



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FÁRMACIA

INGRID ANDRESA FERNANDES COSTA

**FÁRMACOS HEPATOTÓXICOS E HEPATOPROTETORES: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

CUITÉ-PB

2019

INGRID ANDRESA FERNANDES COSTA

**FÁRMACOS HEPATOTÓXICOS E HEPATOPROTETORES: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Bacharelado em Farmácia da
Universidade Federal de Campina Grande, como
parte dos requisitos para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia

ORIENTADOR: Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira

CUITÉ-PB

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Rosana Amâncio Pereira – CRB 15 – 791

C837f Costa, Ingrid Andresa Fernandes.

Fármacos hepatotóxicos e hepatoprotetores: uma revisão de literatura. / Ingrid Andresa Fernandes Costa. – Cuité: CES, 2019.

54 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2019.

Orientação: Dr. Fernando de Sousa Oliveira.

1. Hepatopatias. 2. Hepatoproteção. 3. Atenção farmacêutica.
I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 615.1

INGRID ANDRESA FERNANDES COSTA

FÁRMACOS HEPATOTÓXICOS E HEPATOPROTETORES: UMA REVISÃO DE
LITERATURA

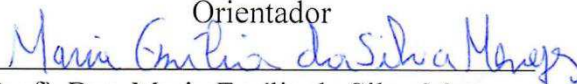
Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Bacharelado em Farmácia da
Universidade Federal de Campina Grande, como
parte dos requisitos para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

APROVADO EM: 21 / 08 / 2019

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira
Universidade Federal de Campina Grande
Orientador



Prof^ª. Dra. Maria Emília da Silva Menezes
Universidade Federal de Campina Grande
Examinadora

Prof^ª. Dra. Flávia Negromonte Souto Maior
Suplente


MSc. Michel Radan de V. Marques

Examinador
Prof. Dr. Carlos Márcio Ponce de Leon
Suplente

CUITÉ - PB

2019

Dedico este trabalho aos meus pais, Antônia Elenilda Costa Fernandes e Antônio Fernandes de Brito. Que sempre foram e são os meus maiores exemplos de humildade, força e perseverança.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado toda força e coragem diante de tantas dificuldades enfrentadas, por me permitir chegar até aqui e por todas as bênçãos derramadas em minha vida.

Aos meus pais **Antônia Elenilda Costa Fernandes** e **Antônio Fernandes de Brito**, que sempre foram e sempre serão a minha maior referência, exemplos de humildade, honestidade, perseverança. Não foi fácil chegar até aqui, mas vocês sempre fizeram o possível e o impossível, nunca mediram esforços para realização desse sonho, que é nosso. Vocês foram os pilares para construção dessa história que apenas se inicia. Obrigado por tanto e por todo amor.

Ao meu irmão **Yuri Fernandes** e a toda minha família, por ajudar de todas as formas, por todo apoio e incentivo, sem vocês nada disso seria possível.

Aos meus amigos de Cuité, que foram durante todo esse tempo minha segunda família. Em especial a **Régia Oliveira**, **Ruth Alves**, **Alice Rocha**, que estiveram comigo desde o início da graduação, nos melhores e piores momento, que sempre fizeram tanto por mim. **Beatriz Macêdo**, **Marília Barros**, **Jamile Menezes**, foram anjos em minha vida e tornaram a caminhada mais leve e cheia de alegria. A vocês minha eterna gratidão!

Aos meus amigos de longas datas, **Andressa Barros**, **Nailton José**, **Myria Maraço**, **Athaannda Pereira**, **Giovani Sampaio**, **João Silva**, obrigado por sempre terem acreditado que eu seria capaz, por me ajudar sempre que preciso, por todas as palavras de incentivo, por toda cumplicidade. Vocês fazem parte dessa história!

Ao meu orientador **Dr. Fernando de Sousa Oliveira**, por toda paciência do mundo, atenção e ajuda, por todo os conhecimentos repassados. Obrigado por tudo!

A todos os professores do Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, por todos os conhecimentos repassados durante esses cinco anos. Meu muito obrigado a todos!

“Os sonhos de Deus são maiores que os teus
Tão grandes que nem possa imaginar”

(Eli Soares)

RESUMO

Apesar dos efeitos benéficos com finalidades profiláticas e curativas que os fármacos oferecem, os mesmos podem causar reações prejudiciais aos indivíduos, devido a reatividade dos seus metabólitos, modificando o seu efeito terapêutico. Já os fármacos hepatoprotetores são responsáveis por prevenir e atenuar os danos contra agentes tóxicos. O objetivo do estudo foi revisar e descrever os fármacos hepatotóxicos e hepatoprotetores, e respectivos mecanismos de ação. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, a pesquisa foi realizada em bases de dados eletrônicas, utilizando como critérios de inclusão artigos publicados nos últimos 5 anos e reconhecido rigor científico. As principais classes farmacológicas responsáveis por causar hepatotoxicidade foram: anti-inflamatórios não esteroidais, antimicrobianos, anticonvulsivantes e antineoplásicos, por mecanismos diretos e idiossincráticos. Os fármacos fitoterápicos e vitamínicos, foram considerados a melhor opção terapêutica segura e eficaz quando o objetivo foi a proteção de células hepáticas. Pode-se concluir que há uma carência na literatura científica de informações completas sobre fármacos hepatotóxicos e hepatoprotetores.

Palavras-chaves: Hepatopatias. Hepatoproteção. Atenção farmacêutica.

ABSTRACT

Despite the beneficial effects for prophylactic and healing purposes that drugs offer, they can cause harmful reactions to individuals due to the reactivity of their metabolites, modifying their therapeutic effect. Hepatoprotective drugs, on the other hand, are responsible for preventing and mitigating damage against toxic agents. The aim of this study was to review and describe hepatotoxic and hepatoprotective drugs and their mechanisms of action. This is an integrative literature review, the research was conducted in electronic databases, using as inclusion criteria articles published in the last 5 years and recognized scientific rigor. The main pharmacological classes responsible for causing hepatotoxicity were: non-steroidal anti-inflammatory, antimicrobial, anticonvulsant and antineoplastic, by direct and idiosyncratic mechanisms. Phytotherapeutic and vitamin drugs, were considered the best safe and effective therapeutic option when the goal was liver cell protection. It can be concluded that there is a lack in the scientific literature of complete information on hepatotoxic and hepatoprotective drugs.

Keywords: Liver Diseases. Hepatoprotection. Pharmaceutical Attention.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Principais metabólitos oxidados do paracetamol.....	22
Figura 2 - Estrutura química do diclofenaco.....	23
Figura 3 - Estrutura química da nimesulida.....	24
Figura 4 - Estrutura química da amoxicilina e ácido clavulânico.....	25
Figura 5 - Estrutura química da rifampicina.....	26
Figura 6 - Estrutura química da itraconazol.....	27
Figura 7 - Estrutura química da carbamazepina.....	27
Figura 8 - Estrutura química do ácido valproíco.....	28
Figura 9 - Estrutura química do metrotexato.....	29
Figura 10 - Estrutura química do betaína.....	29
Figura 11 - Estrutura química da colina.....	30
Figura 12 - Estrutura química da ornitina.....	31
Figura 13 - Estrutura química da S-adenosil-L-metionina.....	32
Figura 14 - Estrutura química da vitamina B ₆	32
Figura 15 - <i>Centella asiática</i> (L.) Urban.....	33
Figura 16 - <i>Calotropis procera</i> (Ainton) W.T Aiton.....	34
Figura 17 - <i>Silybum marianum</i> (L.)	34
Figura 18 - <i>Curcuma longa</i> L.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT - Alanina amino transferase

AINE - Anti-inflamatório não esteroidal

AST - Aspartato amino transferase

COX - Cicloxigenase

FAL - Fosfatase alcalina

GABA - Ácido gama aminobutírico

GGT - Gama glutamil transferase

GSH - Glutathiona reduzida

NAPQUI - N-acetil-p- benzoquinona imina

NADP - Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato

PAR-SG - 3-glutathiona-S-il-paracetamol

TGP - Transaminase glutâmico pirúvica

VHB - Vírus da hepatite B

VHC - Vírus da hepatite C

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL.....	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3 METODOLOGIA	15
3.1 Critérios de inclusão	16
3.2 Critérios de exclusão.....	16
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
4.1 O fígado	17
4.2 Hepatócitos	18
4.3 Hepatopatias.....	19
4.4 Tratamento não farmacológico para o fígado.....	20
4.5 Fármacos hepatotóxicos	21
4.5.1 Analgésico e antitérmico	22
4.5.1.1 Paracetamol	22
4.5.2 Anti-inflamatórios.....	23
4.5.2.1 Diclofenaco.....	23
4.5.2.2 Nimesulida.....	23
4.5.3 Antimicrobianos.....	24
4.5.3.1 Amoxicilina + clavulanato	24
4.5.3.2 Rifampicina	25
4.5.3.3 Itraconazol	27
4.5.4 Anticonvulsivantes	27
4.5.4.1 Carbamazepina	28
4.5.4.2 Ácido valproico	28
4.5.5 Quimioterápicos	28
4.5.5.1 Metotrexato	28
4.6 Fármacos hepatoprotetores.....	29
4.6.1 Betaína.....	29

4.6.2 Colina	30
4.6.3 L-Ornitina.....	30
4.6.4 Metionina.....	31
4.6.5 Vitamina B ₆ (piridoxina).....	32
4.6.6 <i>Centella asiatica</i> (Linn) Urban.....	33
4.6.7 <i>Calotropis procera</i> (Aiton) W. T. Aiton.	33
4.6.8 <i>Silybum marianum</i> (L.)	34
4.6.9 <i>Curcuma longa</i> L.....	35
4.7 Fármacos inibidores e indutores do citocromo P450	36
4.8 Exames laboratoriais para avaliação da função hepática.....	37
4.8.1 Dosagens séricas.....	37
4.8.2 Transaminases.....	37
4.8.3 Gama glutamil transferase.....	37
4.8.4 Fosfatase alcalina.....	38
4.8.5 Bilirrubina total e direta.....	38
4.8.6 Albumina sérica.....	39
4.9 Cuidados farmacêuticos para hepatopatas	39
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

Os danos hepáticos causados por fármacos são um problema de saúde mundial, desafiando não apenas os profissionais da área da saúde, como também indústrias farmacêuticas e agências regulamentadoras de medicamentos (AL-RASHEED et al., 2017). Vários fatores insatisfatórios têm sido associados a terapia medicamentosa convencional, como efeitos indesejáveis, danos causados pelo uso indiscriminado de medicamentos, e a crença popular em optar pelo natural por não ser ofensivo, tem levado a busca de novas opções terapêuticas (SCHIAVO et al., 2017).

O fígado é o principal órgão envolvido em processos de metabolização e desintoxicação de agentes terapêuticos. Lesões que ocorrem nesse órgão, compromete a adoção de novas opções terapêuticas para o tratamento de diversas enfermidades. Dessa forma, é de fundamental importância a realização de testes pré-clínicos afim de verificar a toxicidade hepática (OLIVEIRA et al., 2018). Embora o processo de metabolização de fármacos leve a desintoxicação de substâncias, vez ou outra ocorre a formação de compostos bioativos que se tornam mais tóxicos do que o composto original, causando hepatotoxicidade (PELECHÁ et al., 2017).

Segundo Cano; Cifuentes e Amariles (2017), a hepatotoxicidade medicamentosa é definida como danos causados ao fígado por medicamentos ou outras substâncias tóxicas que podem comprometer funções ou causar lesões hepáticas, e depende de vários fatores como idade, sexo, fatores genéticos, uso abusivo de substâncias (álcool e tabaco) ou pode ser de origem idiossincráticas. Entre as principais classes farmacológicas com maior probabilidade de causar toxicidade hepática, destacam-se: anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), antibióticos e anticonvulsivantes.

As reações hepatotóxicas causadas pelo uso de fármaco se assemelham a outras doenças hepáticas agudas ou crônicas, e são difíceis de diagnosticar, por não possuírem marcador específico que a diferencie das demais, sendo na maioria das vezes diagnosticada como hepatotoxicidade medicamentosa através de critérios de exclusão. Assim como o diagnóstico, o tratamento de lesões decorrente do uso de fármacos ainda é insuficiente (com exceção das intoxicações causadas por acetaminofeno), de forma que a única opção na maioria das vezes é a suspensão do seu uso (LÓPEZ; IBOR, 2016).

Apesar dos inúmeros avanços que vem ocorrendo nos últimos anos na indústria farmacêutica, ainda não foi possível a obtenção de fármacos que além de garantir sua eficácia, ofereçam também uma completa proteção ao fígado, auxiliem na regeneração e estimulação

hepática. Por outro lado, é importante também levar em conta os possíveis efeitos colaterais que podem surgir com seu uso. Dessa forma, torna-se necessário a busca por alternativas terapêuticas que tragam maior segurança (MARMITT et al., 2016).

Os produtos naturais, como por exemplo as plantas possuem compostos considerados hepatoprotetores, responsáveis por proteger as células hepáticas contra agentes tóxicos (QADIR; AHMAD, 2017).

Tendo em vista a redução de danos relacionados ao uso de fármacos e a garantia de um tratamento seguro para o paciente, o estudo realizado visa descrever os principais fármacos responsáveis por causar reações hepatotóxicas, bem como aqueles que protegem o fígado contra os efeitos de agentes tóxicos e a importância da atuação do profissional farmacêutico. Dessa forma, esse estudo contribuirá com outros profissionais de saúde e enriquecendo a literatura científica.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão de literatura sobre os fármacos que podem causar hepatotoxicidade ou interferir nas funções hepáticas e os que atuam como hepatoprotetores.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar os fármacos, seus efeitos, mecanismos de ação que podem causar hepatotoxicidade e;
- descrever os fármacos hepatoprotetores, seus efeitos, mecanismo de ação e indicações clínicas e;
- revisar as alternativas de tratamento não farmacológico para o fígado e;
- descrever os exames laboratoriais que avaliam a função hepática e;
- descrever os fármacos indutores e inibidores do citocromo P450 e;
- descrever os cuidados e a importância do farmacêutico em pacientes hepatopatas.

3 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que consiste em um método de pesquisa utilizado com frequência na prática baseada em evidência, cujo objetivo é reunir e sintetizar resultados anteriores, a fim de elaborar uma explicação abrangente de um fenômeno específico. Assim, as conclusões são estabelecidas mediante a avaliação crítica de diferentes abordagens metodológicas (ANDRADE et al., 2017).

A revisão integrativa tem o intuito de definir conceitos e aprofundar o conhecimento sobre determinado tema, bem como apontar falhas e lacunas que indiquem a necessidade de novos estudos, tornando-se um suporte para a melhoria da prática clínica (IZIDORO et al., 2017).

A realização de uma revisão de literatura constitui-se de uma sequência de seis etapas. A primeira e a mais importante é estabelecer a pergunta norteadora e, a partir dela serão escolhidos os melhores estudos. Seguida pela busca de dados na literatura. A obtenção de resultados fielmente reproduzíveis dos dados na literatura, são correlacionados a pergunta norteadora. Posteriormente, é feita uma análise criteriosa dos estudos escolhidos, organização das características e informações de cada estudo. A quinta fase é realizada a discussão dos resultados, identificar falhas e propor novas opções para realização de pesquisas futuras. A sexta e última fase, é a apresentação dos resultados encontrados na revisão integrativa (SOARES et al., 2019).

A pesquisa do material foi realizada nas seguintes bases de dados: *ScholarGoogle*, *Scielo*, *ScienceDirect*, *LILACS*, *PubMed* e Portal de Periódicos CAPES, utilizando como descritores palavras isoladas ou em combinação, como: fármacos hepatotóxicos, hepatoprotetores, hepatoprotective, fígado, liver, hepatopatias, exames laboratoriais, tratamento não farmacológico e cuidados farmacêuticos.

Os materiais foram analisados a partir do título e resumo e, quando selecionados lidos completamente. Contabilizando um total de 410 materiais, selecionados 275 que atendiam aos critérios de inclusão, e quando aplicados os critérios de exclusão, permaneceram apenas 190. A amostra final do estudo contou com um total de 101 trabalhos.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para elaboração do estudo, os materiais utilizados foram: trabalhos publicados durante os últimos 5 anos, com exceção de algumas imagens que foram necessárias para uma melhor compreensão e estruturação do trabalho, artigos em português, inglês e espanhol, que atendessem aos requisitos da temática em questão, de forma clara e coesa, publicados em periódicos confiáveis de reconhecido rigor científico.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo, os artigos que não atendiam aos requisitos da temática abordada, publicações anteriores aos últimos 5 anos e quando não apresentavam referências confiáveis.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 O FÍGADO

O fígado é a maior glândula do corpo humano, pesando em média 1.500g, possui cerca de 2,5% a 4,5% da massa corporal. É um órgão complexo, atuando em mais 5 mil funções do corpo, recebe suprimentos sanguíneos, formado por 5 tipos de células diferentes e um arcabouço extracelular. É o único órgão do corpo humano que possui mecanismo contra perda de tecido (JÚNIOR et al., 2018). Anatomicamente, encontra-se localizado na parte interna da porção intratorácica do abdômen, e é constituído de seis lóbulos: medial esquerdo, lateral esquerdo, quadrado, medial direito, lateral direito e caudado (YAMAMOTO et al., 2014).

Basicamente, o fígado possui duas estruturas: o parênquima, formado por três tipos de células principais (hepatócitos, macrófagos e lipócitos) e o estroma que é o tecido de suporte. O fígado é recoberto pela cápsula de Glisson, formada por tecido conjuntivo denso. Esta glândula, possui uma região côncava chamada de hilo, através do qual os elementos vasculares entram no fígado e são deixados pela veia hepática, ductos biliares e vasos linfáticos. Os espaços ou tríades portais são formados pelos elementos e ductos vasculares que viajam no parênquima hepático, circundado por tecido conjuntivo (LEMUS et al., 2017).

O sistema imunológico do fígado, é composto por várias células de especialidades distintas: macrófagos residentes intravasculares hepáticos (células de Kupffer), células dendríticas e células endoteliais sinusoidais. Cada umas dessas células são capazes de produzir citocinas e quimiocinas, e apresentar antígenos que são intermediários da resposta imune (HEYMANN; TACKE, 2016).

Através da veia porta e do trato digestivo, o fígado recebe grandes quantidades de substâncias exógenas e nutrientes (aminoácidos, vitaminas, lipídios), que são absorvidos, armazenados, biotransformados e liberados na circulação sanguínea e bile (PERANDIN et al., 2015).

A metabolização está entre as principais funções do fígado, e engloba vários mecanismos e síntese de substâncias que são transportadas para diversas partes do corpo. É no retículo endoplasmático das células hepáticas, através de enzimas microssômicas, que acontece o metabolismo de medicamentos (TERRES, 2015).

O citocromo P450 (CYP450), é um grande complexo enzimático que atua na biotransformação de substâncias endógenas e exógenas. O metabolismo de medicamentos ou

de qualquer xenobiótico presente no organismo, ocorre através de duas fases: na primeira as substâncias são transformadas através de reações de oxidação, hidrólise ou redução, tornando-as hidrossolúveis (devido a adição de grupos carboxílicos e hidroxílicos) e são catalisadas principalmente pelo sistema monooxigenase; nas reações de fase II, ocorre a conjugação (através de reações de glucorinidação, sulfatação e acetilação) dos metabólitos gerados na primeira fase com moléculas polares endógenas, para que sejam carregadas pelo corpo e posteriormente excretadas (GONZÁLEZ; GUERRA, 2014).

Por ser o principal órgão envolvido no processo de metabolização, o fígado está suscetível a sofrer danos por diversas substâncias, de origens ambientais, químicas ou farmacológicas. Pode ser afetado por processos inflamatórios, doenças metabólicas e autoimunes, defeitos genéticos ou ainda hepatotoxicidade induzida por fármacos (MENEZES; CRUZ; SOARES, 2015).

4.2 HEPATÓCITO

O hepatócito é uma célula composta por um núcleo e muitas organelas celulares, dentre elas o retículo endoplasmático liso e rugoso, e o aparelho de Golgi, que são responsáveis por funções metabólicas e secretoras (BATTAH; BADRAN; SHRAIDEH, 2016).

De acordo com Lemus et al. (2017) os hepatócitos são de forma poliédrica, estão dispostos em placas ou grânulos, podem conter 1 ou 2 núcleos, com eucromatina predominante, que indica uma célula com intensa atividade metabólica; citoplasma abundante, e presença de nódulos e basófilos. É uma célula epitelial com um alto grau de diferenciação, possuindo como uma das suas características, a redução da reprodução celular e raras divisões. A divisão de um hepatócito ocorre no máximo duas vezes para cada célula (WIEDERKEHR et al., 2017).

São células responsáveis pela conversão de substâncias em outros compostos não tóxicos que são excretados pela bile, além de desempenharem funções exócrinas e endócrinas do fígado (REIS; BRAGA; PAVANELLI, 2017).

Apesar de possuírem morfologia semelhante, os hepatócitos possuem funções que variam de acordo com a sua localização ao longo do lóbulo hepático. Hepatócitos periportais, desempenham funções de oxidação no fígado (gliconeogênese, síntese de colesterol); já os hepatócitos pericentrais atuam na glicólise e desintoxicação de substâncias; os centrolobulares expressam em abundância o citocromo P450, responsável pelo metabolismo do álcool e várias outras substâncias químicas e sintéticas (TANAKA; MIYAJIMA, 2016).

4.3 HEPATOPATIAS

As hepatopatias são definidas como um conjunto de lesões clínicas, que causam inflamação, lesão, comprometimento ou perda de funcionalidade do fígado. Possuem como um dos fatores desencadeantes o uso de medicamentos e formação de metabólitos tóxicos, que podem causar lesões aos hepatócitos, devido lesões canaliculares e mitocondriais, interrupção da homeostasia do cálcio ou podem induzir a apoptose (SOUSA et al., 2018).

Algumas das principais doenças que comumente acometem o ser humano são: hepatite (aguda ou crônica), cirrose que pode resultar em fibrose hepática (MARMITT et al., 2016).

As hepatites são doenças inflamatórias hepáticas, causada por um grupo de vírus que possuem afinidade pelo fígado. A hepatite B causada pelo vírus VHB e a hepatite C causada pelo vírus VHC, ocorrem com maior frequência e são consideradas atualmente a principal causa de doença hepática no mundo (VILLALOBOS; SANTOS; LEITE., 2017).

A cirrose hepática é o estágio final e irreversível da doença crônica do fígado. Tem como sintomas a fibrose do parênquima hepático, que ocorre devido um acúmulo da matriz extracelular com formação de cicatrizes envolvendo áreas lesionadas, ocorrendo perda da funcionalidade do órgão (SANTOS et al., 2017).

A fibrose hepática ocorre devido uma lesão nos hepatócitos, seguida de um processo inflamatório e posterior ativação do sistema imunológico inato, mediado por ativação de células estreladas hepáticas e deposição da matriz extracelular (KOYAMA; BRENNER, 2017). A ativação dessas células estreladas, é caracterizada após sua transformação em miofibroblastos, os quais são responsáveis pelo aumento da produção e secreção de células com função pró-fibrinogênica. Caracteriza-se por um processo contínuo e dinâmico, tendo como principais consequências: hipertensão portal e insuficiência hepática. A insuficiência hepática caracteriza-se por um processo de agressão progressiva, pode ser ocasionada por fármacos ou comumente por hepatites virais. Em estágios já avançados, pode manifestar-se como alterações na cor da pele e mucosas, icterícia, surgimento de edema e ascite, alterações no metabolismo anormal, dentre outros (SANTOS et al., 2018).

A colestase caracteriza-se pela diminuição do fluxo biliar, por achados histopatológicos de pigmentos biliares nos ductos e hepatócitos, e aumento nos níveis séricos de produtos excretados na bile. A principal causa de colestase, deve-se ao comprometimento dos hepatócitos, que conseqüentemente irão causar alteração na formação da bile ou obstrução do fluxo no ducto biliar intra ou extra-hepático (D'AMATO et al., 2016).

A esteatose hepática vem se tornando uma doença cada vez mais frequente na população, esse fato pode estar associado à crescente prevalência da obesidade, sendo considerada um dos principais fatores desencadeantes. Pode classificar-se de duas formas: a doença hepática gordurosa não alcoólica e a doença hepática alcoólica, causada pelo consumo crônico e exagerado do álcool (COTRIM, 2016).

Esteatose hepática gordurosa não alcoólica, também conhecida como DHGNA, é umas das hepatopatias que ocorre com bastante frequência. Causada pelo acúmulo de gordura no fígado, devido a uma inibição no processo oxidativo de ácidos graxos, ocorrendo consequentemente uma diminuição na captação e utilização de glicose. Essa característica sugere uma possível resistência à insulina, diminuindo sua resposta aos adipócitos, que pode vir a estimular a lipólise tecidual, contribuindo para um acúmulo crescente de lipídeos nos hepatócitos, devido ao maior fluxo de ácidos graxos livres (SCHEIDT et al., 2018).

A doença hepática alcoólica caracteriza-se por hepatócitos que sofrem lesão devido a uma degeneração, infiltrados de polimorfos nucleares e fibrose nos espaços de Disse, e necrose irregular. Sua fisiopatologia envolve processos como estresse oxidativo e irregularidades no metabolismo de lipídios, o que vai levar ao acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos, podendo evoluir para lesões de maior gravidade como cirrose alcoólica (ROCHA et al., 2018).

4.4 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO PARA O FÍGADO

Existem várias outras opções terapêuticas que são eficazes no tratamento das hepatopatias, que vão além do tratamento farmacológico, como por exemplo: uma alimentação adequada. A presença de macro e micronutrientes no organismo, corrige deficiências nutricionais, promovendo o estado nutricional adequado do paciente e, consequentemente, a obtenção de um equilíbrio positivo de nitrogênio ao organismo, evitando a hepatotoxicidade de algumas substâncias (ALVES; SCHMIDT; BENETTI, 2018).

A restrição de alguns tipos de açúcares na dieta pode contribuir para a saúde do fígado. Estudos realizados demonstraram que a redução ou substituição do consumo de frutose, pode ser uma das medidas estratégicas para prevenir ou diminuir danos causados ao fígado, refletindo efeito benéfico na esteatose hepática e inflamação em células hepáticas, além de manter controle adequado da glicemia, colesterol, triglicerídeos, ALT e AST (CARVALLO et al., 2017).

Outra alternativa é a mudança nos hábitos de vida, através da adoção da prática de exercícios físicos e hábitos alimentares saudáveis, que contribuem para perda de peso e redução da gordura corporal, que se relacionam diretamente com uma melhora, ou até mesmo o desaparecimento da inflamação a nível hepático (MATOS, 2017).

A cirurgia bariátrica, surge como opção de tratamento para doenças hepáticas de grau leve. Além da perda de peso, mecanismos envolvidos em alterações bioquímicas e estruturais, são capazes de reduzir a inflamação crônica e diminuem o conteúdo lipídico no sistema porta (CAZZO et al., 2017).

Uma outra opção de tratamento, utilizada em último caso para hepatopatias em estágios avançados e que causam comprometimento total do órgão, é o transplante hepático. No entanto, esse método apresenta algumas limitações como por exemplo: possibilidade de rejeição do órgão, entre outros. Surge então a necessidade de busca por outras terapias alternativas. A utilização de células tronco, apresenta resultados satisfatórios no tratamento de doenças hepáticas severas, sendo capazes de minimizar ou até mesmo reverter os sinais característicos e clínicos da doença (SANTOS et al., 2017).

4.5 FÁRMACOS HEPATOTÓXICOS

Entre as classes farmacêuticas com maior probabilidade de causar hepatotoxicidade, destacam-se: os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, antibióticos (via oral e intravenosa), fármacos anticonvulsivantes e antineoplásicos administrados por via intravenosa. Isso ocorre quando há uma alteração na β oxidação de ácidos graxos ou devido a uma disfunção mitocondrial por inibição da respiração celular (CANO; CIFUENTES; AMARILES, 2017).

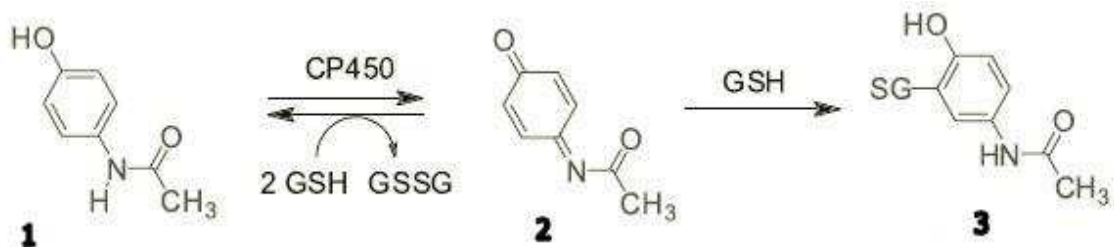
A hepatotoxicidade causada por medicamentos pode ocorrer de duas formas: direta através de metabólitos ou radicais livres que causam peroxidação lipídica na membrana, os sintomas da intoxicação aparecem em um curto período de tempo; a idiossincrática geralmente está associada a reações autoimunes do próprio indivíduo e não depende da dose de administração, ocorre de forma inesperada e os sintomas levam um maior período de tempo pra surgirem (BLATT; BECKER; LUNARDELLI, 2016).

4.5.1 ANALGÉSICO E ANTITÉRMICO

4.5.1.1 Paracetamol

É um fármaco amplamente utilizado, com propriedades analgésicas e antipiréticas. Sua atividade terapêutica está relacionada a inibição da atividade da ciclooxigenase (COX) e de agentes pirogênicos no centro regulador de calor (hipotálamo anterior) e, dessa forma são responsáveis por reduzir a dor e a temperatura corpórea. Em doses terapêuticas, após a ingestão, o paracetamol é oxidado através do citocromo P450 e são formadas quantidades moderadas do intermediário de reação *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPQI). Na presença da glutatona reduzida (GSH), NAPQI pode ser reduzida de volta a paracetamol ou pode ligar-se a GSH e formar 3-glutationa-*S*-il-paracetamol (PAR-SG), sem ocorrência de efeitos adversos. Porém, em casos de superdosagem de paracetamol ou indução enzimática do citocromo P450, há uma diminuição nos níveis de GSH hepático, e produção em excesso de NAPQI, metabólito tóxico altamente reativo (Figura 1) (BORGES et al., 2018).

Figura 1: Principais metabólitos oxidados do paracetamol- (1) Paracetamol; (2) NAPQI; (3) PAR-SG



Fonte: BORGES et al., 2018.

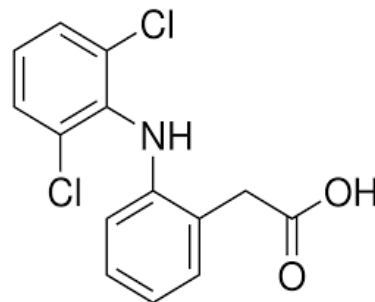
O quadro clínico de intoxicação pode aparecer nas primeiras 24 horas, apresentando-se como um leve mal-estar, náuseas e dor no hipocôndrio direito em até 72 horas; ou pode ser assintomático. O marcador mais característico da hepatotoxicidade é a elevação das transaminases hepáticas. Em casos de intoxicação hepática, é recomenda-se como antídoto o uso da acetilcisteína (TORRES et al., 2019).

4.5.2 ANTI-INFLAMATÓRIOS

4.5.2.1 Diclofenaco

É um fármaco inibidor da ciclooxigenase, possui atividades terapêuticas anti-inflamatória, antitérmica e analgésica, é uricosúrico e interfere menos na agregação plaquetária quando comparado a outros anti-inflamatórios não-esteroidais. Quando absorvido por via oral, sofre metabolismo de primeira passagem, reduzindo sua biodisponibilidade a 50%, após sofrer reações de hidroxilação e conjugação, uma parte é excretada predominantemente na urina e outra parte na bile. As reações de toxicidade do diclofenaco (Figura 2) estão associadas ao ácido glicurônico, seu principal metabólito reativo, que se une as células biológicas através de ligações covalentes (QUEZADA et al., 2018).

Figura 2: Estrutura química do diclofenaco.



Fonte: PASQUINE, 2018.

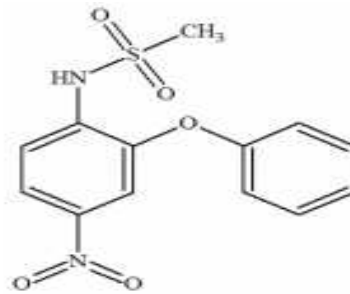
O uso crônico do diclofenaco tem sido relacionado ao surgimento de hepatite medicamentosa, que acontece de forma assintomática, e dessa forma, a função hepática desses pacientes deve ser acompanhada durante todo o tratamento. Esse fármaco pode ter seu efeito potencializado quando usado em associação com vitaminas B₁, B₆ e B₁₂ (PEDROSO; BATISTA, 2017).

4.5.2.2 Nimesulida

É um fármaco inibidor da ciclooxigenase. Sofre biotransformação hepática, através de isoenzimas (CYP2C9 e CYP2C19) do citocromo P450. O principal metabólito originado é o 4-

hidroxi, ativo farmacologicamente e responsável por manter a inibição da COX. O mecanismo de hepatotoxicidade ocorre devido a uma disfunção mitocondrial causada pela nimesulida (Figura 3), resultando na depleção da enzima nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP) e glutathiona, aumento intracelular das espécies reativas de oxigênio e do cálcio e necrose de células hepáticas (SOUSA; NETO; PARTATA, 2016).

Figura 3: Estrutura química da nimesulida.



Fonte: SOUSA; NETO; PARTATA, 2016.

Segundo Bernardes et al. (2015) a nimesulida é um fármaco frequentemente associado a lesões hepáticas como: hepatite aguda medicamentosa, que na maioria dos casos ocorre dentro de doses terapêuticas. A hepatotoxicidade causada por esse fármaco, está associada a formação de metabólitos reativos que codificam as proteínas, induzem ao estresse oxidativo e lesão mitocondrial.

4.5.3 ANTIMICROBIANOS

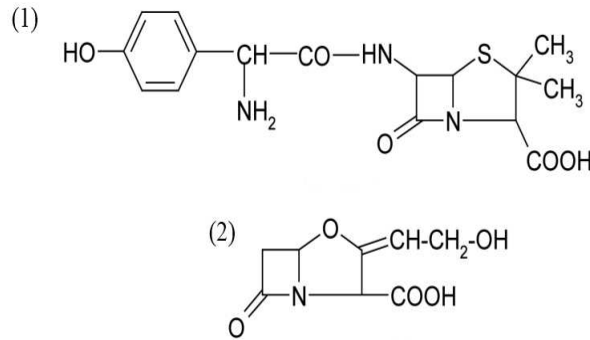
4.5.3.1 Amoxicilina + clavulanato

Amoxicilina é uma penicilina semissintética, com um amplo espectro, usada para tratar infecções causadas por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Na presença de bactérias produtoras de beta-lactamase, a amoxicilina torna-se propensa a sofrer degradação (HANCU et al., 2016).

Com o desenvolvimento de microrganismos resistentes a antibióticos, tornou-se necessário o desenvolvimento de novos métodos terapêuticos que potencializem o seu efeito e sejam eficazes no combate a resistência. Um exemplo clássico, é a associação entre a amoxicilina e o ácido clavulânico (Figura 4), que é um inibidor da beta-lactamase, produzido

pela bactéria *Streptomyces clavuligerus*. No entanto, a forma farmacêutica mais utilizável na prática clínica é o clavulanato de potássio, produzido por meio de fermentação industrial (JIN et al., 2015).

Figura 4: (1) Estrutura química da amoxicilina; (2) Estrutura química do ácido clavulânico.



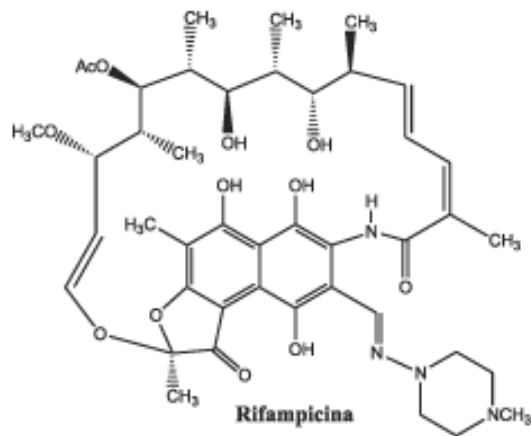
Fonte: HANCU et al., 2016.

É um fármaco utilizado principalmente em infecções do trato respiratório. A associação de um beta- lactâmico e um inibidor de beta lactamase, apresenta maior risco no surgimento de lesões hepáticas que estão relacionadas mais ao clavulanato do que a amoxicilina, tornando-as mais precoces e de maior gravidade. Acredita-se que o provável mecanismo de ação responsável por causar hepatotoxicidade seja de origem idiossincrática de reações imunoalergênicas (THOMAS et al., 2016).

4.5.3.2 Rifampicina

É um antibiótico macrolídeo de amplo espectro, incluindo ação terapêutica contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Sua principal indicação terapêutica, é devido a atividade bactericida no tratamento da tuberculose e hanseníase. Atua no início da fase de transcrição protéica, bloqueando a síntese do ácido ribonucleico bacteriano. No começo do tratamento, há um aumento moderado das transaminases e bilirrubina, geralmente reversível, no entanto é importante monitorar a função hepática durante todo o tratamento, uma vez que o uso da rifampicina (figura 5) está associada ao desenvolvimento de hepatite grave (DUTERTRE; BLONDEL; MARCHOU, 2017).

Figura 5: estrutura química da rifampicina.



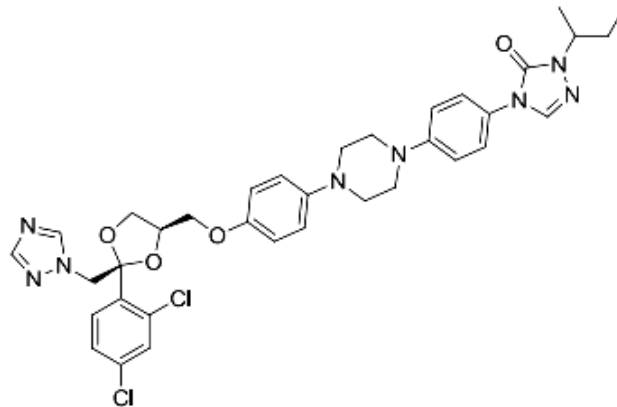
Fonte: SOUZA; VASCONCELOS, 2005.

A rifampicina sozinha apresenta baixo potencial hepatotóxico, porém quando associada a outros fármacos no tratamento da tuberculose, esse risco aumenta (PEREIRA et al., 2016).

4.5.3.3 Itraconazol

É um fármaco fungistático, utilizado para o tratamento de infecções superficiais e sistêmicas, quando administrado por via oral. Pertencente a classe dos azóis (fármacos de caráter lipofílico), possui um amplo espectro de ação, indicado no tratamento de infecções causadas por leveduras, fungos filamentosos dermatófitos e não dermatófitos. Age na parede fúngica, alterando a permeabilidade da membrana e inibindo a síntese do ergosterol, ao se ligar a enzima C-14-alfa-desmetilase, dependente do citocromo P450. Antes de iniciar o tratamento e durante, é importante realizar o monitoramento da função hepática, por meio da dosagem sérica de enzimas hepáticas. Devido ao seu metabolismo que ocorre a nível hepático, o itraconazol (Figura 6) apresenta hepatotoxicidade (HOBAK et al., 2017).

Figura 6: Estrutura química do itraconazol.



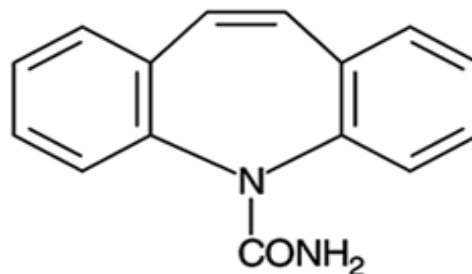
Fonte: FRANÇA et al., 2014.

4.5.4 ANTICONVULSIVANTES

4.5.4.1 Carbamazepina

As lesões hepáticas causadas por fármacos antiepiléticos são variáveis, incluem mecanismos imunomediados e reações de citotoxicidade direta idiossincrática. O processo de metabolização da carbamazepina (Figura 7) ocorre no fígado, pelo citocromo P450, através dos processos de epoxidação, hidroxilação e conjugação, originando o principal metabólito ativo, o epóxido 11-carbamazepina. Esse fármaco é responsável por causar disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e inibição da síntese da glutathiona, estando, dessa forma relacionado aos processos hepatotóxicos (MARRUGO; ORTEGA, 2018).

Figura 7: Estrutura química da carbamazepina.

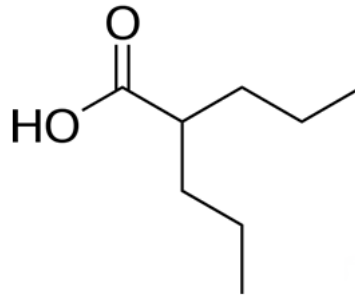


Fonte: DIAZ et al., 2016.

4.5.4.2 Ácido valproico

É um fármaco frequentemente prescrito para o tratamento de crises epiléticas e transtornos psiquiátricos. O ácido valproico (Figura 8) atua potencializando a ação inibitória do ácido gama amino butírico (GABA) e diminuição da ação excitatória do glutamato, através do bloqueio dos canais de cálcio e sódio (ZAMORA; IMBACHÍ; VELASCO, 2017).

Figura 8: Estrutura química do ácido valpróico.



Fonte: ANTUNES et al., 2009.

O uso do ácido valpróico causa vários efeitos a nível da função hepática, como aumento das aminotransferases, que pode ser indicativo de hepatotoxicidade, embora seja um evento adverso considerado raro, mas que também pode evoluir para casos mais graves como uma insuficiência hepática irreversível. O mecanismo de lesão hepática pode estar relacionado a uma idiossincrasia metabólica, devido ao esgotamento da carnitina (URBANEJA; ALCÁNTARA, 2016).

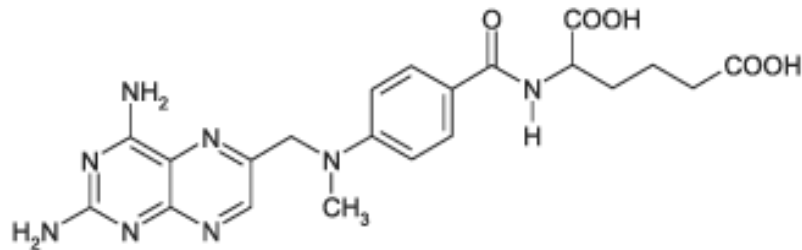
4.5.5 QUIMIOTERÁPICOS

4.5.5.1 Metotrexato

Inicialmente, sua indicação terapêutica foi como agente quimioterápico (principalmente na leucemia), posteriormente passou a ser utilizado como anti-inflamatório no tratamento da psoríase, artrite reumatoide, doenças inflamatórias intestinais. Atua como análogo dos folatos, competindo com o folato sérico e ácido folínico para penetrar na célula e causar inibição de enzimas dependentes de folato, como a diidrofolato redutase, que está envolvida na formação de DNA e RNA, e no ciclo homocisteína/metionina. O mecanismo hepatotóxico do metotrexato

(Figura 9) está associado ao acúmulo da homocisteína, gerando uma maior sensibilização da célula ao efeito de agentes citotóxicos e indução ao estresse oxidativo de células hepáticas (QUINTANILLA; CANDEL, CIFUENTES, 2016).

Figura 9: Estrutura química do metotrexato.



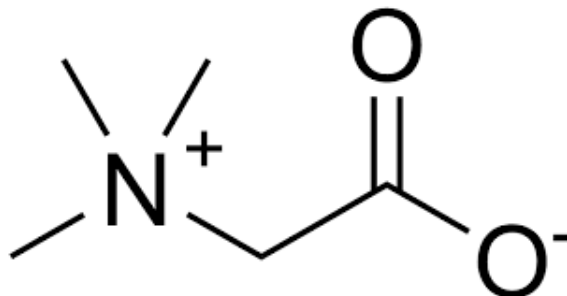
Fonte: ALMEIDA et al., 2005.

4.6 FÁRMACOS HEPATOPROTETORES

4.6.1 Betaína

É um aminoácido doador do grupo metil, que desempenha papel importante no ciclo da homocisteína/metionina, quando em excesso na corrente sanguínea, a homocisteína torna-se um fator desencadeante para o surgimento de aterosclerose e trombose. A betaína (Figura 10) é fornecida ao organismo através da dieta, suplementos alimentares, mas também pode ser sintetizada endogenamente, por meio da oxidação da colina (LOPES et al., 2015).

Figura 10: Estrutura química da betaína.



Fonte: RODRÍGUEZ; PINTO, 2014.

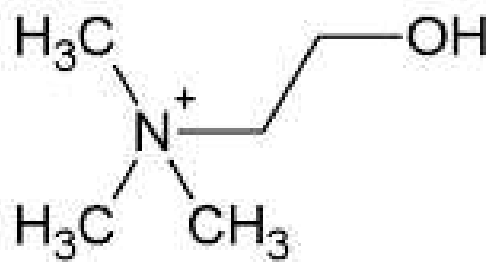
É considerado um agente hepatoprotetor, devido ao seu mecanismo redutor de gordura no parênquima hepático, o que consequentemente resulta na diminuição de processo

inflamatórios crônicos, que servem de base para o surgimento de doenças como esteatose, atuam no controle da osmolaridade celular e na proteção contra desnaturação proteica (ARAÚJO et al., 2014).

4.6.2 Colina

É um nutriente essencial, responsável pela regulação de diversos processos biológicos no organismo, como a metabolização e transporte de lipídios hepáticos, síntese da acetilcolina, responsável pela transmissão de impulsos nervosos, precursor da biossíntese de fosfatidilcolina, um fosfolipídio responsável pela estruturação de membranas celulares, e diminuição do risco cardíaco, através do metabolismo da homocisteína. Para manter a funcionalidade dos processos metabólicos, uma pequena quantidade da colina (figura 11) é sintetizada no fígado, no entanto, não é o bastante para suprir as necessidades do organismo, o que pode muitas vezes comprometer o funcionamento de órgãos e levar ao surgimento de lesões hepáticas ou musculares; devendo ser fornecida ao organismo através de alimentos ou suplementação de micronutrientes (MACIEL; TERRAZZAN, 2017).

Figura 11: Estrutura química da colina.



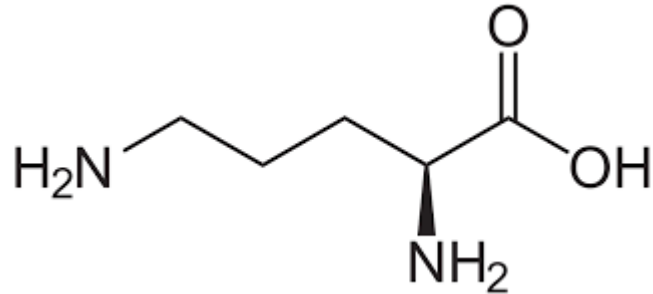
Fonte: Adaptado de YAZDANI et al., 2016.

4.6.3 L-Ornitina

É sintetizada de forma endógena, no fígado a partir de aminoácidos, como por exemplo: L-arginina, mas também fornecido ao organismo, através de alimentos de origem animal ou suplementos alimentares. É um componente importante do ciclo da ureia, um sistema que atua na desintoxicação da amônia no fígado. A L-Ornitina (Figura 12) é utilizada na terapia farmacológica, na redução dos sintomas da encefalopatia hepática associada a casos de cirrose

e atenuação dos níveis de amônia na circulação sanguínea. Exerce efeito hepatoprotetor, através de mecanismo antioxidante (KOKUBO et al., 2015).

Figura 12: Estrutura química da ornitina.



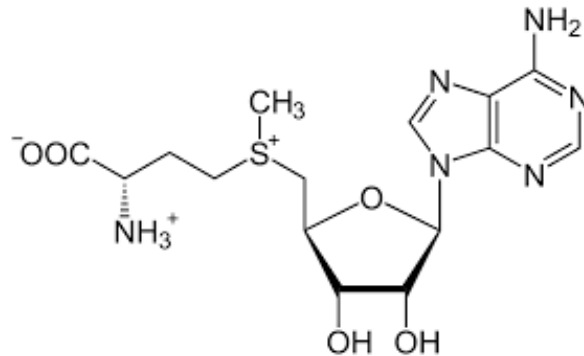
Fonte: SHKIR et al., 2015.

4.6.4 Metionina

É um aminoácido essencial, responsável pela regulação de diversos processos fisiológicos, contendo enxofre em sua composição. É precursor na síntese de diversas enzimas que reduzem o estresse oxidativo. É amplamente utilizada pelos hepatócitos para síntese da glutathiona, e atua como um potente antioxidante hepático de baixo peso molecular, reduzindo dessa forma, o surgimento de doenças hepáticas (MARTINÉZ et al., 2017). A metionina juntamente com colina, exercem papel fundamental na eliminação hepática de triglicérides, na forma de lipoproteínas de baixa densidade para os tecidos periféricos (SUGA et al., 2019).

Durante seu metabolismo, origina a S-adenosil-L-metionina (SAM) (Figura 13) que é a sua forma ativa, catalisada pela enzima metionina adenosil transferase. SAM é uma molécula pleiotrópica, está envolvida em processos proliferativos de hepatócitos, diferenciação e morte celular, desempenhando papel fundamental em processos fisiológicos hepáticos. Estudos tem demonstrado a eficiência da suplementação com metionina ou SAM, na atenuação de lesões hepáticas, por meio da regulação da síntese da glutathiona e redução de fatores mediadores da inflamação, como fator de necrose tumoral α e regulação da síntese de interleucina-10 (MORA et al., 2018).

Figura 13: Estrutura química de S-adenosil- L-metionina.

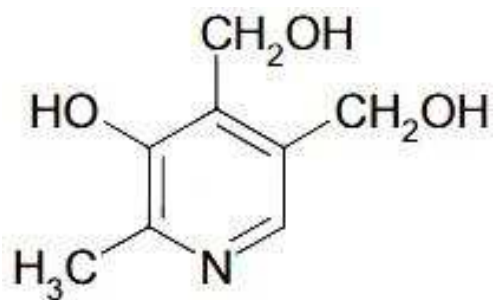


Fonte: LIU et al., 2015.

4.6.5 Vitamina B₆ (piridoxina)

A obstrução de vias biliares ou inibição da bomba de exportação de sais biliares, resultam no acúmulo de ácidos biliares nos hepatócitos, resultando em colestase. A vitamina B₆ (Figura 14), além de participar da regulação de diversos processos fisiológicos no organismo, age indiretamente como antioxidante, participando como coenzima na síntese da glutatona. Atividade da vitamina B₆ também foi relacionada a estimulação da bile hepática, enzimas metabolizantes e desintoxicantes de ácidos biliares/bilirrubina, resultando na neutralização de processos colestáticos (NASSAN et al., 2018).

Figura 14: Estrutura química da vitamina B₆ (piridoxina)



Fonte: AMARAL; VAZ; TEIXEIRA, 2015.

Em um estudo realizado por Roh et al. (2018), a piridoxina demonstrou efeito hepatoprotetor contra o paracetamol, por meio do mecanismo de aumento da síntese de glutatona, importante em processos de desintoxicação. Além disso, a administração de piridoxina, em animais tratados com paracetamol, exerceu efeito na eliminação de espécies reativas de oxigênio.

4.6.6 *Centella asiatica* (Linn) Urban

É uma espécie da família das umbilíferas. Sua atividade terapêutica está relacionada a um triterpenoíde asiaticosídeo. É comercializado em farmácias magistrais com diversas finalidades terapêuticas, como a prevenção e tratamento de lesões ao fígado, causadas por medicamentos hepatotóxicos. Em estudos realizados, o asiaticosídeo, demonstrou atividade hepatoprotetora relacionada a sua capacidade antioxidante; em casos específicos, como o do paracetamol. A *Centella asiática* (Figura 15) atua na neutralização de radicais livres formados no processo de metabolização (SILVA et al., 2014).

Figura 15: *Centella asiática* (L.) Urban



Fonte: TRIPATHI et al., 2015.

4.6.7 *Calotropis procera* (Aiton) W. T. Ainton

Pertencente à família Apocynaceae, é um arbusto ou pequena árvore de aproximadamente 2,5 m de altura, conhecida popularmente como algodão de seda, flor de seda, leiteira, ciumeira e saco de velho. As partes mais utilizadas da *Calotropis procera* (Figura16) na medicina popular são as folhas e o látex, de onde são extraídos vários compostos responsáveis por desenvolver atividades biológicas, como por exemplo: glicosídeos, triterpenos, taninos e polifenóis. Esses compostos são usados para o tratamento de doenças hepáticas, tratamento de tumores, úlceras e possuem atividade anti-inflamatória e hepatoprotetora. Acredita-se que seu efeito hepatoprotetor esteja relacionado com o potencial antioxidante, presente no látex, devido à presença de substâncias como cardenolídeos, lignanas e flavonoides, responsáveis pela captura de espécies reativas de oxigênio (COSTA et al., 2015).

Figura 16: *Calotropis procera* (Aiton) W. T. Aiton (a) hábito; (b) inflorescência; (c) flores abertas; (d) fruto; (e) fruto aberto.



Fonte: COSTA et al., 2015.

4.6.8 *Silybum marianum* (L.)

É uma planta que pertence à família Asteriaceae, conhecida como cardo de leite e cardo mariano (Figura 17). Tem como principal constituinte a similarina, considerada um potente agente hepatoprotetor, sendo utilizada no tratamento de diversos distúrbios hepáticos, causados por falha funcional ou necrose. Os mecanismos de ação envolvidos na atividade hepatoprotetora estão associados à atividade antioxidante e sequestro de radicais livres, estimulando processos regenerativos, regulador e estabilizador da membrana celular. Essas ações ocorrem por inibição da deposição de fibras de colágeno, aumento da concentração da glutathiona celular e estimulação da DNA polimerase. Este último vai resultar no aumento da produção de RNA ribossômico e reconstrução de células hepáticas (BAHMANI et al., 2015).

Figura 17: *Silybum marianum* (L.)



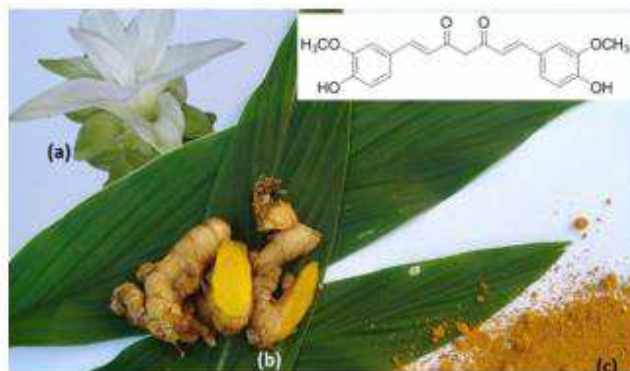
Fonte: BAHMANI et al., 2015.

4.6.9 *Curcuma longa* L.

É um arbusto pertencente à família Zingiberaceae, popularmente conhecida como açafrão, açafrão da terra, açafrão da Índia e açafrão. Além de ser amplamente reconhecida e utilizada para fins culinários. O açafrão possui várias propriedades farmacológicas, dentre elas: atividade hepatoprotetora, anti-inflamatória, antimicrobiana, gastroprotetora e antiplaquetária (MARCHI et al., 2016).

O rizoma (Figura 18) é a parte mais utilizada da planta, de onde é extraído a curcumina, um polifenol de coloração amarela, frequentemente usada na culinária e na terapêutica, possuindo atividade antioxidante, antitumoral e hepatoprotetora. No entanto, é necessário o desenvolvimento de novas formulações para incorporação da curcumina, tendo em vista seu uso limitado como fármaco, uma vez que o composto apresenta uma baixa solubilidade e baixa biodisponibilidade oral (TUNG; HAI; SON, 2017).

Figura 18: (a) inflorescência de *Curcuma longa*; (b) Rizomas; (c) Turmérico.



Fonte: Adaptado de SANTIAGO et al., 2015.

De acordo com Saldanã et al. (2017), em estudos realizados *in vitro* com extrato aquoso liofilizado extraído do rizoma de *Curcuma*, tendo como princípio ativo a curcumina, houve efeito hepatoprotetor, contra lesões hepáticas induzidas por tetracloreto de carbono (CCl₄). O CCl₄ produz radicais livres após sofrer biotransformação, causando peroxidação lipídica e liberando mediadores fibrinogênicos inflamatórios, que levam a fibrinogênese hepática e causam lesão aos hepatócitos. Após administração do extrato, foi possível observar a restauração dos tecidos do parênquima hepático e diminuição dos níveis das enzimas ALT, AST e ALP.

4.7 FÁRMACOS INIBIDORES E INDUTORES DO CITOCROMO P450

A maioria dos fármacos quando administrados em combinação, podem interagir entre si, interferindo no efeito terapêutico do outro ou de ambos. Essas interações resultam em processos de indução ou inibição, e podem causar alterações clínicas relevantes. A indução acontece quando a síntese no citocromo P450 é aumentada por substâncias que aceleram a velocidade das reações de fase I, resultando em perda da eficácia de outros fármacos. Em contrapartida, a inibição ocorre quando os fármacos se ligam a enzimas específicas do citocromo P450 e formam um complexo estável, inibindo o metabolismo de outros fármacos, reduzindo a atividade enzimática e consequentemente retardando a formação de metabólitos, causando um aumento da concentração do fármaco e levando a toxicidade (SILVA; RAMOS, 2016).

Entre as principais isoenzimas que constituem o citocromo P450, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4 são as principais envolvidas no metabolismo de fármacos, no entanto, CYP3A4 e CYP2D6 são as mais significativas. Os fármacos como: ácido valproico, carbamazepina e fenobarbital (anticonvulsivantes), rifampicina (antibiótico) e dexametasona (corticoesteroides) são considerados indutores fortes de CYP3A4; entre os inibidores fortes dessa isoenzima destacam-se: anti-inflamatórios não esteroidais (diclofenaco), antifúngicos (fluconazol) e antiarrítmicos (amiodarona). Alguns dos principais fármacos que exercem atividade inibitória de CYP2D6 são: fluoxetina e paroxetina (antidepressivos), isoniazida (antibiótico), omeprazol (inibidor da bomba de prótons), classificados respectivamente como inibidores fortes, moderados e fracos. No estudo realizado, não houve evidências de fármacos indutores da isoenzima CYP2D6 (BRAZ et al., 2018).

Algumas classes farmacológicas, estão mais propensas a sofrer interações do tipo fármaco-fármaco, por exemplo: os opioides (codeína, tramadol, oxicodona e hidrocodona), devido a mutações que ocorrem no gene da isoenzima CYP2D6 e podem aumentar ou diminuir sua atividade, alterando o efeito analgésico desses fármacos. Inibidores do citocromo P450 aumentam a incidência de efeitos colaterais quando comparado aos indutores, uma vez que pode elevar as concentrações séricas do fármaco, principalmente se o composto original for ativo (oxicodona) sua atividade terapêutica (COLUZZI et al., 2016).

4.8 EXAMES LABORATORIAIS PARA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO HEPÁTICA

4.8.1 Dosagens séricas

Uma das formas de avaliação da função hepática fundamenta-se na realização de testes sensíveis que dosam a atividade de enzimas presentes no fígado. Lesões nas membranas dos hepatócitos causam um aumento na corrente sanguínea nos níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Doenças colestáticas, causam aumento na concentração plasmática de bilirrubina e gama glutamil transpeptidase (GGT), uma enzima presente nos canalículos das células hepáticas e células epiteliais que revestem os ductos biliares, além de outros órgãos. A fosfatase alcalina (FAL) localiza-se na membrana canalicular dos ductos biliares, quando em excesso vão resultar em lesões dos colangiócitos (GODOY et al., 2017).

4.8.2 Transaminases

As transaminases séricas ALT e AST são marcadores que possuem uma boa sensibilidade na presença de danos hepáticos, independente dos fatores causadores. Enquanto a lesão hepática persistir, ALT e AST permaneceram em níveis elevados. AST é uma enzima de origem mitocondrial e citoplasmática, que pode ser encontrada em outros órgãos além do fígado, como rins, tecidos cerebrais e músculo esquelético. ALT possui uma maior especificidade, sendo de origem citoplasmática e encontrada principalmente no fígado (MOREIRA et al., 2017). ALT é uma enzima que se relaciona intimamente com o dano hepático, devido a sua menor concentração em sítios extras hepáticos, o que a torna um importante marcador laboratorial específico para lesão hepática (FREITAS et al., 2017).

4.8.3 Gama glutamil transferase

É uma enzima presente nas membranas celulares e frações microssomais envolvidas no transporte de aminoácidos, sintetizada principalmente no fígado. Pode ser encontrada também em tecidos renais, endotélio cerebrovascular e pericitos. A GGT atua no catabolismo extracelular da glutatona, e o seu significado clínico está frequentemente associado a disfunções hepáticas e vias biliares. Ocorrem níveis aumentados em situações que envolvem estresse oxidativo, como processos inflamatórios, aterosclerose, carcinogênese, entre outros, o

que faz dessa enzima um marcador laboratorial de alta sensibilidade, porém de baixa especificidade (KORKMAZ et al., 2015; BALTA et al., 2016).

4.8.4 Fosfatase alcalina

A fosfatase alcalina (FAL) pertence a um grupo de enzimas chamadas fosfohidrolases, que apresentam melhor desempenho em pH alcalino (SILVA et al., 2014). Está presente em vários órgãos e tecidos, como por exemplo: endotélio vascular, epitélio biliar, enterócitos, cérebro, mucosas de vias aéreas, folículos pilosos, tecido ósseo e túbulos renais. Classifica-se em quatro isoenzimas que vão ser expressas de acordo com o órgão em que se encontram: FAL intestinal, placentária, de células germinativas e tecidual inespecífica, essa última a isoforma mais abundante e pode ser encontrada no fígado, osso e rim (FONTES et al., 2018).

As principais causas de elevações da enzima FAL tecidual inespecífica está associada a casos de obstrução biliar, mas também pode elevar-se em quadros de hepatopatias, casos de colestase intra e extra-hepática, indução de hormônios e fármacos, processos necróticos e hiperatividade osteoblástica (PRAXEDES et al., 2018).

Durante o período de crescimento de crianças e adolescentes, essa enzima encontra-se elevada, em função da fração osteoblástica normalmente aumentada. Não é indicada para o acompanhamento de rotina de doenças hepáticas agudas (CAMPOS et al., 2015).

4.8.5 Bilirrubina total e direta

São divididas em direta (fração conjugada) e bilirrubina indireta (fração não conjugada), produzidas pelo fígado e baço, respectivamente. Formadas a partir da degradação dos eritrócitos, vão ser transportadas do baço para o fígado, onde vão sofrer processos de conjugação e serem excretadas posteriormente (BARBOSA, 2016).

A dosagem de bilirrubina total e direta tem sido bastante utilizada na prática clínica para avaliação da função hepática, como marcador de colestase. Além de atuar como marcador de doenças hepáticas, estudos realizados, demonstraram uma relação entre a elevação moderada dos níveis de bilirrubina periférica, e a diminuição do surgimento de doenças cardiovasculares como a doença arterial coronariana e placas ateroscleróticas, atuando na defesa celular contra o estresse oxidativo (CHEN et al., 2018).

4.8.6 Albumina sérica

Constituída por um polipeptídeo simples, formado por uma cadeia de 584 aminoácidos, sua síntese ocorre no fígado, em indivíduos saudáveis, é produzido cerca de 150 a 200 mg de albumina por quilograma de peso corporal. No entanto, sua síntese está relacionada a um conjunto de fatores que podem alterar sua produção, como por exemplo a pressão oncótica presente no fluido extracelular hepático, concentrações séricas de hormônios (hormônios do crescimento, da tireoide e corticosteroides) que vão estimular sua síntese; já a presença de citocinas envolvidas nos processos inflamatórios, vão prejudicar sua síntese, e consequentemente o estado nutricional de indivíduos (VASCONCELOS; ATAIALA; BRAGANÇA, 2015).

Responsável por desempenhar importantes funções no organismo como regulação da pressão oncótica, e carrear moléculas endógenas e exógenas no organismo, é a proteína mais abundante no plasma (60%) e atua como importante marcador da função hepática. Ao contrário de outros marcadores séricos que possuem níveis elevados na presença de doenças hepáticas, a albumina encontra-se em concentrações diminuídas, devido a disfunções que vão comprometer sua síntese proteica e pode levar a formação de edemas e ascite (FREITAS et al., 2015; FAHMY et al., 2019).

4.9 CUIDADOS FARMACÊUTICOS PARA HEPATOPATIAS

Ainda de acordo com Sousa et al. (2018), pacientes portadores de hepatopatias vão apresentar alguns fatores como: síntese reduzida de proteínas plasmáticas, fluxo sanguíneo e atividade do citocromo P450 também vão estar diminuídos, comprometendo diretamente o processo de metabolização de fármacos. Todas essas informações devem ser levadas em conta, visto que a farmacoterapia não deve limitar-se somente ao uso do fármaco, mas também deve considerar o estado fisiológico em que cada paciente se encontra e suas possíveis limitações.

O seguimento farmacoterapêutico é um serviço exclusivo do farmacêutico, no qual é possível analisar a terapia medicamentosa proposta ao paciente, levando em conta o seu estado fisiológico e nutricional, escolha do fármaco, forma farmacêutica, via de administração, dose e frequência, de forma individualizada (BLATT; BECKER; LUNARDELLI, 2016). Proporcionando o uso seguro e efetivo do fármaco, orientando, intervindo quando necessário e

articulando com outros profissionais de saúde, objetivando alcançar os resultados esperados da terapêutica e otimizar a qualidade e vida do paciente (PRAGOSA, 2016).

Além da avaliação da farmacoterapia, o farmacêutico é habilitado a prescrever alguns fármacos hepatoprotetores com finalidades preventivas ou curativas no tratamento de lesões hepáticas, como por exemplo: fitoterápicos, prestar assistência sobre o uso racional desses fármacos, orientar sobre as possíveis interações com outros fármacos e alimentos. É válido ressaltar que nem todos os fármacos fitoterápicos podem ser prescritos por farmacêutico, alguns são somente de prescrição médica (MARQUES et al., 2019).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a revisão de literatura realizada, é possível concluir que:

- A literatura científica é escassa em trabalhos que reúnam por completo a hepatotoxicidade e efeito hepatoprotetor de fármacos utilizados na prática clínica;
- Os principais fármacos responsáveis por causar hepatotoxicidade foram: paracetamol, nimesulida, diclofenaco, amoxicilina + clavulanato, rifampicina, itraconazol, carbamazepina, ácido valproico e metotrexato, agindo por mecanismos diretos ou idiossincráticos;
- Os principais fármacos hepatoprotetores encontrados foram: betaína, colina, L-ornitina, metionina, vitamina B₆ e fitoterápicos: *Centella asiatica* (Linn) Urban, *Calotropis procera* (Aiton) W. T. Aiton, *Silybum marianum* (L.), *Curcuma longa* L., agindo por mecanismos anti-inflamatórios e anti-oxidantes;
- Com relação as alternativas não farmacológicas, foram encontradas: dieta alimentar, exercício físico, cirurgia bariátrica, transplante hepático e utilização de células tronco;
- Os exames laboratoriais mais utilizados para avaliação da função hepática foram: dosagens séricas de enzimas ALT, AST, GGT, FAL, bilirrubina direta e total e albumina sérica;
- Os principais cuidados farmacêuticos para hepatopatas foram: avaliação da farmacoterapia do paciente e prescrição de fármacos hepatoprotetores como alguns fitoterápicos,
- Dessa forma, pode-se concluir que o farmacêutico é o profissional responsável na prevenção e resolução de problemas relacionados ao uso de fármacos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L. C. B.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L.; LOPES, M. T. P. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Revista Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.

AMARAL, E. I.; VAZ, G. C. S.; TEIXEIRA, M. A. G. Desenvolvimento de Metodologia para Determinação Combinada das Vitaminas Tiamina (Dicloridrato) e Piridoxina (Cloridrato) em Soluções Aquosas e Amostras Farmacêuticas por Meio de Titulação Potenciométrica e Condutométrica. **Revista Virtual de Química**, v. 7 n. 5, p. 1766-1779, 2015.

ANTUNES, M. V.; NAGEL, V.; LINDEN, R.; WERLANG, H. O.; HERMES, D. Determinação de ácido valpróico em soro por cromatografia líquida de alta eficiência com detector de arranjo de diodos (CLAE-DAD), após derivatização com brometo de fenacila. **Revista Química Nova**, v. 32, n. 5, p. 1227-1230, 2009.

ALVES, T. C.; SCHMIDT, L.; BENETTI, F. Perfil nutricional e dietético de pacientes com hepatite C: uma revisão integrativa da literatura. **Revista Interdisciplinar de Promoção da Saúde**, v. 1, n. 2, p. 144-152, 2018.

AL-RASHEED, NAWAL. M.; FADDA, L.; AL-RASHEED, NOUF, M.; HASAN, I. H.; ALI, H. M.; AL-FAYEZ, M.; MOHAMAD, R. A. Hepatoprotective Role of α -Lipoic acid and Thymoquinone in Acetaminophen- Induced Liver Injury: Down-Regulation of COX-2 and flt-1 Expression. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 60, p. 1-12, 2017.

ANDRADE, A. M.; SILVA, K. L.; SEIXAS, C. T.; BRAGA, P. P. Atuação do enfermeiro na atenção domiciliar: uma revisão integrativa da literatura. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 70, n. 1, p. 199-208, 2017.

ARAÚJO, G. T.; DOMENICI, F.; JÚNIOR, J. E.; VANNUCHI, H. Betaine; a potential agent for the treatment of hepatopathy associated with short bowel syndrome. **Nutrición Hospitalaria**, v. 29, n. 6, p. 1366-1371, 2014.

BAHMANI, M.; SHIRZAD, H.; RAFIEIAN, S.; KOPAEI, M. R Silybum marianum: beyond hepatoprotection. **Journal of Evidence-Based Complementary e Alternative Medicine**, v. 20, n. 4, p. 292-301, 2015.

BATTAH, K. A.; BRADAN, D.H.; SHRAIDEH, Z. A.; Effect of cigarette smoking on the structure of hepatocytes: TEM study. **International Journal of Morphology**, v. 43, n. 4, p. 1239-1244, 2016.

BALTA, S.; OZTURK, C.; DEMIR, M.; YILDIRIM, A. O.; CELIK, T. Gamma-glutamyl transferase and pulmonary embolism. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 134, n. 5, p. 461-462, 2016.

BARBOSA, A. K. S. Proteína do soro do leite e suas alterações em biomarcadores hepáticos. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 10, n. 60, p. 260-262, 2016.

BERNARDES, S.; S. NOGUEIRA, A. S.; MOREIRA, E. G.; KISHIMA, M. O.; GUEMBAROVSKI, A. F. M. L.; TURINI, T. L.; TURINI, C. A. Nimesulide-induced fatal acute liver failure in an elderly woman with metastatic biliary adenocarcinoma. A case report. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 133, n. 4, p. 371-376, 2015.

BLATT, C. R.; BECKER, M. W.; LUNARDELLI, M. J. M. Lesão hepática induzida por medicamentos: qual o papel do farmacêutico clínico. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar Serviço e Saúde**, v. 7, n. 4, p. 31-35, 2016.

BORGES, R. S.; JESUS, A. C. S. P. S.; CARDOSO, L. F.; NERI, C. L.; MORAIS, R. B.; BARROS, V. A.; SILVA, A. B. F. Avanços químicos no planejamento e desenvolvimento do paracetamol. **Revista Química Nova**, v. 41, n. 10, p. 1167-1177, 2018.

BRAZ, C. L.; FIGUEIREDO, T. P.; BARROSO, S. C. C.; REIS, A. M. M. Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, p. 1-9, 2018.

CAMPOS, M. S.; SCHINONI, M. I.; SILVA, L. K.; PACHECO, S. R.; SANTOS, M. I. M. A. Análise do perfil epidemiológico e laboratorial de pacientes com hepatite B crônica naïve e em tratamento antiviral em um hospital de referência de Salvador – Bahia. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 14 n. 13, p. 380-386, 2015.

CANO, A. P.; CIFUENTES, L. P.; AMARILES, P. Toxicidad hepática causada por medicamentos: revisión estructurada. **Revista Colombiana de Gastroenterologia**, v. 32, n. 4, p. 337-348, 2017.

CARVALLO, P.; CARVALLO, E.; SILVA, S. B.; LACERDA, C. A. M.; SOL, M. NAFLD e ingesta de fructosa em altas concentraciones. Uma revisión de la literatura. **International Journal of Morphology**, v. 35, n. 2, p. 676-683, 2017.

CAZZO, E.; GESTIC, M. A.; UTRINI, M. P.; CHAIM, F. D. M.; NETO, F. C.; PAREJA, J. C.; CHAIM, E. A. Bariatric surgery in individuals with liver cirrhosis: A narrative review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 63, n. 2, p. 190-194, 2017.

CHEN, X. T.; YANG, C.; YANG, Y. M.; ZHAO, H. L.; CHEN, Y. C.; ZHAO, X. H.; WEN, J. B.; TIAN, Y. R.; YAN, W. L.; SHEN, C. Explorando a relação da bilirrubina total periférica, hemácias e hemoglobina com a pressão arterial durante a infância e adolescência. **Jornal de Pediatria**, v. 94, n. 5, p. 532-538, 2018.

COLUZZI, F.; JÚNIOR, R. T.; JÚNIOR, J. V. P.; MATTIA, C.; RAFFA, R. B. Orientação para boa prática clínica para opioides no tratamento da dor: os três “Ts” – Titulação (teste), ajustes (individualização), transição (redução gradual). **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 66, n. 3, p. 310-317, 2016.

COSTA, N. D. J.; OLIVEIRA, S. F. C.; SILVA, J. N.; PACHECO, A. C. L.; ABREU, M. C.; CAVALCANTE, A. A. C. M.; FERREIRA, P. M. P. Potencial terapêutico e tecnológico da

planta *Calotropis procera*. **Revista Gestão Inovação e Tecnologias**, v. 5, n. 3, p. 2222-2236, 2015.

COTRIM, H. P. Esteatose Hepática. **Sociedade Brasileira de Hepatologia**, 2016. Disponível em: < <https://sbhepatologia.org.br/imprensa/esteatose-hepatica/>>. Acesso em: junho de 2018.

D'AMATO, M. G.; RUIZ, P. N.; AGUIRRE, K. R.; ROJAS, S. G. Colestasis en pediatria. **Revista Colombiana de Gastroenterologia**, v. 31, n. 4, p. 409-417, 2016.

DÍAZ, Y. H.; GARCÍA, R. M.; SUAREZ, M. M.; CALA, D. G.; DOMÍNGUEZ, A. V. Desproteinización de muestras de suero y plasma para el estudio analítico de carbamazepinan. **Revista Cubana de Química**, v. 28, n. 3, p. 870-889, 2016.

DUTERTRE, M.; BLONDEL, M.; MARCHOU, B. Rifampicina. **EMC-Tratado de Medicina**, v. 21, n. 2, p. 1-5, 2017.

FAHMY, S. R.; DISSE, D. A.; SOLIMAN, A. M.; ALMORTADA, N. Y. Protective effect of Echinochrome against intrahepatic cholestasis induced by alpha-naphthylisothiocyanate in rats. **Brazilian Journal of Biology**, p. 2- 10, 2019.

FONTES, R.; CAVALARI, E.; NETO, L. V.; SHRANK, Y.; SANTOS, A. S.; GOMES, D. M.; PINHEIRO, M. F. C.; ARAUJO, P. B. M. C. Alkaline phosphatase: reference interval transference from CALIPER to a pediatric Brazilian population. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 54, n. 4, p. 227-231, 2018.

FRANÇA, R. R. F.; CARVALHO, A. S.; BRANCO, F. S. C.; PINTO, A. C.; BOECHAT, N. Inibidores potentes da enzima esterol 14 α -desmetilase contra *Trypanosoma cruzi*. **Revista Química Virtual**, v. 6, n. 5, p. 1483- 1516, 2014.

FREITAS, A. C. T.; MATOS, D. M. N.; MILSTED, J. A. T.; COELHO, J. C. U. Efeitos do tempo de isquemia fria sobre os enxertos hepáticos. **Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, v. 30, n. 4, p. 239-243, 2017.

FREITAS, R. B.; JESUS, R. S.; ARALDI, I. C. C.; ROVAN, B. T.; BRUM, T. F.; PIANA, M.; BOLIGON, A. A.; PIGATTO, G. R.; LOPES, G. H. H.; ATHAYDE, M. L.; BAUERMANN, L. F. Efeito do extrato aquoso de *Scutia buxifolia* sobre conteúdo sérico de albumina e peso corporal de ratos. **Revista Saúde (Santa Maria)**, v. 41, n. 1, p. 141-148, 2015.

GODOY, Y. P. A.; GERSON, S.; PINTO, M. S.; BOFF, M. F.; MASCARENHAS, M. A.; CARDOSO, V. V. Avaliação celular e funcional do fígado estimulada por laser de baixa potência no transoperatório. **Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, v. 30, n. 2, p. 122-126, 2017.

GONZÁLEZ, J. C. R.; GUERRA, I. R. El sistema citocromo P450 y el metabolismo de xenobióticos. **Revista Cubana de Farmácia**, v. 48, n. 2, p. 495-507, 2014.

HANCU, G.; NEACSU, A.; PAPP, L. A.; CIURBA, A. Simultaneous determination of amoxicillin and clavulanic acid in pharmaceutical preparations by capillary zone electrophoresis. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 52, n. 2, p. 282-286, 2016.

HEYMANN, F.; TACKE, F. Immunology in the liver-from homeostasis to disease. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 13, n. 2, p. 88-110, 2016.

HOBAK, L. R.; SÁENZ, A. G.; SÁNCHEZ, D. C. V.; ARENAS, R. Onicomycosis por mohos no dermatofitos. Una revisión. **Dermatología Cosmética, Médica e Quirúrgica**, v. 15, n. 3, p. 184-194, 2017.

IZIDORO, L. C. R.; VIEIRA, T. C.; OLIVEIRA, L. M. A. C.; NAPOLEÃO, A. A. Qualidade de vida em homens submetidos à prostatectomia: revisão integrativa. **Psicologia, Saúde e Doenças**, v. 18, n. 1, p. 186-202, 2017.

JIN, X.; CAO, G.; ZHANG, X.; CHEN, Y.; WANG, L.; ZHONG, C. Studies on the formation and synthetic mechanism of related substance G in potassium clavulanate production. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, n. 1, p. 77-83, 2015.

JÚNIOR, V. A. A.; VASCONCELLOS, C. M. M.; ALMEIDA, E. C.; GROSSO, C. A. C.; MOREIRA, T. C. G. Análise do comportamento frente ao consumo de bebidas alcoólicas e seu efeito sobre a função hepática entre universitários de um centro universitário da Zona da Mata mineira. **Revista Científica da Faminas**, v. 13, n. 1, p. 24-46, 2018.

KORKMAZ, O.; YUCEL, H.; ZORLU, A.; BERKAN, A.; KAYA, H.; GOKSEL, S.; BETON, O.; YILMAZ, M. B. Elevated gamma glutamyl transferase levels are associated with the location of acute pulmonary embolism. Cross-sectional evaluation in hospital setting, v. 133, n. 6, p. 488-494, 2015.

KOYAMA, Y.; BRENNER, D. A. Liver inflammation and fibrosis. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 127, n. 1, p. 55-64, 2017.

KOKUBO, T.; MAEDA, S.; TAZUMI, K.; NOZAWA, H.; MIURA, Y.; KIRISAKO, T. The effect of L-ornithine on the phosphorylation of mTORC1 downstream targets in rat liver. **Preventive Nutrition and Food Science**, v. 20, n. 4, p. 238-245, dez. 2015.

LEMUS, M. R.; CHAVEZ, R. M.; MEDINA, A. D.; NEVARES, P.B.; GUTIÉRREZ, G. C.; PADILLA, D. C.; YÉPEZ, S. C.; GOES, T. I. F. El hepatocito como un ejemplo de interacción entre la biología celular y las rutas metabólicas. **Revista de la Facultad de Medicina (México)**, v. 60, n. 2, p. 52-58, 2017.

LIU, T. P.; LO, H. L.; WEI, L. S.; HSIAO, H. H. Y.; YANG, P. M. S-Adenosyl-L-methionine-competitive inhibitors of the histone methyltransferase EZH2 induce autophagy and enhance drug sensitivity in cancer cells. **Anti-Cancer Drugs**, v. 26, n. 2, p. 139-147, 2015.

LOPES, R. V. C.; CASTRO, M. A.; BALTAR, V. T.; MARCHIONI, D. M. L.; FISBERG, R. M. Betaína e colina dietéticas relacionadas à homocisteína plasmática: estudo de base populacional, São Paulo, Brasil. **Internacional Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 28, n. 1, p. 61-69, 2015.

LÓPEZ, S. A.; IBOR, E. L. Hepatotoxicidad por fármacos. A propósito de un caso de hepatitis aguda. **Revista Atalaya Médica**, n. 10, p. 56-60, 2016.

MACIEL, C. L. Z.; TERRAZZAN, A. C. Papel da colina na gestação humana: revisão da literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 3, n. 3, p. 481-492, 2017.

MATOS, L. C. Fígado gordo não alcoólico: revisão da literatura. **Revista Gazeta Médica**, v. 4, n. 1, p. 43-49, 2017.

MARCHI, J. P.; TEDESCO, L.; MELO, A. da C.; FRASSON, A. C.; FRANÇA, V. F.; SATO, S. W.; LOVATO, E. C. W. *Curcuma longa* L., o açafrão da terra, e seus benefícios medicinais. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 20, n. 3, p. 189-194, 2016.

MARMITT, D. J.; REMPEL, C.; SILVA, A. C.; GOETTERT, M. I. Potencial hepatoprotetor das plantas medicinais da renisus: revisão sistemática. **Revista Atenção e Saúde**, v. 14, n. 48, p. 84-91, 2016.

MARTÍNEZ, Y.; LI, X.; LIU, G.; BIN, P.; YAN, W.; MÁZ, D.; VALDIVIÉ, M.; HU, C.-A. A.; REN, W.; YIN, Y. The role of methionine on metabolism, oxidative stress, and diseases. **Amino Acids**, v. 49, p. 2091-2098, 2017.

MARRUGO, B. W. R.; ORTEGA, Q. R. J. Severe hepatic injury induced by carbamazepine associated with toxic epidermal necrolysis. Report of a case. **Revista Biociências**, v. 13, n. 1, p. 137-143, 2018.

MARQUES, P. A.; MORIYA, M. M.; SIMÃO, T. P.; DIAS, G.; ANTUNES, V. M. S.; ROCHA, C. O. Prescrição farmacêutica de medicamentos fitoterápicos. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, v. 1, n. 2, p. 1-9, 2019.

MENEZES, J. M.; CRUZ, V. S. A.; SOARES, B. P. Hepatopatia farmacoinduzida por paracetamol. **RENOME- Revista Norte Mineira de Enfermagem**, v. 4, p. 83-84, 2015.

MOREIRA, M. C.; AZEVEDO, I. M.; OLIVEIRA, C. N.; MEDEIROS, A. C. Influência do cólon na regeneração do fígado de ratos submetidos à hepatectomia e colectomia. **Revista de Colonoscopia Brasileira Cirúrgica**, v. 44, n. 5, p. 476-481, 2017.

MORA, S. I.; ROMÁN, J. G.; ÑAÑEZ, I. G.; ROMÁN, R. G. Chronic liver diseases and the potential use of S-adenosyl-L-methionine as a hepatoprotector. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 30, n. 8, p. 893-900, 2018.

NASSAN, M. A.; ISMAEL, T. A.; SOLIMAN, M. M.; ALKHEDAID, A. Q. Ameliorative effect of curcumin and vitamin B₆ against lithocholic acid-induced cholestasis and liver injury in mice. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 11, n. 2, p. 50-63, 2018.

OLIVEIRA, M. E. F.; SILVA, E. C. G. M.; CÂMARA, C. A.; SOUZA, I. A.; AMORIM, R. V. S. Evaluation of acute toxicity of β -lapachone associated with chitosan as a cytoprotective agente. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 54, n. 5, p. 279-287, 2018.

PASQUINI, N. C. Determinação do diclofenaco, ibuprofeno, sulfametazol e trimetropina no esgoto bruto da cidade de Sumaré. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v.14, n.1, p. 1-9, 2018.

PEDROSO, C. R.; BATISTA, F. L. O uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não-esteroidais. **Revista Saúde e Ciência em Ação**, v. 3, n. 1, p. 48- 69, 2017.

PELECHÁ, M.; GOMÉZ-LECHÓN, MJ.; TOLOSA, L.; DONATO, MT. Hepatocitos Humanos Upcytes como modelo experimental in vitro para el estudio del daño hepático inducido por fármacos a largo plazo. **Revista de Toxicología**, v. 34, n. 2, p. 109-117, 2017.

PERANDIN, D.; MAIOLI, M. A.; SANTOS, P. R. S.; PEREIRA, F. T. V.; MINGATTO, F. E. Proteção do dano oxidativo hepático induzido por ferro pelo extrato aquoso da planta *Plectranthus barbatus*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, n. 1, p. 9-17, 2015.

PEREIRA, M. G.; PRADO, N. M. B. L.; SANTOS, G.; PARANÁ, R. Dano hepático induzido por medicamentos em pacientes ambulatoriais: análise retrospectiva da utilização de medicamentos. **Revista Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, v. 35, n. 1, p. 09-14, 2016.

PRAGOSA, A. Tratamento do doente com hepatite C: a importância do seguimento farmacoterapêutico e o papel do farmacêutico hospitalar. **Revista Clínica do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca**, v. 4, n. 1, p. 10-13, 2016.

PRAXEDES, E. A.; PIMENTEL, M. M. L.; SANTOS, F. A.; FERNANDES, D. P.; BARBOSA, B. S.; BRITO, P. D.; LELIS, I. C. N. G.; MACEDO, M. F.; BEZERRA, M. B. Valores hematológicos e bioquímicos de camundongos imunossuprimidos BALB/c NUDE E C57BL/6 SCID. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 46, n. 1603, p. 1-7, 2018.

QADIR, M. I; AHMAD, Z. Advances in hepatoprotective medicinal plants research. **Bangladesh Journal of Pharmacology**, v. 12, n. 3, p.229-242, 2017.

QUINTANILLA, J. I.; CANDEL, G. R.; CIFUENTES, F. T. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. **Revista Clínica de Medicina de Familia**, v.9, n.3, p. 159-166, 2016.

QUEZADA, D. V. L.; REYES, M. J. M.; HERNÁNDEZ, S. A. S.; DURÓN, C. A. N.; EUCEDA, E. A. L. Reacciones sistémicas causadas por la toxicidade del diclofenaco. **Revista Científica Escuela Universitaria de las Ciencias de la Salud**, v. 5, n. 1, p. 41-49, 2018.

REIS, A. R. M.; BRAGA, L. S.; PAVANELLI, M. F. Hepatotxicidade pelo uso do paracetamol: uma revisão da literatura. **Revista Iniziare**, v.2, n. 1, p. 2-9, 2017.

ROCHA, A. S.; MENEGUITTE, B. B.; VASCONCELOS, D. F.; MAGALHÃES, G. S.; NOGUEIRA, J. R. C.; NEVES, J. M. Doença hepática alcoólica no Brasil, uma revisão epidemiológica. **Revista Caderno de Medicina**, v. 1, n. 1, p. 43-54, 2018.

RODRÍGUEZ, R. H.; PINTO, A. C. Constituintes Químicos e Propriedades Biológicas de Espécies do Gênero Serjania. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 6, p. 1583-1606, 2014.

ROH, T.; DE, U.; LIM, S. K.; KIM, M. K.; CHOI, S. M.; LIM, D. S.; YOON, S.; KACEW, S.; KIM, H. S.; LEE, B.-M. Detoxifying effect of pyridoxine on acetaminophen-induced hepatotoxicity via suppressing oxidative stress injury. **Food and Chemical Toxicology**, v. 114, p. 11-22, 2018.

RUELA, A. L. M.; ARAÚJO, M. B.; PEREIRA, G. R. Desenvolvimento e validação de um método analítico rápido por cromatografia líquida de alta eficiência para determinação de nimesulida em estudos de liberação *in vitro*. **Revista Química Nova**, v. 32, n. 2, p. 165-168, 2009.

SANTOS, C. S. O.; VARGINHA, E. S.; BATISTA, F. C. C.; RAMOS, L.; SCHIAVO, L. R. Fibrose hepática novas terapias para sua reversão. **Revista Caderno de Medicina**, v. 1, n. 1, p. 83-90, 2018.

SANTOS, L. C. B.; SACRAMENTO, L. O. S., ANDRADE, J. A.; QUINTANILHA, L. F. Células tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo no tratamento de cirrose hepática. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 16, n. 2, p. 230-235, 2017.

SANTIAGO, V. S.; SILVA, G. P. M.; RICARDO, D. D.; LIMA, M. E. F. Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: introspecções sobre química e atividade biológica. **Revista Química Nova**, v. 38, n. 4, p. 538-552, 2015.

SALDANÑA, P. C.; GARDINI, Y. M.; VALLEJO, J. V.; VENTURA, J. A.; ASPAJO, G. G. Análisis fitoquímico, actividad antioxidante y hepatoprotectora del extracto acuoso liofilizado de *Curcuma longa* en lesiones hepáticas inducidas con tetraclorometano en ratas albinas. **Revista Peruana de Medicina Integrativa**, v. 2, n. 3, p. 765-772, 2017.

SCHIAVO, M.; GELATTI, G. T.; OLIVEIRA, K. R.; BANDEIRA, V. A. C.; COLET, C. F. Conhecimento sobre plantas medicinais por mulheres em processo de envelhecimento. **Revista Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 38, n. 1, p. 45-60, 2017.

SHKIR, M.; ALFAIFY, S.; ABBAS, H.; BHAGAVANNARAYANA, G. A physico-chemical approach to study the experimental and theoretical properties of L-ornithine monohydrochloride: An organic nonlinear optical material. **Materials Chemistry and Physics**, p. 1-11, 2015.

SILVA, G. H.; BARROS, P. P.; GONÇALVES, G. M. S.; JESUS, E. A. Avaliação da atividade hepatoprotetora do asiaticosídeo em modelo experimental de lesão hepática por paracetamol em ratos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicada**, v. 35, n. 3, p. 489-496, 2014.

SILVA, L. C. J.; RAMOS, M. E. S. P. Interação medicamentosa entre fármacos anti-hipertensivos em usuários de bebida alcoólica. **Revista Enfermagem Contemporânea**, v. 5, n. 2, p. 271- 283, 2016.

SOARES, R. X.; SOUSA, M. N. A.; FILHO, J. L. S. A.; MARIANO, N. N. S.; EGYPTO, I. A. S. Dor em neonatos: avaliações e intervenções farmacológicas e não farmacológicas. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 18, n. 1, p. 128-134, 2019.

SOUSA, C. T.; FRADE, V. P.; VIEIRA, L.; SALES, T. L. S.; GOMES, G. K. A.; SANCHES, C. Alterações farmacocinéticas de antimicrobianos em situações especiais: uma revisão narrativa. **Revista Ciências Médica**, v. 27, n. 3, p. 135-155, 2018.

SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T. R. A. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. **Revista Química Nova**, v. 28, n. 4, p. 678-682, 2005.

SOUSA, J. M.; NETO, M. F. A.; PARTATA, A. K. Ação anti-inflamatória da nimesulida e seu grau de hepatotoxicidade. **Revista Científica do ITPAC**, v. 9, n. 1, p. 1-11, 2016.

SUGA, T., YAMAGUCHI, H.; OGURA, J.; SHOJI, S.; MAEKAWA, M.; MANO, N. Altered bile acid composition and disposition in a mouse modelo f non-alcoholic steatohepatitis. **Toxicology and Applied Pharmacology**, p. 1-41, 2019.

SCHEIDT, L.; SCHMIDT, L.; PINHEIRO, T. L. F.; BENETTI, F. Nutrição na doença hepática gordurosa não alcoólica e síndrome metabólica: uma revisão integrativa. **Arquivos de Ciências da Saúde UNIPAR**, v. 22, n. 2, p. 129-138, 2018.

TANAKA, M.; MIYAJIMA, A. Liver regeneration and fibrosis after inflammation. **Inflammation and Regeneration**, v. 36, n. 19, p. 1- 6, 2016.

TERRES, D. R. Potencial toxicológico de medicamento de venda livre: ênfase no paracetamol. **FACIDER Revista Científica**, n. 8, p. 1-15, 2015.

TORRES, L. V. OLIVEIRA, P. S.; MACÊDO, C. L.; WANDERLEY, T. L. R. Hepatotxicidade do paracetamol e fatores predisponentes. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v. 17, n. 1, p. 93-99, 2019.

THOMAS, E.; GARCÍA, L.; MIERES, M.; LÓPEZ, M. Hepatotxicidad por medicamentos. **Revista Uruguaya de Medicina Interna**, n. 3, p. 21-31, 2016.

TRIPATHI, G.; MISHRA, S.; UPADHYAY, P.; PUROHIT, S.; DUBEY, G. P.; AGRAWAL, A. Ethnopharmacological Importance of Centella asiatica with Special Reference to Neuroprotective activity. **Asian Journal of Pharmacology and Toxicology**, v. 3, n. 10, p. 49-53, 2015.

TUNG, B. T.; HAI, N. T.; SON, P. K. Hepatoprotective effect of Phytosome Curcumin against paracetamol-induced liver toxicity in mice. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 53, n. 1, p. 1-13, 2017.

URBANEJA, I. B.; ALCÁNTARA, A. C. Hepatitis tóxica secundaria al tratamiento con ácido valproico: diagnóstico diferencial; a propósito de un caso. **Psiquiatria Biológica**, v. 23, n. 2, p. 84-86, 2016.

VASCONCELOS, P.; ATALAIA, G.; BRAGANÇA, N. Albumina como fator preditivo e morbidade e mortalidade hospitalar. **Sociedade Portuguesa de Medicina Interna**, v. 22, n. 2, p. 71-74, 2015.

VILLALOBOS, M. I. O. B.; SANTOS, A. S.; LEITE, M. E. A. Conhecimentos dos estudantes de odontologia sobre hepatites e sua associação com a prática odontológica. **Odontologia Clínica Científica**, v. 14, n. 4, p. 295-300, 2017.

YAMAMOTO, L. K.; OCHI, P.; SUHETT, W. G.; CAZANGI, D.; MENDES, L. M. P.; PEREIRA-JÚNIOR, O. C. M. Cirrose Hepática – Revisão bibliográfica e relato de caso. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v. 1, n. 1, p. 008-014, 2014.

YAZDANI, A.; SILVAPRAGASAM, M.; LEVÊQUE, J. M.; MONIRUZZAMAN, M. Microbial biocompatibility and biodegradability of choline-amino acid based ionic liquids. **Journal of Microbial e Biochemical Technology**, v. 8, n. 5, p. 415-421, 2016.

WIEDERKEHR, H. A.; WIEDERKEHR, H. A.; WIEDERKEHR, J. C.; COLLAÇO, L. M.; SOUSA, E. L.; SALVALAGGIO, P.; CARVALHO, C. A.; WIEDERKEHR, B. A.; MARQUES, C. A. M.; ROSA, F. F.; NANNI, F. N.; FUCHS, T. Transection of the hepatic parenchyma associated or not with the contralateral portal vein branch ligation and its effect in liver regeneration. **Eisten**, v. 15, n. 2, p. 178-185, 2017.

ZAMORA, T. O.; IMBACHÍ, R. F.; VELASCO, M. F. Derrame pleural asociado al uso de ácido valproico. **Acta Medica Colombiana**, v. 42, n. 1, p. 68-71, 2017.