



[www4.fsanet.com.br/revista](http://www4.fsanet.com.br/revista)

Revista Saúde em Foco, Teresina, v. 9, n. 2, art. 1, p. 03-28, mai./ago. 2022

ISSN Eletrônico: 2358-7946

<http://dx.doi.org/10.12819/rsf.2022.9.2.1>

## Hepatotoxicidade e Alterações de Exames Laboratoriais de Avaliação da Função Hepática por Fármacos

### Hepatotoxicity and Alterations of Laboratory Tests to Assess Liver Function by Drugs

#### **Palloma Aline de Mello**

Graduada em Farmácia pela Universidade Federal de São João Del Rei

E-mail: [palloma.aline@hotmail.com](mailto:palloma.aline@hotmail.com)

#### **Bruna Gabriela Rocha**

Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de São João Del Rei

E-mail: [brunagabrielarocha@gmail.com](mailto:brunagabrielarocha@gmail.com)

#### **William Neves Oliveira**

Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São João Del Rei

Graduado em Farmácia pela Universidade Federal de São João del-Rei

E-mail: [williamnevesufsj@gmail.com](mailto:williamnevesufsj@gmail.com)

#### **Thays Santos Mendonça**

Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São João Del Rei

E-mail: [thayssm.farmacia@gmail.com](mailto:thayssm.farmacia@gmail.com)

#### **Caroline Pereira Domingueti**

Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Minas Gerais

Professora do Curso de Farmácia da Universidade Federal de São João Del Rei

E-mail: [caroldomingueti@ufsj.edu.br](mailto:caroldomingueti@ufsj.edu.br)

---

#### **Endereço: Palloma Aline de Mello**

Universidade Federal de São João Del Rei, Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400 – Chanadour – Divinópolis – MG  
Cep: 35501-296, Brasil.

#### **Endereço: Bruna Gabriela Rocha**

Universidade Federal de São João Del Rei, Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400 – Chanadour – Divinópolis – MG  
Cep: 35501-296, Brasil.

#### **Endereço: William Neves Oliveira**

Universidade Federal de São João Del Rei, Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400 – Chanadour – Divinópolis – MG  
Cep: 35501-296, Brasil.

#### **Endereço: Thays Santos Mendonça**

Universidade Federal de São João Del Rei, Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400 – Chanadour – Divinópolis – MG  
Cep: 35501-296, Brasil.

#### **Endereço: Caroline Pereira Domingueti**

Universidade Federal de São João Del Rei, Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400 – Chanadour – Divinópolis – MG  
Cep: 35501-296, Brasil.

**Editor-Chefe: Dr. Tonny Kerley de Alencar Rodrigues**

Artigo recebido em 01/03/2022. Última versão recebida em 17/03/2022. Aprovado em 18/03/2022.

Avaliado pelo sistema Triple Review: a) Desk Review pelo Editor-Chefe; e b) Double Blind Review (avaliação cega por dois avaliadores da área).

Revisão: Gramatical, Normativa e de Formatação



## RESUMO

Os pacientes com disfunção hepática e aqueles em uso de diversas classes de fármacos são mais suscetíveis ao desenvolvimento de hepatite medicamentosa devido ao metabolismo hepático dos medicamentos. A avaliação da função do fígado é feita através da dosagem sérica de enzimas hepáticas, bilirrubinas, amônia, albumina, dentre outros. Contudo, esses exames laboratoriais podem sofrer interferência *in vivo* ou *in vitro*. Esta revisão da literatura teve como objetivo apresentar os principais fármacos que podem interferir *in vivo* ou *in vitro* nos exames de avaliação da função hepática e os principais mecanismos responsáveis por esta interferência. Vários fármacos são hepatotóxicos, podendo causar como reação adversa o desenvolvimento de hepatite medicamentosa hepatocelular, colestática ou mista. O uso destes fármacos deve ser realizado com cautela por pacientes que possuem disfunção hepática, podendo ser necessário o ajuste da dose do medicamento ou a suspensão da utilização. Alguns fármacos ainda podem interferir *in vitro* na dosagem dos biomarcadores de avaliação da função hepática, sendo importante que os profissionais da área da saúde estejam cientes das interferências que os diferentes fármacos podem proporcionar aos exames laboratoriais de avaliação da função hepática para a correta interpretação e monitoramento dos pacientes.

**Palavras-chaves:** Bilirrubina, Doença Hepática Induzida por Substâncias e Drogas, Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionadas aos Medicamentos, Testes de Função Hepática.

## ABSTRACT

Patients with hepatic dysfunction and those using different classes of drugs are more susceptible to the development of drug induced liver injury due to the hepatic metabolism of drugs. The assessment of liver function is done by measuring serum liver enzymes, bilirubins, ammonia, albumin, among others. However, these laboratory tests can suffer *in vivo* or *in vitro* interference. This review of the literature aimed to present the main drugs that can interfere *in vivo* or *in vitro* in the liver function tests and the main mechanisms responsible for this interference. Several drugs are hepatotoxic and may cause the development of hepatocellular, cholestatic or mixed drug hepatitis as an adverse reaction. The use of these drugs should be carried out with caution by patients who have liver dysfunction, and it may be necessary to adjust the dose of the medication or discontinue use. Some drugs can still interfere *in vitro* in the measurement of liver function assessment biomarkers, and it is important that health professionals are aware of the interference that different drugs can provide to laboratory tests to assess liver function for correct interpretation and monitoring of patients.

**Keywords:** Bilirubin, Chemical and Drug Induced Liver Injury, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Liver Function Tests

## 1 INTRODUÇÃO

O fígado participa de inúmeras atividades vitais para o organismo, dentre elas a síntese, armazenamento e metabolismo de diversas substâncias. A importância do órgão exigiu o desenvolvimento de técnicas laboratoriais que avaliem a sua função por meio da dosagem de biomarcadores. A lesão hepatocelular pode ser mensurada através da dosagem sérica das enzimas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), glutamato desidrogenase (GLDH) e lactato desidrogenase (LDH). Já a colestase hepática pode ser avaliada por meio da dosagem das bilirrubinas e das enzimas gama-glutamil transferase (GGT) e fosfatase alcalina (PAL). Na lesão hepatocelular crônica ainda ocorre redução da capacidade de síntese do fígado, resultando em redução dos níveis séricos de albumina e de protrombina<sup>(1)</sup>.

Alguns fármacos são potencialmente hepatotóxicos, e o quadro clínico da lesão pode ser desde um sutil aumento sérico de enzimas até a falência hepática. Esse efeito hepatotóxico depende de diversos fatores, tais como idade, sexo, genética, uso abusivo de álcool e outras substâncias lesivas ao fígado ou ainda pode ser de origem idiossincrática. O tratamento da lesão hepática induzida por medicamentos é essencialmente de suporte, sendo necessário, na maioria dos casos, a suspensão do uso do medicamento<sup>(2)</sup>.

A hepatite medicamentosa é identificada nos três primeiros meses desde o início da administração do fármaco em doses usuais. De acordo com o quadro clínico e os níveis das enzimas hepáticas, ela pode ser subdividida em hepatocelular, colestática ou mista. O tipo hepatocelular é caracterizado por predomínio de elevação das enzimas ALT e AST, enquanto que no tipo colestático ocorre elevação predominante da enzima PAL e das bilirrubinas. É mais comum o desenvolvimento da doença hepática crônica em pacientes que apresentam a hepatite medicamentosa do tipo colestático ou misto, contudo, a gravidade da lesão é maior no tipo hepatocelular<sup>(3)</sup>.

Além desta interferência *in vivo*, também conhecida como reação adversa do organismo ao medicamento, alguns fármacos podem interferir *in vitro* nos exames laboratoriais de avaliação das enzimas hepáticas e dos demais biomarcadores da função hepática, sendo importante conhecer quais medicamentos causam esse tipo de interferência para a correta interpretação dos resultados dos exames laboratoriais<sup>(4)</sup>.

Neste contexto, este trabalho teve como objetivo apresentar os principais fármacos que podem interferir *in vivo* ou *in vitro* nos exames de avaliação da função hepática e os principais mecanismos responsáveis por esta interferência.

## 2 METODOLOGIA

Esta revisão da literatura foi realizada por meio do levantamento de publicações científicas nacionais e internacionais sobre a interferência de medicamentos em exames laboratoriais bioquímicos de avaliação da função hepática. Foram utilizadas palavras-chaves, tais como: interferência medicamentosa, interferências *in vivo*, interferências *in vitro*, função hepática interferentes, hepatotoxicidade induzida por fármacos, lesão hepática induzida por fármacos, dentre outras, para pesquisa dos artigos científicos nos bancos de dados Scielo, Pubmed e Google Acadêmico. Diretrizes atualizadas e livros também foram utilizados para busca de informações relevantes.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 3.1 Medicamentos que interferem nos exames de avaliação da função hepática

As Tabelas 1 e 2 apresentam os principais medicamentos que interferem *in vivo* e *in vitro*, respectivamente, nos exames laboratoriais de avaliação da função hepática.

**Tabela 1 – Principais fármacos hepatotóxicos e seus respectivos mecanismos de hepatotoxicidade**

Mecanismo de Hepatotoxicidade	Medicamentos
Acúmulo de flúor nos hepatócitos	Fluorocitosina
Acúmulo de metabólitos hepatotóxicos	Agomelatina, antidepressivos tricíclicos, bupropiona, cetoconazol, ciclosporina A, clopidogrel, cotrimoxazol, diclofenaco, dissulfiram, inibidores da enzima conversora de angiotensina, izoniazida, ivermectina, metildopa, metronidazol, paracetamol, sulfonamidas
Acúmulo do fármaco nos hepatócitos	Anfotericina B
Adenomas e carcinomas hepáticos devido à formação de derivados 17-alquilados	Esteroides anabolizantes
Diminuição da expressão do gene <i>mrp2</i> que codifica um transportador da membrana canalicular de bilirrubina	Ácido fusídico
Diminuição da secreção de ácidos biliares	Estrogênio, fibratos
Doença veno-oclusiva hepática	Busulfan, ciclofosfamida, dacarbazina
Esteatose hepática	Estrogênio
Esteatose microvesicular	Amiodarona, didanosina, linezolid, tetraciclina
Estimulação da síntese das enzimas hepáticas	Topiramato
Estresse oxidativo	Albendazol, cisplatina, mebendazol, metotrexato, nimesulida, tamoxifeno

Estresse oxidativo mitocondrial	Fenitoína, fenobarbital
Formação de anticorpos antinucleares	Mínociclina
Inibição da enzima aldeído desidrogenase	Dissulfiram
Inibição das enzimas do citocromo P450	Agomelatina, antidepressivos tricíclicos, cimetidina, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, griseofulvina, haloperidol, itraconazol, losartana, pirazinamida, rifampicina, terbinafina, troleandomicina
Inflamação dos ductos biliares	Ranitidina
Ligação com compostos nitroso-alcanos, causando necrose	Eritromicina, troleandomicina
Mecanismo desconhecido	Ácido nicotínico, acitretina, astemizol, azatioprina, baclofeno, benzilpenicilina, biguanidas, carbamazepina, carvedilol, cetirizina, ciprofloxacino, ciproterona, clindamicina, cloranfenicol, clorpromazina, daptomicina, enoxaparina, fenoximetilpenicilina, finasterida, flucitosina, flucloxacilina, flutamida, heparina, levodopa, levofloxacino, metimazol, moxifloxacino, naltrexona, oxatomida, proclorperazina, propiltiouracil, propranolol, ritonavir, terfenadina, ticlopidina, trovafloxacina
Precipitação como complexos de sal de cálcio	Ceftriaxona
Reações imunoalérgicas	Abacavir, alopurinol, amoxicilina + ácido clavulânico, bloqueadores de canal de cálcio, desflurano, enflurano, estatinas, fibratos, halotano, hidralazina, inibidores de anidrases carbônicas, isoflurano, nevirapina, nitrofurantoina, procainamida, quinidina, sulfonamidas, sulfonilureia, varfarina
Sobrecarga hepática	Ácido valproico, benzodiazepínicos, ibuprofeno

**Tabela 2 – Principais fármacos que podem causar interferência *in vitro* nos marcadores de avaliação da função hepática e os mecanismos responsáveis pela interferência**

Resposta	Fármaco	Mecanismo
Diminuição de albumina	Ácido acetilsalicílico	Interferência na reação com Dye Binding Capacity para dosagem de albumina
	Penicilina	Interferência no método verde de bromocresol para dosagem de albumina
Diminuição de bilirrubina Aumento de bilirrubina	Ácido ascórbico, cafeína, cloreto de sódio, nitrito de sódio,	Interferência na reação diazo para dosagem de bilirrubina
	Fenazopiridina, levodopa, metildopa, rifampicina, teofilina, tirosina	Interferência na reação diazo para dosagem de bilirrubina
	Propranolol	Interferência no método Jendrassik e Grof para dosagem de bilirrubina
	Sulfato ferroso	Mecanismo desconhecido
	Metotrexato	Interferência na dosagem de bilirrubina pelo analisador Kodak Ektachem
	Isoproterenol	Interferência na dosagem de bilirrubina pelo analisador sequencial múltiplo
	Dextrano, novobiocina	Interferência na reação diazo para dosagem de bilirrubina

	Ácido 4-aminossalicílico	Interferência na dosagem de bilirrubina pelo analisador ACA DuPont
Diminuição de ALT	Dipirona, Suramina	Interferência na dosagem de ALT pelo analisador Kodak Ektachem
	Ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico ibuprofeno	Interferência em métodos colorimétricos para dosagem de ALT
Aumento de ALT	Eritromicina, metronidazol, paracetamol	Interferência em métodos colorimétricos para dosagem de ALT
	Ácido 4-aminossalicílico	Interferência na dosagem de ALT pelo analisador sequencial múltiplo
Diminuição de AST	Ácido ascórbico, metronidazol	Interferência em métodos colorimétricos para dosagem de AST
Aumento de AST	Ácido 4-aminossalicílico, fenelzina, levodopa, metildopa, paracetamol, tolbutamida	Interferência na dosagem de AST pelo analisador sequencial múltiplo
	Eritromicina	Interferência em métodos colorimétricos para dosagem de AST
Diminuição de PAL	Ácido ascórbico, metronidazol	Interferência em métodos colorimétricos para dosagem de PAL
Diminuição de LDH	Ácido ascórbico	Interferência em métodos colorimétricos para dosagem de LDH

ALT = alanina aminotransferase, AST = aspartato aminotransferase, GGT = gama glutamiltransferase, LDH = lactato desidrogenase, PAL = fosfatase alcalina

### 3.2 Antialcoólicos

O álcool quando ingerido é convertido no fígado em acetaldeído pela ação da enzima álcool desidrogenase. Logo após o processo, a aldeído desidrogenase converte este acetaldeído em acetato. Contudo, o uso do medicamento dissulfiram inibe a enzima aldeído desidrogenase, o que resulta no acúmulo do acetaldeído no tecido hepático, podendo comprometer a função do fígado. Além disso, o fármaco é metabolizado em dissulfureto de carbono, composto hepatotóxico que, também, pode comprometer a função hepática com aumento sérico de ALT, AST e GGT<sup>(5)</sup>.

O tratamento com doses elevadas de naltrexona, outro medicamento antialcoólico, pode aumentar os níveis séricos de ALT, AST e bilirrubina, indicando lesão no fígado por mecanismo desconhecido<sup>(6)</sup>.

### 3.3 Antiagregantes plaquetários e anticoagulantes

O uso de antiagregantes plaquetários, como a ticlopidina pode causar hepatite colestática com aumento sérico de PAL, GGT e bilirrubina<sup>(7)</sup>. Já a biotransformação do clopidogrel através do sistema citocromo P450 origina compostos hepatotóxicos, causando, assim, lesões hepáticas e aumento dos níveis séricos de ALT, AST, GGT e LDH<sup>(8)</sup>.

Os anticoagulantes também podem interferir na função hepática. A varfarina, por exemplo, induz a diminuição dos níveis séricos dos fatores II, VII, IX e X da coagulação e das proteínas anticoagulantes C e S ao comprometer a conversão cíclica da vitamina K. Além disso, provoca reações de hipersensibilidade nos hepatócitos desencadeando aumento dos níveis séricos de bilirrubina, ALT, AST e GGT<sup>(9)</sup>.

Além disso, o uso de enoxaparina pode aumentar os níveis séricos de ALT, AST e, principalmente, de LDH, por mecanismo desconhecido<sup>(10)</sup>. A heparina também causa lesão no fígado com aumento dos mesmos biomarcadores por mecanismo desconhecido<sup>(11,12)</sup>.

### 3.4 Antiepilépticos

A metabolização do ácido valproico acontece quase que totalmente no fígado, o que sobrecarrega o órgão, podendo resultar em falência hepática com aumento dos níveis séricos, principalmente de ALT e AST. Esse efeito colateral pode ser reversível ou não, dependendo do estágio da lesão<sup>(13)</sup>. Já a carbamazepina eleva os níveis séricos de PAL, ALT e AST e estimula a apoptose celular. Além disso, a hepatotoxicidade do fármaco está relacionada à colestase intra-hepática crônica por comprometimento dos ductos e infiltrado inflamatório, já que sofre, principalmente, metabolização hepática<sup>(14,15)</sup>.

A hepatotoxicidade decorrente do uso de fenitoína e fenobarbital, que são antiepilépticos aromáticos, está associada à formação de areno-óxidos durante a metabolização hepática dos fármacos. Estes metabólitos tóxicos causam um estresse oxidativo nas mitocôndrias resultando na inibição da produção de ATP, diminuição do potencial de membrana e comprometimento da captação celular de cálcio, promovendo dano tecidual hepático com aumento dos níveis séricos de PAL e GGT<sup>(16)</sup>. Além disso, deve-se monitorar a função hepática durante o uso de topiramato, já que o fármaco estimula a síntese de ALT, AST e PAL, aumentando, assim, seus níveis séricos<sup>(17)</sup>.

### 3.5 Antibacterianos

A hepatotoxicidade da fenoximetilpenicilina está relacionada à sutil colestase associada à hepatite aguda com aumento dos níveis séricos de ALT e PAL. Além disso, a combinação de inibidor de beta-lactamases sulfabactam com benzilpenicilina ou ampicilina pode causar colestase severa e persistente com aumento de ALT, AST, PAL e LDH. Contudo, dentre as penicilinas, a flucloxacilina é a mais hepatotóxica. O tratamento com o fármaco por

mais de quatorze dias em pacientes com idade igual ou superior a cinquenta e cinco anos e pré-disposição genética são fatores de risco para a injúria hepática com aumento sérico de ALT, AST e PAL<sup>(18)</sup>. As penicilinas ainda interferem no método verde de bromocresol para a dosagem de albumina, resultando em falsa diminuição dos níveis de albumina<sup>(19)</sup>. Além disso, a combinação entre a amoxicilina e o ácido clavulânico desencadeia uma reação imunoalérgica, resultando em lesão colestática com aumento sérico de ALT, AST, PAL e LDH<sup>(20)</sup>.

A colestase é o efeito adverso hepático mais comum decorrente ao uso de cefalosporinas, resultando em aumento do tempo de protrombina e dos níveis séricos de bilirrubina, ALT, AST, PAL e LDH. O mecanismo não é totalmente elucidado, contudo sabe-se que a hipersensibilidade proveniente do fármaco se assemelha à causada pelas penicilinas.

A ceftriaxona é a cefalosporina que se destaca, sendo hepatotóxica devido à sua precipitação no tecido hepático como complexos de sal de cálcio<sup>(18,21)</sup>.

O efeito tóxico das tetraciclina é associado à sua administração intravenosa, podendo causar esteatose microvesicular com aumento sérico de AST e ALT. A reação é devida à inibição da beta-oxidação de ácidos graxos na mitocôndria de células hepáticas. Os derivados das tetraciclina também são hepatotóxicos, podendo elevar os níveis séricos de PAL e bilirrubina, além de ALT e AST. A minociclina induz a formação de anticorpos antinucleares e aumenta os níveis séricos de gama-globulina, manifestando sintomatologia semelhante à hepatite autoimune<sup>(18,22)</sup>.

Dentre as quinolonas, o ciprofloxacino, o levofloxacino e o moxifloxacino, mesmo apresentando baixo risco de comprometimento hepático com mecanismo desconhecido, podem aumentar os níveis séricos de ALT, AST, LDH, PAL e bilirrubina. Já a trovafloxacina aumenta os níveis dos mesmos biomarcadores hepáticos, contudo promove necrose do tecido<sup>(18,23,24)</sup>.

Há relatos de colestase, com aumento sérico de ALT, AST, GGT e bilirrubina, com icterícia, decorrente do uso de cloranfenicol, sendo que o mecanismo é desconhecido<sup>(19)</sup>. A lesão hepática decorrente do uso de sulfonamidas ocorre através de um processo imunoalérgico. A acetilação do fármaco é lenta *in vivo*, proporcionando sua metabolização em vias alternativas, promovendo o efeito hepatotóxico com aumento sérico de ALT, AST e PAL. O metabolismo do cotrimoxazol envolve seus derivados reativos e linfócitos TCD8, sendo que a acetilação lenta do fármaco é desviada para a via do citocromo P450, aumentando a incidência de efeitos tóxicos com aumento de GGT, além de PAL, AST e ALT<sup>(18)</sup>.



O efeito hepatotóxico dos macrolídeos está associado à ligação do fármaco com o grupo heme do citocromo P450 formando complexos estáveis que inibem a atividade do citocromo, sendo que a eritromicina e a troleandomicina apresentam maior efeito inibitório quando comparado aos demais macrolídeos. O outro mecanismo que confere toxicidade à classe é a ligação do fármaco com compostos nitroso-alcanos presentes em proteínas, causando necrose hepática e aumento sérico de bilirrubina, ALT, AST e PAL<sup>(18,25,26)</sup>. A eritromicina também interfere em métodos colorimétricos que utilizam dinitrofenil-hidralazina ou sal de diazônio para dosagem de ALT e AST, aumentando falsamente seus níveis<sup>(27)</sup>.

A hepatotoxicidade da isoniazida, fármaco antibacilar utilizado no tratamento da tuberculose, é relacionada ao polimorfismo da N-acetiltransferase 2 presente em pacientes com o fenótipo. Pequena porção da isoniazida sofre hidrólise espontânea, formando ácido nicotínico e hidrazina através da via dos acetiladores lentos, podendo desenvolver necrose hepatocelular por comprometimento do processo de destoxificação do fármaco. Já a necrose hepatocelular devido ao uso de pirazinamida é decorrente da inibição das isoenzimas do citocromo P450. Já a rifampicina inibe o citocromo P450 ao se ligar ao receptor pregnano X, originando complexos ativos que atuam no DNA celular. Sendo assim, a rifampicina inibe o metabolismo de fármacos que são metabolizados pelo citocromo P450. O uso dos fármacos citados aumenta os níveis séricos de ALT e AST devido à necrose hepatocelular<sup>(18,28,29,30)</sup>. Outro efeito da rifampicina é a interferência na reação diazo, resultando no falso aumento dos níveis de bilirrubina<sup>(27)</sup>.

A lesão hepática decorrente do uso de nitrofurantoína ocorre através de um processo imunoalérgico no qual o fármaco se liga a proteínas plasmáticas, formando pseudo-haptenos e desencadeando a hipersensibilidade com elevação dos níveis séricos de bilirrubina e PAL<sup>(31)</sup>.

A esteatose microvesicular proveniente da linezolida é devido à diminuição da beta-oxidação de ácidos graxos na mitocôndria das células hepáticas, sendo que essa alteração funcional da organela pode induzir acidose láctica no paciente e aumento sérico de ALT e AST<sup>(18)</sup>. O principal efeito adverso do ácido fusídico é a hiperbilirrubinemia devido a reações colestáticas induzidas pelo fármaco através da diminuição da expressão do gene *mrp2* hepático, que codifica um transportador da membrana canalicular de bilirrubina<sup>(18)</sup>.

Há poucos relatos sobre o efeito hepatotóxico da daptomicina, contudo sabe-se que está relacionado ao aumento dos níveis séricos de ALT, AST e PAL decorrente da injúria hepática causada pelo fármaco<sup>(18)</sup>. O uso de clindamicina pode causar colestase isolada ou

com lesão hepatocelular através de mecanismo desconhecido, sendo que independente do efeito há aumento de ALT, AST e PAL<sup>(14)</sup>.

A novobiocina aumenta falsamente os níveis de bilirrubina ao interferir no teste colorimétrico baseado na reação diazo. Já o ácido 4-aminossalicílico interfere no método ACA DuPont e no analisador sequencial múltiplo, resultando em falso aumento dos níveis de bilirrubina e de ALT e AST, respectivamente<sup>(27)</sup>.

### 3.6 Antiparasitários

A toxicidade dos antiparasitários é devido à sua capacidade de síntese de espécies reativas de oxigênio. O albendazol aumenta gradativamente a lipoperoxidação tecidual durante o tratamento, resultando em aumento dos níveis séricos de ALT e AST. Já o mebendazol mantém a lipoperoxidação constante e aumenta transitoriamente os níveis de PAL, além de AST e ALT, de modo que o albendazol é mais hepatotóxico. Além disso, o uso dos fármacos acarreta diminuição dos níveis hepáticos de glutatona reduzida, de glutatona total e aumento da glutatona oxidada associada à produção de espécies reativas do oxigênio<sup>(32,33)</sup>.

A megalocitose hepática decorrente ao uso de ivermectina é associada a metabólitos hepatotóxicos do fármaco, os quais elevam os níveis de ALT e AST<sup>(33)</sup>. Doses elevadas de suramina interferem no método Kodak Ektachem, diminuindo falsamente os níveis de ALT<sup>(27)</sup>.

### 3.7 Imunossupressores

O efeito tóxico mais grave proveniente do uso de azatioprina é a hiperplasia nodular regenerativa hepática. O mecanismo é desconhecido, contudo sabe-se que há aumento dos níveis séricos de ALT, AST e PAL<sup>(34)</sup>. O acúmulo dos metabólitos da ciclosporina nos hepatócitos resulta no desenvolvimento de colestase com aumento dos níveis séricos de ALT, AST, PAL, GGT e bilirrubina<sup>(35)</sup>.

### 3.8 Anti-inflamatórios não esteroidais

A hepatotoxicidade proveniente do uso de salicilatos é dose dependente, sendo que o mecanismo de lesão hepática causado pelo ácido acetilsalicílico é diferente dos demais

salicilatos. Ele é convertido por hidrólise a ácido salicílico que, por sua vez, origina o ácido carboxílico. Este é transformado nas mitocôndrias em salicil-coenzima A que atua inibindo a oxidação de ácidos graxos de cadeia longa, desenvolvendo, assim, esteatose microvesicular com aumento sérico de ALT, AST, PAL e do tempo de protrombina<sup>(36)</sup>. Outro efeito do ácido acetilsalicílico é a reação com Dye Binding Capacity, diminuindo falsamente os níveis de albumina na amostra. Além disso, interfere em métodos colorimétricos para dosagem de ALT, resultando em falsa diminuição dos níveis desta enzima hepática<sup>(27)</sup>.

A oxidação do grupamento fenólico do diclofenaco origina metabólitos ativos que se acumulam no tecido e lesam os hepatócitos, resultando no aumento sérico de AST, ALT, PAL e LDH<sup>(37)</sup>.

Outro exemplo é a nimesulida. O seu uso indiscriminado pode acarretar lesão hepatocelular ou colestática com aumento dos níveis séricos de ALT, AST e PAL devido ao acúmulo do fármaco na região hepatobiliar. A nimesulida reduz o potencial de ação da membrana mitocondrial através da doação de prótons, resultando no aumento da respiração celular com consumo excessivo de ATP, aumento de cálcio intracelular e de espécies reativas do oxigênio, promovendo estresse oxidativo mitocondrial e, conseqüentemente, lesão hepática<sup>(38)</sup>.

A metabolização do ibuprofeno ocorre por meio do sistema citocromo P450, sendo que o uso crônico pode comprometer o tecido hepático com aumento dos níveis séricos de ALT, AST, LDH e PAL<sup>(39)</sup>. O fármaco também interfere em métodos colorimétricos para dosagem de ALT, diminuindo falsamente seus níveis<sup>(27)</sup>.

A intoxicação pelo uso de paracetamol é a principal causa do desenvolvimento de insuficiência hepática. Na sobredose há saturação do processo metabólico do fármaco e excesso da síntese de N-acetil-p-benzoquinoneimina, que é um produto tóxico do metabolismo do paracetamol, sendo que o acúmulo deste lesiona os hepatócitos irreversivelmente, aumentando os níveis séricos de bilirrubina, LDH, ALT, AST e do tempo de protrombina. Outro mecanismo para sua hepatotoxicidade é a ativação excedente do citocromo P450 ao associá-lo a fármacos que também são metabolizados pelo sistema<sup>(40)</sup>. O paracetamol ainda aumenta falsamente os níveis de ALT por interferir em métodos colorimétricos e os níveis de AST por alterar o grau de arraste do método analisador sequencial múltiplo<sup>(27)</sup>.

Adicionalmente, doses elevadas de dipirona podem interferir no método Kodak Ektachem para dosagem de ALT, resultando na falsa diminuição dos níveis da enzima hepática<sup>(27)</sup>.

### 3.9 Antineoplásicos

O tamoxifeno, fármaco utilizado no tratamento do câncer de mama, altera a atividade mitocondrial inibindo a transferência de elétrons, diminuindo a oxidação de ácidos graxos e estimulando a lipoperoxidação e a síntese de espécies reativas de oxigênio. Esse estresse oxidativo causado pelo fármaco resulta em lesão hepática com aumento dos níveis séricos de ALT, AST e GGT<sup>(41)</sup>.

O uso de cisplatina pode aumentar os níveis séricos de ALT e AST, sendo que o efeito é devido à diminuição da relação entre a glutatona reduzida e a oxidada, o que resulta em estresse oxidativo dos hepatócitos e, conseqüentemente, apoptose<sup>(42)</sup>.

### 3.10 Anestésicos

A hepatite causada pelo halotano está associada à interação entre os metabólitos do fármaco com as enzimas do sistema citocromo P450, formando haptenos e desencadeando reações imunoalérgicas. O mecanismo se aplica ao enflurano, desflurano e isoflurano que também são anestésicos inalatórios, contudo cada qual com os seus metabólitos específicos. Estes fármacos aumentam transitoriamente os níveis séricos de ALT e AST<sup>(43)</sup>.

### 3.11 Antipsicóticos

O uso de clorpromazina pode causar colestase hepatocanalicular com aumento sérico de bilirrubina, ALT, AST e PAL através de um mecanismo desconhecido. Contudo, sabe-se que o comprometimento enzimático no processo de sulfoxidação é um fator de risco para o desenvolvimento do efeito<sup>(37)</sup>. Além disso, a clorpromazina apresenta em sua estrutura a fenotiazina, a qual é responsável por interferir *in vitro* na dosagem de bilirrubina por mecanismo desconhecido, resultando em falso-positivo ou em valores falsamente aumentados de bilirrubina<sup>(44)</sup>.

Os metabólitos do haloperidol competem com o próprio fármaco pelos sítios de ligação das enzimas do sistema citocromo P450. O efeito impede a metabolização do restante do fármaco, desencadeando lesão hepática com aumento dos níveis de ALT, AST, GGT e bilirrubina<sup>(45)</sup>.

### 3.12 Antifúngicos

A griseofulvina inibe o locus CYP3A do citocromo P450, comprometendo o sistema microsomal hepático e lesionando os hepatócitos por processo hepatocelular, com aumento de ALT e AST, ou por processo colestático, com aumento de bilirrubina<sup>(19,46)</sup>.

Já a anfotericina B é um antimicótico que se acumula no fígado, lesionando os hepatócitos e aumentando os níveis séricos de ALT, AST, PAL e LDH<sup>(47)</sup>.

A terbinafina, juntamente com o itraconazol, compromete a metabolização hepática de diversas substâncias ao inibir enzimas associadas ao sistema citocromo P450. O itraconazol é relacionado ao surgimento de necrose centrolobular, causando aumento sérico de ALT, AST, PAL e bilirrubina, enquanto que a terbinafina aumenta significativamente a bilirrubina<sup>(38,47)</sup>. O fluconazol é um composto azólico que apresenta hepatotoxicidade, aumentando os níveis séricos de AST, ALT, PAL e bilirrubina, pois altera a atividade do sistema citocromo P450<sup>(48)</sup>.

Já o metabolismo do cetoconazol, outro fármaco azólico, origina dialdeídos que são hepatotóxicos, resultando em insuficiência hepática com aumento dos níveis séricos de ALT, AST, PAL e bilirrubina<sup>(19)</sup>. A presença de átomos de flúor na estrutura química da flucitosina lesiona o tecido hepático ao transpassar a membrana dos hepatócitos e acumular-se, podendo aumentar principalmente os níveis séricos de ALT e AST<sup>(46,49)</sup>.

Dentre os efeitos adversos decorrentes ao uso de metronidazol, está o aumento dos níveis séricos de ALT, AST e PAL devido ao acúmulo de metabólitos tóxicos no tecido hepático, alterando a permeabilidade membranar dos hepatócitos e, conseqüentemente, favorecendo a liberação das enzimas para a corrente sanguínea. Contudo, esse aumento enzimático pode ser mascarado se a dosagem for realizada através de testes baseados na oxirredução de dinucleotídeo nicotinamida adenina, já que os picos de absorvância do fármaco e do dinucleotídeo nicotinamida adenina reduzido são iguais em pH neutro<sup>(50)</sup>.

### 3.13 Antimetabólitos

O uso prolongado do metotrexato pode causar fibrose e esteatose hepática, progredindo para a cirrose em alguns pacientes. O efeito ocorre através do estresse oxidativo que o fármaco exerce nos hepatócitos em que há aumento do processo de lipoperoxidação e de espécies reativas do oxigênio, resultando também em aumento dos níveis séricos de GGT, ALT e AST<sup>(38,51,52,53)</sup>. O metotrexato ainda interfere na dosagem de bilirrubina pelo equipamento Kodak Ektachem, o que resulta no falso aumento dos níveis de bilirrubina<sup>(27)</sup>.

Há ainda relatos de hepatite com aumento dos níveis de GGT, ALT e AST decorrente ao uso de acitretina, contudo o mecanismo para o efeito é desconhecido<sup>(52)</sup>.

### 3.14 Anti-hipertensivos

A hidralazina é um vasodilatador direto que estimula uma reação imunológica nos hepatócitos, causando lesão colestática ou granulomatosa no tecido com aumento principalmente dos níveis séricos de bilirrubina<sup>(19)</sup>. Ocorre a interação de um metabólito da droga com o citocromo P450 1A2, formando um neoantigênio, resultando na produção de auto-anticorpos<sup>(37)</sup>.

Já a metabolização da metildopa, anti-hipertensivo agonista alfa-adrenérgico, através do sistema citocromo P450 origina um metabólito tóxico que estimula uma reação autoimune, causando lesão hepática e aumento do tempo de protrombina, assim como dos níveis de bilirrubina, PAL, ALT e AST<sup>(54)</sup>. A metildopa ainda aumenta falsamente os níveis de AST e bilirrubina ao interferir no método analisador sequencial múltiplo e na reação diazo, respectivamente<sup>(27)</sup>.

O propranolol e o carvedilol, que são beta-bloqueadores, sofrem metabolismo hepático, sendo assim o uso em pacientes com disfunções hepáticas deve ser monitorado através do tempo de protrombina e dosagem de ALT, AST, GGT, PAL, LDH e bilirrubina, já que esses fármacos podem aumentar os níveis desses biomarcadores hepáticos<sup>(55)</sup>. O propranolol ainda interfere no método fotométrico Jendrassik e Grof, resultando em falso aumento dos níveis de bilirrubina<sup>(27)</sup>.

A lesão hepatocelular devido ao uso de bloqueadores de canal de cálcio é associada a reações de hipersensibilidade causadas pelos metabólitos reativos dos fármacos desta classe, sendo que os níveis séricos de AST, ALT, GGT, LDH, bilirrubina e tempo de protrombina podem estar aumentados em decorrência do uso desses medicamentos<sup>(19)</sup>.

O uso de inibidores de anidrases carbônicas compromete o sistema de tamponamento sanguíneo ao aumentar os níveis séricos de amônia, sendo assim esta classe é contraindicada a pacientes com lesões hepáticas, pois pode piorar o quadro<sup>(55)</sup>.

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina, tais como captopril, lisinopril e enalapril podem causar colestase devido a uma reação idiossincrática desencadeada por seus metabólitos ativos, aumentando os níveis de ALT, AST, PAL e bilirrubina<sup>(19,56)</sup>.

O losartana atua como inibidor de isoenzimas do citocromo P450, comprometendo seu metabolismo e ocasionando lesões hepáticas com aumento dos níveis de ALT, AST e bilirrubina<sup>(57)</sup>.

### 3.15 Antiarrítmicos

A quinidina se liga a receptores na superfície dos hepatócitos transformando-os em células alvo para a ação de anticorpos. Esta reação de hipersensibilidade lesiona o tecido hepático, resultando em colestase e aumento dos níveis séricos de GGT e PAL<sup>(19,56,58)</sup>. Já a lesão hepática proveniente ao uso de amiodarona ocorre devido a inclusões lisossomais formadas pelos metabólitos ativos do fármaco nos hepatócitos, resultando em esteatose microvesicular<sup>(20,59,60)</sup>. O aumento dos níveis séricos de ALT e AST nos pacientes não são maiores que o quádruplo do limite máximo considerado normal<sup>(60)</sup>. Além disso, a procainamida pode desencadear a formação de granulomas devido a reações de hipersensibilidade provocadas pelos seus metabólitos no tecido hepático. A dosagem de ALT e AST neste caso é elevada<sup>(19)</sup>.

### 3.15 Hipoglicemiantes

A lesão hepática com aumento sérico de ALT e AST decorrente do uso de biguanidas, como a metformina, é associada à superdosagem, sendo que a recuperação acontece logo após a retirada do fármaco<sup>(19,61)</sup>.

Já o uso de sulfonilureias pode causar lesão hepatocelular ou colestática através do desencadeamento de reações de hipersensibilidade, em que ocorre elevação dos níveis séricos de PAL e GGT<sup>(19)</sup>. A tolbutamida aumenta falsamente os níveis de AST por interferir no método analisador sequencial múltiplo<sup>(27)</sup>.

### 3.17 Hormônios esteroides

Os estrógenos comprometem a secreção de ácido biliar e bilirrubina ao interferir na atividade de receptores responsáveis pelo metabolismo biliar, causando, assim, esteatose hepática com aumento dos níveis de ALT, AST e PAL e diminuição dos níveis de bilirrubina<sup>(19)</sup>.

Os antiandrogêneos ciproterona e flutamida podem causar hepatites fulminantes com falência hepática aguda ou reações colestatas. Foi descrita também hepatotoxicidade com o uso de finasterida, um inibidor da 5-alfa-reductase, utilizado no tratamento da calvície por mecanismo desconhecido<sup>(37)</sup>.

Esteroides anabolizantes estão associados com hepatites colestatas, adenomas hepáticos, carcinomas hepatocelulares, angiossarcomas e peliose hepática. Os principais responsáveis por estes efeitos tóxicos são os derivados 17- alquilados metiltestosterona e noretandrolona<sup>(37)</sup>.

### **3.18 Tratamento do hipertireoidismo**

A lesão hepatocelular decorrente do uso de propiltiouracil está associada à reação idiossincrática ou por toxicidade direta, elevando os níveis de ALT, AST e bilirrubina<sup>(62)</sup>. O metimazol, por sua vez, pode causar colestase, sendo que a lesão hepática é autolimitada e com aumento dos níveis de GGT. O mecanismo do efeito é desconhecido<sup>(19)</sup>.

### **3.19 Hipolipemiantes**

Os fibratos ativam reações imunoalérgicas que provocam lesão hepatocelular com aumento dos níveis séricos de ALT e AST. Além disso, compromete o fluxo de ácidos biliares, resultando em coledocolitíase. A sobredose do ácido nicotínico pode resultar em colestase e aumento dos níveis séricos de ALT, AST e bilirrubina<sup>(19,63)</sup>.

Já no caso das estatinas, o mecanismo para a lesão hepatocelular é relacionado à formação de epítomos na superfície dos hepatócitos, tornando-os células alvo para o sistema imune, elevando os níveis séricos de ALT, AST, PAL, GGT e bilirrubina<sup>(19,63)</sup>.

### **3.20 Tratamento da gota**

A reação de hipersensibilidade proveniente do uso de alopurinol desencadeia um processo inflamatório no tecido hepático, resultando em hepatite aguda com aumento dos níveis de bilirrubina, PAL, ALT e AST<sup>(64)</sup>.



### 3.21 Antirretrovirais

A lesão hepatocelular com aumento dos níveis séricos de bilirrubina, ALT e AST causada pelo ritonavir apresenta mecanismo desconhecido<sup>(68)</sup>. Já a hepatotoxicidade desencadeada pela nevirapina e abacavir ocorre devido à reação de hipersensibilidade nos hepatócitos, resultando em lesão hepatocelular com aumento dos mesmos biomarcadores hepáticos que o ritonavir<sup>(65)</sup>. O uso de didanosina pode provocar esteatose microvesicular com aumento dos níveis de ALT, AST, PAL e GGT através de um mecanismo desconhecido<sup>(16)</sup>.

### 3.22 Agentes alquilantes

A ciclofosfamida, que é utilizada no tratamento de desordens autoimunes, tal como o lúpus eritematoso sistêmico, pode causar doença veno-oclusiva hepática, resultando em insuficiência hepática com diminuição dos níveis de globulinas e fatores da coagulação e aumento dos níveis de ALT, AST, PAL e bilirrubina, assim como a dacarbazina e o busulfan<sup>(1,37,65)</sup>.

### 3.23 Antagonistas do receptor H2

A ranitidina desencadeia uma reação inflamatória nos ductos biliares, resultando em colestase e icterícia com aumento dos níveis de ALT, AST, GGT e bilirrubina<sup>(37)</sup>. Já a cimetidina inibe as enzimas do sistema citocromo P450, causando disfunção hepática e aumento dos níveis séricos de ALT, AST e PAL<sup>(66)</sup>.

### 3.24 Anti-histamínicos

Pacientes em uso de terfenadina, cetirizina, oxatomida e astemizol que apresentam disfunção hepática devem ser monitorados, já que os fármacos citados aumentam os níveis de ALT, AST, LDH, PAL e bilirrubina. O mecanismo do efeito é desconhecido<sup>(67)</sup>.

### 3.25 Antidepressivos

A agomelatina e os antidepressivos tricíclicos estimulam isoformas do citocromo P450 responsáveis pela síntese de metabolizadores lentos, o que favorece o acúmulo de metabólitos tóxicos no tecido hepático, podendo desenvolver hepatites e tumores, ocorrendo aumento

sérico, principalmente, de des-gama-carboxi protrombina, com diminuição do tempo de protrombina e aumento sérico de ALT, AST, GGT e PAL<sup>(68,69)</sup>.

Deve-se monitorar o uso da bupropiona em pacientes com insuficiência hepática devido ao acúmulo de substâncias tóxicas provenientes do metabolismo do fármaco e aumento dos níveis de ALT, AST, PAL e bilirrubina<sup>(70)</sup>. A metabolização da fluoxetina ocorre através do citocromo P450, contudo o próprio fármaco inibe as enzimas deste sistema, reduzindo, assim, sua taxa de metabolização favorecendo seu acúmulo no fígado. A resposta para o efeito é o aumento de ALT, AST e PAL<sup>(71)</sup>.

A interferência da fenelzina no método analisador sequencial múltiplo para dosagem de AST resulta no falso aumento desta enzima hepática<sup>(27)</sup>.

### **3.26 Antiemético**

O uso de proclorperazina pode resultar em colestase crônica com aumento sérico de AST, ALT, GGT e bilirrubina, induzindo, assim, a icterícia. O mecanismo do efeito é desconhecido<sup>(72)</sup>.

### **3.27 Antiespasmódico**

O baclofeno aumenta os níveis séricos de ALT, AST e PAL através de mecanismo desconhecido<sup>(73)</sup>.

### **3.28 Ansiolíticos**

Os benzodiazepínicos, como o alprazolam, sofrem biotransformação por reações oxidativas e não oxidativas mediadas por enzimas do citocromo P450 e o uso prolongado pode sobrecarregar o fígado e causar lesão hepática com aumento dos níveis de bilirrubina, ALT e AST<sup>(74)</sup>.

### **3.29 Tratamento de anemias**

O sulfato ferroso aumenta falsamente os níveis séricos de bilirrubina por mecanismo desconhecido. Portanto, a análise dos exames de pacientes que administram o fármaco deve ser cautelosa<sup>(50)</sup>.

### 3.30 Vitaminas

Por ser um agente redutor, o ácido ascórbico (vitamina C) interfere em reações de oxirredução para a dosagem de bilirrubina, principalmente, em métodos colorimétricos, resultando em falso-negativo. Além disso, pode interferir nas reações para a dosagem de ALT, AST, PAL e LDH também resultando em falso-negativo<sup>(76)</sup>.

### 3.31 Antiparkinsoniano

O uso de levodopa pode elevar os níveis séricos de bilirrubina, LDH, PAL, ALT e AST através de mecanismo desconhecido<sup>(77)</sup>. Além disso, *in vitro*, o fármaco interfere na reação diazo para dosagem de bilirrubina e no método analisador sequencial múltiplo para dosagem de AST, aumentando falsamente seus níveis<sup>(27)</sup>.

### 3.32 Tratamento de intoxicação por cianeto

O método diazo para a dosagem de bilirrubina envolve ácido sulfanílico e nitrito de sódio, sendo que nitrito de sódio é utilizado no tratamento de intoxicação por cianeto. Dessa forma, o excesso do composto interfere na dosagem de bilirrubina, podendo resultar em falso-negativo ou em valores falsamente diminuídos<sup>(44)</sup>.

### 3.33 Analgésico local do trato urinário

O uso de fenazopiridina pode interferir na reação diazo, resultando em valores falsamente aumentados de bilirrubina<sup>(44)</sup>.

### 3.34 Suplementos alimentares

A dosagem de bilirrubina total através da reação de Van den Bergh utiliza o revelador de benzoato de cafeína, a fim de que haja reação entre a bilirrubina não conjugada e o reagente diazo. Portanto, altas concentrações de cafeína na amostra interferem na reação, resultando em valores de bilirrubina total falsamente diminuídos<sup>(77)</sup>. Já a tirosina resulta em falso aumento de bilirrubina devido à sua interferência na reação diazo<sup>(27)</sup>.

### 3.35 Tratamento para irritação dos olhos

O dextrano interfere no teste colorimétrico baseado na reação diazo, aumentando falsamente os níveis de bilirrubina na amostra<sup>(27)</sup>.

### 3.36 Broncodilatador

O isoproterenol aumenta falsamente os níveis de bilirrubina. Contudo, sua interferência é na técnica do analisador sequencial múltiplo, onde o fármaco altera o grau de arraste do equipamento e, conseqüentemente, interfere na dosagem do analito de interesse<sup>(27)</sup>. A presença de teofilina na amostra também pode interferir na reação diazo e aumentar falsamente os níveis de bilirrubina<sup>(27)</sup>.

### 3.37 Descongestionante nasal

O cloreto de sódio inibe a reação diazo, resultando, assim, em falsa diminuição dos níveis de bilirrubina<sup>(27)</sup>.

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vários fármacos são hepatotóxicos e podem causar como reação adversa o desenvolvimento de hepatite medicamentosa hepatocelular, colestática ou mista. Além desta interferência *in vivo*, diversos fármacos podem interferir *in vitro* na dosagem dos biomarcadores de avaliação da função hepática, sendo importante que os profissionais da área da saúde tenham conhecimento sobre os possíveis interferentes. O histórico terapêutico do paciente deve ser levado em consideração na avaliação dos resultados dos testes e estratégias podem ser utilizadas a fim de evitar erros de interpretação, tais como questionários sobre o histórico farmacológico do paciente. Estes questionários podem auxiliar na identificação de interferentes *in vivo*, uma vez que os *in vitro* são mais controláveis por se referirem às metodologias. Além disso, o uso de alguns fármacos potencialmente hepatotóxicos deve ser realizado com cautela por pacientes que possuem disfunção hepática, sendo necessário em alguns casos o ajuste da dose do medicamento ou a suspensão do uso.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, A. B, BATISTA, A. P, RANGEL T. L.V. Tacrolimo versus ciclosporina: uma análise comparativa na terapia imunossupressora em pacientes transplantados renais. **Revista Científica Interdisciplinar**. 2020; 5(1): 202-229.
- ANDRADE, R. J, TULKENS P. M. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. **J Antimicrob Chemother**. 2011; 66:1431–1446.
- ARAÚJO, M. A. R. Hepatotoxicidade associada à nimesulida: uma revisão da literatura. **Rev. Bras. Farm.** 2012; 93(3): 283-289.
- ARBEX, M. A. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: fármacos de primeira linha. **J Bras Pneumol**. 2010;36(5):626-640.
- AZEVEDO, V. F *et al*. Revisão crítica do tratamento medicamentoso da gota no Brasil. **Rev Bras Reumatol**. 2017; 57(4): 346-355.
- BALBANI, A. P. S *et al*. Perfil das intoxicações por medicamentos utilizados no tratamento das rinites na cidade de São Paulo. **Braz J Otorhinolaryngol**. 1998; 64(1): 33-40.
- BARBIERI, M. M *et al*. Lesão hepática grave induzida por fármacos anticonvulsivantes. **Rev Bras Clin Med**. 2010; 8(6):542-4.
- BARROS, E, BARROS, H. M. Medicamentos na prática clínica. **Artmed editora**; 2009.
- BRAZ J R C - Benzodiazepines and the liver. **Rev BrM Anest**, 1984; 34: 3: 183 – 186.
- BRINGHENTTI, E, SILVA, F. C, BRAMATTI, I. C *et al*. Efeito da coadministração de tamoxifeno e quercetina sobre a lipoperoxidação em fígados de ratos da linhagem wistar: Estudos in vivo e in vitro. In: Viera VB, Piovesan N. Sustentabilidade em Ciência e Tecnologia de alimentos. Capítulo 9, **editora Athena**, 2020.
- CAMELO-NUNES, I. C. Novos anti-histamínicos: uma visão crítica. **J Pediatr**. 2006; 82(5): S173-S180.
- CAMERINI G, SILVA. L. D. Característica dos pacientes que receberam heparina sódica: fundamentando um cuidado de enfermagem seguro. **Rev enferm UERJ**. 2014; 22(2):175-81.
- CAMPOS, D. F *et al*. Hepatotoxicidade dos antifúngicos. **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**. 2009; 12: 1-5.
- CARLINI, E. A *et al*. Fluoxetina: indícios de uso inadequado. **J Bras Psiquiatr**. 2009; 58(2): 98-100.
- CASTRO LA, BALTIERI DA. Tratamento farmacológico da dependência do álcool. **Rev Bras Psiquiatr**. 2004; 26(Supl):43-46.
- COELHO J, GONÇALVES C, LEITÃO S, SANTOS RM, COSTA JMN. Hepatotoxicidade à levofloxacina: risco aumentado em diabéticos? **Acta Med Port**. 2011;24(S3): 729-734.

COSTA, I. A. F, OLIVEIRA, F. S. Fármacos hepatotóxicos e hepatoprotetores: uma revisão de literatura. *Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*. 2021; 17(1): 143-164.

DOMINGOS P. A. S, RICCI-DONATO, H. A, RUSSI, A. K. F. D. Riscos do flúor sistêmico. *J Res Dent*. 2018; 6(4): 88.

DUARTE R *et al.* Abordagem terapêutica da tuberculose e resoluções de alguns problemas associados à medicação. *Rev Port Pneumol*. 2010; 16(4):559-72.

EIRA-VELHA N *et al.* Alfa-metildopa na gravidez: um caso de hepatotoxicidade. *Acta Obstet Ginecol Port*. 2013;7(4):306-308.

FERREIRA, B. C *et al.* Estudo dos medicamentos utilizados pelos pacientes atendidos em laboratório de análises clínicas e suas interferências em testes laboratoriais: uma revisão da literatura. *Rev Eletrônica Farm*. 2009; 6(1):33-43.

FORTI, N, DIAMENT, J. Efeitos indesejáveis dos hipolipemiantes: condutas na prática clínica. *Rev Assoc Med Bras*. 2008; 54(4): 357-62.

GARANITO M. P, ROTHSCHILD C, CAMLOFSKI F. G. L, Cabral E. Valproato de sódio: efeitos colaterais em crianças. *Rev Paul Pediatr*. 2009; 27(4):456-60.

GUBERT, R. P, FRIZZO, M. N. Perfil dos parâmetros bioquímicos hepático de pacientes com carcinoma mamário submetidos à quimioterapia. *Infarma*. 2011; 24(5): 27-33.

GUIMARÃES F, REGADAS MJ, ROQUETE P. Hepatotoxicidade por ticlopidina – a propósito de três casos clínicos. *Medicina Interna*. 2001; 8(3): 133-136.

HASLER, J. A, *et al.* Human cytochromes P450. *Mol Aspects Med*. 1999; 20:1-137.

JESUS, G. C, SOUSA, H. H. B. A, BARCELOS, R. S. S. **Principais patologias e biomarcadores das alterações hepáticas.** Estudos. 2014; 41(3):525-537.

JORDÁN T *et al.* Hepatotoxicidad inducida por amoxicilina-ácido clavulánico con evolución a cirrosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2002; 25:240–243.

KANCHERLA D, GAJENDRAN M, VALLABHANENI P. Metronidazole induced liver injury: a rare immune mediated drug reaction. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*. 2013; 4.

KHIVSARA, A *et al.* Topiramate-induced acute liver injury: A rare adverse effect. *Indian J Pharmacol*. 2017; 49:254–256.

LEE, W. M. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2003; 349:474. Regateiro F, Faria E. Mecanismos imunopatológicos das reações de hipersensibilidade a fármacos. *Rev Port Imunoalergol*. 2016; 24(2): 63-78.

LEITE, P. G. C, GONÇALVES M. Alterações hepáticas decorrentes da terapia com psicofármacos: uma revisão da literatura. **Int j psychiatry**. 2015; 20(2).

LIMA, W. G, RAMOS-ALVES, M. C, SOARES, A. C. Dos distúrbios psiquiátricos à antibioticoterapia: reposicionamento da clorpromazina como agente antibacteriano. Ver. Colomb. **Ciênc. Quím. Farm**. 2019; 48(1): 5-28.

LOPES J, MATHEUS, M. E. Risco de hepatotoxicidade do paracetamol (Acetaminofem). **Rev Bras. Farm**. 2012; 93(4): 411-14.

LUNARDELLI, M. J. M, BECKER, M. W, BLATT C. R. Lesão Hepática induzida por medicamentos: qual o papel do farmacêutico clínico? **Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde**. 2016; 7(4):31-35.

MARTINELLO, F. S, EDSON L. Interferência do ácido ascórbico nas determinações de parâmetros bioquímicos séricos: estudos in vivo e in vitro. **J Bras Patol Med Lab**. 2003; 39(4): 323-334.

MARTINS, G. A, ARRUDA L. Tratamento sistêmico da psoríase – parte I: metotrexato e acitretina. **An Bras Dermatol**. 2004; 79(3): 268-274.

MARTINS, N. M. Avaliação do estresse oxidativo e estado redox mitocondrial na hepatotoxicidade induzida pela cisplatina em ratos Wistar: efeito protetor da dimetiltiouréia. 2007. [dissertação]. Programa de Pós Graduação em Toxicologia, Universidade de São Paulo; 2007.

MATOS, L. C, MARTINS B. Hepatites tóxicas: revisão da literatura. **Medicina Interna**. 2005; 12(4): 239-55.

MATOS, M. C. G, BRANCHTEIN L. O uso de antidiabéticos orais no paciente com diabetes mellitus e doença cardíaca. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**. 2006.

MEDINA, W. S. G. Efeito dos anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) e de seus areno-óxidos na função e no estresse oxidativo mitocondrial em fígado de rato. 2008. [Tese de doutorado]. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2008.

MEIER Y *et al*. Incidence of drug-i'nduced liver injury in medical inpatients. **Eur J Clin Pharmacol**. 2005; 61:135–143.

MEINERZ, A. R. M, CHEDD, M. B, NASCENTE, P. S, *et al*. Efeitos de doses elevadas da terbinafina e itraconazol em ratos Wistar. **Rev Bras Ciênc Farm**. 2007; 43(1): 105-8.

MELO N, Jaraquemada T, Gonçalves A. Toxicidade da amiodarona. **ArquiMed**. 2005; 19(5): 199-202.

NAKAHARAI K, SAKAMOTO Y, YAITA K, YOSHIMURA Y, IGARASHI S, TACHIKAWA N. Drug-induced liver injury associated with high-dose ceftriaxone: a retrospective cohort study adjusted for the propensity score. **Eur J Clin Pharmacol**. 2016; 72:1003-1011.

PAVAN R, JESUS, A. M. X, MACIEL, L. M. Z. A amiodarona e a tireóide. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2004; 48(1): 176-82.

PEDRASSA, B. C *et al.* Tumores hepáticos incomuns: ensaio iconográfico – Parte 1. **Radiol Bras.** 2014; 47(5):310-316.

PIMPÃO, C. T *et al.* Avaliação dos efeitos toxicológicos da ivermectina em cães. *Rev Acad, Curitiba.* 2005; 3(4): 19-24.

PORTA G. Hepatotxicidade pelo AAS. *GED gastroenterol.* 2011; 30(1): 17-18.

PRADO, N. M. B. L. Hepatotxicidade induzida por medicamento em um paciente ambulatorial: relato de caso. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde.** 2018; 9(1):1-3.

PRESKORN, S. H. Debate resolved: there are differential effects of serotonin reuptake inhibitors on cytochrome P450 enzymes. **J Psychopharmacol.** 1998; 13(B): S89-97.

QUINTANILLA, J. I, CANDEL G. R, CIFUENTES F. T. Metotrexato: toxicidade pulmonar, hepática y hematológica. *Rev. Clin. Med. Fam.* 2016; 9(3): 459-166.

RAMER L *et al.* Disulfiram-Induced Acute Liver Injury. **Case Reports Hepatol.** 2020;1–4.

ROBLES, M. Antibiotic-Induced Liver Toxicity: Mechanisms, Clinical Features and Causality Assessment. **Curr Drug Saf.** 2010; 5:212-222.

RODRIGUES CF. Fatores que contribuem para a variação dos níveis plasmáticos de bilirrubina na população portuguesa. 2014. [tese]. **Universidade do Porto;** 2014.

SANTIAGO, L. M. A metabolização no sistema do citocromo P450 e a sua importância em clínica geral. **Rev Port Clín Geral.** 2003; 19:121-129.

SASAKI, E *et al.* Pathogenetic analyses of carbamazepine-induced liver injury in F344 rats focused on immune- and inflammation-related factors. **Exp Toxicol Pathol.** 2016; 68:27-38.

SCHMITT, J. V *et al.* Aspectos gerais de interações medicamentosas com antifúngicos sistêmicos em um estudo amostral retrospectivo. *An. Bras. Dermatol.* 2013; 88(3): 482-845.

SHAW, P. J, GANEY P. E, ROTH R. A. Idiosyncratic drug-induced liver injury and the role of inflammatory stress with an emphasis on an animal model of trovafloxacin hepatotoxicity. **Toxicol Sci.** 2010; 118:7–18.

SICA, D. A, BLACK, H. R. Pharmacologic considerations in the positioning of betablockers in antihypertensive therapy. **Curr Hypertens Rep.** 2008;10:330-5.

SILVA, R. S *et al.* Interference of medicines in laboratory exams. **J Bras Patol Med Lab.** 2021; 57: e 2672021.

SOUBHIA, A. F *et al.* efeito dos anestésicos inalatórios halotano e sevoflurano em um modelo experimental de lesão hepática. **Rev Bras Anesthesiol.** 2011; 61(5): 591-603.



SPOSITO, M. M. M, ALBERTINI, S. B. Tratamento farmacológico da espasticidade na paralisia cerebral. **Acta Fisiatr.** 2010; 17(2): 62-7.

TEIXEIRA. M. J *et al.* Tratamento farmacológico da dor musculoesquelética. **Rev Med.** 2001; 80(1):179-244.

TELES J. S, FUKUTA E. Y, FEDER D. VARFARINA. perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos. **Einstein.** 2012; 10(1):110-5.

THIIM, M, FRIEDMAN, L. S. Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals. **Clin Liver Dis.** 2003; 7:381–399.

URZÚA, A. M *et al.* Hiperplasia nodular regenerativa del hígado secundaria a uso de azatioprina por trasplante renal prévio, tratado com transplante combinado hepático y renal. **Gastroenterol. Latinoam.** 2013; 24(1): 20-23.

VENTURINI, C. D. Interações entre antiparasitários e alimentos. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.** 2014; 35(1):17-23.

VILARIÇA, A. S *et al.* Reações adversas aos antibiomas em doentes internados: gravidade e fatores de risco. **Rev Port Pneumol.** 2010; 16(3): 431-451.

VILLAREZ, A. B, JIMÉNEZ, J. M, Esteban C. Progresión de la fibrosis hepática en pacientes tratados con metotrexato (MTX): utilidade de la elastografía hepática (fibroscan). **Gastroenterología y hepatología.** 2009;32(3).

WINK F. V, SCHWARTSMANN C. R. Avaliação da função hepática em pacientes submetidos à artroplastia total do quadril em uso de enoxaparina. **Rev Bras Ortop.** 2010; 45(2):148-50.

YOUNG, D. S, Effects of drugs on clinical laboratory tests. **Clin Chem.** 1972; 18:1041-1303.  
ZAMIN I, DE MATTOS AA, DE MATTOS ÂZ, MIGON E, SOARES E, PERRY MLS. Modelo experimental de esteatohepatite não-alcoólica com dieta deficiente em metionina e colina. **Arq Gastroenterol.** 2009; 46:69–74.

ZHAI Y *et al.* The mechanism and risk factors of clopidogrel-induced liver injury. **Drug Chem Toxicol.** 2016; 39:367-374.

ZHANG X *et al.* Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. **Hepatology.** 2014 Dec;60(6):2008-16.

#### **Como Referenciar este Artigo, conforme ABNT:**

MELLO, P. A; ROCHA, B. G; OLIVEIRA, W. N; MENDONÇA, T. S; DOMINGUETE, C. P; Hepatotoxicidade e Alterações de Exames Laboratoriais de Avaliação da Função Hepática por Fármacos. **Rev. Saúde em Foco**, Teresina, v. 9, n. 2, art. 1, p. 03-28, mai./ago.2021.

Contribuição dos Autores	P. A. Mello	B. G. Rocha	W. N. Oliveira	T. S. Mendonça	C. P. Domingueti
1) concepção e planejamento.	X				X
2) análise e interpretação dos dados.	X	X	X	X	X
3) elaboração do rascunho ou na revisão crítica do conteúdo.	X	X	X	X	X
4) participação na aprovação da versão final do manuscrito.	X	X	X	X	X