriais não produzem um diagnóstico confiável de DILI.²⁷

Segundo a *CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury*, o diagnóstico divide-se em três etapas: confirmação da presença da lesão hepática, exclusão de outras etiologias, e por fim, avaliação da causalidade, relacionando a lesão e suas características com os medicamentos específicos que o doente havia tomado.²⁷ Os critérios de consenso para o diagnóstico de DILI incluem uma relação cronológica entre a administração dos fármacos e o início da hepatite, bem como presença de qualquer uma das seguintes condições: ALT ≥ 5 LSN, ALP ≥ 2 LSN, ALT ≥ 3 LSN e simultânea elevação dos níveis de bilirrubina para TBil ≥ 2 LSN.^{26,27}

Com base no valor R na apresentação da situação clínica, a DILI pode ser categorizada em tipos hepatocelulares, colestáticos ou mistos. O tipo de lesão hepatocelular pode apresentar como principais sintomas a fadiga e fraqueza, o tipo colestático icterícia, prurido e dor no quadrante superior direito e o misto a fraqueza e o prurido.³⁹ Do ponto de vista nosográfico, há uma propensão para tentar distinguir os vários padrões de lesão hepática e associar potenciais fármacos a cada padrão.²⁶ Contudo, nem sempre é possível fazer tais associações, uma vez que, o padrão clínico de hepatotoxicidade pode variar dependendo da interação entre os fatores do medicamento e fatores do hospedeiro.²⁶

Quando há suspeita de DILI, a ferramenta mais comumente usada para o diagnóstico de DILI é o método de avaliação de causalidade Roussel Uclaf (RUCAM). Esta é considerada a ferramenta mais racional e conveniente para fazer uma avaliação abrangente da causalidade.^{26,27} Esta ferramenta tem em conta: o intervalo entre início de administração e o aparecimento de lesão hepática; a duração; as características dinâmicas das anomalias bioquímicas; os fatores de risco do doente; terapêuticas concomitantes; exclusão de fatores

que podem alterar reações químicas do fígado; informação prévia sobre hepatotoxicidade de medicamentos suspeitos; o quadro clínico após a descontinuação do fármaco e a resposta após a readministração.^{26,27} Para o RUCAM, a causalidade é classificada em cinco graus, de acordo com os resultados da pontuação: altamente prováveis: ≥ 9 pontos; provável: 6-8 pontos; possíveis: 3-5 pontos; improvável: 1-2 pontos; excluídos: ≤ 0 pontos.²⁷ O anexo VI contém uma tabela com os critérios de RUCAM.

No entanto, o RUCAM não deve ser utilizado como a única ferramenta de diagnóstico devido à confiabilidade sub-ótima do reteste e à falta de validação robusta, mas é útil para fornecer uma estrutura de diagnóstico e orientar uma avaliação num doente com suspeita de DILI.²⁹ O diagnóstico completo de DILI deve incluir o nome do medicamento suspeito, o tipo clínico, o curso agudo ou crónico, a escala de RUCAM e o grau de gravidade.²⁷

No anexo VII está esquematizado um algoritmo de diagnóstico de DILI e o anexo VIII contém uma tabela que enumera dos graus de gravidade da lesão hepática.

4.9. Medicamentos que causam hepatotoxicidade

As classes terapêuticas mais comuns de fármacos que causam DILI incluem os AINEs, medicamentos anti-infecciosos, hormonais, antineoplásicos, usados no sistema nervoso central, no sistema cardiovascular, nos distúrbios metabólicos, entre outros.^{25,27} Diferentes medicamentos podem levar ao mesmo tipo de lesão hepática e o mesmo medicamento pode levar a diferentes tipos de lesão hepática.^{25,27}

Num estudo de coorte, publicado recentemente, nos EUA os medicamentos anti-infecciosos, incluindo os antibacterianos e antituberculosos, constituíram aproximadamente 46% de todos os casos de DILI.^{25,35} Os fármacos mais comuns desta classe foram a amoxicilina/ácido clavulânico, nitrofurantoína, isoniazida e trimetoprim-sulfametoxazol.²⁵ Não obstante, nos EUA, para além dos fármacos anti-infecciosos, os antidepressores e antipsicóticos são classes de medicamentos mais comumente implicadas, seguidas por AINEs, fármacos antiplaquetários, estatinas e produtos fitoterapêuticos.^{25,26}

Nos países desenvolvidos da Europa e da América do Norte, os AINEs, os medicamentos anti-infecciosos e suplementos dietéticos são causas comuns de DILI, entre as quais o paracetamol é a causa predominante da IHA.²⁷ No anexo IX apresento uma tabela com os fármacos mais comuns e os seus respetivos padrões de lesão hepática.

- Medicamentos anti-infecciosos:

- Antibacterianos

A amoxicilina/ácido clavulânico é um antibiótico utilizado no tratamento de infecções bacterianas leves a moderadas. A incidência de lesão hepática induzida por este antibiótico varia entre 1 e 17 por 100.000 prescrições.³⁵ O início da lesão ocorre geralmente após o término do antibiótico e pode demorar alguns dias até 8 semanas a aparecer.^{35,39} O início da lesão manifesta sintomas e sinais como fadiga, febre baixa, náusea, dor abdominal, prurido e icterícia.³⁹ A maioria dos casos de lesão hepática induzida por amoxicilina/ácido clavulânico tem um padrão colestático ou misto.^{25,27,39} Pensa-se que a lesão hepática está principalmente relacionada com o componente ácido clavulânico, uma vez que a incidência de DILI com a combinação amoxicilina/ácido clavulânico é significativamente mais alta do que a da amoxicilina isolada.^{39,40} Fatores de risco de hepatotoxicidade por este antibiótico são: idade acima de 65 anos, gênero feminino, maior tempo de exposição e ciclos repetidos de tratamento.^{25,35,40} A maioria dos casos é de gravidade leve a moderada, mas o curso de doença prolongada em doentes com icterícia pode, em casos raros, levar a IHA ou necessitar de transplante.²⁵

O mecanismo de hepatotoxicidade da amoxicilina/ácido clavulânico é desconhecido, mas é provavelmente de origem imunoalérgica.^{39,40} Manifestações alérgicas podem ocorrer e incluem erupções cutâneas, febre, artralgias e eosinofilia.³⁹

A flucloxacilina é a causa mais comum de lesão hepática idiossincrática na Suécia, com e a segunda causa mais comum de icterícia induzida por fármacos no Reino Unido.²⁵ Este antibiótico provoca, geralmente, uma lesão colestática, autolimitada que ocorre dentro de 1 a 6 semanas do início do tratamento.⁴¹ Essa lesão provavelmente representa um efeito de classe e os indivíduos que desenvolvem hepatotoxicidade devido a uma das penicilinas resistentes à penicilinase devem evitar outros fármacos dessa classe.^{25,39} Fatores como gênero feminino, aumento da idade e tratamento prolongado estão associados a um maior risco de lesão hepática devido a flucloxacilina.^{25,41} A lesão hepática idiossincrática causada pelas penicilinas de segunda geração é provocada, provavelmente, por uma reação de hipersensibilidade idiossincrática, mediada imunologicamente.⁴¹ A frequência relativamente alta da reação sugeriu que um metabólito reativo formado pelo metabolismo do CYP3A4 é responsável.⁴¹ O papel das vias imunológicas na lesão hepática tem sido melhor demonstrado com a flucloxacilina.^{39,41}

O início da lesão hepática com sulfametoxazol+trimetoprim ocorre alguns dias ou semanas após o início da administração e caracteriza-se pelo desenvolvimento súbito de febre e erupção cutânea, seguida de icterícia.³⁹ O componente sulfonamida da associação é

considerado responsável e o padrão da lesão hepática é principalmente colestático.^{25,35,39} Num estudo, aproximadamente 10% dos doentes com icterícia devido a este antibiótico morreram ou foram submetidos a transplante hepático.²⁵

Julga-se, que o padrão clínico de lesão do sulfametoxazol+trimetoprim ocorre devido ao mecanismo de hipersensibilidade, talvez como resultado do seu metabolismo com formação de um metabólito tóxico, reativo ou antigénico.³⁹

Antituberculosos

A isoniazida é um dos fármacos mais utilizados para o tratamento da tuberculose.^{41,42} Cerca de 10% a 20% dos doentes a fazer terapêutica com este, apresentam uma elevação das enzimas hepáticas e 1 a 2% dos doentes desenvolverão hepatotoxicidade grave associada a icterícia, dor abdominal, anorexia, náusea e vômito.^{25,39,41} As taxas de lesão hepática variam muito na literatura publicada, provavelmente devido à idade.³⁹ Estudo na Bélgica demonstrou elevada prevalência de hepatotoxicidade na administração de isoniazida e rifampicina em indivíduos com mais de 60 anos,^{5,39,41} A mortalidade por hepatotoxicidade induzida por isoniazida também aumentou com o avançar da idade.^{5,39} O tempo médio para o início da lesão varia de 2 semanas a 6 meses.³⁹ Os fatores de risco para a toxicidade incluem a idade avançada, o consumo de álcool, e uso concomitante de outros medicamentos antituberculosos.^{39,41}

O mecanismo de hepatotoxicidade não é conhecido, mas pensa-se que a causa da lesão hepática pela isoniazida, seja a acumulação de um intermediário tóxico do seu metabolismo.^{39,41} As taxas de lesão podem ser maiores em indivíduos que apresentam acetilação lenta, com variações genóticas na N-acetiltransferase 2 ou com anomalias no CYP 2E1.^{39,41}

- Antidislipidémicos

Embora muito raro, as estatinas foram mencionadas, nos principais estudos sobre a hepatotoxicidade.²⁵ O maior estudo de DILI com estatinas advém uma análise de notificação espontânea ao Comité Consultivo de Reações Adversas a Medicamentos da Suécia durante 1988–2010 e no geral, 59% dos casos com estatina possuía uma possível relação de acordo com o método de avaliação da causalidade de RUCAM.^{25,43} A maioria dos casos (41%) devido a atorvastatina.^{25,43}

A terapêutica com atorvastatina está associada a elevações suaves, assintomáticas e geralmente transitórias de ALT em 1 a 3% dos doentes.^{25,39} Essas elevações foram mais comuns com doses elevadas de atorvastatina (80 mg/dia).³⁹ De facto, a maioria das elevações

é autolimitada e não requer modificação da dose.^{25,39} A apresentação clínica da toxicidade hepática da atorvastatina varia desde lesão hepática colestática até lesão mista.³⁹ O tempo de latência é altamente variável.³⁹ A maioria dos casos surge dentro de 6 meses após o início da terapêutica ou vários meses após o aumento da dose.³⁹

O mecanismo de lesão hepática é desconhecido. Sabe-se que a atorvastatina é largamente metabolizada no fígado através do CYP 3A4 e excretada na bÍlis.³⁹ As elevações ALT são provavelmente devidas à formação de um metabólito intermédico tóxico e à reversão dessas elevações devido à adaptação.³⁹ No entanto, a lesão hepática idiossincrática associada à atorvastatina possui características de autoimunidade e pode ser imunomediada.³⁹ Como a atorvastatina é metabolizada pelo CYP 3A4, ela é suscetível a muitas interações medicamentosas.³⁹ O risco de lesão hepática devido à terapêutica com estatina, parece ser muito pequeno e raro, comparado com os benefícios cardiovasculares.⁴³

A troca por outra estatina após a lesão é aparentemente segura, mas poucos casos foram reportados.^{39,44} Contudo, dados adicionais são necessários para determinar se outras estatinas têm um perfil de segurança semelhante.^{39,44}

- Fármacos Antidepressores:

No geral, todos os antidepressores podem causar lesão hepática, com elevação assintomática de ALT em 0,5 a 3% dos indivíduos.⁴⁰ Hepatotoxicidade grave e IHA foram reportadas após o uso de alguns antidepressores, incluindo inibidores da monoamina oxidase (MAO), antidepressores tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) como a fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram e inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina (ISRSN) como a duloxetina.^{40,45} Os ISRS e ISRSN, em particular a paroxetina e duloxetina, foram responsáveis por um número considerável de casos de hepatotoxicidade na base de dados norte-americana DILI Network e WHO DILI.^{40,45} Esta ocorre, por norma, durante os primeiros 6 meses de iniciação do tratamento.⁴⁵ O padrão de hepatotoxicidade é frequentemente hepatocelular, mas lesões mistas e colestáticas também foram descritas.^{39,40,45} O mecanismo de lesão tanto da paroxetina como da duloxetina ainda permanece desconhecido mas julga-se que possa ser por via metabólica.^{39,45} Estes dois fármacos são metabolizados pelo fígado, maioritariamente pelo CYP 450 e a hepatotoxicidade pode ser mediada por intermediários tóxicos derivados do metabolismo. Além do mais, são suscetíveis a interações medicamentosas.³⁹ Pessoas com intolerância à duloxetina podem ter reações similares a outros ISRN e ISRS, e um acompanhamento cuidadoso é necessário.³⁹

- Antiepiléticos e anticonvulsivantes

Fármacos, como ácido valpróico, fenitoína ou felbamato, têm uma associação bem reconhecida com a toxicidade hepática.⁴⁶ Outros antiepiléticos e anticonvulsivantes incluindo fenobarbital, benzodiazepinas, etossuximida e as novas gerações, são mais bem tolerados, têm menos interações medicamentosas e ocasionam menor risco de hepatotoxicidade.^{40,46} Estudos prospetivos sugerem que 5 a 10% dos indivíduos desenvolvem elevações assintomáticas de ALT durante a terapêutica de longo prazo com ácido valpróico.³⁹ Reações mais graves são raras, ocorrendo em cerca de 1 em 15.000 exposições ao fármaco.⁴⁶ Estas reações graves são geralmente observadas nos primeiros 3 meses de tratamento, e nesse caso o ácido valpróico deve ser descontinuado.⁴⁶ Sintomas clínicos de hepatotoxicidade são normalmente náuseas, vômitos, aumento de convulsões, icterícia e fadiga, mas sinais de hipersensibilidade estão ausentes.^{39,46} Fatores de risco associados ao ácido valpróico incluem idade jovem, polimedicação, distúrbios metabólicos e portadores de mutações na subunidade gama da ADN polimerase.⁴⁶

O mecanismo da lesão não é claro, mas pode estar relacionado com toxicidade mitocondrial, devido à inibição da beta-oxidação e subsequente perda da função mitocondrial.^{39,46} O ácido valpróico é extensamente metabolizado pelo fígado e excretado na urina.⁴⁰ O tratamento com este fármaco reduz os níveis de carnitina nos tecidos, o que pode afetar a função mitocondrial e causar hiperamonemia e esteatose microvesicular.³⁹

- Anti-inflamatórios não esteroides

Os AINEs são amplamente prescritos e, portanto, não surpreende que aproximadamente 10% dos casos de DILI sejam atribuíveis ao uso de AINEs.⁴³ A lesão hepática induzida por AINEs varia de 0,29 a 9 por 100.000 indivíduos por ano.^{35,43} De facto, embora os AINEs sejam citados como causa comum de DILI, a alta incidência de lesão hepática, reflete o uso frequente na população em geral.³⁵

O uso de diclofenac está associado à elevação dos níveis séricos de ALT em 10 a 20% dos doentes e raramente a hepatotoxicidade idiossincrática grave.^{39,41} O tempo após o início do tratamento, até ao início da lesão hepática, varia de uma semana a mais de um ano, contudo, a maioria das elevações de ALT ocorre nos primeiros 2 a 6 meses.^{35,39,41} A recuperação completa é esperada após a interrupção do tratamento e geralmente leva de 1 a 3 meses.³⁹ O padrão de lesão é quase exclusivamente hepatocelular, embora tenham sido reportados casos com padrões mistos.^{35,39,43} O quadro clínico é de icterícia precedida por anorexia, náusea, vômito e mal-estar.³⁹ O envelhecimento parece estar associado ao aumento do risco de hepatotoxicidade pelo diclofenac, bem como o género feminino.^{35,41}

O mecanismo da lesão hepática induzida pelo diclofenac parece ser multifatorial. Um componente imuno-alérgico é sugerido pela recorrência rápida e aguda da lesão, mesmo muitos anos após a exposição inicial e a lesão.³⁹ Estudos genéticos sugerem uma ligação com os variantes alélicos de genes envolvidos no metabolismo, conjugação e excreção do diclofenac.³⁹

Existem poucas evidências de sensibilidade cruzada da lesão hepática entre o diclofenac e os AINEs pertencentes a outras classes, como os ácidos.³⁹

4.10. Tratamento

Em geral, os princípios para o tratamento com DILI são:

(1) descontinuar imediatamente o uso de fármacos hepatotóxicos responsáveis pelas suspeitas, se estes não forem críticos para o controlo da doença subjacente, e evitar o seu uso, bem como de fármacos similares;

(2) ponderar o equilíbrio entre o risco de progressão da doença subjacente, após a retirada dos fármacos, e o risco de agravamento da lesão hepática causada pela administração contínua dos medicamentos potencialmente implicados;

(3) tratar a DILI com anti-inflamatórios e hepatoprotetores de acordo com os padrões clínicos, no entanto, atualmente, não há evidências de que a aplicação conjunta de dois ou mais tipos de anti-inflamatórios e hepatoprotetores melhore a eficácia terapêutica para DILI;

(4) considerar o transplante hepático em doentes com IHA.²⁷

Assim sendo, a retirada oportuna dos fármacos suspeitos de causar de lesão hepática é a estratégia de tratamento mais importante para hepatotoxicidade.²⁷ A reexposição de um doente a um medicamento responsável pela lesão hepática geralmente não é aconselhável. Esta pode levar à rápida recorrência da lesão hepática, com maior gravidade e pior prognóstico, até a morte.³⁹

4.11. Prognóstico da hepatotoxicidade

A maioria dos doentes (95%) com DILI tem um prognóstico favorável e espera-se que recuperem completamente após a suspensão do medicamento suspeito.^{27,32,47} Embora os doentes com DILI com icterícia tenham pior prognóstico, aproximadamente, 90,8% destes apresentam uma recuperação em 30 a 40 dias,⁴⁷ e ocasionalmente, até um ano quando apresentam colestase grave.^{27,32} Em geral, o fenótipo de lesão hepatocelular tem um pior prognóstico do que das lesões colestáticas e mistas.³²

O resultado depende da gravidade do compromisso hepático.^{27,35} Hyman Zimmerman, hepatologista, constatou que cerca de 10% dos doentes que apresentam DILI hepatocelular e icterícia desenvolverão IHA, independentemente do medicamento implicado, tendo um mau prognóstico.^{25,27,29} Essa observação foi denominada Lei de Hy e é usada pela FDA e outras agências reguladoras.⁴⁷

Em suma, DILI é uma preocupação de saúde importante, em particular para doentes que desenvolvem icterícia devido a fármacos. A icterícia induzida por fármacos provoca um risco significativo de IHA, com mortalidade associada e necessidade de transplante de fígado.²⁵ A Lei de Hy tem elevada relevância para avaliar a segurança do fígado de novos medicamentos. Se houver casos de lei de Hy nos dados de ensaios clínicos de medicamentos, deve prestar-se muita atenção à hepatotoxicidade do medicamento.²⁷

4.12. Função do farmacêutico na gestão da hepatotoxicidade

O papel do farmacêutico clínico é extremamente relevante, uma vez que a sua atuação pode trazer benefício à saúde do doente. Os farmacêuticos clínicos trabalham em equipas multidisciplinares, principalmente, em hospitais, onde analisam a terapêutica, os dados clínicos e laboratoriais.⁸ Na admissão hospitalar o farmacêutico com base no histórico farmacoterapêutico do doente pode estabelecer uma possível relação causal entre o início da terapêutica e o início dos sintomas da lesão hepática induzida por fármacos.⁸ Neste sentido ressalta-se a importância da reconciliação terapêutica, análise dos parâmetros biológicos do doente e o registo das informações obtidas pelo farmacêutico.⁸ Este colabora, no desenvolvimento de campanhas educativas para o uso racional do medicamento.⁸ Além de mais, o farmacêutico tem um papel importante na farmacovigilância, nomeadamente na deteção e notificação de RAMs.⁸ Quando houver suspeitas de DILI o farmacêutico deve responsabilizar-se por notificar, e para isso, deve ter conhecimento e desenvolver capacidades de associar informações pertinentes de modo a determinar corretamente a causalidade.⁸ Para isso, existem ao seu dispor algoritmos e ferramentas que auxiliam na identificação de hepatotoxicidade.⁸ Para além da identificação de DILI, este profissional de saúde pode selecionar grupos de risco para serem acompanhados e monitorizados.⁸

5. Discussão

A hepatotoxicidade é um problema relevante não só para os doentes, mas também para os médicos, agências reguladoras e indústria farmacêutica.³³ Embora tenhamos algum conhecimento, este é considerado insuficiente, nomeadamente, sobre os mecanismos

tóxicos, manifestações clínicas e ferramentas que possam ser utilizadas no diagnóstico.³³ Conquanto as reações de DILI previsíveis sejam frequentemente detetadas em ensaios pré-clínicos, a ocorrência de reações idiossincráticas raras não podem ser antecipadas de forma fiável a partir de estudos pré-clínicos ou mesmo de ensaios clínicos.⁴¹

Vários são os fatores de risco para o desenvolvimento de toxicidade hepática, sendo a idade aquele que tentei focar nesta revisão. A suscetibilidade à DILI em idosos pode estar associada a medicamentos específicos, a padrão de exposição (por exemplo, maior prevalência de uso de medicamentos, polimedicação, interações medicamentosas, falta de adesão) ou mudanças fisiológicas relacionadas com a idade, bem como, na farmacocinética ou farmacodinâmica dos fármacos.⁴¹

A alteração farmacocinética mais significativa nos idosos é a redução da depuração de fármacos e dos seus metabólitos.⁴¹ Estes apresentam diminuição na função renal, na massa hepática e no fluxo sanguíneo. Além disso, o metabolismo hepático mediado CYP pode estar diminuído. A alteração da composição corporal afeta o Vd e conseqüentemente o tempo de semivida dos fármacos. Do mesmo modo, é verificada alteração na farmacodinâmica relaciona com alterações na interação fármaco-recetor, na transdução do sinal e na atenuação de mecanismo homeostáticos.⁴¹ As alterações fisiológicas com o envelhecimento, o aumento de comorbidades e polimedicação, aumenta a suscetibilidade a doses mais elevadas e conseqüentemente o aumento de ocorrência de RAMs.

A maior parte dos idosos podem desenvolver hepatotoxicidade aguda a partir de qualquer número de fármaco, no entanto, geralmente isso ocorre devido a fatores que vão para além da idade cronológica.⁵ Embora estudos em animais tenham demonstrado que alterações na fisiologia hepática provocadas pelo envelhecimento, afetam o metabolismo do fármaco no fígado, não há evidências de que isso ocasione uma deterioração apreciável da função hepática em idosos saudáveis.⁵

Dados demográficos de vários registos internacionais e norte-americanos de DILI não sustentam que a idade avançada seja um fator de risco independente para o desenvolvimento de lesão hepática.⁵ Apesar de existirem algumas diferenças importantes nas características clínicas da DILI que ocorrem nos idosos, em comparação com indivíduos mais jovens, aparentemente essas diferenças podem ocorrer em função do grau de exposição de diferentes grupos etários a medicamentos específicos.⁵ Os únicos medicamentos que estão estudados e exibem uma correlação verdadeira entre o aumento da idade e um risco crescente de DILI são a isoniazida e o benoxapofeno, possivelmente devido a mudanças no metabolismo relacionadas com a idade. Para a maioria dos medicamentos, fatores como polimedicação e interações medicamentosas podem ter o efeito de causar toxicidade

hepática nos idosos para além da idade.⁵ Não obstante, é difícil prever quais os casos específicos de DILI aguda em que as reações adversas graves resultantes de interações medicamentosas possam conduzir a alteração do metabolismo do fármaco.⁵ A única exceção pode ser o risco de toxicidade por paracetamol que ocorre no contexto de uso crónico de álcool.⁵

Nos idosos o padrão de lesão hepática mais comum é a colestática.³⁴ Além do mais, constatou-se que metade dos fármacos com maior número de casos reportado, em idosos, tem dose diária alta e elevada lipofilia. A potencial suscetibilidade em indivíduos idosos, a fármacos altamente lipofílicos pode estar relacionada com o aumento da gordura corporal, alterando a disposição do fármaco ou a distribuição.³⁴ A excreção biliar e a inibição da bomba de exportação de sais biliares são mais comuns em idosos, o que combinado com o decréscimo na função biliar, pode contribuir para o aumento da taxa de doença hepática colestática nesta população.³⁴

Assim, podemos deferir, que uma maior compreensão sobre diferenças na hepatotoxicidade relacionadas com idade, ajudará a identificar e abordar os mecanismos das lesões hepáticas e consequentemente a melhorar a segurança do doente.³⁴

As listas de MPI em idosos constituem uma referência na segurança de um medicamento aquando da prescrição e administração nesta população. Estas baseiam-se nas alterações fisiológicas próprias da idade e na fisiopatologia, que tornam estes indivíduos mais suscetíveis aos efeitos secundários dos medicamentos. Durante a realização deste trabalho, consultei quatro destas listas (Critérios de Beers, Critérios START/STOPP, a Lista FORTA e a Lista PRISCUS) como o intuito de averiguar se o risco de hepatotoxicidade nos idosos estavam descritas. O resultado obtido é que só a nitrofurantoína, dronedarona e paracetamol é que alertam para a possibilidade de ocorrência de lesão hepática. Todos os outros medicamentos com elevado risco de hepatotoxicidade, nomeadamente os mencionados na tabela II, não apresentam nenhuma referência nas listas de MPI à possível lesão. Assim, devido à frequente utilização destes medicamentos nos idosos é de extrema relevância, considerar que, apesar de não estar enunciado nas listas, a lesão hepática pode aparecer. A ausência de alertas para a hepatotoxicidade nas listas pode induzir uma ideia falsa quanto à segurança do mesmo no idoso. Desta observação retiro a ilação que mais estudos e atualizações críticas das listas devem ser feitas, uma vez que o desenvolvimento de hepatotoxicidade nesta faixa etária é uma realidade a considerar, havendo necessidade de avaliar o risco e o benefício da utilização destes medicamentos.

Em suma, é aconselhável adotar diferentes estratégias e métodos para alcançar vários objetivos para a gestão do risco de DILI, incluindo a identificação de indivíduos de alto risco,

a retirada de medicamentos, a redução da dosagem, notificação e monitorização de perto das RAMs e das alterações dos parâmetros bioquímicos hepáticos, bem como estabelecer o balanço dos benefícios e riscos.²⁷

Evidencia-se assim, que é necessário melhorar a formação de profissionais de saúde sobre as possíveis reações adversas hepáticas e a educação pública para uma gestão mais efetiva dos riscos da DILI, e conscientizar o público de que os medicamentos não são sempre seguros. Além de mais o desenvolvimento e aperfeiçoamento do uso de sites interativos, como HepaTox e LiverTox, contribuirão para uma melhor compreensão da DILI pela equipa médica, pelo farmacêutico e pelo doente e devem ser utilizados na prática clínica e pesquisa científica.²⁷

O farmacêutico clínico tem um papel preponderante na deteção precoce da hepatotoxicidade e pode ajudar a reduzir a extensão dos danos causados no fígado. O farmacêutico clínico através de ações de farmacovigilância e farmácia clínica na deteção de RAMs e na notificação das mesmas, na realização da reconciliação da terapêutica e na orientação da equipa multidisciplinar pode refletir melhores resultados para a terapêutica do doente.⁸

6. Conclusão

O envelhecimento da população global é uma das realidades e tendência demográfica do século XXI.¹ A população idosa apresenta características próprias da idade que condicionam, por exemplo, a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos. Tipicamente, estes indivíduos, apresentam maior comorbilidades e doenças crónicas necessitando de um maior número de medicamentos.⁵ Pelo exposto, é importante realçar que nos idosos, o risco de toxicidade ou de ocorrência de RAMs, é maior, principalmente se as doses não forem calculadas e ajustadas com frequência, de acordo com a situação clínica do doente.^{11,14,23} Para tal, o cálculo da TFG estimada é recomendado para medicamentos eliminados por via renal, a fim de ajustar a dose, bem como a titulação da mesma até obtenção da resposta pretendida.^{11,14,23}

Segundo a literatura analisada a maioria dos registos de toxicidade hepática são de mulheres, com média de 50 anos, que necessitam de hospitalização e a apresentação clínica é maioritariamente lesão hepática colestática ou mista.²⁷ Os tipos e a incidência de DILI podem variar em diferentes regiões geográficas, com diferentes tipos de medicamentos e práticas de medicação (envolvendo a dose e a duração do tratamento), desempenho do sistema de

notificação de RAMs e polimorfismo de enzimas metabolizadoras de fármacos em diferentes grupos étnicos e populações.²⁷

Embora nalguma literatura, bem como, nalgumas metodologias de avaliação de causalidade, tenham atribuído a “idade avançada” como um fator de risco independente para a DILI, estudos recentes e registos consideram que fatores como polimedicação e interações medicamentosas podem ter o efeito de causar toxicidade hepática nos idosos, para além da idade.⁵ Alterações fisiológicas relacionadas com o envelhecimento, fármacos altamente lipofílicos, alta depuração de primeira passagem, ou submetidos a excreção biliar, podem frequentemente causar hepatotoxicidade em idosos.³⁴ Assim, podemos deferir que a suscetibilidade à hepatotoxicidade depende da interação entre propriedades do medicamento, fatores do hospedeiro e fatores ambientais. Contudo a heterogeneidade da apresentação clínica e da evolução da lesão hepática, as variações transitórias assintomáticas das enzimas hepáticas, a patogénese não totalmente conhecida, fatores de risco não específicos nem comprovados,²⁵ a grande variedade de medicamentos que podem ser responsáveis, a falta de testes objetivos de diagnóstico e a subnotificação de casos de hepatotoxicidade, tornam a sua investigação, diagnóstico e gestão especialmente difíceis.^{29,47}

As listas de medicamentos MPI são um auxílio na gestão da medicação, facilitando os processos de revisão e contribuindo para aumentar a segurança da terapêutica, reduzindo o risco de ocorrência de RAMs, especialmente no idoso.¹² Com esta revisão, constatei que os Critérios de Beers, Critérios START/STOPP, a Lista FORTA e a Lista PRISCUS não alertam para a possibilidade, de medicamentos considerados hepatotóxicos, causarem lesão hepática, necessitando de uma atualização crítica das mesmas.

No entanto, são necessários estudos de farmacovigilância rigorosos para descartar os riscos de DILI e particularmente decorrentes do envelhecimento.⁴¹ Uma melhor compreensão da depuração, dos mecanismos de lesão e riscos da hepatotoxicidade num idoso contribuirá para melhorar a prescrição baseada em evidências, maximizando a eficácia e diminuindo o risco nesta população.⁴¹ Além de mais, permitirá reduzir o risco RAMs e da lesão hepática induzida por fármacos.

7. Bibliografia

1. INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA - **INE-Envelhecimento da população residente em Portugal e na União Europeia**. Lisboa: INE, 2015. [Acedido a 11 de março de 2018]. Disponível na Internet: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=224679354&DESTAQUESmodo=2&xlang=pt
2. MAIR, A., FERNANDEZ-LLIMOS, F., ALONSO, A., HARRISON, C., HURDING, S., KEMPEN, T., KINNEAR, M., MICHAEL, N., MCINTOSH, J., WILSON, M, S. C. - **SIMPATY - Polypharmacy Management by 2030: a patient safety challenge**. Edimburgo: SIMPATY CORTIUM (2017). [Acedido a 11 de março de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.simpaty.eu/resources/publications/simpaty-project-reference-book>
3. KIM, H., KISSELEVA, T., BRENNER, D. A., DIEGO, S. - **Aging and liver disease**. *Current Opinion in Gastroenterology*. 31: 3 (2016) 184–191.
4. VRDOLJAK D, B. J. - **Medication in the elderly - considerations and therapy prescription guidelines**. *Acta Medica Academica*. 44: 2 (2015) 159–168.
5. STINE, J. G., SATEESH, P., LEWIS, J. H. - **Drug-Induced Liver Injury in the Elderly**. *Current Gastroenterology Reports*. 15:1 (2013) 299.
6. GEORGE, N., CHEN, M., YUEN, N., HUNT, C. M., SUZUKI, A. - **Interplay of gender, age and drug properties on reporting frequency of drug-induced liver injury**. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 94, (2018) 101–107
7. GÓMEZ-LECHÓN, M. J., TOLOSA, L., DONATO, M. T. - **Metabolic activation and drug-induced liver injury: in vitro approaches for the safety risk assessment of new drugs**. *Journal Applied Toxicology*. 36:6 (2016) 752–768.
8. LUNARDELLI, M. J. M., BECKER, M. W., BLATT, C. R. - **Lesão hepática induzida por medicamentos: Qual o papel do farmacêutico clínico?** *Revista Brasileira de Farmácia Hospalar e Serviços Saúde*. 7:4 (2016) 31–35.
9. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE. - **Programa nacional para a saúde das pessoas idosas**. Lisboa: DGS, 2006.
10. INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA - **Projeções de População Residente 2015-2080**. Lisboa: INE, 2017. [Acedido a 22 de março de 2018]. Disponível na Internet: https://www.esquerda.net/sites/default/files/29projpop2015-2080_pt.pdf

11. VERISSÍMO, M. T. - **Geriatría Fundamental: Saber e Praticar**. Lisboa, Lidel, 2014. ISBN: 9897520562.
12. MACIEIRA, S. C. M., FIGUEIREDO, I. V., CASTEL-BRANCO, M. M. - **O idoso e os medicamentos quando a medicação implica maiores riscos do que benefícios**. *Inova Farmácia* 1, (2015) 28–32.
13. SOARES, M. A., FERNANDEZ-LLIMOS, F., CABRITA, J., MORAIS, J. - **Critérios de avaliação de prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados Uma Revisão Sistemática**. *Acta Médica Portuguesa*. 24:5 (2011) 775–784.
14. LAVAN, A. H., GALLAGHER, P. F., O'MAHONY, D. - **Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity**. *Clinical Interventions in Aging*. 11 (2016) 857–866.
15. World Health Organization - **Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project**. Geneva: WHO, 2016.
16. SINGH, S., BAJOREK, B. - **Defining «elderly» in clinical practice guidelines for pharmacotherapy**. *Pharmacy Practice*. 12:4 (2014) 489.
17. KATZUNG, B. G., TREVOR, A. J. - **Farmacologia Básica e Clínica**. AMGH Editora, 2017. ISBN 0071825053.
18. LISS, G., RATTAN, S., LEWIS, J. H. - **Predicting and preventing acute drug-induced liver injury: what's new in 2010?** *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 6: 9 (2010) 1047–1061.
19. HUBBARD, R. E., O'MAHONY, M. S., WOODHOUSE, K. W. - **Medication prescribing in frail older people**. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 69:3 (2013) 319–326.
20. HUTCHISON, L. C., O'BRIEN, C. E. - **Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Elderly Patient**. *Journal of Pharmacy Practice*. 20:1 (2007) 4–12.
21. SERA, L., URITSKY, T. - **Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in older adults and implications for palliative care**. *Progress in Palliative Care*. 24:5 (2016) 255–261.
22. TRIANTAFYLLOU, K., VLACHOGIANNAKOS, J., LADAS, S. D. - **Gastrointestinal and liver side effects of drugs in elderly patients**. *Best Practice Research: Clinical Gastroenterology*. 24:2 (2010) 203–215.
23. LAVAN, A. H., GALLAGHER, P. - **Predicting risk of adverse drug reactions in older adults**. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 7:1 (2016) 11–22.
24. SERA, L. C., MCPHERSON, M. L. - **Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Changes Associated with Aging and Implications for Drug Therapy**. *Clinical*

- in Geriatric Medicine*. 28:2 (2012) 273–286.
25. BJÖRNSSON, E. S. - **Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds**. *Archives of Toxicology*. 89:3 (2015) 327–334.
 26. LICATA, A. - **Adverse drug reactions and organ damage: The liver**. *European Journal of Internal Medicine*. 28 (2016) 9–16.
 27. YU, YC., MAO, YM., CHEN, CW., CHEN, JJ., CHEN, J., CONG, WM., DING, Y., DUAN, ZP., FU, QC., GUO, XY., HU, P., HU, WQ., JIA, JD., LAI, RT., LI, DL., LIU, YX., LU, LG., MA, SW., NAN, YM., REN, H., SHEN, T., WANG, H., WANG, JY., WANG, TL., WANG, XJ., WEI, L., XIE, Q., XIE, W., YANG, CQ., YANG, DL., YU, YY., ZENG, MD., ZHANG, L., ZHAO, XY., ZHUANG, H., DRUG-INDUCED LIVER INJURY STUDY GROUP, CHINESE SOCIETY OF HEPATOLOGY, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION - **CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury**. *Hepatology International*. 11:3 (2017) 221–241.
 28. INFARMED, I.P - **Farmacovigilância - INFARMED, I.P.** [Acedido a 4 de maio de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia>
 29. CHALASANI, N. P., HAYASHI, P. H., BONKOVSKY, H. L., NAVARRO, V. J., LEE, W. M., FONTANA, R. J. - **ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury**. *The American Journal of Gastroenterology*. 109:7 (2014) 950–966.
 30. CHEN, M., SUZUKI, A., BORLAK, J., ANDRADE, R. J., LUCENA, M. I. - **Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors**. *Journal of Hepatology* 63:2 (2015) 503–514.
 31. BJÖRNSSON, E. S. - **Epidemiology and Risk Factors for Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury**. *Seminars in Liver Disease*. 34:2 (2014) 115–122.
 32. LEISE, M. D., POTERUCHA, J. J., TALWALKAR, J. A. - **Drug-Induced Liver Injury**. *Mayo Clinic Proceedings*. 89:1 (2014) 95–106.
 33. CHALASANI, N., BJÖRNSSON, E. - **Risk Factors for Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury**. *Gastroenterology* 138:7 (2010) 2246–2259.
 34. HUNT, C. M., YUEN, N. A., STIMADEL-FARRANT, H. A., SUZUKI, A. - **Age-related differences in reporting of drug-associated liver injury: Data-mining of WHO Safety Report Database**. *Regulatory Toxicology Pharmacology*. 70:2 (2014) 519–526.
 35. HUSSAINI, S. H., FARRINGTON, E. A. - **Idiosyncratic drug-induced liver injury: an overview**. *Expert Opinion on Drug Safety*. 6:6 (2007) 673–684.

36. AU, J. S., NAVARRO, V. J., ROSSI, S. - **Review article: Drug-induced liver injury - Its pathophysiology and evolving diagnostic tools.** *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 34:1 (2011) 11–20.
37. SUK, K. T., KIM, D. J. - **Drug-induced liver injury: present and future.** *Clinical and Molecular Hepatology.* 18:3 (2012) 249.
38. DEVARBHAVI, H. - **An Update on Drug-induced Liver Injury.** *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2:3 (2012) 247–259.
39. **LiverTox Database.** [Acedido a 12 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://livertox.nlm.nih.gov/>
40. BUNCHORNTAVAKUL, C., REDDY, K. R. - **Drug Hepatotoxicity: Newer Agents.** *Clinics in Liver Disease.* 21:1 (2017) 115-134.
41. MITCHELL, S. J., HILMER, S. N. - **Drug-induced liver injury in older adults.** *Therapeutic Advances in Drug Safety.* 1:2 (2010) 65–77.
42. CAO, J., MI, Y., SHI, C., BIAN, Y., HUANG, C., YE, Z., LIU, L., MIAO, L. - **First-line anti-tuberculosis drugs induce hepatotoxicity: A novel mechanism based on a urinary metabolomics platform.** *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 497:2 (2018) 485–491.
43. HUSSAINI, S. H., FARRINGTON, E. A. - **Idiosyncratic drug-induced liver injury: an update on the 2007 overview.** *Expert Opinion on Drug Safety* 13:1 (2014) 67–81.
44. DE DENUS, S., SPINLER, S. A., MILLER, K., PETERSON, A. M. - **Statins and Liver Toxicity: A Meta-Analysis.** *Pharmacotherapy.* 24 (2004) 584–591.
45. FERRAJOLO, C., SCAVEONE, C., DONATI, M., BORTOLAMI, O., STOPPA, G., VANNACCI, A., MUGELLI, A., LEONE, R., CAPUANO, A., DILI-IT STUDY GROUP - **Antidepressant-Induced Acute Liver Injury: A Case–Control Study in an Italian Inpatient Population.** *Drug Safety.* 41:1 (2018) 95–102.
46. VIDAURRE, J., GEDELA, S., YAROSZ, S. - **Antiepileptic Drugs and Liver Disease.** *Pediatric Neurology.* 77 (2017) 23–36.
47. BJÖRNSSON, E. - **Review article: Drug-induced liver injury in clinical practice.** *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 32:1 (2010) 3–13.
48. SAMUEL, M. J. - **American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults.** *Journal of the American Geriatrics Society.* 63:11 (2015) 2227–2246.
49. O’MAHONY, D., O’SULLIVAN, D., BYRNE, S., O’CONNOR, M. N., RYAN, C., GALLAGHER, P. - **STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2.** *Age and Ageing.* 44:2 (2015) 213–218.

50. HOLT, S., SCHMIEDL, S., THÜRMANN, P. A. - **Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List.** *Deutsches Aerzteblatt Online.* 107 (2010) 543–551.
51. KUHN-THIEL, A. M., WEIß, C., WEHLING, M. - **Consensus validation of the FORTA (Fit for the Aged) List: A clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly.** *Drugs and Aging.* 31:2 (2014) 131–140.

8. Anexos

Anexo I – Alterações farmacocinéticas relacionadas com o envelhecimento. Adaptado de¹⁴.

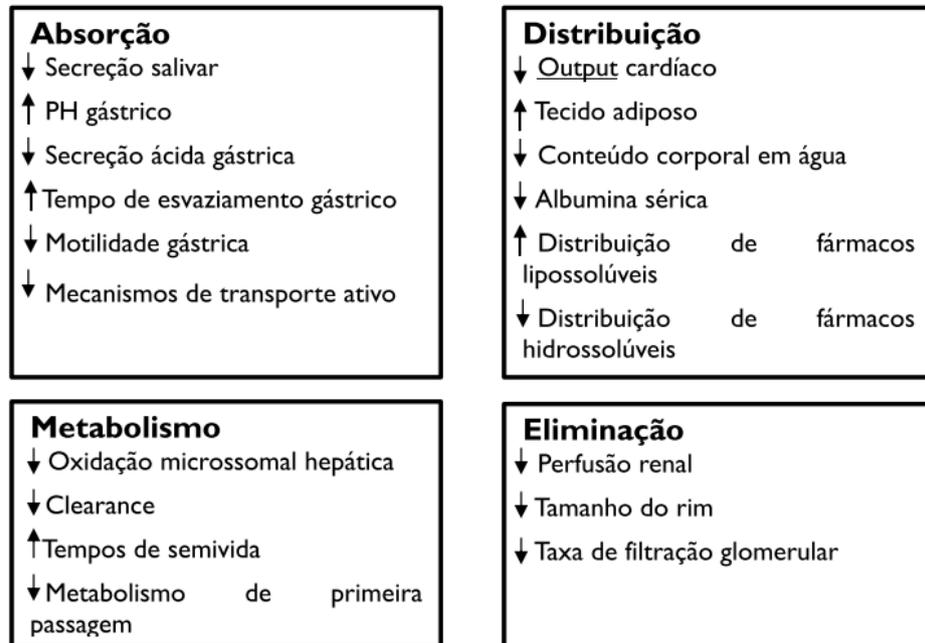


Figura I: Resumo de alterações na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação com o envelhecimento.

Anexo II – Alterações na farmacodinâmica relacionadas com a idade.

- Alterações ao nível do sistema nervoso central (SNC) aos psicotrópicos:
 - aumento de sensibilidade a analgésicos centrais e benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas,^{11,21,24} causando maior sedação e confusão;¹¹
 - aumento da sensibilidade aos efeitos de fármacos antipsicóticos podendo provocar maior incidência de delírio, síndrome de Parkinson, discinesia tardia, acatisia, arritmias cardíacas e hipotensão postural;¹¹
 - aumento da sensibilidade a antidepressores ocasionando maior incidência de hipotensão postural, retenção urinária, sedação e quedas com fraturas.¹¹
- Alterações ao nível do sistema cardiovascular:
 - aumento da resposta hipotensiva a bloqueadores dos canais de cálcio (diltiazem, verapamilo);^{11,24}
 - diminuição da sensibilidade aos efeitos cardiovasculares, como por exemplo isoproterenol;¹¹

- diminuição de afinidade dos antagonistas beta para os recetores e redução da capacidade de evidenciar um estado de alta afinidade para os agonistas, como exemplo, bloqueadores adrenérgicos beta (propranolol).^{11,24}
- Aumento da sensibilidade aos efeitos dos AINEs, com risco acrescido de hipercaliemia, de insuficiência renal e de morte, por hemorragia gastrointestinal.¹¹
- Aumento da sensibilidade aos diuréticos, tornando-os mais suscetíveis a alterações hidroeletrolíticas.¹¹
- Aumento da sensibilidade à varfarina, causando risco acrescido de hemorragias.²⁰

Anexo III – Critérios de MAI. Adaptado de¹⁴.

<p>1. Existe indicação para a utilização do fármaco?</p> <p>2. O fármaco é eficaz para a condição de saúde em questão?</p> <p>3. É esta a dose correta?</p> <p>4. As indicações sobre a utilização do fármaco são aplicáveis à população idosa?</p> <p>5. Existem indicações práticas para o uso deste fármaco?</p> <p>6. Existem interações fármaco-fármaco clinicamente relevantes?</p> <p>7. Existem interações fármaco-doença clinicamente relevantes?</p> <p>8. A utilização deste fármaco constitui duplicação terapêutica desnecessária?</p> <p>9. A duração da terapêutica instituída é aceitável?</p> <p>10. Este fármaco representa a alternativa terapêutica menos dispendiosa, quando comparada com outras de igual ação?</p>

Figura 2: Quadro com os de dez parâmetros, para avaliação, aquando da prescrição de um medicamento, para um doente em particular.

Anexo IV – Resumo de características dos métodos explícitos.

Tabela I – Principais características dos Critérios de Beers, Critérios START/STOPP, da Lista FORTA e da Lista PRISCUS.

	Principais características	Ref.
Critérios de Beers	<p>Este foi o primeiro método a surgir. A versão em 2015 conta de três tabelas com fármacos/ categorias farmacoterapêuticas inapropriadas em idosos, evitar em idosos que apresentam determinadas doenças ou distúrbios e a usar com cautela nos idosos, uma tabela com ajustes de dose de alguns fármacos e uma tabela com algumas interações farmacológicas.</p> <p>Todas as tabelas apresentam a razão do fármaco estar presente, a recomendação a seguir e o nível de evidência.</p> <p>Contudo, este critério não tem aplicação direta em cada país e não oferece alternativa aos medicamentos assinalados como inapropriados.</p>	12,48
Critérios START/STOPP	<p>Este critério está organizado de acordo com sistemas fisiológicos e foca-se na prescrição de classes terapêuticas em duplicado, nos erros potenciais de omissão de fármacos e na interação entre fármacos.</p> <p>Apresenta como grande vantagem a apresentação de fármacos recomendados para esta população.</p>	12,49
Lista PRISCUS	<p>Esta lista menciona 83 fármacos de 18 classes farmacoterapêuticas.</p> <p>Apresenta as categorias farmacoterapêuticas consideradas inapropriadas em idosos, quais as recomendações e sugestões quando estas categorias são prescritas e as alternativas terapêuticas válidas ao uso de MPI.</p>	12,50
Lista FORTA	<p>Esta lista compila 190 fármacos em 20 indicações clínicas distintas.</p> <p>Avalia a adequação dos medicamentos nos idosos combinando uma classificação positiva (A, B) e uma classificação negativa (C, D) de fármacos ou grupos cronicamente prescritos em idosos. Portanto, os fármacos são classificados de A a D, dependendo do nível de evidência para a segurança, eficácia e adequação à idade:</p> <p>Classe A- <i>Absolutel</i> Classe B - <i>Beneficial</i> Classe C - <i>Careful</i> Classe D - <i>Don't</i></p>	12,51

Anexo V – Possíveis mecanismos de lesão hepática. Adaptado de³⁷.

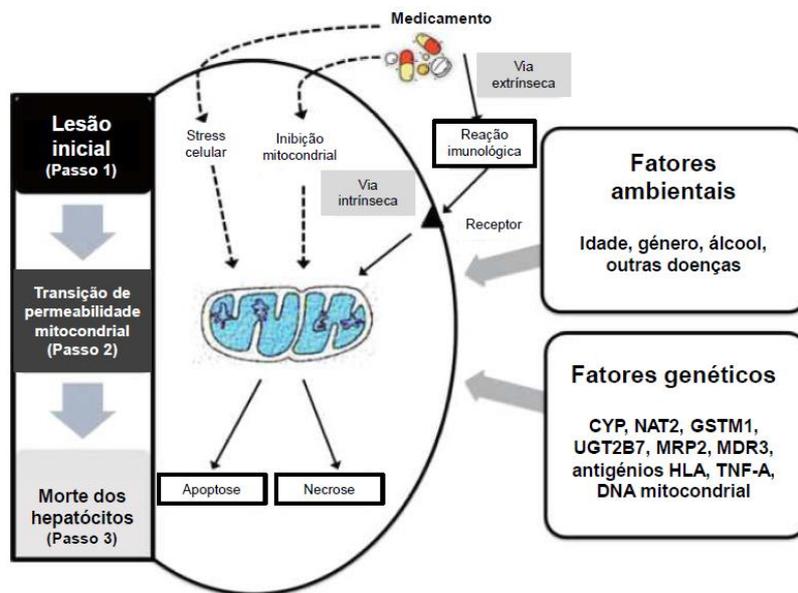


Figura 3: Mecanismo de três etapas da lesão hepática induzida por fármacos.

Anexo VI – Avaliação de causalidade. Adaptado de²⁹.

Tabela 2: Avaliação de causalidade pelo método de RUCAM.

Criteria	RUCAM					
	Hepatocellular			Cholestatic or mixed		
Enzyme pattern	Initial exposure	Subsequent exposure	Patients	Initial exposure	Subsequent exposure	Patients
<i>Timing from</i>						
Drug start	5-90 d	1-15 d	+2	5-90 d	1-90d	+2
	<5, >90 d	>15 d	+1	<5, >90 d	>90 d	+1
Drug stop	≤15 d	≤15 d	+1	≤30 d	≤30 d	+1
Course	Difference between peak ALT and ULN value			Difference between peak AP (or bili) and ULN		
After drug stop	Decrease ≥50% in 8 d			Decrease ≥50% in 180 d		
	Decrease ≥50% in 30 d			Decrease <50% in 180 d		
	Decrease ≥50% in >30 d			Persistence or increase or no info.		
	Decrease <50% in >30 d			-2		
Risk factor	Ethanol: yes			Ethanol or pregnancy: yes		
	Ethanol: no			Ethanol or pregnancy: no		
Age (years)	≥50			≥50		
	<50			<50		
Other drugs	None or no info.			None or no info.		
	Drug with suggestive timing			Drug with suggestive timing		
	Known hepatotoxin w/suggestive timing			Known hepatotoxin w/suggestive timing		
	Drug with other evidence for a role (e.g., + rechallenge)			Drug with other evidence for a role (e.g., + rechallenge)		
<i>Competing causes</i>						
	All Group I ^a and I ^b ruled out			All Group I ^a and I ^b ruled out		
	All of Group I ruled out			All of Group I ruled out		
	4-5 of Group I ruled out			4-5 of Group I ruled out		
	<4 Of Group I ruled out			<4 Of Group I ruled out		
	Non-drug cause highly probable			Non-drug cause highly probable		
<i>Previous information</i>						
	Reaction in product label			Reaction in product label		
	Reaction published; no label			Reaction published; no label		
	Reaction unknown			Reaction unknown		
Rechallenge	Positive			Positive		
	Compatible			Compatible		
	Negative			Negative		
	Not done or not interpretable			Not done or not interpretable		

ALT, alanine aminotransferase; AP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; d, day; RUCAM, Roussel Uclaf Causality Assessment Method; ULN, upper limit of normal.
^aGroup I: HAV, HBV, HCV (acute), biliary obstruction, alcoholism, recent hypotension (shock liver).
^bGroup II: CMV, EBV, herpes virus infection.

Anexo VII – Diagnóstico de DILI. Adaptado de²⁷.

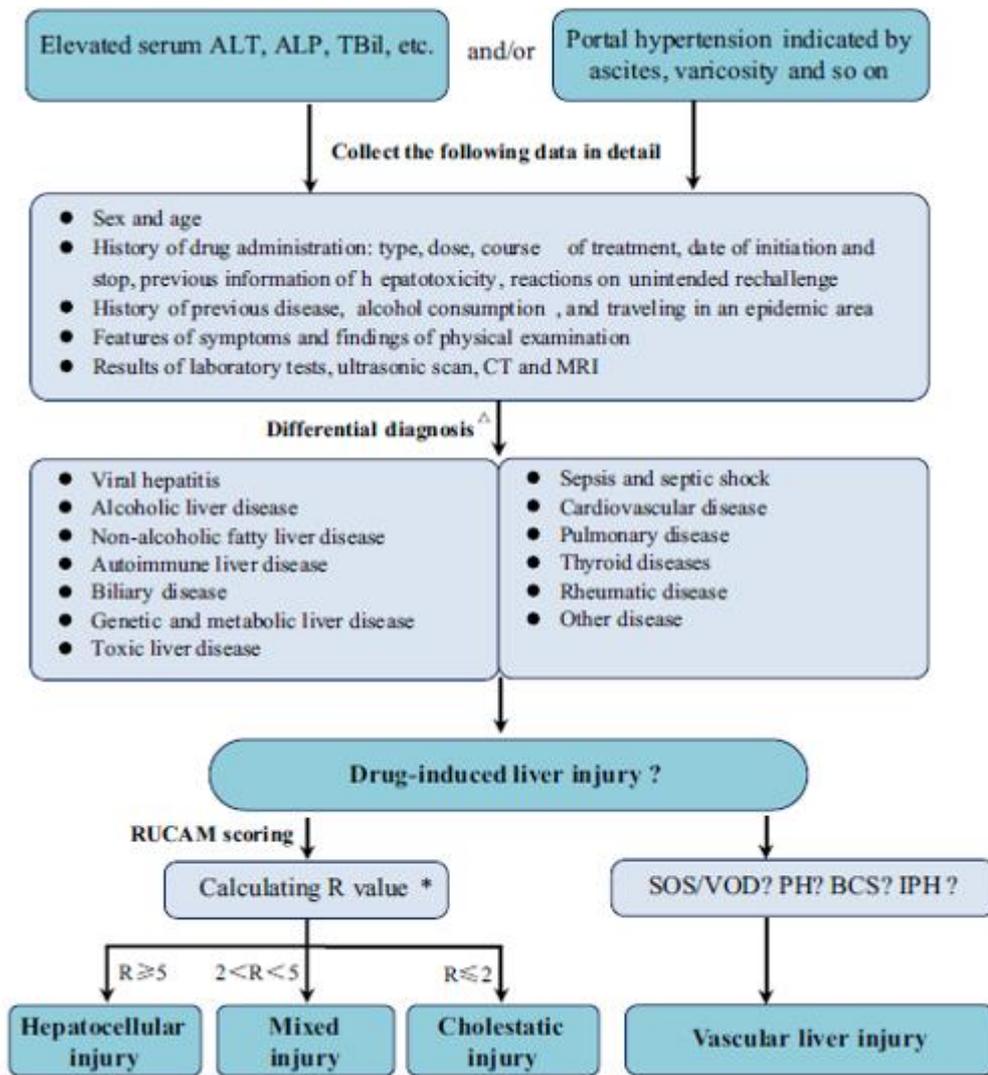


Figura 4: Algoritmo de diagnóstico de DILI.

Anexo VIII – Graus de gravidade da DILI. Adaptado de²⁷.

Tabela 3: Descrição dos cinco graus de gravidade da lesão hepática induzida por fármacos.

Grau	Gravidade da lesão	Descrição/característica
Grau 0	Sem lesão hepática	Os doentes toleram o tratamento medicamentoso e não apresentam reações hepatotóxicas.
Grau 1	Lesão hepática ligeira	Elevações nos níveis séricos de ALT e/ou ALP, TBil < 2,5 LSN (2,5 mg/dL ou 42,75 µmol/L), INR < 1,5. A maioria dos doentes demonstra adaptabilidade à lesão hepática. Os doentes podem apresentar sintomas com ou sem fadiga, astenia, náusea, anorexia, dor abdominal superior direita, icterícia, prurido, erupções cutâneas ou perda de peso.
Grau 2	Lesão hepática moderada	Elevações nos níveis séricos de ALT e/ou ALP, TBil ≥ 2,5 LSN ou IRN ≥ 1,5. Os sintomas acima mencionados podem agravar-se.
Grau 3	Lesão hepática grave	Elevações nos níveis séricos de ALT e/ou ALP, TBil ≥ 5 LSN (5 mg/dL ou 85,5 µmol/L) ou IRN ≥ 1,5. Os sintomas agravam-se mais, o que indica a necessidade de hospitalização, mas não há evidências de encefalopatia hepática.
Grau 4	Insuficiência hepática aguda	Evidência de coagulação anormal indicada por INR ≥ 1,5 ou PTA < 40%, sinais de encefalopatia hepática e TBil ≥ 10 LSN (10 mg/dL ou 171 µmol/L) ou elevação diária ≥ 1,0 mg/dL (17,1 µmol/L) em 26 semanas após o início da DILI. Os doentes podem ter ascite e disfunção de outros órgãos relacionada com a DILI. Se houver evidência de doenças hepáticas crônicas subjacentes, especialmente cirrose hepática, o diagnóstico de IHA crônica é estabelecido.
Grau 5	Letal	Morte por DILI, ou necessidade de receber transplante de fígado para sobreviver.

Anexo IX – Fármacos que causam DILI e os seus padrões de lesão hepática. Adaptado de²⁹.

Tabela 4: Associação entre fármacos, tempos de latência e tipo de padrão da lesão hepática.

Antibiotics	Latency*	Typical pattern of injury/identifying features
Amoxicillin/clavulanate	Short to moderate	Cholestatic injury, but can be hepatocellular; DILI onset is frequently detected after drug cessation
Isoniazid	Moderate to long	Acute hepatocellular injury similar to acute viral hepatitis
Trimethoprim/sulfamethoxazole	Short to moderate	Cholestatic injury, but can be hepatocellular; often with immunologic features (e.g., fever, rash, eosinophilia)
Fluoroquinolones	Short	Variable: hepatocellular, cholestatic, or mixed in relatively similar proportions
Macrolides	Short	Hepatocellular, but can be cholestatic
Nitrofurantoin		
Acute form (rare)	Short	Hepatocellular
Chronic form	Moderate to long (months-years)	Typically hepatocellular; often resembles idiopathic autoimmune hepatitis
Minocycline	Moderate to long	Hepatocellular and often resembles autoimmune hepatitis
Anti-epileptics		
Phenytoin	Short to moderate	Hepatocellular, mixed, or cholestatic often with immune-allergic features (e.g., fever, rash, eosinophilia) (anti-convulsant hypersensitivity syndrome)
Carbamazepine	Moderate	Hepatocellular, mixed, or cholestatic often with immune-allergic features (anti-convulsant hypersensitivity syndrome)
Lamotrigine	Moderate	Hepatocellular often with immune-allergic features (anti-convulsant hypersensitivity syndrome)
Valproate		
Hyperammonemia	Moderate to long	Elevated blood ammonia, encephalopathy
Hepatocellular	Moderate to long	Hepatocellular
Reye-like syndrome	Moderate	Hepatocellular, acidosis; microvesicular steatosis on biopsy
Analgesics		
Non-steroidal anti-inflammatory agents	Moderate to long	Hepatocellular injury
Immune modulators		
Interferon-β	Moderate to long	Hepatocellular
Interferon-α	Moderate	Hepatocellular, autoimmune hepatitis-like
Anti-TNF agents	Moderate to long	Hepatocellular. Can have autoimmune hepatitis features
Azathioprine	Moderate to long	Cholestatic or hepatocellular, but can present with portal hypertension (veno-occlusive disease, nodular regenerative hyperplasia)
Herbals and dietary supplements		
Green tea extract (catechin)	Short to moderate	Hepatocellular
Anabolic steroids	Moderate to long	Cholestatic; likely contained as adulterants in performance-enhancing products
Pyrolizidine alkaloids	Moderate to long	Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease; contained in some teas
Flavocoxib	Short to moderate	Mixed hepatocellular and cholestatic
Miscellaneous		
Methotrexate (oral)	Long	Fatty liver, fibrosis
Allopurinol	Short to moderate	Hepatocellular or mixed. Often with immune-allergic features. Granulomas often present on biopsy
Amilorone (oral)	Moderate to long	Hepatocellular, mixed, or cholestatic. Macrovesicular steatosis and steatohepatitis on biopsy
Androgen-containing steroids	Moderate to long	Cholestatic. Can present with peliosis hepatis, nodular regenerative hyperplasia, or hepatocellular carcinoma
Inhaled anesthetics	Short	Hepatocellular. May have immune-allergic features+fever
Sulfasalazine	Short to moderate	Mixed, hepatocellular, or cholestatic. Often with immunologic features
Proton pump inhibitors	Short	Hepatocellular; very rare
DILI, drug-induced liver injury; TNF, tumor necrosis factor. *Short=3-30 days; moderate=30-90 days; long >90 days.		