

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**

Gabriela Xavier Ortiz

**Lesão hepática induzida por
medicamentos: prevalência e
estratégia para detecção por
inteligência artificial**

UFCSPA
**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2023**

Gabriela Xavier Ortiz

Lesão hepática induzida por medicamentos: prevalência e estratégia para a detecção por inteligência artificial

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientadora: Dra. Carine Raquel Blatt
Coorientadora: Dra. Ana Helena Ulbrich

**Porto Alegre
2023**

Catálogo na Publicação

Xavier Ortiz, Gabriela

Lesão hepática induzida por medicamentos: prevalência e estratégia para detecção por inteligência artificial / Gabriela Xavier Ortiz. -- 2023.

114 p. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2023.

Orientador(a): Carine Raquel Blatt ; coorientador(a): Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich.

1. Lesão hepática induzida por medicamentos. 2. Segurança do paciente. 3. Farmacovigilância. 4. Inteligência Artificial. 5. Farmácia clínica. I. Título.

*“O que dá o verdadeiro sentido
ao encontro
é a busca
e é preciso andar muito
para se alcançar o que está perto”*

José Saramago

AGRADECIMENTOS

Na busca por desenvolver ferramentas que pudessem trazer benefícios a segurança do paciente em ambiente hospitalar, me deparei com desafios e oportunidades que precisei enfrentar. Nessa caminhada, é preciso andar muito, como já diria Saramago. Também é preciso estudar muito, se dedicar e contar com a compreensão e carinho daqueles que convivem perto de nós. Para chegar até aqui, muitas pessoas andavam ao meu lado nessa busca e, com especial carinho, merecem menções de agradecimento.

Agradeço aos meus pais, Ana Paula Xavier e Airton Ortiz, por construírem um ambiente de afeto e amor em nossa família, sempre incansáveis em proporcionar a mim e às minhas irmãs uma educação de qualidade, transformadora, incentivando o pensamento crítico e a busca por uma sociedade mais justa.

Aos meus amigos do coração, Barbara, Marcel, Naiara, Amanda, Douglas, Anna Julia, Antônio, Sabrina e Bruna, por estarem do meu lado nos melhores e piores momentos, enfrentando os altos e baixos com leveza e acolhimento, demonstrando que somos em parte o resultado das redes de apoio que cultivamos ao longo da vida. Vocês me incentivam em acreditar nas palavras sábias do poeta Leminski “isso de querer ser exatamente aquilo que a gente é, ainda vai nos levar além”.

À minha orientadora Dra. Carine Raquel Blatt, pela confiança depositada em mim na execução do trabalho, pelas orientações sempre enriquecedoras e construtivas, e pelo acolhimento e compreensão em relação às minhas disponibilidades de dedicação ao mestrado. Nossa sincronia em construir juntas, mesmo que de forma on-line, fez com que o projeto se transformasse em realidade.

À minha coorientadora Dra. Ana Helena Ulbrich, pela parceria na concepção do projeto e troca de conhecimentos. O acolhimento, a alegria e a disposição em receber minhas ideias e colocá-las em prática fez com que eu me sentisse à vontade para desenvolver o trabalho com leveza! Em especial, agradeço à

equipe da NoHarm®, empresa de inteligência artificial em farmácia clínica, especialmente à Giovana Ortiz e ao Henrique Dias por me auxiliar na coleta e análise de dados.

Aos meus colegas farmacêuticos Karin Schwambach, Matheus W. Becker e Gabriele Lenhart, pela parceria no desenvolvimento das pesquisas sobre lesão hepática induzida por medicamentos, pela riqueza nas discussões sobre o tema e o incentivo em levar até a prática clínica o conhecimento acadêmico em busca do melhor pela promoção da segurança do paciente.

Ao serviço de Farmácia da Santa Casa de Porto Alegre, pelo incentivo na realização da pesquisa e a disposição em tornar a Santa Casa um ambiente de educação em saúde.

Por fim, agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da UFCSPA por incentivar o desenvolvimento desta pesquisa, demonstrando a importância da universidade pública para produção de conhecimento no Brasil. A excelência da UFCSPA como universidade e espaço democrático demonstra que a educação e a ciência de qualidade são pilares de um país desenvolvido.

RESUMO

Introdução: A lesão hepática induzida por medicamento, também conhecida como DILI, é uma reação adversa com impacto na morbimortalidade de pacientes, aumento do tempo de internação hospitalar e dos custos do serviço de saúde. **Objetivos:** apresentar dados farmacoepidemiológicos de DILI em hospital e descrever o desenvolvimento de algoritmo de detecção de DILI através de inteligência artificial (IA). **Métodos:** no primeiro momento, foi realizado estudo transversal retrospectivo analítico com dados de pacientes hospitalizados no período de janeiro a junho de 2022. Incluiu-se pacientes sem restrição de idade, com ALT $\geq 3 \times$ Limite superior da normalidade. A ferramenta de detecção por inteligência artificial utilizou dados do prontuário eletrônico hospital multibloco terciário: marcadores hepáticos e palavras-chave relacionadas a hepatopatias para excluir ou incluir pacientes com potencial DILI. A validação ocorreu através de comparações com avaliação manual dos mesmos casos por especialista em hepatologia. Para o desenvolvimento do algoritmo por IA foi utilizado aprendizado de máquina supervisionado e processamento de linguagem natural. **Resultados:** de um total de 56.014 pacientes internados, 1.274 apresentaram alteração de ALT. Desses, excluiu-se 550 casos por doença hepática não relacionada a medicamento, 186 oncológicos, 178 pacientes sem informações em prontuário, 108 por sepse/choque séptico, 92 por covid-19 positivo, 89 de choque cardiogênico e 30 sem suspeita de medicamento. Aplicou-se RUCAM em 41 casos, com confirmação de DILI em 38. A prevalência de DILI foi de 7 casos por 10.000 pacientes. Uma segunda coorte de pacientes do mesmo hospital foi utilizada para validação da ferramenta de IA, dessas a IA excluiu automaticamente 50,8% (n= 89) dos casos suspeitos utilizando os termos de exclusão em consenso com a análise do revisor manual. Foi verificado uma sensibilidade de 84%, especificidade de 70% e acurácia de 72% para detecção, sendo o valor preditivo positivo de 35% e o valor preditivo negativo de 95%. A aplicação do algoritmo automatizado resultou em uma economia de tempo estimada em 50%. **Conclusão:** A prevalência de DILI hospitalar no presente estudo é compatível com a literatura. Marcadores hepáticos são importantes alertas para detecção de DILI, porém não podem ser utilizados isoladamente. O algoritmo desenvolvido demonstrou valores de especificidade, VPN, e economia

de tempo comparáveis com publicações internacionais. Até o presente momento, esse é o primeiro trabalho de desenvolvimento de algoritmo de detecção automatizada de DILI no contexto da população brasileira.

Palavras-chave: lesão hepática induzida por medicamento, farmacovigilância, inteligência artificial, segurança do paciente, farmacêutico clínico.

ABSTRACT

Introduction: Drug-induced liver injury is an adverse reaction with an impact on patient morbidity and mortality, increased hospital-stay and health service costs. **Objectives:** to present pharmacoepidemiological data on DILI in a hospital and describe the development of a DILI detection algorithm using artificial intelligence (AI) developed through supervised machine learning and natural language processing methodology, in a Brazilian hospital environment, with data from electronic medical records. **Methods:** at first, a retrospective observational study was carried out with data from patients hospitalized from January to June 2022. Patients without age restrictions, with ALT ≥ 3 x upper limit of normal, were included. The artificial intelligence detection tool used liver markers and liver disease-related keywords to exclude or include patients with potential DILI. Validation occurred through comparisons with manual evaluation of the same cases by a specialist in hepatology, being considered the gold standard. **Results:** a total of 56,014 hospitalized patients, 1,274 had ALT alterations. Of these, 550 cases were excluded due to liver disease not related to medication, 186 oncology, 178 patients with no information in the medical records, 108 due to sepsis/septic shock, 92 due to positive covid-19, 89 due to cardiogenic shock and 30 without suspected medication. RUCAM was applied in 41 cases, with confirmation of DILI in 38. The prevalence of DILI was 7 cases per 10,000 patients. A second cohort of patients from the same hospital was used for validation of the AI tool, of which the AI automatically excluded 50.8% (n=89) of suspected cases using the exclusion terms in consensus with the manual reviewer analysis. 84% sensitivity and 70% specificity. Accuracy was 72% for detection, with a positive predictive value of 35% and a negative predictive value of 95%. The application of the automated algorithm resulted in an estimated time saving of 50%. **Conclusion:** The prevalence of hospital DILI in the present study is consistent with the literature. Liver markers are important alerts for the detection of DILI, but they cannot be used alone. The developed algorithm demonstrated values of specificity, VPN, and time savings comparable to international publications. To date, this is the first work on the development of an algorithm for the automated detection of DILI in the context of the Brazilian population.

Key-words: drug induced liver injury, pharmacovigilance, artificial intelligence, patient safety.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da gravidade da lesão hepática induzida por medicamentos

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

AST/ALT - Relação aspartato aminotransferase/ alanina aminotransferase

BT – Bilirrubina total

CID – Classificação Internacional de Doenças

CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences

DILI – Lesão hepática induzida por medicamento do inglês *Drug Induced Liver Disease*

EUA – Estados Unidos da América

FA – Fosfatase alcalina

RNI – Razão Normalizada Internacional

IHI – Institute for Healthcare Improvement

HCV - Vírus da hepatite C

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

QSAR – Relação Estrutura Atividade Quantitativa

RAM – Reação Adversa a Medicamento

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RUCAM – *Roussel Uclaf Causality Assessment Method*

RHZE – Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida + Etambutol

ULN – Limite Superior da Normalidade

LSN – Limite Inferior da Normalidade

VPP – Valor Preditivo Positivo

VPN – Valor preditivo Negativo

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
REVISÃO DA LITERATURA	15
1. Lesão Hepática induzida por medicamento: aspectos clínicos	15
2. Lesão hepática induzida por medicamento: dados epidemiológicos	17
3. Principais substâncias relacionadas a lesão hepática induzida por medicamento	19
4. Farmacovigilância e avaliação de causalidade de DILI	20
5. Novas perspectivas de identificação de lesão hepática induzida por medicamento: aplicação de inteligência artificial	23
6. O papel do farmacêutico na lesão hepática induzida por medicamento: promoção da segurança do paciente	25
JUSTIFICATIVA	26
OBJETIVOS	27
Objetivo primário	27
Objetivos secundários	27
REFERÊNCIAS	28
RESULTADOS	35
Artigo 1 – Lesão hepática induzida por medicamento: farmacoepidemiologia e prática clínica	36
Artigo 2 – Uso de inteligência artificial para detecção de lesão hepática induzida por medicamento em ambiente hospitalar	81
CONCLUSÃO	105
ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	107
ANEXO II – ESCORE DE CAUSALIDADE RUCAM	113

INTRODUÇÃO

As reações adversas aos medicamentos (RAM) são desfechos nocivos não intencionais, com impacto na mortalidade, na busca por serviços de saúde, no aumento do tempo de internação hospitalar e dos custos do serviço de saúde (1). A hepatotoxicidade induzida por medicamentos é a principal causa de retirada de fármacos do mercado (2,3). Estima-se que 13% dos casos de falência hepática aguda nos EUA sejam em decorrência de DILI (4). Em revisão buscando dados sobre retiradas de medicamentos do mercado entre 1950 e 2014, identificou-se 462 medicamentos removidos devido à hepatotoxicidade apresentada na fase de pós-comercialização (2).

A Lesão hepática induzida por medicamento (*Drug-induced Liver Injury – DILI*) é uma RAM causada por medicamentos hepatotóxicos que causam danos hepatocelulares. A DILI é considerada um evento raro, com sua frequência variando de 1 em cada 10.000 a 1 em cada 100.000 casos de RAM (5). No entanto, a presença majoritária de estudos retrospectivos somados à subnotificação na farmacovigilância pode estar subestimando esse número. Estudos prospectivos demonstram uma incidência maior de DILI de 6,6 casos por 1000 internações/semana em pacientes hospitalizados na França e 3,1% de casos em população na Turquia de 6,7%. No Brasil a primeira revisão sistemática de DILI foi publicada em 2019, identificando 32 casos, com quase um terço dos medicamentos presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (8).

O diagnóstico de DILI é baseado na exclusão de outras hepatopatias. Além disso, informações relacionadas à exposição de medicamentos hepatotóxicos, tempo de tratamento, aparecimento de sintomas e curso de marcadores hepáticos após término do tratamento devem ser considerados nessa avaliação (5). O *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM) é uma ferramenta para avaliar e correlacionar danos hepáticos pelo uso de medicamentos/plantas medicinais. Devido à sua especificidade para DILI e o resultado atribuído através de escore, essa é uma ferramenta fortemente recomendada para auxiliar no estabelecimento do diagnóstico de DILI. Adicionalmente a literatura evidencia que o RUCAM supera o algoritmo de Naranjo em sensibilidade e especificidade na avaliação de DILI (9).

Devido a sua complexidade e diagnóstico por exclusão, a DILI segue sendo um desafio para os profissionais da saúde. A falta de padrão-ouro para estabelecimento de diagnóstico somada a notificação passiva de RAM contribui para o cenário de subnotificação de casos (10). Por outro lado, grande parte dos casos de DILI publicados na literatura não possuem avaliação de causalidade pelo RUCAM ou outra escala validada para DILI, faltando dados mínimos para diagnóstico clínico (11, 12).

Ainda permanecem lacunas substanciais no campo da detecção, diagnóstico e tratamento de DILI, principalmente no contexto de países latino-americanos como o Brasil. Nesse contexto, o farmacêutico é um profissional chave na detecção prospectiva e sistematizada dessa RAM, contribuindo com a equipe multiprofissional na prática clínica para melhores prognósticos (13). Além disso, estudos farmacoepidemiológicos podem identificar problemas de segurança inesperados ou raros e detectar mudanças na frequência de uma RAM.

Para superar a limitação da notificação espontânea, novas tecnologias têm sido aplicadas para detecção e predição de RAM como a DILI. O uso de inteligência artificial (IA) e aprendizado de máquina podem impulsionar esse cenário. É possível aplicar algoritmos de aprendizado de máquina rastreando automaticamente e prospectivamente DILI em prontuário médico eletrônico em conjuntos de dados de prontuários eletrônicos de pacientes hospitalizados por meio de critérios de limiar de DILI, fatores de risco, códigos de classificação internacional de doenças (CID-10) de lesão hepática, testes hepáticos e dados mineração (14,15,16).

REVISÃO DA LITERATURA

1. *Lesão hepática induzida por medicamento: aspectos clínicos*

A DILI é uma manifestação clínica em que um ou mais fármacos causam danos hepático no paciente, sendo identificada como uma RAM (17). A DILI é categorizada como aguda ou crônica e como lesão hepatocelular, colestática ou mista (18). Também é classificada como intrínseca (previsível de acordo com a dose administrada do medicamento), idiossincrática (rara, mas potencialmente grave devido a fatores de suscetibilidade do usuário) ou "indireta" (lesões não intencionais devido às ações biológicas de um medicamento) (5).

Os fatores que desencadeiam essa RAM são diversos e ainda pouco compreendidos. Sabe-se que alterações genéticas, histórico de saúde e fatores fisiológicos do paciente podem contribuir para o desenvolvimento da lesão (17). Independente da classificação da DILI, o prognóstico em todos os casos pode evoluir desde uma lesão aguda reversível até casos graves e fatais, necessitando de transplante hepático (5). A maioria dos casos de DILI apresentados na literatura apresentam-se com gravidade leve a moderada e assintomáticos (17).

Os principais sintomas de DILI são semelhantes a outras patologias hepáticas tais como, presença de fadiga, náusea, dor abdominal, sinais imuno alérgicos, febre, erupção cutânea e adenopatia - situação essa que dificulta o diagnóstico (11). Em relação aos achados laboratoriais, considera-se evidência da presença de DILI quando: a) há elevação de alanina aminotransferase (ALT) em 5 vezes acima do limite superior de normalidade (*Upper limit of normal* - ULN); b) aumento de ALT > 3x ULN com aumento de bilirrubina (BT) > 2x ULN com ou sem alteração de fosfatase alcalina (FA); c) ALT ≥ 5x ULN ou FA ≥ 2x ULN e BT ≥ 2x ULN ou sintomas de hepatite (11,17); d) aumento de FA > 2x ULN quando identificado que o aumento é causado pelo fígado. Em outros estudos, também se consideram que pode haver presença de DILI quando a bilirrubina total estiver > 2,5mg/dL na presença de elevação de aspartato aminotransferase (AST) e ALT ou quando o Razão Normalizada Internacional (RNI) > 1.5 com concomitante aumento de AST e ALT. Em qualquer das situações acima

descritas, há indicação para interromper o uso do fármaco suspeito de hepatotoxicidade (19).

A identificação de DILI é geralmente realizada por estabelecimento temporal entre a exposição ao medicamento, desenvolvimento de sinais e sintomas, aumento de enzimas hepáticas e bilirrubina e exclusão de outras doenças como infecção, doenças autoimunes ou outras doenças hepáticas (11). A melhora do paciente após suspensão do medicamento reforça a definição do diagnóstico de DILI (19). Em alguns pacientes com estágios avançados de doença hepática pré-existente, o início da DILI é marcado pela piora dos indicadores séricos da função hepática, como aumento da bilirrubina total e direta e/ou um aumento do RNI na ausência de um aumento substancial de ALT ou AST sérica. O diagnóstico de DILI em pacientes com cirrose subjacente que apresentam esses perfis de piora da função hepática depende da exclusão sistemática de outras causas de deterioração ou descompensação hepática (5).

O tratamento e manejo da DILI dependem do medicamento utilizado e do tempo de uso. Em geral, o principal tratamento é a descontinuação do fármaco e mudança da farmacoterapia, seja com troca do medicamento em questão ou alteração de posologia. Para situações agudas, em que o fármaco foi recém-ingirido, a lavagem gástrica e o uso de carvão ativado podem ser efetivos (19).

Quando necessária intervenção farmacológica, a terapêutica pode ser classificada em quatro categorias: 1) medicamentos hepatoprotetores, 2) fármacos anticoléstáticos, 3) imunossupressores e 4) tratamento específico (5). Com qualidade de evidência GRADE “Baixa”, os medicamentos colestiramina, carnitina, ácido ursodesoxicólico e corticosteróides tem sido empregado na prática clínica (20). A colestiramina foi utilizada no tratamento da DILI na dose de 4g a cada 6 horas por duas semanas, visando aumentar a velocidade de excreção do agente hepatotóxicos. A carnitina, na posologia de 100 mg/kg por via endovenosa no tratamento de DILI por ácido valpróico foi sugerida como antídoto e hepatoprotetor. O ácido ursodesoxicólico é um agente anticoléstáticos e, por esse motivo, é sugerido empiricamente no tratamento de DILI colestática. Corticosteroides podem ser utilizados quando ocorrência de DILI com manifestação de hipersensibilidade (20).

Tabela 1 – Classificação da gravidade da lesão hepática induzida por medicamentos segundo o *International DILI Expert Working Group*.

Classificação	Critério
Leve	ALT $\geq$ 5 x ULN ou FA $\geq$ 2x ULN e BT
Moderada	ALT $\geq$ 5x ULN ou FA $\geq$ 2x ULN e BT $\geq$ 2x ULN ou sintomas de hepatite
Severa	ALT $\geq$ 5 x ULN ou FA $\geq$ 2x ULN e BT $\geq$ 2x ULN ou sintomas de hepatite e pelo menos um dos seguintes critérios: - RNI $\geq$ 1.5; - ascite e/ou encefalopatia, duração da doença < 26 semanas e ausência de cirrose; - outra falência de órgão vital devido a DILI;
Fatal/ transplante hepático	Óbito ou transplante hepático

Fonte: CIOMS, 2020

FA = fosfatase alcalina, ALT = alanina aminotransferase, DILI = lesão hepática induzida por medicamento, RNI = razão normalizada internacional, BT = bilirrubina total sérica, ULN = limite máximo normal (*upper limit normal*) (traduzido de CIOMS, 2020).

2. Lesão hepática induzida por medicamentos: dados epidemiológicos

Os dados disponíveis na literatura sobre a incidência de DILI na população são originários principalmente de estudos retrospectivos, aplicando análise de causalidade em bases de dados. Outra fonte de informações são os relatos de casos publicados mundialmente. Os estudos prospectivos, acompanhando pacientes com DILI, apesar de escassos, fornecem a melhor fonte de informação com possibilidade de maior acuracidade de dados e possibilidade de intervenções clínicas. Em relação à epidemiologia da doença, estima-se que a DILI corresponda de 4 a 10% das causas de RAM (18). Em pacientes hospitalizados, evidencia-se ocorrência de DILI em 1% dessa população, sendo medicamentos responsáveis por 10 a 33% das causas de hepatite aguda (18).

Em um estudo de base populacional na Tailândia verificou-se que, após avaliação de todas as internações durante os anos de 2009 a 2013, as internações por DILI foram responsáveis por 4,1% das internações

hepatológicas e 0,12% do total de internações hospitalares (21). Na França, em outro estudo de base populacional, a incidência anual de DILI foi de 13,9 a cada 100.000 habitantes (22). Em um estudo prospectivo, na Islândia, a taxa de incidência de DILI foi de 19,1 casos a cada 100.000 habitantes (23). Apesar da DILI ser uma reação adversa rara, estima-se que 50% dos casos que ocorrem em ambiente hospitalar são mal diagnosticados quando ocorrem em setores em que não há acompanhamento de um hepatologista, podendo, se percebido rapidamente, reverter o prognóstico ruim do paciente (24).

Becker e colaboradores (8) realizaram extensa revisão de literatura sobre a ocorrência de DILI no Brasil sem restrição de período. Foram encontradas 27 publicações de relatos de caso descrevendo 32 casos de DILI. A identificação ocorreu predominantemente em hospitais (n=28). Os principais desfechos clínicos foram normalização das enzimas hepáticas após interrupção/troca do medicamento (n = 23), icterícia (n= 14), transplante hepático (n = 2) e óbito (n = 7).

Na Bahia, um estudo de coorte prospectivo, desenvolvido em um centro de atenção primária, acompanhou por 30 dias, 149 pacientes que consultaram em diferentes especialidades. A consulta de acompanhamento era realizada por um gastroenterologista/hepatologista e um farmacêutico para avaliar a ocorrência de lesão hepática. Do total desses pacientes, 52% eram polimedicados e 2% apresentaram DILI. Em nenhum paciente foi necessário intervenção com medicamentos para tratamento da lesão; todas as lesões foram consideradas leves e a resolução se deu através da interrupção/ troca da farmacoterapia (25).

Em 2020 foi publicado o primeiro estudo retrospectivo descritivo sobre a prevalência de DILI em população hospitalar no Rio Grande do Sul. O estudo avaliou prontuários de pacientes e aplicou o questionário de causalidade RUCAM nos possíveis casos de DILI. Também se avaliou quantos casos foram notificados na instituição. Em um período de 10 anos, o CID de hepatite tóxica identificou 36 pacientes, sendo 24 casos suspeito de DILI. Para o CID de falência hepática aguda, identificou-se 300 pacientes, com 15 casos suspeito de DILI e, desses, 8 casos com desfecho de óbito. Quanto às notificações de farmacovigilância, nenhum caso identificado no prontuário foi notificado. A incidência de DILI na população hospitalar através desse estudo foi estimada em

0,02% das hospitalizações/ano (26). Ainda, o número de casos poderia ser maior, pois há limitação quanto ao correto preenchimento do CID no prontuário eletrônico dos pacientes.

Percebe-se que há uma escassez de dados relacionados à DILI na população brasileira. A automedicação é prática comum na população brasileira, com prevalência de 16% (27), somado ao amplo uso de plantas medicinais e fitoterápicos com potencial hepatotóxicos, chama atenção tão poucos casos estarem relatados na literatura.

3. Principais substâncias relacionadas a lesão hepática induzida por medicamentos

Estudos prospectivos de registro nos EUA e na Europa indicam que os antibióticos e suplementos fitoterápicos e dietéticos são as principais causas de DILI em adultos, enquanto uma revisão da China identificou como principais causas as plantas medicinais e quimioterapias para tuberculose (11). Alguns medicamentos estão associados a DILI em populações específicas, como por exemplo, isoniazida, amoxicilina, nitrofurantoína e flucloxacilina estão associadas a DILI, especialmente em idosos (29). Em contrapartida, medicamentos com ação no sistema nervoso central como antiepiléticos são as principais causas de DILI em crianças (30).

Os principais fármacos responsáveis pela ocorrência de DILI na população em geral são analgésicos como paracetamol, os antimicrobianos amoxicilinas/clavulanato, azitromicina, cefazolina, quinolonas e agentes antirretrovirais (28, 31). Em análise de DILI no banco de dados americano *LiverTox*® do *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK), as principais classes de medicamentos envolvidas foram antimicrobianos (33%), fármacos do sistema nervoso central (12,5%), sistema cardiovascular (12,5%), reumatológico (12,5%), antineoplásicos (10%) e endócrino (6%) (31).

No Brasil, os medicamentos antirretrovirais, tuberculostáticos e anticonsulvantes são apontados como os principais causadores de DILI (8, 32, 33). Estudo retrospectivo realizado na população hospitalar do estado do Rio Grande do Sul identificou como medicamentos causadoras de DILI:

carbamazepina, clorpromazina, paracetamol, ácido valpróico, fluconazol, cetoconazol, sulfadiazina, combinação Rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol (RHZE) e amoxicilina/ clavulanato (26). Muito provavelmente, os dados brasileiros diferem dos internacionais pois existem mais estudos com estes medicamentos por conta da política de acesso aos medicamentos para pacientes portadores de tuberculose e HIV. Em geral, indutores da enzima citocromo P450 aumentam a incidência de reações adversas pois elevam concentrações de metabólitos ativos dos fármacos rapidamente, podendo ultrapassar o limite máximo da janela terapêutica de segurança do medicamento (34).

4. *Farmacovigilância e avaliação de causalidade de DILI*

A notificação espontânea de reação adversa a medicamento é, ainda hoje, a principal ferramenta de farmacovigilância (35). Entretanto, esse modelo de notificação possui conhecidas limitações sendo a principal, a não realização da notificação e, quando realizada, a baixa qualidade da notificação com informações clínicas faltantes, dificultando o estabelecimento de causalidade (36). Pode-se refletir que há subnotificação nos casos de DILI uma vez que o próprio diagnóstico da RAM em si não é realizado adequadamente (5).

Atribui-se essas dificuldades a falta de conhecimento de profissionais da saúde acerca da temática da RAM, falta de suporte técnico para realização da notificação, como a não existência de formulários on-line, medo de punição, falta de tempo para realizar as notificações e insegurança entre estabelecer relações de diagnóstico/causalidade pelo profissional clínico (35,36,37). Desde 2013, quando a Portaria nº 529 instituiu o Programa Nacional de Segurança do Paciente (38), a notificação de qualquer evento adverso passou a ser obrigatória em qualquer estabelecimento de saúde em todo território nacional, sendo essa etapa fundamental na promoção de segurança do paciente e uso racional de medicamentos.

Estudos avaliando ações para promoção de farmacovigilância em instituições de saúde classificaram as intervenções possíveis de aplicação quanto ao tipo: atividade educacional, modificação de modelo de notificação, modificação do modelo de processo de notificação, aplicação de incentivo

(bônus econômico ou outro), assistência técnica ao profissional notificador, disponibilidade de meio de notificação e implementação de feedback da notificação realizada; quanto ao período/ duração da intervenção; e quanto ao modelo de avaliação de resultados: comparação de grupos pós intervenção, comparação pré e pós intervenção e análise temporal de casos (39).

Vaz-Ribeiro e colaboradores avaliaram o custo-benefício de diferentes intervenções no aumento do número de notificações em ambiente hospitalar. A melhor ferramenta foi a realização de protocolo com visitas aos profissionais de saúde para coleta de dados, seguido de realização de ações de educação continuada e disponibilidade de link on-line para registro (40). Em revisão sistemática, o método de intervenção mais utilizado é de avaliação pré/pós-intervenção no número de notificações (principalmente pela facilidade na realização), sendo que o melhor benefício na redução da subnotificação ocorreu através de ações de múltiplas intervenções, contando com pelo menos uma intervenção educacional (39). Outra estratégia para diminuir a subnotificação de reações adversas é a busca ativa por RAMs através da metodologia “*trigger tool*” incentivada pelo *Institute for Healthcare Improvement* (IHI) (41). Essa ação consiste no uso de medicamentos gatilhos, tais como hidrocortisona, flumazenil, n-acetilcisteína ou difenidramina, em pesquisas de prontuário de pacientes (37, 41).

É importante ressaltar que a qualidade metodológica de estudos pré/pós-intervenção sem grupo de controle randomizados possui elevado risco de viés.

Atualmente, a notificação e o relato de casos de RAM relacionadas à hepatotoxicidade ainda estão esparsos e subnotificados, dificultando a criação de diretrizes que auxiliem na rápida prevenção e identificação da ocorrência de DILI na população brasileira (8). O algoritmo de Naranjo é um conhecido algoritmo para avaliação de causalidade de medicamentos e reações adversas em geral. A ferramenta consiste em dez perguntas que realizam somatório de pontos para avaliar probabilidade de relação da reação com medicamento em questão. Porém, por ser inespecífico e abrangente, pode não ser a ferramenta mais adequada para avaliar reações adversas raras e que possuem poucas informações na literatura, tais como a DILI. Nesse caso, para verificar especificamente a associação entre o uso de medicamento e o dano hepático, o

RUCAM é o algoritmo recomendado internacionalmente, tanto para avaliação de casos individuais como em estudos prospectivos e retrospectivos (42,43).

O RUCAM atribui uma pontuação para sete domínios diferentes que foram vinculados a uma avaliação de um caso potencial de DILI. O somatório desses pontos resulta em uma pontuação de avaliação geral que reflete a probabilidade de que a lesão hepática seja causada por um medicamento específico. Os sete domínios são: (a) tempo de início; (b) evolução temporal da lesão hepática; (c) fatores de risco (idade, uso de álcool e gravidez); (d) uso concomitante de medicamentos que podem ser hepatotóxicos; (e) exclusão de causas alternativas não medicamentosas de lesão hepática; (f) informação prévia do potencial hepatotóxico do medicamento suspeito; e (g) retorno do dano hepático após reexposição ao medicamento suspeito. Os pontos individuais variam de -3 a +3 e a pontuação total varia de -9 a +14. A relação de causalidade é atribuída conforme: “excluída” se zero ou menos pontos, “improvável” de 1 a 2 pontos, “possível” de 3 a 5 pontos, “provável” de 6 a 8, “altamente provável” se 8 ou mais pontos (42, 43).

Apesar de ser a melhor ferramenta na avaliação de causalidade de DILI, o RUCAM possui algumas desvantagens, uma vez que depende da existência de dados laboratoriais, história clínica prévia e atual do paciente e interpretação dos dados pelo aplicador. Alguns exemplos das desvantagens são: para pacientes em uso de múltiplos medicamentos, é necessário aplicar o algoritmo para cada medicamento suspeito, sendo uma atividade com elevado tempo de execução; medicamentos recém lançados no mercado, suplementos vitamínicos e plantas medicinais podem não ter seu perfil de hepatotoxicidade bem delineado, pontuando baixo no escore (falso negativo); a falta de dados em prontuários de pacientes pode inviabilizar o estabelecimento de causalidade da DILI, uma vez que nos primeiros resultados laboratoriais desfavoráveis, o prescritor pode alterar o plano farmacoterapêutico do paciente sem maiores avaliações de farmacovigilância (5).

O diagnóstico correto de DILI é importante para evitar a reexposição inadvertida ao agente causador da RAM e um segundo episódio de lesão. Por outro lado, é importante evitar retiradas desnecessárias de medicamentos que podem ter consequências graves quando a indicação do medicamento superar o risco. Portanto, com qualquer medicamento, a presença de DILI deve ser

avaliada pela equipe multiprofissional quanto à relação de risco benefício, com monitoramento em relação ao prognóstico da gravidade da lesão e o quadro clínico do paciente em relação ao tratamento suspeito de DILI.

5. *Novas perspectivas de identificação de lesão hepática induzida por medicamento: aplicação de inteligência artificial*

Com o objetivo de superar a subnotificação de RAM anteriormente descritas e promover a segurança do paciente, novas tecnologias têm sido aplicadas para identificar casos de DILI considerando dados além dos marcadores hepáticos. Com foco em inteligência artificial (IA) e métodos estatísticos, algoritmos de mineração de dados utilizando aprendizado de máquina tem buscado informações em bases de dados disponíveis na literatura e prontuário eletrônico do paciente(44). Expandido o escopo, métodos de aprendizado de máquina tem realizado correlações em modelos computacionais para avaliar cruzamento de dados a nível de moléculas para perfis de toxicidade (45).

Essas ferramentas podem executar tarefas que normalmente requerem inteligência e análise humana, mas que na sua maioria são custo e tempo dependente. Além disso, possuem capacidade de integrar várias fontes de dados e analisar inter-relações complexas entre fatores de risco e resultados no cuidado ao paciente, otimizando tempo e recursos empregados para tais atividades (46).

No campo da pesquisa da bioinformática e quimioinformática, modelos baseados na relação quantitativa estrutura química/atividade (QSAR) dos possíveis medicamentos, assim como extrapolação de imagens em 2D e 3D das moléculas, tem evidenciado resultados interessantes para predição de hepatotoxicidade, baseados no conhecimento prévio de moléculas com conhecido perfil hepatotóxicos (14,45). Essas ferramentas utilizam modelos como árvore de decisão, algoritmo de Naive Bayes, processamento de linguagem natural e redes neurais profundas que possuem o benefício de fazer correlações sem uso de dados *in vitro* ou *in vivo* (15).

Em revisão de escopo sobre o uso de IA no campo de eventos adversos a medicamentos, identificou-se 78 publicações sobre o tema (46). Cerca de um

quarto dos estudos de previsão de RAM desenvolveram algoritmos usando dados estruturados de registros eletrônicos de saúde coletados rotineiramente, incluindo resultados laboratoriais. Outros 21 estudos desenvolveram algoritmos usando registros médicos, embora não estivesse claro se os dados eram eletrônicos. As classes de medicamentos mais abordadas foram analgésicas, antineoplásicos, antibióticos e anticoagulantes (46). Chama atenção que a maioria das pesquisas foram desenvolvidas na Europa e América do Norte, com escassez de produção de dados na América Latina e somente uma publicação abordou a lesão hepática induzida por medicamento (46).

Um algoritmo automatizado foi desenvolvido e validado para identificação de potenciais casos de DILI em um banco de dados de farmacovigilância em tempo real. Em comparação com a revisão manual dos casos, a aplicação do algoritmo automatizado resultou em uma economia de tempo estimada de 42,2%. O algoritmo foi projetado e otimizado para maximizar a inclusão de possíveis casos de DILI. A ferramenta demonstrou uma sensibilidade de 97,8% e uma especificidade de 79,3%. Entretanto, o RUCAM não foi utilizado como ferramenta de causalidade para validação dos casos (47).

Apesar dos resultados promissores da aplicação da IA, a literatura evidencia algumas limitações. Pesquisas que usam algoritmos com base em prontuário médico eletrônico têm apresentado baixo valor preditivo positivo (VPP). Em meta-análise, o VPP foi de 14,6% quando utilizado aprendizado de máquina baseado em prontuário. Divergências nos valores de referência dos testes hepáticos e critérios de limiar de DILI entre diferentes estudos diminuem comparações e avaliação de sensibilidade e especificidade (48).

A DILI é uma reação rara e complexa baseada em diagnóstico de exclusão e, portanto, mais desafiadora ao estabelecer uma metodologia de aplicação de IA, principalmente aplicada em diferentes populações. Apesar dos desafios, sugere-se que a aplicação de IA em algoritmos de aprendizado de máquina rastreando automaticamente e prospectivamente DILI em prontuário médico eletrônico e conjuntos de dados de hospitais de pacientes por meio de critérios de DILI, fatores de risco, códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) de lesão hepática, testes hepáticos e mineração de dados é um caminho promissor para promoção de eficiente da segurança do paciente (14,15,44,45,46).

6. *O papel do farmacêutico na lesão hepática induzida por medicamento: promoção da segurança do paciente*

De acordo com o Conselho Federal de Farmácia, na Resolução nº 585 de 2013, são atribuições clínicas do farmacêutico: desenvolver em caráter multiprofissional ações de promoção, proteção e recuperação da saúde e prevenção de doenças/problemas (49). Em caráter educativo, é responsável por informar, orientar, educar e desenvolver programas relacionados à saúde, uso racional de medicamentos e outras tecnologias em saúde.

Nesse contexto, inúmeros trabalhos têm demonstrado o impacto positivo da atuação do farmacêutico clínico na farmacovigilância e segurança do paciente. A validação de prescrição médica pelo farmacêutico antes da dispensação dos medicamentos reduz a incidência de eventos adversos (40% das RAM são previsíveis) (50,51). Além disso, a avaliação farmacoterapêutica e a presença desse profissional em equipes multiprofissionais contribuiu na redução de custos relacionados a menor tempo de permanência no hospital e ajuste de escolha do plano terapêutico de maior eficácia, eficiência, segurança, comodidade posológica e custo-benefício (50,51).

O profissional farmacêutico aparece entre o principal notificador de reações adversas em instituições de saúde. Blatt e colaboradores (53) sugerem que o farmacêutico pode contribuir para a detecção precoce da lesão hepática induzida por medicamentos através da reconciliação medicamentosa na admissão hospitalar, avaliação da prescrição e monitoramento dos exames laboratoriais. Os serviços de farmácia em hospitais podem ser pioneiros atuando no desenvolvimento de softwares de inteligência artificial que são capazes de priorizar pacientes com riscos de RAM.

JUSTIFICATIVA

Em 2015 junto ao programa de Pós-graduação em Hepatologia da UFCSPA iniciaram as pesquisas com o tema de lesão hepática induzida por medicamentos. Inicialmente o grupo de pesquisa sobre DILI da UFCSPA realizou uma revisão sistemática dos estudos publicados no Brasil, identificando escassez de dados publicados e estudos com baixa qualidade metodológica, com limitada aplicação do RUCAM. Após, o grupo traduzido o algoritmo RUCAM para o português com a autorização dos autores do algoritmo e aplicou o algoritmo de forma retrospectiva com os dados de prontuário dos hospitais Grupo Hospitalar Conceição e Hospital Divina Providência de Porto Alegre.

Verificou-se a existência de algumas lacunas quanto à identificação de DILI, acesso a informações sobre hepatotoxicidade de medicamentos, avaliação de causalidade de RAM e realização de ações em ambiente hospitalar na temática da RAM. Assim, dando continuidade à linha de pesquisa, corroborando com a produção do conhecimento brasileiro sobre a farmacoepidemiologia de DILI em ambiente hospitalar, verificou-se a necessidade de avançar para a busca de ferramentas automatizadas que detectassem a DILI em grande grupo de pacientes, disponibilizando informações assertivas e rápidas para profissionais de saúde na prática clínica. Para a ferramenta ter magnitude de efeito, o uso de inteligência artificial foi considerado imprescindível.

Portanto, o presente trabalho, através do apoio do Serviço de Farmácia da Santa Casa, pioneiro no uso de inteligência artificial na farmácia clínica através da organização sem fins lucrativos NoHarm®, buscou desenvolver com dados farmacoepidemiológicos e aprendizado de máquina uma ferramenta para detecção automatizada de lesão hepática induzida por medicamento a fim de ser aplicada em ambiente hospitalar.

De maneira geral, essa proposta busca promover a segurança do paciente, principalmente objetivando no futuro distribuir essa ferramenta para hospitais do Sistema Único de Saúde. Além disso, o trabalho proporciona a aproximação da academia com os serviços hospitalares ampliando a pesquisa para o monitoramento e intervenções mais próximas da realidade brasileira, preenchendo as lacunas de subnotificação de DILI e expandindo o conhecimento epidemiológico dessa doença em ambiente hospitalar.

OBJETIVOS

Objetivo primário

Desenvolver estratégia de detecção de lesão hepática induzida por medicamento através de inteligência artificial baseada em dados farmacoepidemiológicos.

Objetivos secundários

- Identificar prevalência de DILI na população hospitalar.
- Identificar os principais medicamentos envolvidos nos casos de DILI.
- Verificar possíveis fatores de risco associados a DILI.
- Identificar termos preditores e excludores de DILI através de mineração de dados e texto em prontuário eletrônicos.

REFERÊNCIAS

1. Al-Maqbali JS, Taqi A, Al-Ajmi S, Al-Hamadani B, Al-Hamadani F, Bahram F, et al. The impacts of clinical pharmacists' interventions on clinical significance and cost avoidance in a Tertiary Care University Hospital in Oman: A retrospective analysis. *Pharmacy*. 2022;10(5):127. doi:10.3390/pharmacy10050127

2. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: A systematic review of the World Literature. *BMC Medicine*. 2016;14(1). doi:10.1186/s12916-016-0553-2

3. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2020;154(5):178–84. doi:10.1016/j.medcle.2019.08.005

4. Reuben A, Tillman H, Fontana RJ, Davern T, McGuire B, Stravitz RT, et al. Outcomes in adults with acute liver failure between 1998 and 2013. *Annals of Internal Medicine*. 2016;164(11):724. doi:10.7326/m15-2211

5. Council for International Organizations of Medical Sciences. Drug-induced liver injury (DILI): Current status and future directions for drug development and the post-market setting. A consensus by a CIOMS Working Group. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2020.

6. Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ. Drug induced liver injury: an update. *Arch Toxicol*. 2020 Oct;94(10):3381-3407. doi: 10.1007/s00204-020-02885-1

7. Idilman R, Bektas M, Cnar K, Toruner M, Cerit ET, Doganay B, et al. The characteristics and clinical outcome of drug-induced liver injury. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2010;44(6). doi:10.1097/mcg.0b013e3181c5e9cc

8. Becker MW, Lunardelli MJ, Tovo CV, Blatt CR. Drug and herb-induced liver injury: A critical review of Brazilian cases with proposals for the improvement of causality assessment using RUCAM. *Annals of Hepatology*. 2019;18(5):742–50. doi:10.1016/j.aohep.2019.03.010

9. Danan G, Teschke R. Roussel Uclaf causality assessment method for drug-induced liver injury: Present and future. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10. doi:10.3389/fphar.2019.00853

10. Aung AK, Tang MJ, Adler NR, de Menezes SL, Goh MS, Tee HW, et al. Adverse drug reactions reported by healthcare professionals: Reaction characteristics and time to reporting. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;58(10):1332–9. doi:10.1002/jcph.1148

11. Real M, Barnhill MS, Higley C, Rosenberg J, Lewis JH. Drug-induced liver injury: Highlights of the recent literature. *Drug Safety*. 2018;42(3):365–87. doi:10.1007/s40264-018-0743-2

12. Teschke R, Danan G. The LIVERTOX paradox-gaps between promised data and Reality Check. *Diagnostics*. 2021;11(10):1754. doi:10.3390/diagnostics11101754

13. Bouzeid M, Clarenne J, Mongaret C, Pluchart H, Chanoine S, Vermorel C, et al. Using national data to describe characteristics and determine acceptance factors of pharmacists' interventions: A six-year longitudinal study. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2022;45(2):430–41. doi:10.1007/s11096-022-01526-0

14. Chierici M, Francescatto M, Bussola N, Jurman G, Furlanello C. Predictability of drug-induced liver injury by machine learning. *Biology Direct*. 2020;15(1). doi:10.1186/s13062-020-0259-4

15. Minerali E, Foil DH, Zorn KM, Lane TR, Ekins S. Comparing machine learning algorithms for predicting drug-induced liver injury (Dili). *Molecular Pharmaceutics*. 2020;17(7):2628–37. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.0c00326
16. Yeboah-Korang A, Louissaint J, Tsung I, Prabhu S, Fontana RJ. Utility of a computerized ICD-10 algorithm to identify idiosyncratic drug-induced liver injury cases in the electronic medical record. *Drug Safety*. 2020;43(4):371–7. doi:10.1007/s40264-019-00903-5
17. Sandhu N, Navarro V. Drug-Induced Liver Injury in GI Practice. *Hepatol Commun*. 2020 Mar 13;4(5):631-645. doi: 10.1002/hep4.1503.
18. Bittencourt, PL. Epidemiologia da hepatotoxicidade por drogas. *GED Gastroenterol. Endosc. dig*, 2011; 30 (1):06-47.
19. Hunt CM, Papay JI, Stanulovic V, Regev A. Drug rechallenge following drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2017 Aug;66(2):646-654. doi: 10.1002/hep.29152.
20. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB, Devarbhavi H, Merz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Aithal GP. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Aug 22;5(1):58.
21. Sobhonslidsuk A, Poovorawan K, Soonthornworasiri N, Pan-Ngum W, Phaosawasdi K. The incidence, presentation, outcomes, risk of mortality and economic data of drug-induced liver injury from a national database in Thailand: a population-base study. *BMC Gastroenterol*. 2016 Oct 28;16(1):135. doi: 10.1186/s12876-016-0550-0
22. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, Lenoir C, Lemoine A, Hillon P. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*. 2002 Aug;36(2):451-5. doi: 10.1053/jhep.2002.34857. PMID: 12143055.

23. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1419-25, 1425.e1-3; quiz e19-20. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
24. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019 Jan;70(1):151-171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
25. Prado NMBL, Messias GC, Santos Junior GO, Nunes VS, Schinonni MI, Paraná R. Prospective Monitoring Of Drug Use: Drug-Induced Liver Injury In A Primary Healthcare Center. *Arq Gastroenterol*. 2019 Oct-Dec;56(4):390-393. doi: 10.1590/S0004-2803.201900000-73.
26. Becker MW, Fontoura LN, Blatt, CR. Pharmacovigilance of drug-induced liver injury in search for frequency and outcomes in a Brazilian hospital: Challenges in future cases using a robust causality assessment method such as the updated RUCAM. *Journal of Modern Medicinal Chemistry*. 2020; (8): 65-73. Doi: 10.12970/2308-8044.2020.08.08
27. Arrais PS, Fernandes ME, Pizzol TD, Ramos LR, Mengue SS, Luiza VL, Tavares NU, Farias MR, Oliveira MA, Bertoldi AD. Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. *Rev Saude Publica*. 2016 Dec;50(suppl 2):13s. doi: 10.1590/S1518-8787.2016050006117.
28. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Drug Hepatotoxicity: Newer Agents. *Clin Liver Dis*. 2017 Feb;21(1):115-134. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.009.
29. Lucena MI, Sanabria J, García-Cortes M, Stephens C, Andrade RJ. Drug-induced liver injury in older people. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep;5(9):862-874. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30006-6.
30. Molleston JP, Fontana RJ, Lopez MJ, Kleiner DE, Gu J, Chalasani N; Drug-Induced Liver Injury Network. Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: results from the DILIN prospective study. *J Pediatr*

Gastroenterol Nutr. 2011 Aug;53(2):182-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821d6cfd.

31. Björnsson ES. Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. *Int J Mol Sci*. 2016 Feb 6;17(2):224. doi: 10.3390/ijms17020224.

32. Goodlet KJ, Zmarlicka MT, Peckham AM. Drug-drug interactions and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs. *CNS Spectr*. 2019 Jun;24(3):287-312. doi: 10.1017/S109285291800113X

33. Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol*. 2013 Mar;3(1):37-49. doi: 10.1016/j.jceh.2012.12.001

34. Costa AF, Oliveira FS. Fármacos hepatotóxicos e hepatoprotetores: uma revisão de literatura. *Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*. 2020;17(1).

35. Varallo FR, Forgerini M, Herdeiro MT, de Carvalho Mastroianni P. Harmonization of Pharmacovigilance Regulation in Brazil: Opportunities to Improve Risk Communication. *Clin Ther*. 2019 Mar;41(3):598-603. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.01.013.

36. Modesto ACF et al. Reações adversas a medicamentos e farmacovigilância: conhecimentos e condutas de profissionais de saúde de um hospital da rede sentinela. *Revista Brasileira de Educação Médica*. 2016;40(3): 401-410.

37. Nóbrega LC, et al. Medicamentos rastreadores na identificação de reações adversas em um hospital. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*. 2016;7(3).

38. Ministério da Saúde. Portaria nº 529, de 1º de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). *Diário Oficial da União*, 2013.

39. Gonzalez-Gonzalez C, Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Strategies to improve adverse drug reaction reporting: a critical and systematic review. *Drug Saf.* 2013 May;36(5):317-28. doi: 10.1007/s40264-013-0058-2.

40. Ribeiro-Vaz I, Santos CC, Cruz-Correia R. Promoting adverse drug reaction reporting: comparison of different approaches. *Rev Saude Publica.* 2016 ;50:14. doi: 10.1590/S1518-8787.2016050006122.

41. Institute for Healthcare Improvement. Introduction to trigger tools for identifying Adverse Events. Disponível em <https://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/IntrotoTriggerToolsforIdentifyingAEs.aspx>. Acessado em 22 de julho 2023.

42. Danan G, Teschke R. Roussel Uclaf Causality Assessment Method for Drug-Induced Liver Injury: Present and Future. *Front Pharmacol.* 2019 Jul 29;10:853. doi: 10.3389/fphar.2019.00853.

43. Teschke R, Danan G. Prospective Indian Study of DILI with Confirmed Causality Using the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM): A report of Excellence. *Ann Hepatol.* 2017 May-Jun;16(3):324-325. doi: 10.5604/16652681.1235471.

44. Karimi S, et al. Text and data mining techniques in adverse drug reaction detection. *ACM Computing Surveys (CSUR).* 2015;47(4):1-39. Doi: 10.1145/2719920

45. Vall A, Sabnis Y, Shi J, Class R, Hochreiter S, Klambauer G. The Promise of AI for DILI Prediction. *Front Artif Intell.* 2021 Apr 14;4:638410. doi: 10.3389/frai.2021.638410.

46. Syrowatka A, Song W, Amato MG, Foer D, Edrees H, Co Z, Kuznetsova M, Dulgarian S, Seger DL, Simona A, Bain PA, Purcell Jackson G, Rhee K, Bates DW. Key use cases for artificial intelligence to reduce the frequency of adverse

drug events: a scoping review. *Lancet Digit Health*. 2022 Feb;4(2):e137-e148. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00229-6

47. Pineda Salgado L, Gupta R, Jan M, Turkoglu O, Estilo A, George V, Rahman MI. Using an Automated Algorithm to Identify Potential Drug-Induced Liver Injury Cases in a Pharmacovigilance Database. *Adv Ther*. 2021 Sep;38(9):4709-4721. doi: 10.1007/s12325-021-01856-x

48. Tan EH, Low EXS, Dan YY, Tai BC. Systematic review and meta-analysis of algorithms used to identify drug-induced liver injury (DILI) in health record databases. *Liver Int*. 2018 Apr;38(4):742-753. doi: 10.1111/liv.13646

49. BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução 585 de 29 de agosto de 2013. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf> Acesso em: 30 jun. 2020.

50. Jourdan JP, Muzard A, Goyer I, Ollivier Y, Oulkhoud Y, Henri P, Parienti JJ, Breuil C. Impact of pharmacist interventions on clinical outcome and cost avoidance in a university teaching hospital. *Int J Clin Pharm*. 2018 Dec;40(6):1474-1481. doi: 10.1007/s11096-018-0733-6

51. Mansur JM. Medication Safety Systems and the Important Role of Pharmacists. *Drugs Aging*. 2016 Mar;33(3):213-21. doi: 10.1007/s40266-016-0358-1

52. Lunardelli M, Becker MW, Blatt CR. Tradução e validação de algoritmo para identificação de lesão hepática induzida por medicamentos. *Revista Contexto & Saúde – editora Unijui*, vol. 20, n. 40, 2020. Doi: doi.org/10.21527/2176-7114.2020.40.226-235

53. Blatt CR, Becker MW, Lunardeli MJM. Lesão hepática induzida por medicamentos: qual o papel do farmacêutico clínico. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, v. 7, n. 4, 2016.

RESULTADOS

Os resultados deste trabalho serão apresentados em dois artigos. O primeiro apresenta os dados farmacoepidemiológicos referentes a prevalência de lesão hepática induzida por medicamentos em hospital no sul do Brasil, trazendo informações sobre o papel do farmacêutico na promoção da segurança do paciente e foi formatado para ser submetido para a revista *Journal of Pharmacy Practice*.

O segundo aborda o desenvolvimento de ferramenta para detecção de lesão hepática induzida por medicamento utilizando inteligência artificial em ambiente hospitalar e foi formatado para ser submetido para a revista *PlosOne*. Ainda, como resultado do trabalho realizado para desenvolvimento da presente dissertação, foram gerados os seguintes produtos:

- Artigo de revisão sobre lesão hepática induzida por medicamento e Covid-19 publicado na revista *World Journal of Hepatology* de referência: Ortiz GX, Lenhart G, Becker MW, Schwambach KH, Tovo CV, Blatt CR. Drug-induced liver injury and COVID-19: A review for clinical practice. *World J Hepatol*. 2021 Sep 27;13(9):1143-1153. doi: 10.4254/wjh.v13.i9.1143.
- Artigo sobre lesão hepática induzida por medicamento, covid-19 e inteligência artificial, utilizado como piloto para estabelecer a estratégia de busca dos dados farmacoepidemiológicos, de título “Drug-induced liver injury and Covid-19: use of artificial intelligence and the updated RUCAM in clinical practice”. Publicado na revista *Artificial Intelligence in Gastroenterology* de referência: Ortiz GX, Ulbrich AHDP, Lenhart G, dos Santos HDP, Schwambach KH, Becker MW, Blatt CR. Drug-induced liver injury and COVID-19: Use of artificial intelligence and the updated Roussel Uclaf Causality Assessment Method in clinical practice. *Artif Intell Gastroenterol* 2023; 4(2): 36-47 DOI: 10.35712/aig.v4.i2.36

ARTIGO 1**Revista: Journal of Pharmacy Practice**

Tipo de artigo: pesquisa original

Título: Lesão hepática induzida por medicamento: farmacoepidemiologia e prática farmacêutica*Title: Drug-induced liver injury: pharmacoepidemiology and clinical practice**Running title: DILI and pharmacy practice***Autores:**

Gabriela Xavier Ortiz, Programa de Pós-Graduação em Medicina - Hepatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brasil. ORCID 0000-0002-7895-5742.

Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich, Instituto de Inteligência Artificial em Saúde, Porto Alegre, RS, Brasil. ORCID: 0000-0001-6910-8210

Karin Hepp Schwambach, Programa de Pós-Graduação em Medicina - Hepatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brasil. ORCID 0000-0003-3271-2566

Henrique Dias Pereira dos Santos, Instituto de Inteligência Artificial em Saúde, Porto Alegre, RS, Brasil. ORCID: 0000-0002-2410-3536

Carine Raquel Blatt, Departamento de Farmacociências, Programa de Pós-Graduação em Medicina – Hepatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brasil. ORCID 0000-0001-5935-1196

Autor correspondente: Gabriela Xavier Ortiz – gabrielax@ufcspa.edu.br**Palavras-chave:** farmacoepidemiologia, segurança do paciente, lesão hepática induzida por medicamento, farmácia clínica, reação adversa a medicamento.**Contagem de palavras: (máximo 5.000 permitido pela revista)**

Número de tabelas (max 7 tabelas): 4**Resumo (250 max)**

A lesão hepática por medicamento é uma reação adversa com impacto na morbimortalidade de pacientes, aumento do tempo de internação hospitalar e dos custos do serviço de saúde. O objetivo do trabalho é apresentar dados farmacoepidemiológicos de DILI em hospital. Trata-se de estudo transversal retrospectivo analítico com dados de pacientes hospitalizados no período de janeiro a junho de 2022. Incluiu-se pacientes sem restrição de idade, com ALT $\geq$ 3x LSN. De um total de 56.014 pacientes internados, 1.274 apresentaram alteração de ALT. Desses, excluiu-se 550 casos por doença hepática não relacionada a medicamento, 186 oncológicos, 178 pacientes sem informações em prontuário, 108 por sepse/choque séptico, 92 por covid-19 positivo, 89 de choque cardiogênico e 30 sem suspeita de medicamento. Aplicou-se RUCAM em 41 casos, com confirmação de DILI em 38. A prevalência de DILI foi de 7 casos por 10.000 pacientes. 80% estavam em unidade de internação clínica. Em 80% dos casos o desfecho após a suspensão do medicamento foi recuperação, porém um paciente necessitou de transplante hepático. Anti-infecciosos de uso sistêmico foram responsáveis por 80% dos casos DILI. O RUCAM deve ser utilizado na avaliação da causalidade de todos os casos suspeitos de DILI. O farmacêutico clínico pode contribuir na DILI com uma equipe multidisciplinar na melhoria da qualidade dos processos relacionados ao uso de medicamentos e na redução de eventos adversos a medicamentos.

Palavras-chave: farmacoepidemiologia, segurança do paciente, lesão hepática induzida por medicamento, reação adversa a medicamento

Abstract

Drug-induced liver injury due to medication is an adverse reaction with an impact on patient morbidity and mortality, increased hospital-stay and health service costs. The aim of this study is to present pharmacoepidemiologic data on DILI in a hospital. This is an analytical retrospective cross-sectional study with hospital data from January to June 2022. Patients without age restriction were included,

with at least two ALT tests, with at least one $\geq 3x$ ULN. Of a total of 56,014 hospitalized patients, 1,274 had ALT alterations. Of these, we excluded 550 cases of non-drug-related liver disease, 186 oncology, 178 patients without sufficient information in the medical records, 108 sepsis/septic shock, 92 positive covid-19, 89 cardiogenic shock and 30 without suspected drug. RUCAM was applied to 41 patients, with confirmed DILI in 38 cases. The prevalence was 7 cases per 10,000 hospitalized patients. 80% were in a basic/medium care inpatient unit. In 80% of the cases, recovery occurred after drug suspension and one patient needed liver transplant. Systemic anti-infectives were responsible for 80% of DILI cases. RUCAM should be used to assess the causality of all suspected cases of DILI.. Clinical pharmacists can contribute to DILI with a multidisciplinary team in improving the quality of processes related to medication use and reducing adverse drug events.

Key words: pharmacoepidemiology, patient safety, drug-induced liver injury, adverse drug reaction

Introdução

As reações adversas aos medicamentos (RAM) são desfechos nocivos não intencionais, com impacto na mortalidade, na busca por serviços de saúde, no aumento do tempo de internação hospitalar e nos custos do serviço de saúde ^{1,2}. A hepatotoxicidade induzida por medicamentos é a principal causa de retirada de fármacos do mercado ^{3,4}. A Lesão hepática induzida por medicamento (Drug-induced Liver Injury – DILI) é o dano causado por medicamentos hepatotóxicos ⁵.

Estima-se que 13% dos casos de falência hepática aguda nos EUA sejam em decorrência de DILI ⁵. Essa RAM é considerada um evento raro, porém a presença majoritária de estudos retrospectivos somados à subnotificação na farmacovigilância pode estar subestimando os achados ⁶.

Estudos prospectivos demonstram uma incidência de DILI de 6,6 casos por 1000 internações/semana em pacientes hospitalizados na França e 3,1% de casos em população na Turquia ^{7,8}. Na Islândia a frequência de pacientes hospitalizados com DILI foi de 0,7%⁹ enquanto na Suíça a incidência foi de 1,4%¹⁰. Na Coreia do Sul, a incidência anual extrapolada de casos hospitalizados

em hospital universitário foi calculada em 12 para 100.000 pessoas/ano¹¹. A prevalência de DILI varia conforme região e população estudada, com maior frequência em ambiente hospitalar. No Brasil a primeira revisão sistemática demonstrou 32 casos, com quase um terço dos medicamentos presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do país ¹².

A DILI é classificada em intrínseca (previsível e dose-dependente) ou idiossincrática (imprevisível), de padrão hepatocelular, colestático ou misto ¹³. A fisiopatologia varia desde lesão assintomática até a manifestação de sintomas como icterícia, náusea, dores abdominais e vômitos. A recuperação espontânea ocorre na maioria dos casos, apesar da existência de desfechos desfavoráveis como transplante de fígado e óbito ^{14,15}. São relacionados a DILI os fatores de risco: consumo de álcool, idade, sexo, predisposição genética, comorbidades e características farmacológicas do medicamento^{13,14,15}.

O diagnóstico de DILI é baseado na exclusão de outras hepatopatias⁶. Informações relacionadas à exposição de medicamentos hepatotóxicos, tempo de tratamento, aparecimento de sintomas e curso de marcadores hepáticos após término do tratamento devem ser considerados ^{6,13}. O *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM) é uma ferramenta de avaliação de causalidade por atribuição de escore, recomendada fortemente para avaliar e correlacionar danos hepáticos pelo uso de medicamentos/plantas medicinais devido à sua especificidade para DILI, auxiliando no estabelecimento do diagnóstico. A literatura evidencia que o RUCAM supera o algoritmo de Naranjo em sensibilidade e especificidade na avaliação de DILI ¹⁶.

Devido a sua complexidade e diagnóstico por exclusão, a DILI segue sendo um desafio para os profissionais da saúde. Quando diagnosticado, a qualidade da evidência nos relatos de casos publicados na literatura é questionável, uma vez que para muitos não há avaliação de causalidade pelo RUCAM ou outra escala validada, faltando dados mínimos para diagnóstico clínico ^{17,18}.

Nesse cenário, o farmacêutico hospitalar pode ser um profissional chave no apoio a equipe multidisciplinar através do uso racional de medicamentos, otimização da farmacoterapia, aconselhamento/ educação sobre medicamento para profissionais e pacientes e monitoramento de RAMs ¹⁹. Estudo avaliando impactos das intervenções farmacêuticas na redução de custos em hospital

universitário identificou que, das 1.969 intervenções aceitas pelo corpo clínico em um período de três meses, a eficácia dos medicamentos prescritos melhorou em 60,1% e a toxicidade foi reduzida em 22,1% ². Danos graves foram evitados em 13,8% e danos moderados foram evitados em 58,2% das intervenções aceitas ².

Ainda permanecem lacunas substanciais no campo da detecção, diagnóstico e tratamento de DILI, principalmente no contexto de países latino-americanos como o Brasil. Há escassa publicação de artigos focados na atuação do farmacêutico clínico especificamente na DILI. O presente estudo tem por objetivo apresentar dados farmacoepidemiológicos de DILI em ambiente hospitalar no Brasil, avaliados com o algoritmo RUCAM, bem como evidenciar os principais aspectos a serem considerados pelo farmacêutico clínico na detecção e manejo de DILI no hospital.

Métodos

Desenho do estudo

Estudo transversal retrospectivo analítico. Foram coletados dados de pacientes internados em um hospital terciário multibloco de alta complexidade no sul do Brasil (Porto Alegre – RS) durante o período de janeiro a junho de 2022.

Coleta de dados e análise estatística

Utilizou-se amostra de conveniência. Foram incluídos todos os pacientes sem restrição de idade, com pelo menos um exame de alanina aminotransferase (ALT) com resultado três vezes maior que o limite superior de referência (≥ 120 U/L) e com um exame de ALT ≤ 40 U/L (LSN). Não há um consenso na literatura em relação a uma definição única de critérios diagnósticos que caracterizam DILI. Em geral assume-se como DILI, na exclusão de outras causas, pacientes que apresentem: ALT ≥ 5 x limite superior da normalidade (LSN) ou ALT ≥ 3 x LSN com bilirrubina total > 2 x LSN com ou sem alteração de FA, ou FA ≥ 2 quando o fígado é responsável pela elevação de FA, com ou sem manifestação de sintomas clínicos ⁶. Portanto, utilizou-se a referência ALT > 3 x LSN a fim de evitar perda de pacientes que apresentassem casos de DILI leve ou assintomáticos, evitando viés de seleção.

Além da análise clínica, aplicou-se posteriormente questionário de causalidade para avaliar a suspeita de DILI. Nesse trabalho foram excluídos pacientes oncológicos, pois seguiam protocolos específicos de monitoramento dessa RAM. O estabelecimento do padrão de lesão hepática em hepatocelular, colestático ou misto foi indicado através da razão (R) entre alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA) conforme: a) hepatocelular se $R \geq 5$; b) colestático se $2 \leq R$; c) misto se $2 < R < 5$ ⁶.

No primeiro momento, cada paciente foi avaliado independentemente por dois profissionais farmacêuticos especializados em hepatologia, classificando aqueles em que a alteração dos marcadores hepáticos era causada por hepatopatias não relacionados a medicamento, conforme orientação do RUCAM (exemplo: cirroses, hepatites virais, hepatite alcoólica, carcinoma hepatocelular, hepatite autoimune, citomegalovírus, leptospirose, epstein-barr, colangite, coledocolitíase) ou doenças com evidência comprovada de alteração de transaminases (choque séptico, choque cardiogênico, choque hemorrágico, doenças hemolíticas e covid-19). A lesão hepática foi considerada suspeita de DILI quando todas essas outras etiologias foram excluídas.

No segundo momento, as avaliações independentes foram comparadas, e as divergências analisadas buscando consenso. Os dados dos pacientes foram coletados de prontuário médico eletrônico e foram analisadas as variáveis idade, gênero, setor de internação, condições clínicas prévias, sintomas, medicamentos, exames laboratoriais, exames de imagem e biópsia quando disponíveis, tempo de internação, tempo de recuperação da DILI quando aplicável e desfechos globais.

Para análise estatística, utilizou-se o programa SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Para as variáveis de distribuição não normal aplicou-se o teste não-paramétrico Mann-Whitney. Para associação de variáveis categóricas foram utilizados teste Qui-Quadrado com auxílio dos resíduos padronizados ajustados.

Avaliação de causalidade

Aplicou-se o RUCAM para cada medicamento utilizado por pacientes suspeitos de DILI ²⁰. A pontuação do RUCAM ocorre através de sete domínios: tempo até o início dos sintomas, curso de ALT, fatores de risco do paciente como

alcoolismo e idade, uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos, causas não medicamentosas de lesão hepática, conhecimento prévio sobre a hepatotoxicidade do fármaco suspeito e reexposição.

Os pontos individuais variam de -3 a +3 e a pontuação total varia de -9 a +14. A relação de causalidade é atribuída conforme: “excluída” se zero ou menos pontos, “improvável” de 1 a 2 pontos, “possível” de 3 a 5 pontos, “provável” de 6 a 8, “altamente provável” se 8 ou mais pontos. É considerado DILI se paciente apresentar relação possível, provável ou altamente provável ²¹. Medicamentos com um padrão bem estabelecido de ausência de hepatotoxicidade usados em doses e tempos de tratamento usuais não foram incluídos na análise do RUCAM, a menos que fossem o único medicamento usado e o tempo de eventos fosse altamente compatível com DILI.

Comitê de Ética em Pesquisa

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Nossa Senhora da Conceição, registrado na plataforma brasileira sob o número 4.763.390 CAAE 46652521.9.0000.5530 seguindo os princípios éticos que norteiam pesquisas envolvendo seres humanos, nos termos da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12.

Resultados

Durante o período analisado, 56.014 pacientes estiveram internados no hospital. Desses, 1.274 apresentaram ALT $\geq 3 \times$ LSN (120 U/L). Conforme figura 1, os pacientes foram excluídos da suspeita de DILI por: doença hepática não relacionada a medicamento (n=550), pacientes oncológicos (n=186), ausência de informações em prontuário sobre uso de medicamentos prévios, curso de ALT, sorologias e condições clínicas adjacentes para aplicação do RUCAM impossibilitando conclusão sobre diagnóstico de DILI (n=178), sepse/choque séptico (n=108), covid-19 positivo (n=92), choque hemorrágico/hipovolêmico/cardiogênico (n=89), ausência de medicamento suspeito (n=30). Após exclusões, aplicou-se o RUCAM em 41 casos suspeitos de DILI, sendo a DILI confirmada em 38.

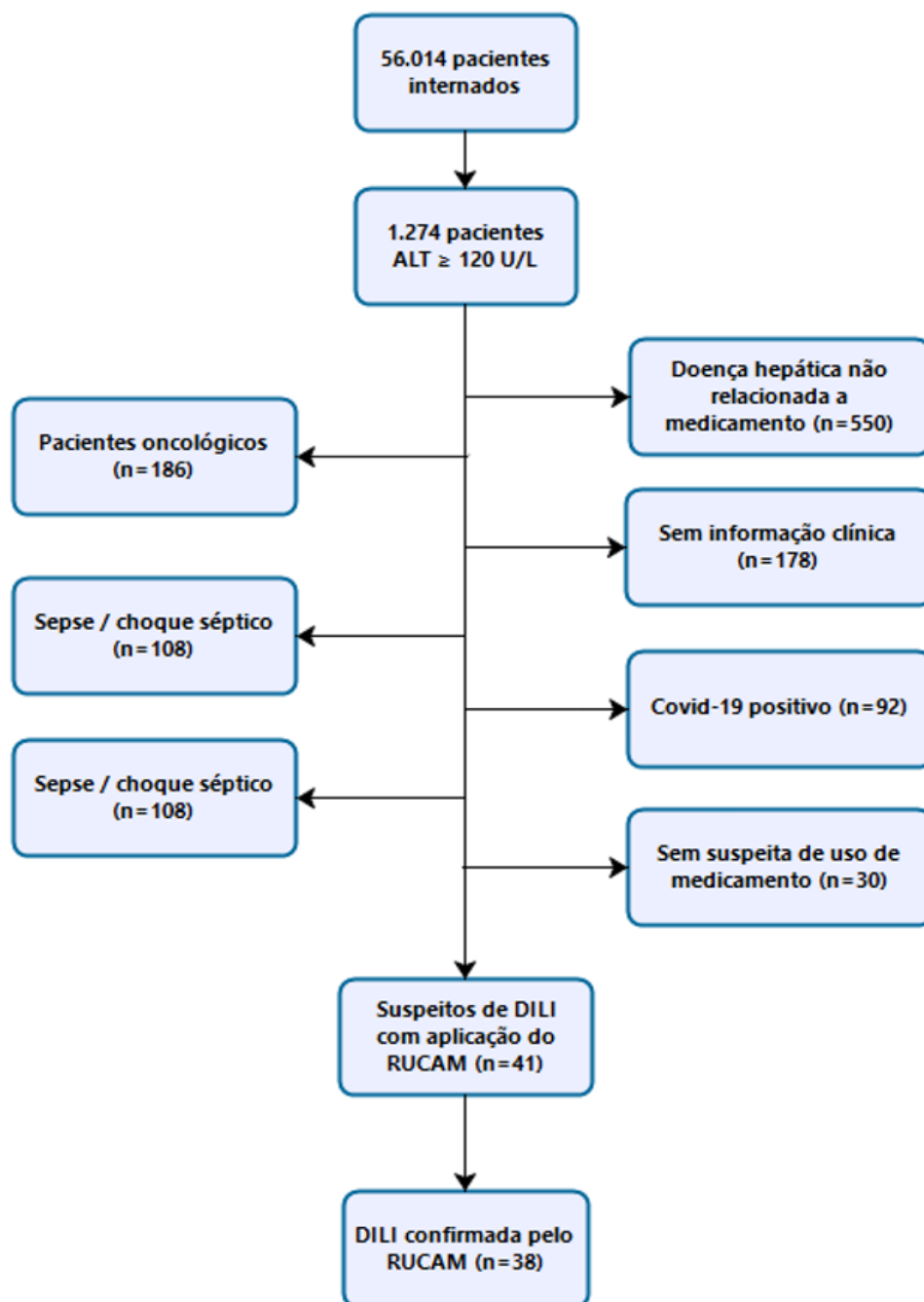


Figura 1 – Fluxograma de avaliação e seleção dos casos suspeitos de DILI para aplicação do RUCAM

A prevalência de DILI foi de 7 casos para cada 10.000 pacientes internados. Conforme pode ser observado na tabela 1, o tempo médio de internação dos pacientes foi de 30 dias (mínimo 3 dias e máximo 270 dias). Para a maior parte dos casos, os valores de pico de ALT variaram de 200 a 400 U/L, compreendendo mais do que cinco vezes o valor máximo de

normalidade. Pacientes do sexo masculino representam 54% da amostra. A média de idade foi de 52 anos (± 20 anos). Dos 1.274 pacientes, 662 possuíam mais de 55 anos, sendo que dos 38 casos confirmados de DILI, 20 pacientes estavam nessa condição, com predomínio de idade entre 65 e 75 anos. Oitenta por cento dos pacientes estavam em unidade de internação clínica, 15% estavam em unidade de terapia intensiva (UTI) e 5% em emergência.

Na tabela 2 são apresentados os resultados do teste de associação. O setor “unidade de internação” apresentou associação significativa com DILI. Sexo, idade e tempo de internação não apresentaram associação significativa com DILI. Valor de ALT e idade não apresentaram correlação com maior tempo de internação em pacientes com DILI confirmada. Também, não se encontrou associação significativa entre padrão de DILI (colestática, hepatocelular ou mista), setor de internação e gênero.

Dos 38 casos, DILI foi o motivo de internação para apenas cinco pacientes, tendo os demais desenvolvido a condição durante o tempo de internação hospitalar. Quanto ao desfecho clínico, a maior parte dos pacientes (80%) apresentaram recuperação após a suspensão do medicamento suspeito. Um paciente necessitou de transplante hepático devido à hepatotoxicidade por paracetamol com codeína. Cinco pacientes foram a óbito, mas este desfecho não foi diretamente relacionado a DILI. O resultado completo da avaliação de causalidade através do RUCAM, medicamentos, e doses utilizadas, desfechos e tempo de recuperação é evidenciado na tabela 1 do material complementar. A tabela 3 evidencia os medicamentos causadores de DILI.

Tabela 1 - Características dos pacientes com lesão hepática induzida por medicamentos

		n	%
Sexo	Masculino	22	53,7
	Feminino	19	46,3
Setor de internação	Unidade de Internação Clínica	31	75,6
	Unidade de Terapia Intensiva	6	14,6
	Emergência	4	9,8
Padrão de DILI	Colestática	19	46,3
	Mista	14	34,1
	Hepatocelular	4	9,8
	Não aplicável	4	9,8
Desfecho Global	Recuperação	34	82,9
	Óbito	5	12,2
	Transplante hepático	1	2,4
	Evasão	1	2,4
Idade (anos)	Média	51,5	
	Amplitude	3 - 85	
Tempo de internação (dias)	Mediana	22,5	
	Amplitude	3 - 270	
ALT (U/L)	Mediana	184	
	Amplitude	122 – 4.279	
FA (U/L)	Mediana	125,5	
	Amplitude	47 – 1.382	
ALT/FA	Mediana	1,7	
	Amplitude	0,1 – 42,8	

Tabela 2 – Análise das variáveis setor de internação, gênero, idade e faixa etária com lesão hepática induzida por medicamentos

		DILI						
		Sim (n=38, 3,2%)		Não (n=1233, 96,8%)		Total (n=1274)		p-valor
		n	%	n	%	n	%	
Setor de internação	Unidade de Terapia Intensiva	6	14,6%	257	20,8%	263	20,6%	0,001
	Unidade de internação clínica	31	75,6%	567	46,0%	598	46,9%	
	Emergência	4	9,8%	409	33,2%	413	32,4%	
Sexo	Feminino	19	46,3%	623	50,5%	642	50,4%	0,598
	Masculino	22	53,7%	610	49,5%	632	49,6%	
Idade	Mediana [IQR]	52	[36; 70]	56	[36; 68]	56	[36; 68]	0,831
Faixa etária	1 a 17a	2	4,9%	113	9,2%	115	9,0%	0,431
	18 a 59a	23	56,1%	581	47,1%	604	47,4%	
	>=60a	16	39,0%	539	43,7%	555	43,6%	

Teste não-paramétrico: Mann-Whitney.

Teste de associação Qui-Quadrado com auxílio dos resíduos padronizados ajustados

As classes de medicamentos causadores de DILI mais prevalentes foram os anti-infecciosos de uso sistêmico (80,3%), seguido de sistema nervoso (12,5%) e sistema cardiovascular (10,2%). Os cinco medicamentos mais prevalentes de DILI foram as associações ampicilina + sulbactam, piperacilina + tazobactam, rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol (RHZE), seguido de ceftriaxona e sinvastatina.

Tabela 3 – Relação de medicamentos por classe terapêutica e frequência de uso em pacientes com DILI em hospital multibloco no sul do Brasil.

Classificação Anatômico Terapêutica Químico (ATC) e medicamentos	Frequência de uso n (%)	Classificação Hepatotoxicidade LiverTox**
Anti-infecciosos (J01/J05)	55 (80%)	
Ampicilina + Sulbactam	9	C
Piperacilina + Tazobactam	8	B
RHZE	7	A
Ceftriaxona	5	B
Cefepime	4	Não informado
Azitromicina	3	A
Sulfametoxazol + Trimetoprima	3	Não informado
Fluconazol	3	B
Amoxicilina + Clavulanato	2	A
Lamivudina + Tenofovir	1	C
Abacavir	1	C
Aciclovir	1	D
Ceftazidima + Avibactam	1	Não informado
Cefuroxima	1	Não informado
Clindamicina	1	B
Levofloxacino	1	A
Meropenem	1	D
Penicilina G	1	C
Ritonavir	1	C
Vancomicina	1	B
Sistema Nervoso (N02/N03/N05/N06)	10 (12,5%)	
Ácido valpróico	2	A
Valproato de sódio	1	A
Divalproato de sódio	1	A
Duloxetina	1	B
Fluoxetina	1	C
Paracetamol	2	A
Risperidona	1	B
Sertralina	1	B
Trazodona	1	B
Sistema Cardiovascular (C10)	8 (10%)	
Sinvastatina	5	A
Atorvastatina	2	A
Rosuvastatina	1	A
Sistema Digestivo e Metabólico (A7/ A10)	2 (2,5%)	
Semaglutida	1	E
Sulfassalazina	1	Não informado

Sistema Musculoesquelético (M01/ M04)	2 (2,5%)	
Alopurinol	1	A
Ibuprofeno	1	A
Antiparasitário (P02)	1 (1,25%)	
Albendazol	1	B
Sistema Hormonal excluindo Insulinas e Hormônios Sexuais (H02)	1 (1,25%)	
Metilprednisolona	1	Não informado

*Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification. World Health Organization

**Legenda Classificação Livertox: A – Causa bem estabelecida de lesão hepática clinicamente aparente; B - Provável causa rara de lesão hepática clinicamente aparente; C – Possível causa rara de lesão hepática clinicamente aparente; D – Pouco possível causa rara de lesão hepática clinicamente aparente; E- Causa improvável de lesão hepática clinicamente aparente.

Discussão

Foram identificados 38 casos de DILI em um período de seis meses, sendo que 33 foram desenvolvidos por medicamentos utilizados durante a internação hospitalar, demonstrando a importância do monitoramento das enzimas hepáticas durante a internação. O valor de prevalência de 7 casos para cada 10.000 pacientes internados, é menor do que outros estudos, pois avaliamos a prevalência de DILI somente em casos que possuíam o conjunto de informações clínicas completas para aplicação do RUCAM. Por exemplo, em Singapura, estudo recente avaliou 42.176 internações hospitalares das quais 2.040 apresentaram elevação de ALT acima do LSN. Foram identificados 100 casos de DILI positivo ²², porém sem avaliação de causalidade, comprometendo a qualidade da evidência.

Teschke e colaboradores abordaram o risco do diagnóstico equivocado de DILI através da revisão de 46 medicamentos publicados na ferramenta LiverTox®²³. As principais falhas identificadas nos casos publicados foram 1) ausência de definição padrão de DILI, 2) ausência de informações clínicas publicadas no relato de caso para estabelecimento de DILI, 3) ausência de avaliação de causalidade pelo RUCAM nos relatos de caso, sendo o diagnóstico estabelecido arbitrariamente²³. Quanto menor rigor metodológico na determinação da causalidade, maior a prevalência de DILI na população estudada, entretanto, maior também poderá ser o número de casos falsos positivos, podendo gerar intervenções clínicas desnecessárias e custos evitáveis

ao serviço de saúde^{24,25}. Portanto, sugerimos fortemente o uso do RUCAM pelo farmacêutico hospitalar sempre que houver suspeita de DILI.

O presente estudo não apresentou significância estatística no teste de associação entre as variáveis sexo, idade, consumo de álcool e a ocorrência de DILI. Esse resultado difere da literatura, uma vez que a escala proposta pelo CIOMS/RUCAM considera como fator de risco para DILI idade ≥ 55 anos e consumo de álcool^{6,26}. A não associação pode estar relacionada ao número pequeno de casos confirmados de DILI, podendo ser corrigido expandindo o período de análise, uma vez que a DILI é uma RAM rara. Quanto ao gênero, na amostra inicial de 1.274 pacientes, 632 eram homens, evidenciando uma distribuição equilibrada da variável sexo. Apesar de os homens representarem a maioria dos casos confirmados em nosso estudo, não há evidências na literatura de que eles estejam mais suscetíveis a apresentar DILI^{12,26}.

Anti-infecciosos ampicilina + sulbactam, piperacilina + tazobactam, RHZE e ceftriaxona foram os principais causadores de DILI, corroborando com os achados da literatura^{27,28}. A maior frequência de lesão colestatística encontrada está justamente relacionada ao perfil dos medicamentos causadores de DILI na amostra, uma vez que antimicrobianos estão relacionados à maior ocorrência de lesões colestatísticas²⁹. A ampicilina + sulbactam e piperacilina + tazobactam, causam elevações transitórias baixas nos níveis séricos de aminotransferase em 5% a 10% dos pacientes com padrão colestatístico, com resolução rápida após suspensão da terapia, não sendo agentes de primeira suspeita pra DILI na prática clínica³⁰. No entanto, nossos achados evidenciaram que atenção deve ser dada a pacientes em uso dessa terapêutica, pois um aumento no número de casos de DILI relacionados a esses fármacos poderia mudar seu perfil hepatotóxicos.

Em revisão de 3.312 casos de DILI avaliados pelo RUCAM, os fármacos predominantes foram: amoxicilina + clavulanato, atorvastatina, diclofenaco e sinvastatina³¹ sendo as classes ATCs predominantes sistema nervoso, anti-infecciosos de uso sistêmico, sistema cardiovascular e antineoplásicos e imunomoduladores³². Neste trabalho, antimicrobianos de uso sistêmico e restrito hospitalar foram os principais medicamentos associados com DILI em nosso estudo, com exceção da amoxicilina + clavulanato, na apresentação solução injetável, que não faz parte da lista de medicamentos padronizados no complexo

hospitalar analisado e, possivelmente por isso, não foi evidenciado na lista dos principais medicamentos associados a essa condição.

O RHZE, principal esquema antituberculostático, é um dos medicamentos mais associados à DILI ³³. A incidência relatada de hepatotoxicidade induzida por essa combinação varia entre 2% e 28% ³⁴. A suspensão do RHZE deverá ocorrer somente quando os valores das enzimas atingirem até $5x > \text{LSN}$ em pacientes sem sintomas, $3x > \text{LSN}$ acompanhado de sintomas, ou logo que icterícia se manifestar ³⁵. O acompanhamento de marcadores hepáticos antes de iniciar o tratamento é recomendado, no Brasil, em pacientes com hepatopatia crônica (hepatite B ou C, hepatite alcoólica, cirrose), uso de outras medicamentos potencialmente hepatotóxicos, consumo regular de álcool e puérpera até 3 meses pós-parto e infecção pelo vírus HIV ³⁵.

Um paciente necessitou de transplante hepático em decorrência de intoxicação por paracetamol com codeína, apresentando pico de ALT de 4.279 U/L. A DILI por sobredose de paracetamol é previsível ⁴⁰. O mecanismo de lesão ocorre pela geração e acúmulo de metabólito tóxico N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI)³⁶. O tratamento consiste na administração do antídoto N-acetilcisteína (NAC) por via endovenosa ou oral o mais rápido possível após diagnóstico, com forte força de recomendação e alta qualidade de evidência pelo sistema GRADE. O paracetamol é um dos líderes de intoxicação conforme literatura internacional ³⁷ e atenção deve ser dada ao fato de ser um medicamento isento de prescrição médica. Em países com elevada prática de automedicação, o risco de intoxicação por paracetamol deve ser trabalhado com ações de educação em saúde ^{38,39}.

Os profissionais de saúde devem considerar DILI em pacientes com lesão hepática aguda e crônica sem explicação ⁴⁰. A ALT segue sendo um dos principais alertas para detecção dessa RAM. Estudo prospectivo baseado em análise diária de ALT $3x > \text{LSN}$ como estratégia de alerta para DILI, por bioquímicos e hepatologistas, identificou 12 vezes mais casos agudos de DILI em comparação ao padrão de notificação espontânea ⁴¹. Ao desenvolver um algoritmo de predição de DILI baseado em marcadores hepáticos considerando critérios dos grupos de estudo sobre DILI, CIOMS, DEWG e DILIN, foi identificado ser necessário pelo menos dois valores de transaminases alterados durante uma hospitalização em conjunto com palavras-chaves para identificar

DILI²². Assim, os marcadores hepáticos como as transaminases podem ser boas preditoras de DILI, porém devem ser consideradas junto à clínica do paciente a fim de garantir especificidade e sensibilidade⁴².

Considera-se polifarmácia o uso de cinco ou mais medicamentos concomitantemente, sendo uma realidade muito comum em pacientes hospitalares, principalmente entre idosos⁴³. A contribuição da polifarmácia e da interação medicamentosa para o desenvolvimento de DILI não é consenso entre especialistas, com exceção de medicamentos antirretrovirais e antituberculosstáticos^{20,40}. Em nosso estudo, por limitações técnicas operacionais, não se avaliou a significância estatística de polifarmácia e DILI. Mesmo assim, a literatura sugere que o uso concomitante de fármacos metabolizados pelo fígado via CYP450 pode produzir metabólitos ativos via indução, inibição ou competição, podendo aumentar o risco de DILI⁴⁴. Teoricamente, espera-se que quanto maior o uso de diferentes medicamentos hepatotóxicos, maior a chance de DILI, devido a combinações com efeitos antagônicos de cada medicamento ou efeito sinérgico de toxicidade⁴⁵. Entretanto, o escore RUCAM diminui a pontuação de causalidade por medicamento quando há uso de mais de um fármaco hepatotóxico devido à falta de evidência de sinergismo de dano hepático pelos medicamentos²⁰.

Quase metade (44%) dos pacientes com ALT alterada foram excluídos da possibilidade de DILI por possuírem doença hepática prévia. Esse valor pode estar relacionado ao fato de o complexo hospitalar analisado ser referência para condições de hepatologia. Chama atenção o número de 178 pacientes que por falta de informação clínica em sistema eletrônico não puderam ter a DILI confirmada ou excluída, podendo alterar a prevalência do nosso estudo consideravelmente. As informações ausentes correspondiam a uso de medicamento prévio, sorologias para exclusão de hepatites virais, e condições clínicas adjacentes. A falta de informações clínicas em prontuário eletrônico é uma limitação descrita em estudos de detecção de reação adversa, apontando para prontuários sem padrão, incompletos e redundantes⁴⁶. Em hospital terciário na Austrália, 50% dos pacientes avaliados para RAM possuíam informação completa, sendo que 30% apontavam para alguma RAM, porém sem descrição⁴⁷.

Nesse contexto, o farmacêutico clínico, no uso de suas atribuições que visam à promoção, proteção e recuperação da saúde, além da prevenção de

doenças e outros problemas de saúde, sendo uma ponte entre médicos e pacientes^{48,49}, deve atuar de forma estratégica na DILI com a equipe multidisciplinar nos seguintes campos: a) conciliação medicamentosa para obtenção do histórico de saúde completo; b) monitoramento de pacientes por escore de priorização e consulta farmacêutica personalizada; c) apoio na escolha do tratamento baseado em evidência; d) farmacovigilância^{50,51,52}.

A conciliação medicamentosa é o serviço no qual o farmacêutico elabora uma lista de todos os medicamentos utilizados pelo paciente antes da internação hospitalar, correlacionando com histórico prévio de saúde, para avaliar a compatibilidade das informações presentes em prontuário eletrônico e prescrição médica na admissão, transferência e alta hospitalar⁵³. Portanto, a conciliação (ou reconciliação) medicamentosa visa evitar erros de medicação, omissões, duplicações, erros de dosagem ou interações medicamentosas, detectando e corrigindo discrepâncias não intencionais⁵⁴.

Na DILI, a conciliação pode auxiliar na identificação de fatores de risco através da revisão do histórico de saúde e revisão do plano terapêutico proposto, documentando para equipe de saúde o uso prévio de plantas medicinais, fitoterápicos, medicamentos isentos de prescrição ou uso off-label de fármacos⁵⁵. Tais informações são relevantes para aplicação do RUCAM para estabelecer relação causal entre terapia e início dos sintomas de DILI, principalmente na suspeita de casos com elevação de transaminases, rash cutâneo e eosinofilia em paralelo ao início de um novo medicamento nos últimos três meses^{51,56}.

A classificação de criticidade de pacientes hospitalares através de escore de priorização é uma ferramenta para direcionar o cuidado do farmacêutico clínico⁵⁷. A complexidade do regime medicamentoso pelo uso concomitante de polifarmácia, maior número de medicamentos intravenosos, uso de medicamentos com necessidade de acompanhamento de nível sérico, exames alterados como provas de função renal e hepática, idade acima de 75 anos ou sobrepeso são exemplos de características componentes de escores de priorização que indicam de maneira rápida em sistemas eletrônicos quais pacientes devem ser analisados pelo farmacêutico clínico^{58,59}. Nesse contexto, sugerimos a inserção, nos escores de priorização, da informação de medicamentos com perfil hepatotóxico previamente conhecidos, especialmente

em pacientes com alteração de transaminases, doença hepática prévia, alcoolismo, diabetes, crianças, idosos e gestantes⁵¹. O banco de dados LiverTox® pode funcionar como uma boa referência para realização desse cruzamento de dados.

Através da priorização de pacientes, o farmacêutico poderá direcionar o cuidado centrado no paciente de forma mais efetiva para intervenções focadas em DILI. Por exemplo, na China⁶⁰, hospital universitário implementou serviço de consulta farmacêutica (PAC) para uma coorte de pacientes com suspeita de DILI. Durante um período, farmacêuticos clínicos fizeram busca ativa de pacientes com suspeita a partir de exames, histórico médico e farmacoterapia, realizando protocolo de consulta com aplicação de RUCAM. A taxa cumulativa de recuperação ao longo de 180 dias de acompanhamento foi de 86% no grupo sem PAC e 96% no grupo PAC. Os pacientes sem serviço de PAC seguiram o curso natural de recuperação de DILI. A PAC foi associada a um aumento de aproximadamente 10% na taxa de recuperação ⁶⁰. Apesar dos resultados positivos, evidenciou-se grande necessidade de profissionais e trabalho manual na busca de possíveis casos de DILI. Até o presente momento, não identificamos estudos semelhantes sobre intervenção farmacêutica direta com avaliação de desfechos e custos na população brasileira.

Para o tratamento de DILI, a suspensão do medicamento é a principal recomendação com qualidade de evidência alta somado ao manejo da sintomatologia ⁴⁰. Nos pacientes em que o aumento das transaminases está presente sem manifestação de sintomas, sugere-se em geral apenas o monitoramento, evitando a suspensão de medicamentos desnecessários ¹³. A reexposição ao fármaco ofensor deve ser evitada sempre que possível, mesmo que essa ação seja um dos fatores de avaliação de causalidade ⁶. Com nível de evidência “Moderado”, o transplante hepático é a indicação para tratamento de falência hepática aguda severa causada por droga não específica ^{6,40}.

Quando necessário intervenção farmacológica, a terapêutica pode ser classificada em quatro categorias: 1) medicamentos hepatoprotetores, 2) fármacos anti colestáticos, 3) imunossupressores e 4) tratamento específico - exemplo N-acetilcisteína para intoxicação por paracetamol ^{6,40}. Com qualidade de evidência “Baixa”, os medicamentos colestiramina, carnitina, ácido ursodesoxicólico e corticosteróides tem sido empregado na prática clínica ¹³

porém recomendamos forte avaliação do risco/benefício desses agentes a fim de evitar intervenção e custos desnecessários. Além disso, corticosteróides podem ser utilizados quando ocorrência de DILI com manifestação de hipersensibilidade ¹³.

Nenhum dos casos de DILI do presente estudo foram notificados ao sistema de farmacovigilância do hospital. A notificação espontânea ainda é o principal método utilizado pelas instituições de saúde para acompanhamento das RAMs, apesar da subnotificação ser um problema global, bem como a baixa qualidade dos reportes realizados^{61,62}. O desafio do diagnóstico somado à disseminação de informação insuficiente sobre o tema para profissionais de saúde, bem como a limitação das notificações espontâneas, são fatores que contribuem para que a DILI seja uma das principais RAM subnotificadas mundialmente ^{12,63}. O farmacêutico clínico deve atuar em ações nas instituições de saúde para promover a educação continuada da equipe multiprofissional sobre a temática da DILI, além de capacitar profissionais para realização da notificação da RAM⁵¹.

Além disso, o farmacêutico deve atuar em novas formas de detecção sistematizada de DILI utilizando tecnologias e sistemas eletrônicos de saúde ⁶⁴. Em nossa percepção, a avaliação manual de pacientes é trabalhosa e tempo dependente, sendo impraticável para RAMs consideradas raras em hospitais com menos recursos humanos e financeiros. O uso de inteligência artificial (IA) e aprendizado de máquina poderá impulsionar esse cenário. É possível aplicar algoritmos de aprendizado de máquina rastreando automaticamente e prospectivamente DILI em prontuário médico eletrônico e conjuntos de dados de hospitais de pacientes por meio de exames laboratoriais de DILI, fatores de risco, códigos de classificação internacional de doenças (CID-10) de lesão hepática e dados mineração ^{65,66}.

Esse estudo apresenta as limitações de um desenho retrospectivo. A falta de informação em prontuário médico eletrônico pode comprometer os escores do RUCAM, bem como a prevalência de DILI. Devido ao tamanho da amostra e as especificidades do hospital, generalizações devem ser feitas com cautela para outras populações. Por limitações operacionais do hospital pesquisado, não foi possível avaliar pacientes oncológicos, apesar de que esses possuem risco significativo de desenvolver DILI ⁶⁷. Apesar das limitações, acreditamos que

dados relevantes sobre a farmacoepidemiologia de DILI aplicado ao contexto de saúde brasileiro foram evidenciados. O farmacêutico clínico é profissional chave na promoção da segurança do paciente em otimização do cuidado na DILI.

Conclusão

A DILI é uma RAM rara, porém de relevante importância para o prognóstico do paciente hospitalar. Chama atenção a presença de 38 casos confirmados de DILI em apenas seis meses, sendo 33 desenvolvidos com medicamentos em uso no ambiente hospitalar evidenciando a relevância dessa RAM para a segurança do paciente. Antibióticos seguem sendo os principais medicamentos associados a DILI, principalmente RHZE no contexto brasileiro. A falta de informações clínicas em uma parte considerável dos prontuários médicos eletrônicos compromete o cuidado integral ao paciente com detecção e manejo precoce de RAMs.

Recomendamos fortemente o uso do RUCAM na avaliação de casos suspeitos de DILI. É evidente em comparação com outros estudos que a prevalência de DILI aumenta quando nenhuma ferramenta de avaliação de causalidade é utilizada. O uso de uma ferramenta validada como o RUCAM contribui para qualidade e padronização da informação em diferentes populações no ambiente hospitalar. A correta avaliação de causalidade pode evitar intervenções clínicas desnecessárias.

A falta de notificação espontânea de casos de DILI na farmacovigilância segue sendo realidade no cenário hospitalar brasileiro. O farmacêutico clínico pode contribuir na DILI com a equipe multidisciplinar na melhoria da qualidade dos processos relacionados ao uso de medicamentos e na redução de eventos adversos a medicamentos e na busca ativa dessas RAMs.

Agradecimentos

Agradeço a equipe de farmacêuticos do Serviço de Farmácia do Hospital Santa Casa de Porto Alegre pelo auxílio nas coletas de dados durante a realização do projeto. Agradeço a NoHarm.ai e o Programa de Pós-graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) pelo apoio no desenvolvimento da pesquisa. Agradeço a estatística

Cristiane Bundchen do Núcleo de Apoio à Pesquisa e Pós-Graduação (Nupesq) da UFCSPA pela realização das análises estatísticas.

Contribuições

Gabriela Xavier Ortiz contribuiu com a concepção do estudo, curadoria dos dados, metodologia, escrita do artigo original, revisão e edição. Karin Hepp Schwambach contribuiu com a revisão e edição. Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich contribuiu com a curadoria dos dados, metodologia, revisão e edição. Henrique Dias Pereira dos Santos contribuiu com a extração e curadoria dos dados. Carine Raquel Blatt contribuiu com a concepção do estudo, metodologia, revisão e edição. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses em potencial em relação a pesquisa, autoria e/ou publicação deste artigo.

Referências

1. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med (Lond)*. 2016 Oct;16(5):481-485. doi: 10.7861/clinmedicine.16-5-481.

2. Al-Maqbali JS, Taqi A, Al-Ajmi S, Al-Hamadani B, Al-Hamadani F, Bahram F, Al-Balushi K, Gamal S, Al-Lawati E, Al Siyabi B, Al Siyabi E, Al-Sharji N, Al-Zakwani I. The Impacts of Clinical Pharmacists' Interventions on Clinical Significance and Cost Avoidance in a Tertiary Care University Hospital in Oman: A Retrospective Analysis. *Pharmacy (Basel)*. 2022 Oct 3;10(5):127. doi: 10.3390/pharmacy10050127

3. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med*. 2016 Feb 4;14:10. doi: 10.1186/s12916-016-0553-2

4. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. *Med Clin (Barc)*. 2020 Mar 13;154(5):178-184. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2019.08.007

5. Reuben A, Tillman H, Fontana RJ, Davern T, McGuire B, Stravitz RT, Durkalski V et al. Outcomes in Adults With Acute Liver Failure Between 1998 and 2013: An Observational Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2016 Jun 7;164(11):724-32. doi: 10.7326/M15-2211

6. Council for International Organizations of Medical Sciences. Drug-induced liver injury (DILI): Current status and future directions for drug development and the post-market setting. A consensus by a CIOMS Working Group. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2020.

7. Bagheri H, Michel F, Lapeyre-Mestre M, et al. Detection and incidence of drug-induced liver injuries in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50(5):479-484.

8. Idilman R, Bektas M, Cinar K, et al. The characteristics and clinical outcome of drug-induced liver injury: a single-center experience. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(6):e128-e132.
9. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1419-25, 1425.e1-3; quiz e19-20. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.006
10. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier PJ, Fattinger K. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Apr;61(2):135-43. doi: 10.1007/s00228-004-0888-z
11. Suk KT, Kim DJ, Kim CH, Park SH, Yoon JH, Kim YS, Baik GH, Kim JB, Kweon YO, et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol*. 2012 Sep;107(9):1380-7. doi: 10.1038/ajg.2012.138
12. Becker MW, Lunardelli MJM, Tovo CV, Blatt CR. Drug and herb-induced liver injury: A critical review of Brazilian cases with proposals for the improvement of causality assessment using RUCAM. *Ann Hepatol*. 2019 Sep-Oct;18(5):742-750. doi: 10.1016/j.aohep.2019.03.010
13. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB, Devarbhavi H, Merz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Aithal GP. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Aug 22;5(1):58. doi: 10.1038/s41572-019-0105-0
14. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel: Chair;; Panel members; EASL Governing Board representative:. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019 Jun;70(6):1222-1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014

15. Li X, Tang J, Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury. *Liver Int.* 2022 Aug;42(9):1999-2014. doi: 10.1111/liv.15262. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35353431.
16. Danan G, Teschke R. Roussel Uclaf Causality Assessment Method for Drug-Induced Liver Injury: Present and Future. *Front Pharmacol.* 2019 Jul 29;10:853. doi: 10.3389/fphar.2019.00853
17. Real M, Barnhill MS, Higley C, Rosenberg J, Lewis JH. Drug-Induced Liver Injury: Highlights of the Recent Literature. *Drug Saf.* 2019 Mar;42(3):365-387. doi: 10.1007/s40264-018-0743-2.
18. Teschke R, Danan G. The LiverTox Paradox-Gaps between Promised Data and Reality Check. *Diagnostics (Basel).* 2021 Sep 24;11(10):1754. doi: 10.3390/diagnostics11101754
19. Iskandar D, Suryanegara FDA, van Boven JFM, Postma MJ. Clinical pharmacy services for tuberculosis management: a systematic review. *Front Pharmacol.* 2023 Jul 7;14:1186905. doi: 10.3389/fphar.2023.1186905. PMID: 37484021; PMCID: PMC10360183.
- (19) 20. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci.* 2015 Dec 24;17(1):14. doi: 10.3390/ijms17010014
- (20) 21. Danan G, Teschke R. Drug-Induced Liver Injury: Why is the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) Still Used 25 Years After Its Launch? *Drug Saf.* 2018 Aug;41(8):735-743. doi: 10.1007/s40264-018-0654-2
- (25)22. Tan EH, Ling ZJ, Ang PS, Sung C, Dan YY, Tai BC. Comparison of laboratory threshold criteria in drug-induced liver injury detection algorithms for use in pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020 Nov;29(11):1480-1488. doi: 10.1002/pds.5099

23. Teschke R, Danan G. The LiverTox Paradox-Gaps between Promised Data and Reality Check. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Sep 24;11(10):1754. doi: 10.3390/diagnostics11101754. PMID: 34679453; PMCID: PMC8534640.

24. Badgery-Parker T, Pearson SA, Dunn S, Elshaug AG. Measuring Hospital-Acquired Complications Associated With Low-Value Care. *JAMA Intern Med*. 2019 Apr 1;179(4):499-505. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.7464. PMID: 30801628; PMCID: PMC6450303.

25. Carroll AE. The High Costs of Unnecessary Care. *JAMA*. 2017 Nov 14;318(18):1748-1749. doi: 10.1001/jama.2017.16193. PMID: 29136432.

26. Ahmad J, Odin JA. Epidemiology and Genetic Risk Factors of Drug Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2017 Feb;21(1):55-72. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.004

27. Clinton JW, Kiparizoska S, Aggarwal S, Woo S, Davis W, Lewis JH. Drug-Induced Liver Injury: Highlights and Controversies in the Recent Literature. *Drug Saf*. 2021 Nov;44(11):1125-1149. doi: 10.1007/s40264-021-01109-4

28. Björnsson ES. Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. *Int J Mol Sci*. 2016 Feb 6;17(2):224. doi: 10.3390/ijms17020224

29. Sundaram, Vinay; BJÖRNSSON, Einar S. Drug-induced cholestasis. *Hepatology communications*, v. 1, n. 8, p. 726-735, 2017.

30. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Ampicillin-Sulbactam. [Atualizado 2020 Oct]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547872/>

31. Teschke R. Top-ranking drugs out of 3312 drug-induced liver injury cases evaluated by the Roussel Uclaf Causality Assessment Method. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018 Nov;14(11):1169-1187

32. Thakkar S, Li T, Liu Z, Wu L, Roberts R, Tong W. Drug-induced liver injury severity and toxicity (DILIst): binary classification of 1279 drugs by human hepatotoxicity. *Drug Discov Today*. 2020 Jan;25(1):201-208. doi: 10.1016/j.drudis.2019.09.022. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31669330.
33. Becker MW, Schwambach KH, Lunardelli M, Blatt CR. Overview of drug induced liver injury in Brazil: What is the role of public health policy on the evidence? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2021 May 5;12(3):40-55. doi: 10.4292/wjgpt.v12.i3.40
34. Yew WW, Chang KC, Chan DP. Oxidative Stress and First-Line Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Jul 27;62(8):e02637-17. doi: 10.1128/AAC.02637-17
35. SVS. Secretaria de Vigilância em Saúde. departamento de Vigilância das doenças transmissíveis. Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil / Ministério da saúde, secretaria de Vigilância em saúde, departamento de Vigilância das doenças transmissíveis. – Brasília: Ministério da saúde, 2019.
36. Rotundo L, Prysopoulou N. Liver injury induced by paracetamol and challenges associated with intentional and unintentional use. *World J Hepatol*. 2020 Apr 27;12(4):125-136. doi: 10.4254/wjh.v12.i4.125
37. Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 23;2(2):CD003328. doi: 10.1002/14651858
38. Perrot S, Cittée J, Louis P, Quentin B, Robert C, Milon JY, Bismut H, Baumelou A. Self-medication in pain management: The state of the art of pharmacists' role for optimal Over-The-Counter analgesic use. *Eur J Pain*. 2019 Nov;23(10):1747-1762. doi: 10.1002/ejp.1459

39. Li M, Luo Q, Tao Y, Sun X, Liu C. Pharmacotherapies for Drug-Induced Liver Injury: A Current Literature Review. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 5;12:806249. doi: 10.3389/fphar.2021.806249

40. Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, Wong RJ, Reddy KR; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol*. 2021 May 1;116(5):878-898. doi: 10.14309/ajg.0000000000001259

41. M'Kada H, Perazzo H, Munteanu M, Ngo Y, Ramanujam N, Fautrel B, Imbert-Bismut F, Ratziu V, et al. Drug Induced Liver Injury Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Group; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Real time identification of drug-induced liver injury (DILI) through daily screening of ALT results: a prospective pilot cohort study. *PLoS One*. 2012;7(8):e42418. doi: 10.1371/journal.pone.0042418

42. Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, End P, Benesic A, Gerbes AL, Aithal GP. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut*. 2017 Jun;66(6):1154-1164. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313369

43. Mannucci, PM; Nobili, A; Pasina, L. Polypharmacy in older people: lessons from 10 years of experience with the REPOSI register. *Internal and emergency medicine*, v. 13, p. 1191-1200, 2018.

44. Yu K, Geng X, Chen M, Zhang J, Wang B, Ilic K, Tong W. High daily dose and being a substrate of cytochrome P450 enzymes are two important predictors of drug-induced liver injury. *Drug Metab Dispos*. 2014 Apr;42(4):744-50. doi: 10.1124/dmd.113.056267

45. Garcia-Fuente A, Va'zquez F, Vie'itez J, Mart'ín J, Ferrer J. CISNE: An accurate description of dose-effect and synergism in combination therapies. *Scientific Reports*. 2018; 8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23321-6>

46. Sun, W. et al. Data processing and text mining technologies on electronic medical records: a review. *Journal of healthcare engineering*, v. 2018, 2018.
47. McLachlan G, Broomfield A, Elliott R. Completeness and accuracy of adverse drug reaction documentation in electronic medical records at a tertiary care hospital in Australia. *Health Inf Manag.* 2023 May;52(2):108-111. doi: 10.1177/18333583211057741. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34930047.
48. Saseen JJ, Ripley TL, Bondi D, Burke JM, Cohen LJ, McBane S, McConnell KJ, Sackey B, Sanoski C, Simonyan A, Taylor J, Vande Griend JP. ACCP Clinical Pharmacist Competencies. *Pharmacotherapy.* 2017 May;37(5):630-636. doi: 10.1002/phar.1923. Epub 2017 May 2. PMID: 28464300.
49. ACCP. American College Of Clinical Pharmacy. Standards of practice for clinical pharmacists. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, v. 34, n. 8, p. 794-797, 2014.
50. Dreischulte T, van den Bemt B, Steurbaut S; European Society of Clinical Pharmacy. European Society of Clinical Pharmacy definition of the term clinical pharmacy and its relationship to pharmaceutical care: a position paper. *Int J Clin Pharm.* 2022 Aug;44(4):837-842. doi: 10.1007/s11096-022-01422-7. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35668277; PMCID: PMC9393137.
51. Blatt CR, Becker MW, Lunardeli MJM. Lesão hepática induzida por medicamentos: qual o papel do farmacêutico clínico. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, v. 7, n. 4, 2016.
52. Becker, MW et al. Drug and herb-induced liver injury: A critical review of Brazilian cases with proposals for the improvement of causality assessment using RUCAM. *Annals of hepatology*, v. 18, n. 5, p. 742-750, 2019.
53. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016 Feb

23;6(2):e010003. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010003. PMID: 26908524; PMCID: PMC4769405.

54. Leguelinel-blache G, et al. Impact of admission medication reconciliation performed by clinical pharmacists on medication safety. *European journal of internal medicine*, v. 25, n. 9, p. 808-814, 2014.

55. Cardinale S, Saraon T, Lodoie N, Alshehry A, Raffoul M, Caspers C, Vider E. Clinical Pharmacist Led Medication Reconciliation Program in an Emergency Department Observation Unit. *J Pharm Pract*. 2023 Oct;36(5):1156-1163. doi: 10.1177/08971900221091174. Epub 2022 Apr 24. PMID: 35465767.

56. Hoofnagle, JH.; Björnsson, ES. Drug-induced liver injury—types and phenotypes. *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 3, p. 264-273, 2019.

57. Smith SE, Shelley R, Sikora A. Medication regimen complexity vs patient acuity for predicting critical care pharmacist interventions. *Am J Health Syst Pharm*. 2022 Apr 1;79(8):651-655. doi: 10.1093/ajhp/zxab460. PMID: 34864850; PMCID: PMC8975577.

58. Falconer N, Barras M, Cottrell N. How hospital pharmacists prioritise patients at high-risk for medication harm. *Res Social Adm Pharm*. 2019 Oct;15(10):1266-1273. doi: 10.1016/j.sapharm.2018.11.003. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30466812.

59. Abuzour AS, Hoad-Reddick G, Shahid M, Steinke DT, Tully MP, Williams SD, Lewis PJ. Patient prioritisation for hospital pharmacy services: current approaches in the UK. *Eur J Hosp Pharm*. 2021 Nov;28(Suppl 2):e102-e108. doi: 10.1136/ejhpharm-2020-002365. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33262131; PMCID: PMC8640403.

60. Li D, Dong J, Xi X, Huang G, Li W, Chen C, Liu J, Du Q, Liu S. Impact of pharmacist active consultation on clinical outcomes and quality of medical care in drug-induced liver injury inpatients in general hospital wards: A retrospective

cohort study. *Front Pharmacol.* 2022 Aug 30;13:972800. doi: 10.3389/fphar.2022.972800

61. Güner, MD; Ekmekci, PE. Healthcare professionals' pharmacovigilance knowledge and adverse drug reaction reporting behavior and factors determining the reporting rates. *Journal of drug assessment*, v. 8, n. 1, p. 13-20, 2019.

62. Varallo FR, Forgerini M, Herdeiro MT, de Carvalho Mastroianni P. Harmonization of Pharmacovigilance Regulation in Brazil: Opportunities to Improve Risk Communication. *Clin Ther.* 2019 Mar;41(3):598-603. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.01.013.

63. Aung AK, Walker S, Khu YL, Tang MJ, Lee JI, Graudins LV. Adverse drug reaction management in hospital settings: review on practice variations, quality indicators and education focus. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022 May;78(5):781-791. doi: 10.1007/s00228-022-03287-1. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35171316; PMCID: PMC9005418.

64. Chierici M, Francescatto M, Bussola N, Jurman G, Furlanello C. Predictability of drug-induced liver injury by machine learning. *Biol Direct.* 2020 Feb 13;15(1):3. doi: 10.1186/s13062-020-0259-4.

65. Minerali E, Foil DH, Zorn KM, Lane TR, Ekins S. Comparing Machine Learning Algorithms for Predicting Drug-Induced Liver Injury (DILI). *Mol Pharm.* 2020 Jul 6;17(7):2628-2637. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00326

66. Yeboah-Korang A, Louissaint J, Tsung I, Prabhu S, Fontana RJ. Utility of a Computerized ICD-10 Algorithm to Identify Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury Cases in the Electronic Medical Record. *Drug Saf.* 2020 Apr;43(4):371-377. doi: 10.1007/s40264-019-00903-5

67. Calistri L, Rastrelli V, Nardi C, Maraghelli D, Vidali S, Pietragalla M, Colagrande S. Imaging of the chemotherapy-induced hepatic damage: Yellow liver, blue liver, and pseudocirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2021 Dec

14;27(46):7866-7893. doi: 10.3748/wjg.v27.i46.7866. PMID: 35046618; PMCID: PMC8678

Material Complementar

Tabela 1 – Características dos s casos de DILI, pontuação para os domínios e escore final do RUCAM. (fonte: autores, 2023)

I D	Seto r	Idad e/ Sexo	Classificaç ão DILI	Tempo de internaç ão em dias	Desfecho clínico global	Medicamento, dose e tempo de tratamento	Tempo entre a administra ção do medicamen to ou fitoterápico e o aparecimen to dos sinais e sintomas	Curso da ALT (alanina aminotransfer ase) após a cessação do medicamento ou fitoterápico	Fatore s de risco	Uso concomitan te de outros medicamen tos ou fitoterápico s	Causas alternativa s	Hepatotoxicid ade previamente conhecida para o medicamento ou fitoterápico suspeito	Resposta a reexposiçã o ao medicame nto ou fitoterápico suspeito.	Resultad o Escore
1	A	43/M	Colestática	35	Recuperaç ão	RHZE, 4 cp/dia VO, 23 dias	5 a 90 dias (2)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Consu mo álcool (1)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Sim (1)	Altament e provável (9)
2	A	36/F	Hepatocelu lar	270	Transplan te hepático	Paracetamol 500 mg + Codeína 30 mg, 42 cp dose única VO	5 a 90 dias (2)	Redução ≥ 50% em 8 dias (3)	Não (0)	Não (0)	6 ou 5 causas do grupo I descartadas (0)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (7)
3	A	56/M	Mista	47	Recuperaç ão	RHZE, 4 cp/dia VO, 70 dias	5 a 90 dias (2)	Continua em uso do medicamento (0)	Idade (1)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (6)

						Fluconazol, 150 mg/dia VO, 12 dias	5 a 90 dias (2)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Idade (1)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (8)
4	A	70/F	Mista	30	Recuperaç ão	Atorvastatina, 80 mg/dia VO, 10 dias	5 a 90 dias (2)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Idade (1)	Sim (-1)	As 7 causas do grupo I descartadas (1)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (7)
						Cefepime, 1g 8/8h EV, 7 dias	5 a 90 dias (2)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Idade (1)	Sim (-1)	As 7 causas do grupo I descartadas (1)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (7)
5	B	60/M	Colestática	25	Óbito	Piperacilina 4g + Tazobactam 0,5g, 4,5g 8/8h EV, 7 dias	5 a 90 dias (2)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Idade (1)	Sim (-1)	Menos de 5 causas do grupo I descartadas (-2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (4)
						Sinvastatina, 40 mg/dia VO, 19 dias	<5 ou >90 dias (1)	Continua em uso do medicamento (0)	Idade (1)	Sim (-1)	Menos de 5 causas do grupo I descartadas (-2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Imprová vel (2)
6	B	38/F	Hepatocelu lar	7	Recuperaç ão	Ácido valpróico + Divalproato de sódio 500 mg VO	<5 ou >90 dias (1)	Redução ≥ 50% em 8 dias (3)	Não (0)	Não (0)	6 ou 5 causas do grupo I descartadas (0)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (6)
7	A	61/M	Colestática	120	Recuperaç ão	Ceftriaxona, 1g 12/12h EV, 8 dias	5 a 90 dias (2)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Idade e consu mo de álcool (2)	Sim (-1)	As 7 causas do grupo I descartadas (1)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (8)

						RHZE 4cp/dia VO, 2 dias	<5 ou >90 dias (1)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Idade e consumo de álcool (2)	Sim (-1)	As 7 causas do grupo I descartadas (1)	Previsto em bula (2)	Sim (1)	Provável (8)
8	B	30/M	Sem informação	34	Recuperação	Albendazol 400 mg/dia VO, 10 dias	5 a 90 dias (2)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Não (0)	Sim (-1)	As 7 causas do grupo I descartadas (1)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (6)
						Ceftazidima 2000 mg + Avibactam 500 mg, 2,5g 8/8h EV, 20 dias	<5 ou >90 dias (1)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Não (0)	Sim (-1)	As 7 causas do grupo I descartadas (1)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (5)
						Vancomicina, 1500 mg 8/8h EV, 14 dias	5 a 90 dias (2)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Não (0)	Sim (-1)	As 7 causas do grupo I descartadas (1)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (6)
9	A	43/M	Colestática	47	Recuperação	Ampicilina 2000 mg + Sulbactam 1000 mg, 3g 6/6h EV, 17 dias	5 a 90 dias (2)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Consumo álcool (1)	Não (0)	6 ou 5 causas do grupo I descartadas (0)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (7)
10	A	87/M	Sem informação	9	Recuperação	Ampicilina 2000 mg + Sulbactam 1000 mg, 3g 8/8h EV, 7 dias	<5 ou >90 dias (1)	Continua em uso do medicamento (0)	Idade (1)	Sim (-1)	Menos de 5 causas do grupo I descartadas (-2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Improvável (1)
						Sinvastatina, 40 mg/dia VO, 2 dias	<5 ou >90 dias (1)	Continua em uso do medicamento (0)	Idade (1)	Sim (-1)	Menos de 5 causas do grupo I descartadas (-2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Improvável (1)

1 1	A	3/F	Colestática	3	Recuperação	Paracetamol, 3g dose única VO	5 a 90 dias (2)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Não (0)	Não (0)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (8)
1 2	A	37/F	Hepatocelu lar	5	Recuperação	Semaglutida 2,4 mg/semana SC, 180 dias	<5 ou >90 dias (1)	Redução ≥ 50% em 30 dias (2)	Consu mo álcool (1)	Não (0)	6 ou 5 causas do grupo I descartadas (0)	Não (0)	Não (0)	Possível (4)
1 3	C	51/M	Colestática	12	Recuperação	Ampicilina 2000 mg + Sulbactam 1000 mg, 3g 6/6h EV, 11 dias	5 a 90 dias (2)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Não (0)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (7)
						Azitromicina, 500 mg/dia VO, 10 dias	5 a 90 dias (2)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Não (0)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (7)
						Fluconazol, 150 mg/dia VO, 3 dias	<5 ou >90 dias (1)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Não (0)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (6)
1 4	A	74/M	Colestática	19	Recuperação	Ceftriaxona, 1g 12/12h EV, 8 dias	<5 ou >90 dias (1)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Idade (1)	Sim (-1)	Menos de 5 causas do grupo I descartadas (-2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (3)

						Piperacilina 4g + Tazobactam 0,5g, 4,5g 6/6h EV, 2 dias	<5 ou >90 dias (1)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Idade (1)	Sim (-1)	Menos de 5 causas do grupo I descartadas (-2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (3)
15	A	73/M	Colestática	38	Óbito	Atorvastatina, 80 mg/dia VO, 31 dias	5 a 90 dias (2)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Idade (1)	Não (0)	Causas dos grupos I e II - razoavelmente descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Altamente provável (9)
16	C	83/F	Colestática	7	Recuperação	Alopurinol, 150 mg/dia VO	Sem informação (0)	Sem informação (0)	Idade (1)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelmente descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Sem informação (0)	Possível (4)
						Rosuvastatina, 10 mg/dia VO	Sem informação (0)	Sem informação (0)	Idade (1)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelmente descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Sem informação (0)	Possível (4)
17	A	34/F	Colestática	7	Recuperação	Ceftriaxona, 1g 12/12h EV, 7 dias	<5 ou >90 dias (1)	Sem informação (0)	Não (0)	Não (0)	Causas dos grupos I e II - razoavelmente descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (5)
18	A	71/F	Mista	22	Recuperação	Azitromicina, 500 mg/dia VO, 5 dias	5 a 90 dias (2)	Redução < 50% em 180 dias (1)	Idade (1)	Sim (-1)	Menos de 5 causas do grupo I descartadas (-2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (4)

						Cefepime, 2g 12/12h EV, 9 dias	5 a 90 dias (2)	Redução < 50% em 180 dias (1)	Idade (1)	Sim (-1)	Menos de 5 causas do grupo I descartadas (-2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (4)
1 9	A	31/F	Mista	11	Recuperaç ão	Cefuroxima, 1500 mg 8/8h EV, 7 dias	5 a 90 dias (2)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Não (0)	Sim (-1)	Menos de 5 causas do grupo I descartadas (-2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (3)
						Piperacilina 4g + Tazobactam 0,5g, 4,5g 6/6h EV, 14 dias	<5 ou >90 dias (1)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Não (0)	Sim (-1)	Menos de 5 causas do grupo I descartadas (-2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Imprová vel (2)
						Ciprofloxacino, 500 mg/dia VO, 2 dias	5 a 90 dias (2)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Não (0)	Sim (-1)	Menos de 5 causas do grupo I descartadas (-2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (3)
2 0	B	82/M	Colestática	32	Óbito	Ampicilina 1000 mg + Sulbactam 500 mg, 1,5g 6/6h EV, 4 dias	<5 ou >90 dias (1)	Redução < 50% em 180 dias (1)	Idade e consu mo de álcool (2)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (7)
						Sinvastatina, 40 mg/dia VO, 4 dias	<5 ou >90 dias (1)	Redução < 50% em 180 dias (1)	Idade e consu mo de álcool (2)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (7)
2 1	A	39/M	Colestática	9	Recuperaç ão	Duloxetina, 30 mg/dia VO, 5 dias	<5 ou >90 dias (1)	Sem informação (0)	Não (0)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II -	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (4)

											razoavelme nte descartadas (2)			
						Ibuprofeno, 600 mg/dia VO, 4 dias	5 a 90 dias (2)	Sem informação (0)	Não (0)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (5)
2 2	A	80/M	Mista	24	Óbito	Meropenem, 2g 8/8h EV, 13 dias	5 a 90 dias (2)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Idade (1)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas (2)	Não (0)	Não (0)	Provável (6)
						Sinvastatina, 40 mg/dia VO, 18 dias	5 a 90 dias (2)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Idade (1)	Não (0)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Altament e provável (9)
2 3	A	70/M	Mista	6	Recuperaç ão	Ampicilina 2000 mg + Sulbactam 1000 mg, 3g 8/8h EV, 8 dias	5 a 90 dias (2)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Idade e consu mo de álcool (2)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Altament e provável (9)
						Piperacilina 4g + Tazobactam 0,5g, 4,5g 8/8h EV, 19 dias	5 a 90 dias (2)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Idade e consu mo de álcool (2)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas	Previsto em bula (2)	Não (0)	Altament e provável (9)

											(2)			
						Sertralina, 50 mg/dia VO, 7 dias	5 a 90 dias (2)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Idade e consumo de álcool (2)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelmente descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Altamente provável (9)
24	C	44/F	Colestática	11	Recuperação	Sulfametoxazol 400 mg + 80 mg, 2cp/dia VO, 12 dias	5 a 90 dias (2)	Sem informação (0)	Não (0)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelmente descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (5)
						RHZE, 3 cp/dia VO, 10 dias	5 a 90 dias (2)	Sem informação (0)	Não (0)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelmente descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (5)
25	A	71/M	Colestática	10	Recuperação	Levofloxacino, 500 mg/dia VO, 22 dias	5 a 90 dias (2)	Sem informação (0)	Idade (1)	Não (0)	Causas dos grupos I e II - razoavelmente descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (7)
26	A	31/F	Mista	35	Recuperação	Ceftriaxona, 2g 12/12h EV, 7 dias	5 a 90 dias (2)	Redução < 50% em 180 dias (1)	Não (0)	Sim (-1)	As 7 causas do grupo I descartadas (1)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (5)
						Fluconazol 200 mg, 400 mg 8/8h EV, 28 dias	5 a 90 dias (2)	Continua em uso do medicamento (0)	Não (0)	Sim (-1)	As 7 causas do grupo I descartadas (1)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (4)

						RHZE, 3 cp/ dia VO, 21 dias	5 a 90 dias (2)	Continua em uso do medicamento (0)	Não (0)	Sim (-1)	As 7 causas do grupo I descartadas (1)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (4)
						Sulfametoxazol 400 mg + 80 mg, 2 cp/dia VO, 27 dias	5 a 90 dias (2)	Continua em uso do medicamento (0)	Não (0)	Sim (-1)	As 7 causas do grupo I descartadas (1)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (4)
						Clindamicina, 600 mg 6/6h EV, 10 dias	5 a 90 dias (2)	Redução < 50% em 180 dias (1)	Não (0)	Sim (-1)	As 7 causas do grupo I descartadas (1)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (5)
27	B	46/F	Mista	25	Evasão	Metilprednisolona, 100 mg/dia EV, 14 dias	<5 ou >90 dias (1)	Continua em uso do medicamento (0)	Consumo álcool (1)	Não (0)	Causas dos grupos I e II - razoavelmente descartadas (2)	Não (0)	Não (0)	Possível (4)
						Ritonavir, 100 mg/dia VO	5 a 90 dias (2)	Sem informação (0)	Consumo álcool (1)	Não (0)	Causas dos grupos I e II - razoavelmente descartadas (2)	Não (0)	Não (0)	Possível (5)
						Lamivudina 300 mg + Tenofovir 300 mg, 1 cp/dia VO	5 a 90 dias (2)	Sem informação (0)	Consumo álcool (1)	Não (0)	Causas dos grupos I e II - razoavelmente descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (6)
28	A	61/F	Sem informação	16	Recuperação	Ceftriaxona, 2g 12/12h EV, 8 dias	5 a 90 dias (2)	Sem informação (0)	Idade (1)	Sim (-1)	Menos de 5 causas do grupo I descartadas	Previsto em bula (2)	Não (0)	Improvável (2)

											(-2)			
						Cefepime, 1g 8/8h EV, 8 dias	<5 ou >90 dias (1)	Sem informação (0)	Idade (1)	Sim (-1)	Menos de 5 causas do grupo I descartadas (-2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Improvável (1)
2 9	A	56/M	Colestática	4	Recuperação	Amoxicilina 500 mg + Clavulanato 125 mg, 1 cp 8/8h VO, 2 dias	5 a 90 dias (2)	Redução < 50% em 180 dias (1)	Idade (1)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (7)
						Ampicilina 2000 mg + Sulbactam 1000 mg, 3g 6/6h EV, 2 dias	5 a 90 dias (2)	Redução < 50% em 180 dias (1)	Idade (1)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (7)
3 0	A	60/M	Mista	13	Recuperação	Azitromicina, 500 mg/dia VO, 5 dias	5 a 90 dias (2)	Persistência (0)	Idade (1)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (6)
						Ampicilina 2000 mg + Sulbactam 1000 mg, 3g 6/6h EV, 5 dias	5 a 90 dias (2)	Persistência (0)	Idade (1)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (6)
						Piperacilina 4g + Tazobactam	5 a 90 dias (2)	Persistência (0)	Idade (1)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II -	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (6)

						0,5 g, 4,5g 8/8h EV, 8 dias					razoavelmente descartadas (2)			
3 1	A	56/F	Mista	9	Recuperação	Trazodona, 50mg/dia VO, 9 dias	<5 ou >90 dias (1)	Persistência (0)	Idade (1)	Sim (-1)	As 7 causas do grupo I descartadas (1)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (4)
						Cefepime, 2g 8/8h EV, 8 dias	<5 ou >90 dias (1)	Persistência (0)	Idade (1)	Sim (-1)	As 7 causas do grupo I descartadas (1)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (4)
3 2	B	72/M	Colestática	23	Recuperação	Ampicilina 2000 mg + Sulbactam 1000 mg 3g 6/6h EV, 7 dias	<5 ou >90 dias (1)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Idade (1)	Sim (-1)	6 ou 5 causas do grupo I descartadas (0)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (5)
						Abacavir + Dolutegravir + Lamivudina	Sem informação (0)	Sem informação (0)	Idade (1)	Sim (-1)	6 ou 5 causas do grupo I descartadas (0)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Improvável (2)
						Penicilina G, 2.000.000 UI 4/4h EV, 17 dias	Sem informação (0)	Persistência (0)	Idade (1)	Sim (-1)	6 ou 5 causas do grupo I descartadas (0)	Não (0)	Não (0)	Excluída (0)
3 3	A	15/F	Mista	28	Recuperação	Divalproato sódico, 125 mg/dia VO, 9 dias	5 a 90 dias (2)	Sem informação (0)	Não (0)	Sim (-1)	6 ou 5 causas do grupo I descartadas (0)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (3)
3 4	A	56/M	Sem informação	27	Recuperação	Sinvastatina, 40 mg/dia VO	<5 ou >90 dias (1)	Continua em uso do medicamento (0)	Idade e consumo de álcool	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelmente	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (6)

									(2)		nte descartadas (2)			
						Piperacilina 4g + Tazobactam 0,5g, 4,5g 6/6h EV, 6 dias	<5 ou >90 dias (1)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Idade e consu mo de álcool (2)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (8)
3 5	A	49/F	Colestática	35	Recuperaç ão	Sulfassalasina, 500 mg 12/12h VO, 55 dias	5 a 90 dias (2)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Não (0)	Não (0)	6 ou 5 causas do grupo I descartadas (0)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (6)
3 6	A	31/M	Hepatocelu lar	19	Óbito	Risperidona, 1mg/dia VO, 7 dias	<5 ou >90 dias (1)	Redução ≥ 50% em 8 dias (3)	Não (0)	Sim (-1)	Menos de 5 causas do grupo I descartadas (-2)	Não (0)	Não (0)	Imprová vel (1)
						Ácido valpróico, 500 mg 12/12h VO, 7 dias	<5 ou >90 dias (1)	Redução ≥ 50% em 8 dias (3)	Não (0)	Não (0)	Menos de 5 causas do grupo I descartadas (-2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (4)
3 7	A	29/F	Mista	11	Recuperaç ão	Aciclovir, 200 mg 8/8h VO	<5 ou >90 dias (1)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Não (0)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas (2)	Não (0)	Não (0)	Possível (4)
						Sulfametoxazol 400 mg + Trimetoprima 80 mg, 2 cp 48/48h VO	<5 ou >90 dias (1)	Redução > 50% em 180 dias (2)	Não (0)	Não (0)	Causas dos grupos I e II - razoavelme	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (7)

											nte descartadas (2)			
3 8	A	52/F	Colestática	60	Recuperaç ão	RHZE, 4 cp/dia VO, 27 dias	5 a 90 dias (2)	Redução ≥ 50% em 8 dias (3)	Não (0)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Sim (1)	Altament e provável (9)
						Piperacilina 4g + Tazobactam 0,5g, 4,5g 8/8h EV, 6 dias	5 a 90 dias (2)	Redução ≥ 50% em 8 dias (3)	Não (0)	Sim (-1)	Causas dos grupos I e II - razoavelme nte descartadas (2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Provável (8)
3 9	A	34/M	Colestática	24	Recuperaç ão	RHZE, 4 cp/dia VO, 9 dias	5 a 90 dias (2)	Redução < 50% em 180 dias (1)	Não (0)	Sim (-1)	As 7 causas do grupo I descartadas (1)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (5)
						Piperacilina 4g + Tazobactam 0,5g, 4,5g 8/8h EV, 8 dias	5 a 90 dias (2)	Redução < 50% em 180 dias (1)	Não (0)	Sim (-1)	As 7 causas do grupo I descartadas (1)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (5)
4 0	A	85/F	Mista	15	Recuperaç ão	Amoxicilina 500 mg + Clavulanato 125 mg, 1 cp 8/8h VO, 11 dias	5 a 90 dias (2)	Redução < 50% em 180 dias (1)	Idade (1)	Sim (-1)	Menos de 5 causas do grupo I descartadas (-2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Possível (3)
4 1	A	29/M	Mista	20	Recuperaç ão	Ampicilina 2000 mg + Sulbactam 1000 mg, 3g 6/6h EV, 7 dias	<5 ou >90 dias (1)	Redução < 50% em 180 dias (1)	Não (0)	Não (0)	Menos de 5 causas do grupo I descartadas (-2)	Previsto em bula (2)	Não (0)	Imprová vel (2)

						Fluoxetina, 20 mg/dia	<5 ou >90 dias (1)	Redução < 50% em 180 dias (1)	Não (0)	Sim (-1)	Menos de 5 causas do grupo I descartadas (-2)	Não (0)	Não (0)	Excluído (-1)
--	--	--	--	--	--	--------------------------	--------------------------	-------------------------------------	------------	-------------	---	------------	------------	------------------

Cada domínio do RUCAM é descrito e a pontuação atribuída foi colocada em parênteses para melhor leitura da tabela.

Setor: A) Unidade de Internação; B) Unidade de Terapia Intensiva; C) Emergência.

Medicamento: RHZE (Rifampicina 150 mg + Isoniazida 75 mg + Pirazinamida 400 mg + Etambutol 275 mg). Via de administração – VO: via oral; EV: endovenoso; SC: subcutâneo.

Fatores de risco: idade > 55 anos e consumo de álcool (consumo de doses/dia: >2 para mulheres, >3 para homens)

Causas alternativas – Grupo I: HAV (Hepatite viral tipo A), HBV (Hepatite viral tipo B), HCV (Hepatite viral tipo C), HEV (Hepatite viral tipo E), Alteração em ultrassonografia das vias hepatobiliares; tomografia computadorizada/ ressonância magnética coleangiografia., Alcoolismo e História recente de hipotensão aguda (principalmente na doença cardíaca subjacente); Grupo II: Complicações de doenças subjacentes como sepse, doença metastática maligna, hepatite autoimune, hepatite crônica pelo vírus C ou B, colangite biliar primária, colangite esclerosante, doenças genéticas do fígado, Infecção por CMV (Citomegalovírus), Infecção por EBV (Vírus Epstein-Barr), Infecção por HSV (Vírus Herpes Simples) e Infecção por VZV (Varicella Zoster Vírus).

Escore RUCAM: 1-2 pontos “improvável”, 3-5 pontos “possível”, 6-8 pontos “provável”, 9 pontos ou mais “altamente provável”.

ARTIGO 2

Revista: Plos ONE

Título: Uso de inteligência artificial para detecção de lesão hepática induzida por medicamento em ambiente hospitalar

Title: Application of Artificial intelligence to detect drug-induced liver injury in hospitals

Título rápido: detecção de lesão hepática por medicamento

Gabriela Xavier Ortiz¹, Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich², Giovana Xavier Ortiz², Henrique Dias Pereira dos Santos², Carine Raquel Blatt³

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina - Hepatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brasil.

² Instituto de Inteligência Artificial em Saúde, Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Programa de Pós-Graduação em Medicina – Hepatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente: gabrielax@ufcspa.edu.br

Resumo

A lesão hepática induzida por medicamento é responsável por 4 a 10% de todas as reações adversas a medicamentos e por 13 a 15% dos casos de insuficiência hepática. O diagnóstico dessa lesão é realizado por exclusão. Estima-se que a DILI é uma das principais reações adversas subnotificadas mundialmente. Nosso estudo descreve o desenvolvimento de algoritmo de detecção de DILI através de inteligência artificial (IA) pela metodologia de aprendizado de máquina supervisionado e processamento de linguagem natural, em ambiente hospitalar brasileiro, utilizando dados de prontuário eletrônico. Através de uma coorte de pacientes internados em hospital com dados farmacoepidemiológicos sobre DILI, a ferramenta de detecção por inteligência artificial utilizou marcadores

hepáticos e palavras-chave relacionadas a hepatopatias para excluir ou incluir pacientes com potencial DILI. A validação ocorreu através de comparações com avaliação manual dos mesmos casos por especialista em hepatologia. A ferramenta de IA excluiu automaticamente 50,8% (n= 89) dos casos suspeitos utilizando os termos de exclusão em consenso com a análise do revisor manual. Evidenciou-se sensibilidade de 84% e especificidade de 70%. A acurácia foi de 72% para detecção, sendo o valor preditivo positivo de 35% e o valor preditivo negativo de 95%. A aplicação do algoritmo automatizado resultou em uma economia de tempo estimada em 50%. O algoritmo desenvolvido demonstrou valores de especificidade, VPN, e economia de tempo comparáveis com publicações internacionais. Até o presente momento, esse é o primeiro trabalho de desenvolvimento de algoritmo de detecção automatizada de DILI no contexto da população brasileira.

Palavras-chave: lesão hepática induzida por medicamento, hepatotoxicidade, farmacovigilância, inteligência artificial, algoritmo.

Abstract

Drug-induced liver injury accounts for 4 to 10% of all adverse drug reactions and 13 to 15% of cases of liver disease. DILI diagnosis is made by exclusion. It is estimated that DILI is one of the main non reported adverse reactions worldwide. Our study describes the development of a DILI detection algorithm using artificial intelligence (AI) using supervised machine learning and natural language processing methodology, in a Brazilian hospital, using data from electronic medical records. Using a cohort of hospitalized patients with pharmacoepidemiological data on DILI, an artificial intelligence detection tool used liver markers and liver disease-related keywords to exclude or include patients with potential DILI. Validation occurred through comparisons of AI results to manual review made by a hepatology specialist. The AI tool automatically excluded 50.8% (n=89) of the suspected cases using the exclusion terms in consensus with the reviewer's manual analysis. The AI presented 84% sensitivity and 70% specificity. Accuracy was 72% for detection, with a positive predictive value of 35% and a negative predictive value of 95%. The application of the automated algorithm resulted in an estimated time saving of 50%. The developed algorithm demonstrated values of specificity, VPN, and time savings comparable

to international publications. To date, this is the first work on the development of an algorithm for the automated detection of DILI in the context of the Brazilian population.

Keywords: drug-induced liver injury, hepatotoxicity, pharmacovigilance, artificial intelligence, algorithm.

1. Introdução

Eventos adversos (EA) são ofensores para os sistemas de saúde mundialmente. Estima-se que as taxas de eventos adversos potencialmente evitáveis variam entre 0,1% a 13,3% e são diretamente dependentes da metodologia de detecção ¹. Eventos adversos em ambiente hospitalar contribuem para prolongamento do tempo de internação, contribuindo para maior morbi-mortalidade e, indiretamente, aumentando os custos relacionados ao cuidado da saúde desse paciente durante a internação ². Em ambiente hospitalar, um dos principais eventos adversos é a reação adversa a medicamento (RAM), que consiste em resposta prejudicial ou indesejável após uso de medicamento em doses usualmente empregadas para diagnóstico, tratamento ou profilaxia ³.

As doenças hepáticas são responsáveis por dois milhões de mortes anualmente e por 4% de todas as mortes globais ⁴. Dentro desse escopo de patologias, a lesão hepática induzida por medicamento (Drug-Induced Liver Injury - DILI) é a RAM responsável por 4 a 10% de todas as reações adversas, bem como motivo para 13 a 15% dos casos insuficiência hepática, sendo que o desfecho de transplante hepático ocorreu em 29% dos casos de insuficiência hepática em americanos ⁵. A DILI é a principal responsável pela retirada de medicamentos do mercado pós-comercialização ^{6,7}.

A incidência estimada de DILI varia entre 1 em 10.000 e 1 em 1.000.000 de pacientes⁴, sendo considerada uma lesão rara. A DILI pode ser classificada em previsível (dose-dependente) e idiossincrática (dependente de características do usuário). O desfecho dessa RAM pode variar desde alterações de marcadores hepáticos sem manifestação de sintomas até a apresentação de dor abdominal, vômito e icterícia ou, em casos mais graves, ocorrendo transplante hepático ou óbito ⁸. A elevação de alanino aminotransferase (ALT), aspartato

aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (FA) seguem sendo os principais rastreadores laboratoriais dessa RAM ⁹. A literatura apresenta diferentes valores acima do limite de referência para classificar DILI, podendo a ALT variar de 2 a 5x > limite superior de normalidade (LSN) ^{9,10}.

O diagnóstico de DILI baseia-se na exclusão de outras etiologias de doença hepática, uma vez que ainda faltam biomarcadores específicos ^{11,12}. O momento do início da lesão após fármaco ter sido administrado (latência), a resolução após a interrupção do uso, a recorrência na reexposição, o conhecimento do perfil hepatotóxico do medicamento e as características clínicas do paciente são elementos essenciais para o diagnóstico ^{12,13}. A maior parte dos sistemas de farmacovigilância atuam a partir das notificações espontâneas de EA para monitorar DILI, porém estima-se que menos de 6% dos casos de DILI sejam notificados ^{9,14,15}.

Esforços estão sendo aplicados no desenvolvimento de tecnologias e ferramentas capazes de detectar e prever DILI de forma automatizada, superando as limitações do tradicional modelo de notificação espontânea de RAM ¹⁶. Inteligência artificial (IA), métodos estatísticos, mineração de dados, processamento de linguagem natural e aprendizado de máquina são utilizados na construção de algoritmos com base em banco de dados de hepatotoxicidade e prontuário médico eletrônico (EMR) de pacientes ^{16,17}. Além de processar dados em grande quantidade, os algoritmos executam tarefas que requerem inteligência e análise humana, mas que na sua maioria seriam custo e tempo dependente ¹⁸. A automatização da farmacovigilância possibilita descentralizar a avaliação de causalidade do diagnóstico médico, estendendo-a aos diferentes níveis de atenção à saúde, tais como pesquisas acadêmicas e indústria farmacêutica, bem como ao nível da equipe multiprofissional ¹⁹.

Em revisão de escopo sobre o uso de IA no campo de eventos adversos a medicamentos, identificou-se 78 publicações sobre o tema ¹⁸. Cerca de um quarto dos estudos de previsão de RAM desenvolveram algoritmos usando dados estruturados de registros eletrônicos de saúde coletados rotineiramente, incluindo resultados laboratoriais. Outros 21 estudos desenvolveram algoritmos usando registros médicos, embora não estivesse claro se os dados eram de sistemas eletrônicos. As classes de medicamentos mais abordadas foram analgésicas, antineoplásicos, antibióticos e anticoagulantes ¹⁸. Chama atenção

que a maioria das pesquisas foram desenvolvidas na Europa e América do Norte, com escassez de produção de dados na área na América Latina e somente uma publicação abordou a lesão hepática induzida por medicamento ¹⁸.

Estudos têm explorado o cruzamento de dados de diferentes bases para determinar o conjunto de características que melhor podem prever DILI. No Reino Unido ²⁰, um algoritmo probabilístico desenvolvido por aprendizado supervisionado detectou sinais de DILI colestática em fontes de dados da população adulta na atenção primária, secundária e registros de óbito em instituições de saúde. Termos vinculados a lesão hepática disponíveis em repositório público, códigos relacionados a hepatotoxicidade da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) e presença de exames laboratoriais alterados de ALT, AST e FA formavam um escore em que atribuía-se a confirmação de DILI ou não retrospectivamente ²⁰. Diferentemente, partindo de uma relação de medicamentos identificados como hepatotóxicos (fluconazol, omeprazol, sulfametoxazol, vancomicina, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), acetaminofeno, nifedipina, fusidina, oseltamivir, nistatina e meropenem), algoritmo na China associou pacientes pediátricos a DILI em coorte retrospectiva ²¹.

Prontuários médicos eletrônicos possuem informações de pacientes como medicamentos, resultados de exames, diagnósticos e procedimentos realizados e são importante fonte de consulta para farmacovigilância ao analisar grandes populações ²². Recentemente, a mineração de dados em EMR para aprendizado de máquina tem demonstrado resultados promissores na automatização de algoritmos de sistemas de suporte à decisão clínica, a fim de auxiliar o fluxo de trabalho do hospital, como trazer sistemas de triagem inteligentes para serviços de farmácia ²³. A fim de otimizar e automatizar a detecção de DILI em ambiente hospitalar, nosso estudo descreve o desenvolvimento de ferramenta de detecção de DILI através de inteligência artificial pela metodologia de aprendizado de máquina supervisionado e processamento de linguagem natural, em ambiente hospitalar brasileiro, utilizando dados de prontuário eletrônico.

Materiais e métodos

Estudo transversal de desenvolvimento e validação de ferramenta de busca ativa de lesão hepática induzida por medicamentos com auxílio da inteligência artificial em um hospital terciário multibloco do sul do Brasil (Porto Alegre- RS). O serviço de farmácia clínica do hospital utiliza a NoHarm®²⁴, plataforma de inteligência artificial para apoiar a tomada de decisão em farmácia clínica através da validação de prescrições pelo farmacêutico hospitalar e identificação de pacientes críticos, presente em mais de 70 hospitais no Brasil, contribuindo para o cuidado ao paciente e otimização de recursos em atividades hospitalares.

Para criar um conjunto de dados que caracterizariam um possível caso de DILI foi utilizado uma coorte de pacientes internados no hospital do estudo no período de Janeiro a Junho de 2022, manualmente triados por dois farmacêuticos hepatologistas. O hospital atende diferentes especialidades e possui um núcleo clínico especializado em hepatologia, sendo uma das referências para transplante hepático no Brasil. Os dados relacionados às características dos pacientes como sexo, idade, comorbidades, medicamentos e resultados laboratoriais foram extraídos do prontuário médico eletrônico.

Para compor a coorte de criação da ferramenta de IA, foram incluídos todos os pacientes com idade igual ou superior a um ano com pelo menos um valor de ALT igual ou superior a 3x LSN (120 U/L) e um valor de ALT $\leq$ 40 U/L (LSN). Estiveram internados durante o período da coorte 56.014 pacientes, dos quais 1.274 apresentaram ALT $\geq$ 120 U/L. A ferramenta de avaliação de causalidade específica para DILI, *Roussel Uclaf Causality Assessment* (RUCAM), foi aplicada para confirmar o diagnóstico de DILI através da pontuação de score. Após triagem, identificou-se 41 casos suspeitos de DILI, sendo a DILI confirmada em 38²⁵.

Através dessa coorte, os motivos que excluíram pacientes de DILI foram presença de doença hepática prévia não relacionada ao medicamento, choque séptico, choque cardiogênico, choque hemorrágico, choque hipovolêmico ausência de suspeita de uso de medicamento hepatotóxico ou informação clínica insuficiente para avaliação²⁵. Nos casos de exclusão de DILI, buscou-se conjunto de palavras-chave (dados não estruturados) nos textos clínicos (evoluções dos profissionais da saúde) que identificassem o motivo de exclusão dentro do prontuário médico eletrônico.

Utilizou-se a metodologia de processamento de linguagem natural (NLP) e aprendizado supervisionado de máquina (do inglês *machine learning*) para desenvolvimento da ferramenta de IA utilizando os dados laboratoriais e palavras-chave prospectadas. O princípio desta metodologia consiste nas seguintes fases ^{26,27}: a) Modelo - observações empíricas e descrição estruturais fornecem atributos sobre determinado dado/condição, b) Rótulo - estabelecer conjunto de recursos/dados que codifica descrições estruturais específicas, c) Treinamento - a ferramenta é treinada a partir de um conjunto de dados e rótulos para encontrar determinado desfecho, d) Teste - ferramenta é testada contra outros bancos de dados para validação, e) Avaliação - verificação padronizada do algoritmo em relação a detecção do desfecho desejado, e f) Revisão - o modelo é revisado e reconstruído a fim de tornar a ferramenta mais robusta e confiável para aplicação em prática clínica ²⁸. O modelo proposto é baseado no modelo baseado no BioBERTpt (Modelo de Linguagem Neural Português para Reconhecimento Clínico de Entidades Nomeadas).

A partir destes termos excludores encontrados e do método de IA empregado, o banco já utilizado pela NoHarm® na extração de informações de textos clínicos, contendo mais de 3 milhões de palavras, foi treinado com mais um rótulo, determinado como DILIEXC (excludor de DILI). Este treinamento não se trata apenas de buscar os termos que geram alerta, mas também entender o contexto onde ele se encontra para que seja efetivamente marcado como sinal de exclusão de DILI e não apenas uma suspeita de possibilidade de diagnóstico do profissional de saúde.

Para validar a ferramenta de IA desenvolvida, uma segunda coorte de pacientes do mesmo hospital, de Julho de 2023, com os mesmos critérios de inclusão, foi exposta a triagem para detecção de DILI por dois métodos diferentes: a) ferramenta de IA e b) avaliação manual por farmacêutico clínico especialista em hepatologia. Após, gerou-se uma planilha utilizando Microsoft Excel® (versão 2007) contendo o número do atendimento do paciente, valor de ALT e termo excludor que determinou a classificação do paciente como não-DILI. A avaliação manual dos casos de DILI foi realizada separadamente da ferramenta de IA a fim de evitar viés de seleção e foi utilizada como referência para calcular a sensibilidade, especificidade, valor preditivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) da ferramenta de IA ^{29,30}.

As duas análises foram comparadas a nível individual de paciente a fim de gerar uma pontuação classificatória. Quando a ferramenta e o revisor encontravam o mesmo desfecho “não-DILI” ou “potencial-DILI” foi atribuído o valor zero. Quando a ferramenta classificou como “não-DILI”, mas o revisor atribui “potencial-DILI” ao paciente foi atribuído valor -1, assim como quando o inverso ocorreu, foi atribuído valor 1, esse escore foi utilizado para calcular a acurácia da ferramenta.

Por fim, comparou-se o tempo necessário para revisão e análise de cada paciente pelos métodos da IA e triagem manual. Para ambas metodologias, foi determinada uma medida de diferença de tempo. A diferença de tempo como proporção do tempo necessário para revisão manual padrão foi usada para avaliar a eficiência da ferramenta de IA.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Nossa Senhora da Conceição, registrado na plataforma brasileira sob o número 4.763.390 CAAE 46652521.9.0000.5530 seguindo os princípios éticos que norteiam pesquisas envolvendo seres humanos, nos termos da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12 ³¹.

Resultados

A partir da primeira coorte de pacientes do hospital, utilizada para criação do algoritmo, obteve-se um total de 42 termos-chave indicadores de exclusão da possibilidade de DILI presentes em prontuário médico eletrônico dos pacientes. Os termos excludores para a suspeição de DILI são evidenciados no quadro 1.

Quadro 1 - Termos identificados pela coorte de pacientes do hospital, utilizados para treinamento de exclusão de suspeita de DILI em prontuário médico eletrônico.

Abscesso hepático	CMV	Covid-19 positivo
Coledocolitíase	Cirrose	CHC
Colelitíase	Colangite	Colestase gestacional
Colangiocarcinoma	Covid-19 positivo	Cirrose por colangite
Cirrose por HBV	Colecistectomia	Colecistite
Esteatose hepática	EBV	Encefalopatia hepática
Hepatite isquêmica	HCV	Hepatite B
Hepatite C	Hepatectomia	Hepatocarcinoma
Hepatoesplenomegalia	Hepatite Viral	Hepatite crônica
Hepatite autoimune	Hepatomegalia	HBV
Hepatite alcoólica	Hepatopatia crônica	Hepatite CMV
Hidrotórax hepático	Lesões hepáticas nodulares	Metástase hepática
NASH	Neoplasia de vias biliares	Obstrução biliar
Transplante hepático	Tx hepático	POi de Tx hepático

Fonte: autores, 2023.

Para a segunda coorte, de validação da ferramenta, 13.399 pacientes estiveram internados no hospital, sendo identificados 175 pacientes com suspeita de DILI por apresentar pelo menos um exame de ALT $\geq 3x$ LSN. Desses, a ferramenta de IA excluiu automaticamente 50,8% (n= 89) utilizando os termos de exclusão

treinados por processamento de linguagem natural em consenso com a análise do revisor manual. Quatro pacientes foram excluídos incorretamente pela IA ao usar os termos “colecistectomia”, “colangioRM” e “hepatite”, identificando oportunidade de retreinamento da ferramenta ao aplicar o rótulo de exclusão.

Dos 82 pacientes que não foram excluídos automaticamente pela IA, 38 foram excluídos pelo revisor manual devido a ocorrência de condição clínica sem associação com medicamento como choque séptico/sepsse (n=18), termo “mtx hepática” (4), parada cardiorrespiratória (n=4), choque cardiogênico (n=4), dengue (n=3), pancreatite biliar (n=3) e síndrome de HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia em gestantes) (n=2). Dos 44 pacientes restantes que não foram excluídos, sendo classificados como potencial-DILI pela IA e também pelo revisor manual, 23 não possuíam informações em prontuário eletrônico sobre curso de ALT, sorologias, medicamentos de uso prévio e condições clínicas adjacentes, não sendo possível confirmar ou excluir para DILI por nenhum método.

A ferramenta de IA desenvolvida apresentou sensibilidade de 84% e especificidade de 70%, sendo o valor preditivo positivo de 35% e o valor preditivo negativo de 95%. Os dados utilizados para realizar os cálculos estatísticos são evidenciados no quadro 2. Quando verificado acurácia entre a atribuição de escore pela IA e pelo revisor manual, 72% da amostra recebeu o mesmo escore, ou seja, para o mesmo paciente, tanto a IA quanto o revisor manual decidiram por excluir ou incluir como paciente com potencial-DILI.

Quadro 2 - Valores da ferramenta de inteligência artificial para detecção de DILI para os testes de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo.

	DILI revisor manual	Não- DILI revisor manual
Dili Pela IA	21	38
Não-DILI pela IA	4	89
Total	25	127

Foram excluídos do cálculo estatístico os 23 pacientes que não era possível nem excluir nem confirmar DILI por ausência de informações.

Em média, utilizou-se 12 minutos para triagem manual pelo revisor para detecção de casos suspeitos de DILI. Como a ferramenta de IA excluiu corretamente metade dos pacientes suspeitos de forma automática, considerou-se que a aplicação automatizada resultou em uma economia de tempo estimada em 50% na busca ativa de pacientes com suspeita de DILI.

Discussão

Através de palavras-chave em EMR e marcadores hepáticos, nossa ferramenta apresentou sensibilidade de 84% e especificidade de 70% na busca de casos suspeitos de DILI em ambiente hospitalar. Ressaltamos que a ferramenta de busca ativa por IA busca encontrar pacientes em risco de DILI, auxiliando na determinação de causalidade, não sendo utilizada para determinação de diagnóstico clínico médico.

Não há padronização na literatura quanto aos valores de marcadores hepáticos a serem utilizados na detecção de DILI ⁸. Critérios mais rigorosos, como os apresentados pelo grupos de pesquisa na área DEWG (*DILI Expert Working Group*) e DILIN (*Drug-Induced Liver Injury Network*) com valores de ALT 5x > LSN apresentam bom desempenho em termos de VPP, especificidade e precisão, mas não em sensibilidade, perdendo casos de menor gravidade de DILI. Valores de ALT 2x > LSN na análise global apresentaram melhor resultado para identificação de DILI em ambiente hospitalar ²⁹. Apesar de alguns estudos sugerirem atenção com DILI somente quando ALT 5x > LSN ou manifestação de sintomas ^{9,32}, nosso estudo utilizou valor de ALT como ponto de corte para rastreabilidade de 3x > LSN a fim de evitar perda de paciente e viés de seleção. Entende-se que a DILI, mesmo leve a moderada, deve ser acompanhada, pois impacta diretamente no prognóstico do paciente ³³.

Há controvérsias sobre rastrear DILI utilizando como ponto de partida medicamentos hepatotóxicos. Algoritmo de inteligência artificial para analisar a hepatite medicamentosa associada ao paracetamol demonstrou correlação de DILI com as características ALT, tempo de protrombina, AST, contagem de

plaquetas e tempo entre manifestação dos sintomas e início do manejo clínico precisão 92,5 sensibilidade 100% e especificidade 60%. Apesar de antimicrobianos, estatinais, antituberculosstáticos e antirretrovirais possuírem dados sobre hepatotoxicidade na literatura ^{32,34,35}, valores de validação estatística elevados podem ser tendenciosos pelo viés inerente ao fato desses medicamentos terem conhecido potencial hepatotóxico. Essa restrição limita possibilidades de detecção de sinais de mudança de perfil hepatotóxico de fármacos, principalmente daqueles recém-lançados no mercado com poucos dados de farmacovigilância ³⁶. Por esse motivo, nossa ferramenta não realiza restrição por medicamento. Ao em vez disso, para otimizar o tempo empregado na análise de DILI, parametrizamos a ferramenta de IA para automaticamente evidenciar ao profissional usuário todos os fármacos, apresentando respectiva classificação A, B ou C de perfil hepatotóxico do banco LiverTox® ³⁷, que o paciente elencado como candidato a DILI utilizou durante a internação hospitalar.

Quatro pacientes foram excluídos incorretamente pela IA. Esse resultado demonstrou que utilizar apenas o termo genérico “hepatite” não é favorável a eficiência da ferramenta, pois pode estar relacionada a DILI por hepatite medicamentosa. Os termos “colecistectomia” e “colangioRM” podem estar presentes em prontuário apenas como indicativos de futuras condutas e também devem ser revisados em rodadas de treinamento de IA subsequentes. Por termos utilizado dados de um complexo hospitalar referência para diversas condições de saúde, possivelmente obtivemos um número maior de casos excluídos devido a doenças hepáticas e covid-19. Esse resultado demonstra a importância da realização da etapa de teste com diferentes populações para garantia de validação externa, bem como necessidade de atualizações constantes na base de dados exclusora, uma vez que novas condições de saúde como covid-19 e dengue podem ser associadas a alteração de marcadores hepáticos, podendo gerar casos falso positivos para DILI ³⁸.

Uma parcela importante de casos não-DILI detectados pela ferramenta de IA (falso positivo para potencial-DILI) estava relacionada às condições de sepse, choque e parada cardiorrespiratória. Esse achado é semelhante a publicações internacionais desenvolvendo algoritmos automatizados de predição de DILI. Em Singapura ²⁹, estudo utilizando critérios laboratoriais e palavras-chave para

desenvolvimento de algoritmo para detecção de DILI em hospital identificou retrospectivamente 100 casos de DILI no período de um ano de um total de 42.176 admissões hospitalares. Dessas, 2.040 admissões contavam com pelo menos dois marcadores hepáticos acima do valor superior da normalidade, sendo classificadas como suspeitas de DILI. O algoritmo excluiu 72% das internações devido a causas alternativas de elevação de enzimas hepáticas ²⁹. Ainda, a maioria dos casos não-DILI que não foram excluídos por códigos/texto de doença hepática não relacionada a medicamento, foram posteriormente excluídos de forma manual por “choque” e “cardiomiopatia” ²⁹.

Nos Estados Unidos, um algoritmo para detecção de DILI idiossincrática em hospital pediátrico baseado em valores de marcadores hepáticos identificou 453 potenciais casos em um período de um ano ³⁹. O ponto de corte para inclusão dos pacientes foi apresentar valores de ALT > 5x ou bilirrubina sérica > 1,5 x ao LSN. Após análise pelo setor de farmacovigilância, identificou-se apenas 12 casos de DILI confirmados pelo RUCAM. Os demais pacientes apresentaram elevação por principalmente por infecção/seps (n = 68), trauma/choque (n = 29) e cardiopatia congênita (n = 22). Portanto, entende-se que treinar e validar a IA para exclusão de pacientes que apresentem seps, choque e parada cardiorrespiratória é imprescindível para aplicação na prática clínica da ferramenta, pois aumentará significativamente a sensibilidade e o VPP de qualquer algoritmo de detecção de DILI.

Desenvolvemos uma ferramenta de detecção de DILI em ambiente hospitalar baseada em inteligência artificial para auxiliar atividades de farmacovigilância, apresentando acurácia de 62%, sensibilidade de 84% e VPN de 95%. Demonstrando o potencial da ferramenta para a prática clínica contribuindo para a segurança do paciente no ambiente hospitalar. Em revisão sistemática e meta-análise de algoritmos automatizados usados para identificar DILI em bancos de dados de registros de saúde, o VPP dos algoritmos de 25 estudos variaram de 1,0% a 40,2%, com uma estimativa combinada de 14,6% (95% CI 10,7-18,9) ³⁶. O desempenho das ferramentas varia conforme diferentes definições de caso de DILI atribuídas a diferentes critérios laboratoriais, valores de LSN, medicamentos e obrigatoriedade da inserção de código de diagnóstico baseado na Classificação Internacional de Doenças (CID-10) no sistema eletrônico ^{17,36,39}.

A ferramenta de IA foi construída a partir de termos de exclusão, portanto é esperado que seu VPN seja elevado, uma vez que este analisa a capacidade de detectar um caso não-DILI quando a ferramenta faz a exclusão de um paciente da triagem. Não há consenso sobre o equilíbrio ideal entre valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN ¹⁶. A sensibilidade de um algoritmo deve prevalecer como principal métrica quando os benefícios de identificar mais verdadeiros positivos superam os custos de incluir mais falsos positivos^{17,29}. Em análises de eventos raros, com poucos casos e elevado número de controles como é o cenário da DILI, há tendência de maiores valores de especificidade e VPN ²⁹.

Yewon Kang e colaboradores ³⁰, ao realizar avaliação de DILI durante hospitalização usando algoritmo baseado em registro eletrônico de saúde evidenciaram que maiores valores de VPP e VPN poderiam ser alcançados utilizando códigos de CID-10 de hepatotoxicidade como rastreadores, porém há expressiva limitação de utilizar esse método para triagem dessa RAM quando não há obrigatoriedade de preenchimento pelos profissionais de saúde ³⁰. Ainda nesse estudo, parte dos dados foi classificada como desconhecida devido à natureza retrospectiva da análise ³⁰. Por essa evidência em estudos dessa natureza, nossa ferramenta de IA, optamos por não utilizar o CID-10 vinculados a hepatotoxicidade como rastreadores na população analisada, construindo nossa própria base de termos excludores. A ausência de informações clínicas relevantes para avaliação de causalidade de DILI também foi uma limitação encontrada em nossa análise, a ser superada através da aplicação prospectiva da ferramenta.

Algoritmos automatizados para detecção de RAM apresentam benefícios consolidados na literatura. Alguns exemplos são o reconhecimento precoce de eventos adversos, auxílio na prevenção de complicações iatrogênicas, estabelecimento de barreiras para prevenir e detectar eventos adversos em tempo real e redução do tempo empregado em trabalhos manuais por profissionais da saúde ^{18,41}. Pineda e colaboradores desenvolveram algoritmo automatizado para identificação de casos potenciais de DILI em um banco de dados de farmacovigilância ⁴². Em comparação com a revisão manual de casos, a aplicação do algoritmo automatizado resultou em uma economia de tempo estimada de 42,2%. O algoritmo foi projetado e otimizado para maximizar a

inclusão de possíveis casos de DILI, demonstrando uma sensibilidade de 97,8% e uma especificidade de 79,3% ⁴². O mesmo benefício foi evidenciado em nosso estudo, com economia de tempo empregado para detecção de DILI pela ferramenta de IA em 50% quando comparado ao processo manual. O direcionamento do farmacêutico de operações manuais para atividades clínicas com cuidado direto ao paciente está em concordância com os preceitos do modelo de saúde baseada em valor ⁴³.

O diagnóstico de DILI é um diagnóstico de exclusão, a correlação da exposição às drogas é variável e o tempo para início da lesão hepática varia de acordo com o medicamento utilizado e características intrínsecas do paciente, podendo se manifestar em horas/dias e até meses após o uso do fármaco hepatotóxico ^{32,44}. A maioria dos algoritmos de detecção de DILI em ambiente hospitalar realizaram buscas retrospectivas, em que não foi analisada a associação estatística da data de internação do paciente e tempo de tratamento com o medicamento. Ao utilizar uma coorte de validação em um período recente, pacientes que foram identificados como não-DILI poderão manifestar a doença no decorrer do tempo. Para corrigir essa limitação, a detecção de DILI deverá ser realizada em tempo real de maneira prospectiva em ambiente hospitalar. Esse cenário seria o ideal, inclusive para avaliação de causalidade pelo RUCAM ⁴⁵.

Os próximos passos do presente trabalho envolvem o incremento de novos ciclos de treinamento da ferramenta de IA com validação através de bancos com maior número de pacientes, revisando a necessidade da inclusão de novos termos excludores. Além disso, para promover a segurança do paciente em tempo real, a ferramenta está sendo aperfeiçoada para aplicação prospectiva diária, sendo estudado método de aplicação automática da avaliação de causalidade RUCAM nos pacientes sinalizados como potencial casos de DILI, bem como fornecer alertas através do sistema eletrônico hospitalar ao farmacêutico clínico a partir de escores dos riscos envolvidos nesses pacientes.

Limitação

A ferramenta de busca por IA foi desenvolvida utilizando banco de dados estruturados e não estruturados coletados de forma retrospectiva de sistema eletrônico de saúde e, portanto, apresenta as limitações relacionadas à natureza desse tipo de estudo como viés de seleção e a aplicação de apenas um ciclo de

treinamento em nosso algoritmo. Essa limitação está presente em outros estudos na literatura, uma vez que as informações nesses sistemas foram inseridas como parte do atendimento clínico de rotina do cuidado ao paciente e não para o propósito de um estudo epidemiológico específico ²⁰.

Outra limitação do estudo trata-se da ausência de dados que permitissem a aplicação do RUCAM para definir ou não o diagnóstico de DILI em um número considerável da coorte de validação, que pode ter ocasionado perda de dados relevantes que impactam nos resultados de sensibilidade e especificidade da ferramenta. O presente estudo avaliou um conjunto de dados de um complexo hospitalar específico, limitando a generalização dos achados. Para aplicação na prática clínica em outros hospitais, é necessário realizar a validação externa dos dados com outras populações.

Conclusão

Desenvolvemos uma ferramenta de detecção de lesão hepática induzida por medicamento baseada em inteligência artificial utilizando as metodologias de processamento de linguagem natural e aprendizado de máquina supervisionado. A ferramenta foi construída a partir de dados farmacoepidemiológicos e informações de prontuário médico eletrônico, a fim de ser utilizada em ambiente hospitalar. O algoritmo desenvolvido demonstrou valor relevante de VPN e valores moderados para sensibilidade e especificidade, que estão de acordo com a prevalência rara de DILI na população, bem como seu diagnóstico ser baseado em exclusão de outras patologias. Nesse contexto, valores elevados de VPN são desejáveis para DILI, pois minimizam os falsos positivos e tempo/recursos empregados para triagem de pacientes, permitindo ao profissional de saúde direcionar atenção ao paciente com suspeita da RAM.

Até o presente momento, esse é o primeiro trabalho de desenvolvimento de algoritmo de detecção automatizada de DILI no contexto da população brasileira. Novos ciclos de treinamento com maior número de pacientes são necessários a fim de refinar os critérios de busca e exclusão desses pacientes, melhorando os valores de sensibilidade e VPP. Como próximos passos, o algoritmo será aperfeiçoado com o objetivo de ser aplicado na prática clínica para detecção de DILI em tempo real, contribuindo para qualificação dos serviços de

farmacovigilância, promovendo a segurança do paciente em ambiente hospitalar e otimização dos recursos empregados nas atividades de cuidado ao paciente.

Referências

1. Wolfe D, Yazdi F, Kanji S, et al. Incidence, causes, and consequences of preventable adverse drug reactions occurring in inpatients: a systematic review of systematic reviews. *PLoS One* 2018; 13: e0205426.
2. Poudel DR, Acharya P, Ghimire S, Dhital R, Bharati R. Burden of hospitalizations related to adverse drug events in the USA: a retrospective analysis from large inpatient database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26: 635–41.
3. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. *Med Clin (Barc)*. 2020 Mar 13;154(5):178-184. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2019.08.007.
4. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019 Jan;70(1):151-171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
5. Shin J, Hunt CM, Suzuki A, Papay JI, Beach KJ, Cheetham TC. Characterizing phenotypes and outcomes of drug-associated liver injury using electronic medical record data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. (2013) 22:190–8. doi: 10.1002/pds.3388
6. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med*. 2016 Feb 4;14:10. doi: 10.1186/s12916-016-0553-2
7. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet*. 2019 Sep 7;394(10201):869-881. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31894-X
8. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB, Devarbhavi H, Merz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Aithal GP. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Aug 22;5(1):58. doi: 10.1038/s41572-019-0105-0

9. Council for International Organizations of Medical Sciences. Drug-induced liver injury (DILI): Current status and future directions for drug development and the post-market setting. A consensus by a CIOMS Working Group. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2020.
10. Hunt CM, Papay JI, Stanulovic V, Regev A. Drug rechallenge following drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2017 Aug;66(2):646-654. doi: 10.1002/hep.29152.
11. Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, End P, Benesic A, Gerbes AL, Aithal GP. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut*. 2017 Jun;66(6):1154-1164. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313369.
12. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes. *N Engl J Med*. 2019 Jul 18;381(3):264-273. doi: 10.1056/NEJMra1816149.
13. Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ. Drug induced liver injury: an update. *Arch Toxicol*. 2020 Oct;94(10):3381-3407. doi: 10.1007/s00204-020-02885-1
14. Pitts PJ, Le Louet H. Advancing drug safety through prospective pharmacovigilance. *Ther Innov Regul Sci*. (2018) 52:400–2. doi: 10.1177/2168479018766887
15. BECKER, Matheus W.; FONTOURA, Lisiana N.; BLATT, Carine R. Pharmacovigilance of drug-induced liver injury in search for frequency and outcomes in a Brazilian hospital: Challenges in future cases using a robust causality assessment method such as the updated RUCAM. *Journal of Modern Medicinal Chemistry*, v. 8, p. 65-73, 2020.

16. Vall A, Sabnis Y, Shi J, Class R, Hochreiter S, Klambauer G. The Promise of AI for DILI Prediction. *Front Artif Intell.* 2021 Apr 14;4:638410. doi: 10.3389/frai.2021.638410.

17. Karimi S, et al. Text and data mining techniques in adverse drug reaction detection. *ACM Computing Surveys (CSUR).* 2015;47(4):1-39. Doi: 10.1145/2719920

18. Syrowatka A, Song W, Amato MG, Foer D, Edrees H, Co Z, Kuznetsova M, Dulgarian S, Seger DL, Simona A, Bain PA, Purcell Jackson G, Rhee K, Bates DW. Key use cases for artificial intelligence to reduce the frequency of adverse drug events: a scoping review. *Lancet Digit Health.* 2022 Feb;4(2):e137-e148. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00229-6

19. Varallo, 2017

20. Wing K, Bhaskaran K, Smeeth L, van Staa TP, Klungel OH, Reynolds RF, Douglas I. Optimising case detection within UK electronic health records: use of multiple linked databases for detecting liver injury. *BMJ Open.* 2016 Sep 2;6(9):e012102. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012102.

21. Yu Y, Nie X, Song Z, Xie Y, Zhang X, Du Z, Wei R, Fan D, Liu Y, Zhao Q, Peng X, Jia L, Wang X. Signal Detection of Potentially Drug-Induced Liver Injury in Children Using Electronic Health Records. *Front Pediatr.* 2020 Apr 16;8:171. doi: 10.3389/fped.2020.00171

22. Percha B. Modern Clinical Text Mining: A Guide and Review. *Annu Rev Biomed Data Sci.* 2021 Jul 20;4:165-187. doi: 10.1146/annurev-biodatasci-030421-030931.

23. Magboo MSA., Coronel, AD. Data Mining Electronic Health Records to Support Evidence-Based Clinical Decisions. In: Chen, YW., Zimmermann, A., Howlett, R., Jain, L. (eds) *Innovation in Medicine and Healthcare Systems, and*

Multimedia. Smart Innovation, Systems and Technologies. 2019, 145. Doi: 10.1007/978-981-13-8566-7_22

Varallo FR, Planeta CS, Herdeiro MT, Mastroianni PC. Imputation of adverse drug reactions: Causality assessment in hospitals. PLoS One. 2017 Feb 6;12(2):e0171470. doi: 10.1371/journal.pone.0171470.

24.NoHarm®. [citado em Junho 12 2023]. Available on <https://noharm.ai/en#funcionalidades>

25. Ortiz, GX et al. Lesão hepática induzida por medicamento: farmacoepidemiologia e prática clínica. Journal of Pharmacy Practice, 2023.

26. Pustejovsky J, Stubbs A. Natural Language Annotation for Machine Learning: A guide to corpus-building for applications. " O'Reilly Media, Inc.", 2012.

27. X. Zhan, F. Wang and O. Gevaert. Reliably Filter Drug-Induced Liver Injury Literature With Natural Language Processing and Conformal Prediction. IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, vol. 26, no. 10, pp. 5033-5041, Oct. 2022, doi: 10.1109/JBHI.2022.3193365.

28. Chowdhary, KR. Natural Language Processing. In: Fundamentals of Artificial Intelligence. Springer, New Delhi, 2020. https://doi.org/10.1007/978-81-322-3972-7_19

29. Tan EH, Ling ZJ, Ang PS, Sung C, Dan YY, Tai BC. Comparison of laboratory threshold criteria in drug-induced liver injury detection algorithms for use in pharmacovigilance. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2020 Nov;29(11):1480-1488. doi: 10.1002/pds.5099.

30. Kang Y, Kim SH, Park SY, Park BY, Lee JH, An J, Won HK, Song WJ, Kwon HS, Cho YS, Moon HB, Shim JH, Yang MS, Kim TB. Evaluation of Drug-Induced Liver Injury Developed During Hospitalization Using Electronic Health Record

(EHR)-Based Algorithm. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2020 May;12(3):430-442. doi: 10.4168/aaair.2020.12.3.430

31. Conselho Nacional de Saúde (Brasil). Resolução n o 466, de 12 de dezembro de 2012. Brasília, 2012 [citado 2023 julho 28]. Disponível em <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acessado em 28 de Julho de 2023.

32. Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, Wong RJ, Reddy KR; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol.* 2021 May 1;116(5):878-898. doi: 10.14309/ajg.0000000000001259.

33. Li X, Tang J, Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury. *Liver Int.* 2022 Aug;42(9):1999-2014. doi: 10.1111/liv.15262. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35353431.

34. Björnsson ES. Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. *Int J Mol Sci.* 2016 Feb 6;17(2):224. doi: 10.3390/ijms17020224.

35. Teschke, R. (2018). Top-ranking drugs out of 3312 drug-induced liver injury cases evaluated by the Roussel Uclaf Causality Assessment Method. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 14(11), 1169-1187.

36. Tan EH, Low EXS, Dan YY, Tai BC. Systematic review and meta-analysis of algorithms used to identify drug-induced liver injury (DILI) in health record databases. *Liver Int.* 2018 Apr;38(4):742-753. doi: 10.1111/liv.13646.

37. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. PMID: 31643176. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

38. Amin M. COVID-19 and the liver: overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Mar 1;33(3):309-311. doi: 10.1097/MEG.0000000000001808

39. Sandritter TL, Goldman JL, Habiger CJ, Daniel JF, Lowry J, Fischer RT. An electronic medical records-based approach to identify idiosyncratic drug-induced liver injury in children. *Sci Rep*. 2019 Dec 2;9(1):18090. doi: 10.1038/s41598-019-54075-4

40. Balsano C, Alisi A, Brunetto MR, Invernizzi P, Burra P, Piscaglia F; Special Interest Group (SIG) Artificial Intelligence and Liver Diseases; Italian Association for the Study of the Liver (AISF). The application of artificial intelligence in hepatology: A systematic review. *Dig Liver Dis*. 2022 Mar;54(3):299-308. doi: 10.1016/j.dld.2021.06.011

41. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM, Bereznicki LR. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Saf*. 2016 Sep;39(9):847-57. doi: 10.1007/s40264-016-0444-7.

42. Pineda Salgado L, Gupta R, Jan M, Turkoglu O, Estilo A, George V, Rahman MI. Using an Automated Algorithm to Identify Potential Drug-Induced Liver Injury Cases in a Pharmacovigilance Database. *Adv Ther*. 2021 Sep;38(9):4709-4721. doi: 10.1007/s12325-021-01856-x.

43. Gray M. Value based healthcare. *BMJ*. 2017 Jan 27;356:j437. doi: 10.1136/bmj.j437.

44. Björnsson HK, Björnsson ES. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med*. 2022 Mar;97:26-31. doi: 10.1016/j.ejim.2021.10.035

45. Teschke R, Danan G. Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury (DILI) and Herb-Induced Liver Injury (HILI): Diagnostic Algorithm Based on the Quantitative

Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM). *Diagnostics (Basel)*. 2021 Mar 6;11(3):458. doi: 10.3390/diagnostics11030458.

CONCLUSÃO

A prevalência de DILI em ambiente hospitalar do presente estudo é compatível com a literatura internacional e se mostra maior do que quando comparada a outras populações. Apesar de considerada rara, chama atenção a presença de 38 casos confirmados de DILI em apenas seis meses, evidenciando a relevância dessa RAM para a segurança do paciente. Marcadores hepáticos como ALT, AST e FA são importantes alertas para detecção de DILI, porém não podem ser utilizados isoladamente, sem consideração de sinais, sintomas e avaliação das características do paciente e do medicamento suspeito.

Recomendamos fortemente o uso do RUCAM na avaliação de casos suspeitos de DILI tanto na atenção primária como em ambiente hospitalar, o uso de algoritmo padronizado e específico pode melhorar a acurácia do diagnóstico. O farmacêutico clínico pode contribuir com a equipe multidisciplinar na melhoria da qualidade dos processos relacionados ao uso de medicamentos e na redução de eventos adversos a medicamentos, como é o caso da DILI. A sugestão à equipe sobre a necessidade de acompanhamento de marcadores hepáticos, solicitação de virologias, possibilidade de troca de farmacoterapia, revisão de doses ou sugestão de revisão de tempo de tratamento devem ser compartilhadas com o corpo clínico quando identificado possibilidade de DILI. Esse profissional deve partilhar a responsabilidade da gestão de medicamentos para DILI com médicos e enfermeiros, fornecendo recomendações prática clínica baseadas em evidências.

Desenvolvemos um algoritmo de detecção de DILI através de inteligência artificial, aprendizado de máquina e processamento de linguagem natural baseado em marcadores hepáticos, perfil de hepatotoxicidade medicamentosa e palavras-chaves relacionadas a lesão hepática em prontuário eletrônico. Por ser uma reação adversa rara, o uso de termos excludentes se mostrou necessário a fim de aumentar o valor preditivo negativo da detecção. A ferramenta se mostrou eficiente em diminuir o tempo/custo dependente caso o processo de detecção e rastreabilidade de casos de DILI no hospital fosse realizado de maneira manual pelo farmacêutico. Mais estudos com banco de dados externos de pacientes são necessários para melhorar a sensibilidade e especificidade da nossa detecção automática, a fim de realizar a validação

externa do algoritmo. A busca de DILI por IA, assim como na literatura e em nosso estudo, tem se mostrado promissora na promoção da segurança do paciente.

ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

HOSPITAL NOSSA SENHORA
DA CONCEIÇÃO - GRUPO
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Desenvolvimento de algoritmos de aprendizagem de máquina para segurança do paciente utilizando dados secundários de saúde

Pesquisador: Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 46652521.9.0000.5530

Instituição Proponente: INSTITUTO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL NA SAUDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
INSTITUTO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL NA SAUDE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.763.390

Apresentação do Projeto:

O presente documento é um projeto de pesquisa envolvendo cinco centros o Instituto de inteligência Artificial na Saúde; Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Universidade de São Paulo e Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto alegre. A pesquisa tem como título "Desenvolvimento de algoritmos de aprendizagem de máquina para segurança do paciente utilizando dados secundários de saúde". O Instituto de Inteligência Artificial na Saúde é um Instituto de Ciência e Tecnologia que oferece para os hospitais uma ferramenta de suporte à decisão para farmácia clínica.

A pesquisa tem como desenho metodológico um estudo de coorte retrospectivo com utilização de dados secundários obtidos através do prontuário eletrônico.

Objetivo da Pesquisa:

A pesquisa tem como objetivo geral: "Desenvolver algoritmos de inteligência artificial para a criação de ferramentas de segurança do paciente hospitalizado utilizando dados secundários de saúde".

Como objetivos específicos elencam: "Desenvolver algoritmos de inteligência artificial para a predição de risco de eventos adversos; Avaliar o desempenho dos algoritmos de inteligência

Endereço: Francisco Trein, 326 - Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde - Escola GHC
Bairro: CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3357-2805 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO - GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 4.763.390

artificial para a predição de risco de eventos adversos em diferentes cenários; Desenvolver algoritmos para detecção de protocolos clínicos; Identificar preditores de desfecho clínico (evento adverso, reinternação, hepatotoxicidade, falência renal, óbito e alta) usando dados de exames, prescrições e evoluções; Identificar possíveis intervenções farmacêuticas a partir dos dados de prescrição, exames e evoluções; Disponibilizar sistemas computacionais capazes de auxiliar o trabalho de atenção à saúde tanto no processamento dos dados estruturados e textuais como na visibilização dessas informações; Disponibilizar sistemas computacionais capazes de auxiliar tanto na visualização dos eventos adversos, suas classificações e similaridades, como na visualização de informações clínicas do paciente dentro desse contexto; Criar ferramentas capazes de auxiliar na prevenção dos eventos adversos; Analisar o desempenho dos algoritmos e ferramentas na prática clínica".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não foram apresentados quais são os riscos e benefícios da pesquisa de acordo com a resolução 466/12 e a resolução 510/2016. Os Pesquisadores encaminham carta de Justificativa para a dispensa de TCLE justificando que a pesquisa utilizará dados secundários, prontuários.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A presente pesquisa inicia abordando na introdução dados referentes à Segurança Hospitalar e aos eventos adversos o que acarreta um índice maior de tempo de internação e de mortalidade. Os pesquisadores comentam sobre o uso de técnicas para a mineração de texto na identificação de eventos adversos utilizando do processamento de linguagem natural. Escrevem que o projeto "busca avaliar dados de prontuários eletrônicos de pacientes de forma retrospectiva com ferramentas de análise computacional para a detecção de eventos adversos, com o propósito de criar algoritmos capazes de identificar condições prévias a estes eventos, sendo possível criar barreiras para evitá-los ou reduzir danos".

Na Justificativa elencam dados sobre a segurança do paciente e sobre as melhorias na cultura da segurança nas instituições de saúde. Elencam a criação do Programa Nacional de Segurança do Paciente no ano de 2013 elencam o conceito de Segurança do Paciente pela OMS e exemplos de Eventos Adversos pela ANVISA podendo "ser classificados quanto ao tipo de incidente, segundo a definição da Organização Mundial da Saúde, quanto à causalidade e quanto ao grau de dano".

Os pesquisadores justificam a pesquisa citando que a "ocorrência deste tipo de incidente no país é de 7,6%, dos quais 66,7% são considerados evitáveis [...] Os eventos adversos são a causa da morte de três pacientes a cada 5 minutos no Brasil". Além desses dados são apontados dados

Endereço: Francisco Trein, 326 - Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde - Escola GHC
Bairro: CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3357-2805 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO - GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 4.763.390

referentes ao aumento do custo aos cofres públicos com o eventos adversos. Comentam também sobre a baixa incidência da notificação dos eventos adversos e sobre a Ferramenta de Rastreamento global do IHI como possibilidade de identificação.

Outra informação relevante a pesquisa é apresentada na justificativa ao relatarem o uso de inteligência artificial como ferramenta de auxílio na detecção dos eventos adversos em prontuários eletrônicos. Apontam que alguns estudos não avançam na construção e proposição de ferramentas para o uso hospitalar. Os pesquisadores escrevem que “este projeto busca desenvolver e avaliar diversas técnicas de análise computacional de prontuários eletrônicos para a detecção de eventos adversos utilizando dados heterogêneos (prescrições, evoluções, exames e imagens)”. Finalizando a justificativa da pesquisa comentam sobre alguns projetos em andamento do Grupo de Processamento da Linguagem Natural (PNL) da PUCRS ao introduzirem algoritmos de aprendizado treinando a inteligência artificial para o rastreamento de eventos adversos.

Na Fundamentação Teórica os pesquisadores aprofundam alguns conceitos sobre os Eventos adversos apresentando fluxogramas para o estabelecimento do grau de dano dos Eventos adversos. Apresentam também as formas de detecção de eventos adversos como a Notificação voluntária; Ferramenta de Rastreamento Global para medir Eventos Adversos da IHI; Aplicação da Ferramenta de Rastreamento Global; Aprendizado de Máquina; Aprendizado de Máquina aplicado à Segurança do Paciente.

Sobre a metodologia do trabalho a pesquisa tem como desenho metodológico “um estudo de coorte retrospectivo com utilização de dados secundários obtidos através do prontuário eletrônico”. A população do estudo será composta por prontuários de pacientes internados no período de Janeiro de 2020 à Agosto de 2021. A previsão é de uma população em torno de 300.000 pacientes de diversos hospitais.

Para a coleta de dados a ferramenta desenvolvida pelo Instituto de Inteligência Artificial na Saúde “coleta dados anonimizados de pacientes, prescrições, intervenções, exames e evoluções dos hospitais”. Os dados que serão coletados são:

Paciente: Sexo, Cor, Idade, Peso, Altura, Data de Internação, Data da Alta, Motivo da Alta, motivo de internação, unidade de internação, presença de alergias, doenças crônicas prévias, ocupação, peso, altura;
Prescrições: Data, Setor, Medicamento, Dose, Frequência, Via, Horário, dias de uso;

Intervenções farmacêuticas: Data, Medicamento, Motivo, Aceite;

Exames: Data, Tipo, Valor, Unidade, resultado;

Evoluções: Data, Texto;

Endereço: Francisco Trein, 326 - Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde - Escola GHC
Bairro: CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3357-2805 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO - GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 4.763.390

A partir desses dados será realizado um treinamento da inteligência artificial para o rastreamento de eventos adversos e a criação de algoritmos. O processo será realizado de forma interativa até a identificação automática dos eventos adversos.

Para a análise dos dados e aprendizado da ferramenta serão utilizadas diversas técnicas computadorizadas como o processamento da linguagem natural; técnica de argumentação; esquemas de argumentação; extração de conhecimento a partir dos prontuários; interfaces de comunicação humano-máquina; técnicas de inteligência artificial; Técnicas de visualização de dados.

Será realizada também uma análise estatística de regressão logística para investigar a associação entre os dados do prontuário e rastreadores, "a análise dos resultados será realizada utilizando-se o programa Scikit-Learn biblioteca de aprendizagem de máquina e SciPy biblioteca de cálculos estatísticos ambos para a linguagem de programação Python". Além disso um estudo de acurácia será realizado pelos especialistas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram anexados os documentos pertinentes a pesquisa e exigidos pela CONEP e pelo CEP GHC.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto sem óbices éticos, aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1729335.pdf	10/05/2021 20:39:03		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	10/05/2021 20:38:25	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	integrantes1.pdf	10/05/2021 07:33:52	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	integrantes2.pdf	10/05/2021 07:32:25	Ana Helena Dias Pereira dos Santos	Aceito

Endereço: Francisco Trein, 326 - Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde - Escola GHC
Bairro: CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3357-2805 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO - GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 4.763.390

Outros	integrantes2.pdf	10/05/2021 07:32:25	Ulbrich	Aceito
Outros	RELATORIO.pdf	08/05/2021 09:56:06	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	08/05/2021 09:34:12	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa.pdf	08/05/2021 09:31:06	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	CV_Gabriela.pdf	30/04/2021 20:30:16	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	CV_Carine.pdf	30/04/2021 20:30:03	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	CV_Kauane.pdf	30/04/2021 20:29:49	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	CV_Paula.pdf	30/04/2021 20:29:36	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	CV_Viviane.pdf	30/04/2021 20:29:07	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	CV_Janete.pdf	30/04/2021 20:28:55	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	CV_Rafael.pdf	30/04/2021 20:28:38	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	CV_Renata.pdf	30/04/2021 20:28:22	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	CV_Giovani.pdf	30/04/2021 20:28:07	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	CV_Fernando.pdf	30/04/2021 20:27:35	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostollAS.pdf	07/04/2021 20:35:53	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito

Endereço: Francisco Trein, 326 - Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde - Escola GHC
Bairro: CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3357-2805 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA
DA CONCEIÇÃO - GRUPO
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 4.763.390

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 09 de Junho de 2021

Assinado por:

Daniela Montano Wilhelms
(Coordenador(a))

ANEXO II – ESCORE DE CAUSALIDADE RUCAM

	LESÃO HEPÁTICA DO TIPO HEPATOCELULAR (ALT/FA _≥ 5)	Escore	Resultado (assinalar)
1	Tempo entre a administração do medicamento ou fitoterápico e o aparecimento dos sinais e sintomas 5 a 90 dias (reexposição: 1 a 15 dias); < 5 ou > 90 dias (reexposição: > 15 dias); Alternativa: tempo para início dos sinais e sintomas partindo da cessação do medicamento ou fitoterápico < 15 dias (exceção: para metabolizadores lentos > 15 dias).	+2 +1	() ()
2	Curso da ALT (alanina aminotransferase) após a cessação do medicamento ou fitoterápico. Diferença percentual entre o pico de ALT e o limite superior da normalidade (LSN). • Redução ≥ 50% em 8 dias; • Redução ≥ 50% em 30 dias; • Sem informação ou medicamento ou fitoterápico segue em uso. • Redução ≥ 50% após 30 dias; • Redução < 50% após 30 dias ou aumento recorrente da ALT	+3 +2 0 0 -2	() () () () ()
3	Fatores de risco: • Uso de álcool (consumo de doses/dia: >2 para mulheres, >3 para homens); • Uso de álcool (consumo de doses/dia: ≤2 para mulheres, ≤3 para homens); • Idade ≥ 55 anos; • Idade < 55 anos.	+1 0 +1 0	() () () ()
4	Uso concomitante de outros medicamentos ou fitoterápicos • Não utiliza medicamento ou fitoterápico concomitantemente. • Medicamento ou fitoterápico em uso concomitante, porém com tempo para início dos sinais e sintomas incompatível com a lesão hepática apresentada. • Medicamento ou fitoterápico em uso concomitante, com tempo para início dos sinais e sintomas compatível com a lesão hepática apresentada. • Medicamento ou fitoterápico em uso concomitante, com conhecido efeito hepatotóxico e com tempo para início dos sinais e sintomas compatível com a lesão hepática apresentada (se afirmativo, excluir alternativa anterior); • Medicamento ou fitoterápico em uso concomitante, com evidência de “causalidade” (reexposição positiva ao medicamento ou fitoterápico neste caso, e alteração das transaminases).	0 0 -1 -2 -3	() () () () ()
5	Procure causas alternativas: Grupo I (7 causas): ○ HAV (Hepatite viral tipo A) ○ HBV (Hepatite viral tipo B) ○ HCV (Hepatite viral tipo C) ○ HEV (Hepatite viral tipo E) ○ Alteração em ultrassonografia das vias hepatobiliares; tomografia computadorizada/ressonância magnética coleangiografia. ○ Alcoolismo ○ História recente de hipotensão aguda (principalmente na doença cardíaca subjacente). Grupo II (5 causas): ○ Complicações de doenças subjacentes como sepse, doença metastática maligna, hepatite autoimune, hepatite crônica pelo vírus C ou B, colangite biliar primária, colangite esclerosante, doenças genéticas do fígado. ○ Infecção por CMV (Citomegalovírus) ○ Infecção por EBV (Vírus Epstein-Barr) ○ Infecção por HSV (Vírus Herpes Simples) ○ Infecção por VZV (Varicella Zoster Vírus) Avaliação dos grupos I e II: • Todas as causas dos grupos I e II – razoavelmente descartadas; • As 7 causas do grupo I descartadas; • 6 ou 5 causas do grupo I descartadas; • Menos de 5 causas do grupo I descartadas; • Causas alternativas altamente prováveis.	+2 +1 0 -2 -3	() () () () ()
6	Hepatotoxicidade previamente conhecida para o medicamento ou fitoterápico suspeito • É uma reação prevista em bula/rótulo para este medicamento ou fitoterápico. • É uma reação publicada para este medicamento ou fitoterápico, porém não consta na bula/rótulo. • É uma reação desconhecida para este medicamento ou fitoterápico.	+2 +1 0	() () ()
7	Resposta a reexposição ao medicamento ou fitoterápico suspeito. • Duplicação de níveis de ALT, com o medicamento ou fitoterápico isolado, posto que, anteriormente à reexposição, os valores de ALT estavam abaixo de 5xLSN. • Duplicação de níveis de ALT, com o medicamento ou fitoterápico administrado nas mesmas condições da primeira reação. • Aumento da ALT, porém ainda abaixo do LSN nas mesmas condições da primeira administração. • Outras situações.	+3 +1 -2 0	() () () ()

Fonte: Lunardelli M, Becker MW, Blatt CR. Tradução e validação de algoritmo para identificação de lesão hepática induzida por medicamentos. Revista Contexto & Saúde – editora Unijui, vol. 20, n. 40, 2020. Doi: doi.org/10.21527/2176-7114.2020.40.226-235

	LESÃO HEPÁTICA DO TIPO COLESTÁTICA ou MISTA (ALT/FA<5)	Escore	Resultado (assinalar)
1	Tempo entre a administração do medicamento ou fitoterápico e o aparecimento dos sinais e sintomas 5 a 90 dias (reexposição: 1 a 90 dias); <5 ou >90 dias (reexposição: >90 dias); Alternativa: tempo para início dos sinais e sintomas partindo da cessação do medicamento ou fitoterápico Exceção: para metabolizadores lentos ≤30 dias).	+2 +1 +1	() () ()
2	Curso da FA (fosfatase alcalina) após a cessação do medicamento ou fitoterápico. Diferença percentual entre o pico de FA e o limite superior da normalidade (LSN). • Redução ≥ 50% em 180 dias; • Redução < 50% em 180 dias • Sem informação, persistência, aumento, ou continua em uso do medicamento ou fitoterápico.	+2 +1 0	() () ()
3	Fatores de risco: • Uso de álcool (consumo de doses/dia: >2 para mulheres, >3 para homens); • Uso de álcool (consumo de doses/dia: ≤2 para mulheres, ≤3 para homens); • Gravidez; • Idade ≥ 55 anos; • Idade < 55 anos.	+1 0 +1 +1 0	() () () () ()
4	Uso concomitante de outros medicamentos ou fitoterápicos • Não utiliza medicamento ou fitoterápico concomitantemente. • Medicamento ou fitoterápico em uso concomitante, porém com tempo para início dos sinais e sintomas incompatíveis com a lesão hepática apresentada. • Medicamento ou fitoterápico em uso concomitante, com tempo para início dos sinais e sintomas compatível com a lesão hepática apresentada. • Medicamento ou fitoterápico em uso concomitante, com conhecido efeito hepatotóxico, e com tempo para início dos sinais e sintomas compatível com a lesão hepática apresentada; • Medicamento ou fitoterápico em uso concomitante, com evidência de "causalidade" (reexposição positiva ao medicamento ou fitoterápico, neste caso, e alteração das transaminases).	0 0 -1 -2 -3	() () () () ()
5	Procure causas alternativas: Grupo I (7 causas): o HAV (Hepatite viral tipo A) o HBV (Hepatite viral tipo B) o HCV (Hepatite viral tipo C) o HEV (Hepatite viral tipo E) o Alteração em ultrassonografia das vias hepatobiliares; tomografia computadorizada/ ressonância magnética colangiografia. o Alcoolismo o História recente de hipotensão aguda (principalmente na doença cardíaca subjacente). Grupo II (5 causas): o Complicações de doenças subjacentes como sepse, doença metastática maligna, hepatite autoimune, hepatite crônica pelo vírus C ou B, colangite biliar primária, colangite esclerosante, doenças genéticas do fígado. o Infecção por CMV (Citomegalovírus) o Infecção por EBV (Vírus Epstein-Barr) o Infecção por HSV (Vírus Herpes Simples) o Infecção por VZV (Varicella Zoster Vírus) Avaliação dos grupos I e II: • Todas as causas dos grupos I e II - razoavelmente descartadas; • As 7 causas do grupo I descartadas;	+2 +1 0 -2 -3	() () () () ()
	• 6 ou 5 causas do grupo I descartadas; • Menos de 5 causas do grupo I descartadas; • Causas alternativas altamente prováveis.		
6	Hepatotoxicidade previamente conhecida para o medicamento ou fitoterápico suspeito • É uma reação prevista em bula/rótulo para este medicamento ou fitoterápico. • É uma reação publicada para este medicamento ou fitoterápico, porém não consta na bula/rótulo. • É uma reação desconhecida para este medicamento ou fitoterápico.	+2 +1 0	() () ()
7	Resposta a reexposição ao medicamento ou fitoterápico suspeito. • Duplicação de níveis de FA, com o medicamento ou fitoterápico isolado, sendo que anteriormente a reexposição os valores de FA estavam abaixo de 2 x ULN. • Duplicação de níveis de FA, com o medicamento ou fitoterápico administrado nas mesmas condições da primeira reação. • Aumento da FA, porém ainda abaixo do LSN nas mesmas condições da primeira administração. • Outras situações.	+3 +1 -2 0	() () () ()

Fonte: Lunardelli M, Becker MW, Blatt CR. Tradução e validação de algoritmo para identificação de lesão hepática induzida por medicamentos. Revista Contexto & Saúde – editora Unijui, vol. 20, n. 40, 2020. Doi: doi.org/10.21527/2176-7114.2020.40.226-235