

FACULDADE INTERNACIONAL DA PARAÍBA
CURSO DE BIOMEDICINA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

BRUNA EMÍLIA NORBERTO DE LIMA CÓRDULA
DANILO FIRMINO DE SOUZA
FABIANE QUITÉRIA RODRIGUES LEAL

HEPATITE MEDICAMENTOSA

A importância do diagnóstico

JOÃO PESSOA
2023

BRUNA EMÍLIA NORBERTO DE LIMA CÓRDULA
DANILO FIRMINO DE SOUZA
FABIANE QUITÉRIA RODRIGUES LEAL

HEPATITE MEDICAMENTOSA

A importância do diagnóstico

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Biomedicina
da Faculdade Internacional da Paraíba,
como pré-requisito para obtenção do
grau de Bacharelado em Biomedicina.
Orientadora: Taísa França de Medeiros
Assis.

JOÃO PESSOA
2023

RESUMO

Os eventos adversos provocados pela hepatite medicamentosa promovem uma discussão clínica e laboratorial sobre a repercussão da doença no paciente. Foi abordado no presente estudo as principais causas, alterações nos resultados de exames laboratoriais com foco nas enzimas hepáticas e a incidência de hepatotoxicidade induzida pelo consumo recorrente e prologado de fármacos, suplementos ou substâncias químicas. Este estudo se caracteriza como uma revisão bibliográfica integrativa baseada em artigos selecionados de uma pesquisa abrangente em bases de dados relevantes, destacando a incidência incerta da doença, sintomas e a prática global da automedicação como uma preocupação de saúde pública. Foi ressaltada a complexidade da doença, bem como sua relação com a insuficiência hepática aguda e a relevância do diagnóstico precoce necessário para a realização de um tratamento eficaz, evidenciando a necessidade de protocolos mais abrangentes e reafirmando o papel crucial dos biomédicos no cuidado dos pacientes em um contexto de acesso complexo à assistência e prática difundida de automedicação.

Palavras-chave: Hepatotoxicidade. Automedicação. Diagnóstico precoce. Sintomas. Tratamento.

ABSTRACT

Adverse events caused by drug-induced hepatitis prompt a clinical and laboratory discussion regarding the impact of the disease on the patient. This study addresses the main causes, changes in laboratory test results focusing on liver enzymes, and the incidence of hepatotoxicity induced by recurrent and prolonged consumption of drugs, supplements, or chemical substances. This study is characterized as an integrative literature review based on selected articles from a comprehensive search in relevant databases, highlighting the uncertain incidence of the disease, symptoms, and the global practice of self-medication as a public health concern. The complexity of the disease is emphasized, along with its association with acute liver failure and the importance of early diagnosis for effective treatment. This underscores the need for more comprehensive protocols and reaffirms the crucial role of biomedical professionals in caring for patients in a context of complex access to healthcare and widespread self-medication practices.

Keywords: Hepatotoxicity. Self-medication. Early diagnosis. Symptoms. Treatment.

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanina aminotransferase
GGT	Gama glutamiltransferase
LDH	Lactato desidrogenase
FA	Fosfatase alcalina
VDZ	Vedolizumabe
TP	Tempo de protrombina
INR	Razão normalizada internacional
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
AIEs	Anti-inflamatórios esteroidais

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. METODOLOGIA.....	9
3. RESULTADOS	10
4. DISCUSSÃO	12
5. CONCLUSÃO	15
6. REFERÊNCIAS.....	16

1. INTRODUÇÃO

A hepatite medicamentosa ou hepatotoxicidade induzida por medicamentos é uma condição em que o fígado é prejudicado em função da toxicidade originada em consequência da ingestão de determinados fármacos, suplementos ou substâncias químicas (H.C GONZALEZ, et al. 2017). Os mecanismos da hepatotoxicidade são dois: o intrínseco, que é dependente apenas da dose utilizada, isto é, uma reação prevista. E o idiossincrático, ou seja, mais imprevisível e menos comum, esta independe da dose consumida e o tempo entre o consumo e a apresentação dos sintomas pode variar (P. FRANCIS, V.J. NAVARRO, 2022; H.C GONZALEZ, et al. 2017). O primeiro tipo de injúria é mais comum em pacientes que utilizam Acetaminofeno, que quando ingerido em doses excessivas se converte em um metabólito tóxico ultrapassando a capacidade do fígado de conseguir conjugar com glutathione, resultando na formação de espécies reativas que causam danos às células hepáticas, já o idiossincrático pode ocorrer após o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), anticonvulsivantes, antibióticos, entre outros (P. FRANCIS, V.J. NAVARRO, 2022; H.C GONZALEZ et al. 2017).

Além disso, a verdadeira incidência da doença é incerta já que não existem testes precisos para o diagnóstico e, sendo assim, torna-se complexo de se estabelecer a causa. É necessário levar em consideração que alguns pacientes podem apresentar quadro assintomático e por isso, seu diagnóstico é baseado na exclusão de outras condições (P. FRANCIS, V.J. NAVARRO, 2022). Sendo assim, o grau da lesão hepática pode variar entre leve e grave, e talvez seja reversível à depender do nível do dano, porém, em situações extremas, pode chegar à insuficiência hepática aguda (H.C GONZALEZ, et al. 2017).

Um estudo prospectivo realizado na França, em 2002, sugeriu que a incidência de lesão hepática induzida por drogas é de 14 casos por 1000 habitantes (SGRO, C. et al. 2002). Estudos na Suécia (2006) e no Reino Unido (2007) notaram incidência de 2 a 3 casos por 1000 habitantes (DE VALLE, MB. et al. 2006; HUSSAINI, SH. et al. 2007).

Nos Estados Unidos, um estudo realizado traz incidência de 10 a 15 casos por 1000 habitantes e demonstra a lesão hepática induzida por medicamentos

como responsável por mais de 50% dos casos de insuficiência hepática aguda onde mais de 75% das reações idiossincráticas a medicamentos resultam em transplante de fígado ou morte (LEE, WM. 2003).

Embora sejam escassos os dados acerca de reações hepatotóxicas no Brasil, foi realizado um inquérito com cinco centros de transplantes que avaliou a frequência de hepatites fulminantes induzidas por drogas. De um total de 1.622 transplantes, 84 (5%) foram por hepatite fulminante e destes 25 (30%) foram 6 por etiologia por drogas. (MAGALHÃES, M. 2015)

A partir desses dados, é possível inferir que a prática da automedicação é vista em todo o mundo como uma preocupação pública de saúde. Isto se deve à falta de diagnóstico preciso, à escassez de informações sobre medicamentos e ao uso inadequado, que podem resultar em reações alérgicas, intoxicações, interações prejudiciais entre medicamentos e até mesmo contribuir para o aumento da resistência de microorganismos e esse cenário pode agravar as doenças, tornando-as mais complexas e desafiadoras de realizar um tratamento de fato eficaz (BASTIANI, A. et al. 2005).

Diante do exposto, é possível trazer como pergunta norteadora: como as principais causas, alterações nos exames e a incidência de hepatotoxicidade induzida por medicamentos, chás, suplementos e substâncias químicas impactam a discussão clínica e laboratorial sobre a hepatite medicamentosa, considerando o papel do biomédico, e de que maneira a automedicação contribui para esse cenário?

Desta forma, o presente artigo teve como principal objetivo analisar e associar o diagnóstico da hepatite medicamentosa com a repercussão clínica e laboratorial das principais enzimas evidenciadas na lesão hepática por medicamentos, chás e álcool.

2. METODOLOGIA

Para a elaboração deste estudo foi realizado uma pesquisa bibliográfica nas principais fontes e bases de dados: PUBMED, MEDLINE e SCIELO, utilizando as palavras-chave "hepatite medicamentosa" "hepatotoxicidade" "automedicação e intoxicação" "drug-induced liver injury" "acute liver failure" "self-medication" "induced hepatotoxicity". Após realização da pesquisa, foi alcançado o número de 495 artigos em sua totalidade, foram utilizados como critérios de inclusão artigos com dados relevantes sobre a hepatite medicamentosa em pacientes idosos, mulheres, homens e jovens com a finalidade de conscientizar, prevenir e dispor de informações relevantes ao público. Posteriormente à leitura dos títulos e análise dos resumos foram considerados como critérios de exclusão todos os artigos que não se relacionavam ao objetivo desta revisão e que estavam fora do período entre 2018 e 2023. Por fim, de acordo com a metodologia adotada, leu-se integralmente um total de 18 artigos para elaboração deste trabalho, incluindo os da língua inglesa e portuguesa relacionados especificamente ao propósito desta revisão.

3. RESULTADOS

Inicialmente, para a produção da tabela foram selecionados 10 artigos sobre o tema a ser discutido. O processo de seleção contou com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão anteriormente citados. Os dados obtidos foram organizados e sistematizados no quadro a seguir (Quadro 1).

Quadro 1: Estudos incluídos para a construção desta revisão

Autor/Ano	Título	Tipo de Estudo	Conclusão
Sobral M.A, et al. 2020	Efeitos adversos às drogas antituberculose: hepatotoxicidade	Estudo Transversal	Dentre todas as observações e avaliações feitas com os pacientes, as principais alterações de enzimas hepáticas foram: ALT/AST, bilirrubina total e direta, fosfatase alcalina.
Saraiva, M.M et al. 2020	Injúria hepática induzida por vedolizumabe	Estudo de caso	As principais alterações relatadas na paciente com o uso do anti-inflamatório VDZ foram: AST/ALT, GGT, bilirrubina total, direta e albumina.
Yusuf, D. et al. 2018	Um relato de caso de hepatite com icterícia induzida por nifedipina.	Estudo de caso	Foi relatado que a paciente apresentou acidose metabólica e alterações nas enzimas ALT/AST, GGT, LDH, bilirrubina total, direta, fosfatase alcalina
Teixeira, M. et al. 2020	Hepatotoxicidade Induzida por Flucloxacilina - Associação com HLA-B*5701.	Estudo de caso	Paciente apresentou as principais alterações: fosfatase alcalina, AST/ALT, GGT, bilirrubina total, direta.
Watanabe, T.C.A et al. 2023	Lesão hepática induzida por Fenitoína	Estudo de caso	Paciente apresentou as principais alterações: bilirrubina total, AST/ALT, GGT.

Sinder, R.C. et al. 2022	O potencial tóxico de suplementos e chás contendo <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	Estudo observacional e descritivo	As principais alterações apresentadas foram: fosfatase alcalina, hipertensão, arritmia.
Louvet, A. et al. 2023	Efeito dos antibióticos profiláticos na mortalidade na hepatite grave relacionada ao álcool: um ensaio clínico randomizado	Estudo experimental	Dentre os pacientes em tratamento, foi relatado as principais alterações: AST/ALT, GGT, fosfatase alcalina, bilirrubina total, albumina.
Rua, J. et al. 2018	Lesão Hepática Induzida por Carvedilol, uma Causa Rara de Hepatite Mista: Um Caso Clínico	Estudo de caso	A paciente apresentou as principais alterações: AST/ALT, fosfatase alcalina, GGT, LDH, bilirrubina total.
Prado, Lima. et al. 2019	Monitoramento Prospectivo do Uso de Medicamentos: Lesão Hepática Induzida por Medicamentos em um Centro de Atenção Primária à Saúde	Estudo prospectivo	Dentre os pacientes que apresentaram hepatotoxicidade, as principais alterações apresentadas foram: ALT, fosfatase alcalina, bilirrubina total.
Navarro, J.V, Francis, P. 2022	Hepatotoxicidade induzida por drogas	Pesquisa bibliográfica	A avaliação para um diagnóstico é realizada baseado nas seguintes alterações: ALT/AST, fosfatase alcalina, GGT, bilirrubina total, albumina, tempo de protrombina (TP), e razão normalizada internacional (INR).

Fonte: Autoria própria, 2023.

4. DISCUSSÃO

A hepatite medicamentosa consiste em uma demanda relevante de lesão hepática, de pouca compreensão, tornando-se desafiadora na prática. Possui grande relevância, diante dos danos provocados aos doentes, podendo haver um desenvolvimento de uma insuficiência hepática aguda. Caso haja uma identificação tardia, podem ser geradas consequências ao paciente, correndo o risco de agravamento na injúria hepática (NAVARRO, J.V, FRANCIS, P. 2022).

Esta ocorre quando certos medicamentos desencadeiam uma resposta inflamatória no fígado, levando à lesão hepática. A nível celular, alguns fármacos podem formar metabólitos tóxicos que ativam o sistema imunológico ou interferem diretamente com as células hepáticas. Mecanismos incluem estresse oxidativo, resposta imune aberrante e disfunção mitocondrial. A interação medicamentosa pode resultar em dano hepatocelular, inflamação e, em casos graves, necrose (H.C GONZALEZ, et al. 2017).

Ao analisar o predomínio do tipo de dano hepático, a injúria medicamentosa pode manifestar-se por lesão hepatocelular, colestática ou mista, conforme refletido nos níveis séricos de transaminases. Além disso, as reações podem ser classificadas como imunomediadas ou não imunomediadas. Nas reações imunomediadas, a instalação é rápida e precoce após o contato com o agente agressor e pode desencadear respostas sistêmicas como eosinofilia, febre, autoanticorpos, síndromes como a Hepatorenal, Overdose Anticolinérgica, Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (TEN). Nas não imunomediadas, a reação tende a ser mais suave, com um desenvolvimento mais lento, mesmo após reexposição ao agente, usualmente sem sintomas (H.C GONZALEZ, et al. 2017).

É possível afirmar que o futuro da referida doença está ligado a novos estudos e pesquisas para o preenchimento de lacunas no qual trará benefícios e redução dos danos causados aos pacientes que sofrem com a doença (NAVARRO, J.V, FRANCIS, P. 2022). Para identificação do diagnóstico é necessária a solicitação de exames, a exemplo do hepatograma que tem como objetivo a avaliação da saúde do fígado, e indicadores como ALT, AST, bilirrubina total e frações, GGT, LDH, fosfatase alcalina, albumina e tempo de protrombina (NAVARRO, J.V, FRANCIS, P. 2022).

No estudo transversal de SOBRAL e colaboradores (2020), foi observado que os antibióticos têm incidência de 43,4% entre jovens e adultos, destacando-se como os principais: rifampicina, pirazinamida, isoniazida e etambutol para tratamento da tuberculose, através da coleta de dados de 196 pacientes, onde 85 apresentaram efeitos adversos às drogas antituberculose além de alteração nas principais enzimas hepáticas como: AST/ALT, bilirrubina total e direta, e fosfatase alcalina.

No mesmo ano, um estudo de caso afirma que AINEs como ibuprofeno, naproxeno e vedolizumabe podem levar à hepatotoxicidade em casos mais raros. Foram apontadas alterações nos seguintes marcadores: AST/ALT, GGT, bilirrubina total, direta, e albumina (SARAIVA, M.M, et al. 2020).

Anteriormente, em 2018, um outro estudo analisou a utilização dos fármacos anti-hipertensivos e para tratamento de cardiopatias, que apresentaram 33% da prevalência em mulheres idosas, destacando-se a nifepidina e carvedilol constatado em estudo de caso onde foi relatado que a paciente apresentou acidose metabólica além de alterações nas enzimas AST/ALT, GGT, LDH, bilirrubina total, direta, e fosfatase alcalina. (YUSUF, D. et al. 2018).

TEIXEIRA e colaboradores (2020) apontam em seu estudo de caso que o paciente idoso, apresentou hepatotoxicidade mista após o uso de flucloxacilina, como causa idiossincrática, sendo o padrão misto de menor risco de insuficiência hepática e mortalidade. Isto pode ocorrer porque o metabolismo de medicamentos no fígado, incluindo a resposta à hepatotoxinas, pode ser influenciado pela idade, especialmente em idosos. Significa dizer que o envelhecimento pode afetar a função hepática, diminuindo a atividade de algumas enzimas responsáveis pelo metabolismo de medicamentos. (LEISE, et al. 2014) Foi relatado que o paciente demonstrou alterações nos exames de fosfatase alcalina, bilirrubina total, direta, AST/ALT, e GGT.

A partir dos resultados obtidos no estudo sobre lesão hepática induzida por fenitoína de WATANABE et al. (2023), é representado incidência de 10% entre adultos e idosos no uso de antiepilépticos como a fenitoína e carbamazepina a partir de um estudo de caso com uma mulher adulta que manifestou alterações nos resultados de bilirrubina total, AST/ALT, e GGT.

Colaborando com os resultados já apresentados, um estudo prospectivo

avaliou 1149 pacientes, e destes, 78 (52%) estavam em uso concomitante de mais de três medicamentos anti-inflamatórios (VDZ, nimesulida, budenosida e prednisolona), mas apenas 3 (2%) apresentaram lesão hepática após o uso. As alterações apresentadas pelos pacientes que demonstraram hepatotoxicidade foram nos resultados de ALT, fosfatase alcalina e bilirrubina total (PRADO LIMA, et al. 2019).

Como mencionado anteriormente, além da automedicação indiscriminada, outros compostos podem induzir a hepatotoxicidade (H.C GONZALEZ, et al. 2017), como por exemplo os chás e o álcool. Dados semelhantes foram obtidos no estudo observacional e descritivo de SINDER e colaboradores (2022), onde os resultados demonstrados sobre sobre *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, espécie que produz o chá verde, relataram a prevalência de 80% de incidência de lesão hepática por hepatotoxicidade em mulheres adultas, como causa principal os chás, ervas e suplementos dietéticos, foi utilizado como base para esta conclusão a alteração no resultado da dosagem laboratorial de fosfatase alcalina juntamente com os sintomas de hipertensão e arritmia.

Posteriormente, em 2023, o estudo experimental realizado com 292 pacientes randomizados por LOUVET e colaboradores, expõe que o álcool combinado com medicamentos representou incidência de lesão hepática em 27,4% entre adultos e idosos. Dentre os pacientes em tratamento, exibiu-se alterações nos exames AST/ ALT, GGT, fosfatase alcalina, bilirrubina total, e albumina.

Portanto, de maneira geral, os critérios utilizados para obtenção do diagnóstico de hepatite medicamentosa devem ser baseados na avaliação da alteração de biomarcadores hepáticos, bem como outros testes clínicos, sendo estes: AST/ALT, fosfatase alcalina, GGT, bilirrubina total, albumina, tempo de protrombina, INR, hemograma, eletrólitos, sorologias virais e autoanticorpos (NAVARRO, JV. FRANCIS, P. 2022).

5. CONCLUSÃO

Inferir-se que, conforme a literatura, chás, ervas, suplementos dietéticos, analgésicos, álcool combinado à medicamentos e antibióticos foram as substâncias com maiores taxas de incidências e os anti-inflamatórios e antiepilépticos com as menores taxas. A automedicação indiscriminada e o consumo abusivo de agentes e substâncias potencialmente tóxicas prevalecem como principais causadores de uma lesão hepática. Em síntese, este estudo além de contribuir para a identificação das causas da hepatite medicamentosa, ressalta a importância da prevenção, do diagnóstico precoce e do tratamento efetivo.

A pesquisa também sugere a necessidade de desenvolver protocolos mais completos para o diagnóstico dessa condição com base em estágios da doença e marcadores biológicos, tendo em vista que até a presente data o meio mais robusto para detecção da origem da hepatite medicamentosa é o de análises clínicas a partir das principais enzimas que são evidenciadas em casos de lesão hepática. É válido ressaltar que os biomédicos desempenham um papel importante e multifacetado visando um melhor cuidado aos pacientes que sofrem deste mal em um país onde o acesso à assistência médica pode ser complexo e a automedicação se encontra como uma prática amplamente difundida.

6. REFERÊNCIAS

- BASTIANI, Alien. ABREU, Luana Cavalcanti. SILVEIRA, Karen Lidiene. LIMBERGER, Jane Beatriz Limberger. "O uso abusivo de medicamentos". *Disciplinarum Scientia. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria*, v.6, n.1, p.27-33, 2005. Acesso em: 14 de out 2023
- De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, Olsson R, Björnsson E. "Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic". *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1187-1195. Acesso em: 14 de out 2023.
- FRANCIS, P.; NAVARRO, J V. "Drug-Induced Hepatotoxicity." *StatPearls*, StatPearls Publishing, 11 November 2022. Acesso em: 14 de out 2023.
- GONZALEZ, H. C.; JAFRI, S. M.; GORDON, S. C. "Management of Acute Hepatotoxicity Including Medical Agents and Liver Support Systems". *Clinics in liver disease*, v. 21, n. 1, p. 163-180, 2017. Acesso em: 14 de out 2023.
- Hussaini SH, O'Brien CS, Despott EJ, Dalton HR. "Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England". *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:15-20. Acesso em: 14 de out 2023.
- Lee WM. "Drug-induced hepatotoxicity". *N Engl J Med* 2003; 349:474. Acesso em: 14 de out 2023
- Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. "Drug-induced liver injury". *Mayo Clin Proc.* 2014 Jan. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016. Acesso em: 14 de out 2023.
- Louvet A, Labreuche J, Dao T, Thévenot T, Oberti F, Bureau C, Paupard T, Nguyen-Khac E, Minello A, Bernard-Chabert B, Anty R, Wartel F, Carbonell N, Pageaux GP, Hilleret MN, Moirand R, Nahon P, Potey C, Duhamel A, Mathurin P. "Effect of Prophylactic Antibiotics on Mortality in Severe Alcohol-Related Hepatitis: A Randomized Clinical Trial". *JAMA*. 2023 May 9;329(18):1558-1566. doi: 10.1001/jama.2023.4902. PMID: 37159035; PMCID: PMC10170332. Acesso em: 14 de out 2023.

Magalhães, Mariana. 2015. Série de casos de hepatotoxicidade induzida por medicamentos, insumos vegetais e suplementos alimentares em pacientes de hospital universitário em Salvador - Bahia (Brasil). Monografia (Faculdade de Medicina), UFBA. Acesso em: 14 de out 2023

Prado, Nília & MESSIAS, Gladistone & Santos, Genario & Nunes, Vinicius & SCHINONNI, Maria & Parana, Raymundo. (2019). "Prospective monitoring of drug use: Drug-induced liver injury in a primary healthcare center". Arquivos de Gastroenterologia. 56. 10.1590/s0004-2803.201900000-73. Acesso em: 14 de out 2023.

RUA, João. et al. "Carvedilol-Induced Liver Injury, a Rare Cause of Mixed Hepatitis: A Clinical Case". GE Port J Gastroenterol, Lisboa , v. 26, n. 3, p. 196-201, jun. 2019 Disponível em <http://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2341-45452019000300007&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 14 out. 2023. <https://doi.org/10.1159/000490205>.

SARAIVA, Miguel Mascarenhas et al. "Vedolizumab-Induced Liver Injury". GE Port J Gastroenterol, Lisboa , v. 28, n. 6, p. 410-415, dez. 2021. Disponível em <http://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S234145452021000600410&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 14 out. 2023. Epub 30-Mar-2022. <https://doi.org/10.1159/000511644>.

Sgro C. et. al. "Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study" Hepatology, Volume 36, Issue 2, 2002, Pages 451-455, ISSN 0270-9139, <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.34857>.

Silva, Gisleine Elisa & Watanabe, Amanda & Gonçalves, Simone & Louro, Estela & Cuman, Roberto. (2023). "Lesão hepática induzida pela Fenitoína". Journal of Interprofessional Health Education. 1. 10.4025/jinterprofhealtheduc.v1i0.68946. Acesso em: 14 de out 2023.

Sinder, R.C, Araújo, B.C.A, Canella, D.J, Chermauth, S.O, Viana, R.C.V. "O potencial tóxico de suplementos e chás contendo *Camellia sinensis* (L) Kuntze". Revista Ciência (In) Cena, [S.l.],v.2,n.9,2022. Acesso em: 14 out. 2023.

Sobral MA, Lacet CM, Mota MF, Silva M, Calazans ME, Alécio CC, Bastos SM. “Efeitos adversos às drogas antituberculose: hepatotoxicidade” Rev Soc Bras Clin Med. 2020;18(4):200-5. 202.

Teixeira M, Macedo S, Batista T, Martins S, Correia A, Matos LC. “Flucloxacillin-Induced Hepatotoxicity - Association with HLA-B*5701”. Rev Assoc Med Bras (1992). 2020 Feb 27;66(1):12-17. doi: 10.1590/1806-9282.66.1.12. PMID: 32130375.
<https://www.scielo.br/j/ramb/a/YHskKGMzcLskHW55NHdBvyy/>. Acesso em 14 out. 2023.

Yusuf, Dimas & Christy, Joanna & Owen, David & Ho, Meghan & Li, David & Fishman, Martin. (2018). “A case report of nifedipine-induced hepatitis with jaundice”. BMC Research Notes. 11. 228. 10.1186/s13104-018-3322-9. Acesso em: 14 de out 2023.