

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

Michele John Müller Lunardelli

**Tradução, Validação e Aplicação de
Algoritmo para a Identificação de
Lesão Hepática Induzida por
Medicamentos**

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

**Porto Alegre
2017**

Michele John Müller Lunardelli

Tradução, Validação e Aplicação de Algoritmo para a Identificação de Lesão Hepática Induzida por Medicamentos

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

**Porto Alegre
2017**

Catálogo na Publicação

Lunardelli, Michele John Müller

Tradução, validação e aplicação de algoritmo para a identificação de lesão hepática induzida por medicamentos / Michele John Müller Lunardelli. -- 2017.

114 p. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2017.

Orientador(a): Carine Raquel Blatt.

1. Lesão hepática induzida por medicamentos. 2. Algoritmo. 3. Reação adversa a medicamentos. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Dedico esta conquista aos meus familiares. Aos meus amorosos pais, Chico e Vera, ao meu querido esposo Guilherme e, de modo especial, à minha amada filha Isabela. Sem o apoio e compreensão destes, esta conquista não teria sido possível.

Dedico, ainda, aos meus amigos e colegas profissionais da área da saúde que no dia a dia voltam o seu olhar para a prática do cuidado seguro ao paciente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente à minha orientadora, Dr^a Carine Raquel Blatt, pela oportunidade a mim oferecida, pelo acolhimento, incentivo, apoio e principalmente pela compreensão e amizade a mim dedicadas.

Aos colegas do Hospital Divina Providência pelo incentivo diário e estímulo.

Aos colegas do programa de Pós-Graduação em Hepatologia, em especial aos colegas Matheus Becker e Karin Schwambach, pelo companheirismo, disponibilidade e incentivo ao longo da caminhada.

À Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, por me permitir imensurável crescimento humano e profissional.

RESUMO

Introdução: A lesão hepática induzida por medicamentos, ou DILI do inglês *Drug Induced Liver Injury*, é uma doença comum do fígado que pode manifestar-se desde a ligeira alteração das enzimas hepáticas até a insuficiência hepática fulminante, levando ao óbito. Estudos referem à DILI como sendo a causa de falha hepática fulminante em 13% a 30% dos casos em que sua ocorrência é confirmada. Seu diagnóstico é difícil e depende de um elevado grau de suspeição por parte das equipes de saúde. A detecção precoce da DILI pode reduzir a extensão dos danos causados ao fígado. O algoritmo conhecido como *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM) foi elaborado para auxiliar na determinação específica da causalidade para DILI. A escala de RUCAM tem sido utilizada largamente devido a sua confiabilidade, reprodutibilidade e especificidade. **Objetivo:** Traduzir o algoritmo RUCAM para o Português e validar a sua utilização na identificação de DILI na prática clínica. Bem como, fazer o rastreamento da DILI em um Hospital Geral de Porto Alegre através das alterações das enzimas hepáticas e da aplicação do algoritmo de RUCAM. **Método:** A primeira etapa do trabalho reuniu a tradução para o Português e validação de conteúdo do referido algoritmo. Realizou-se a tradução com posterior tradução inversa do algoritmo, segundo o método de Guilhemmin. A validação ocorreu através de questionário online, com a aplicação do algoritmo RUCAM traduzido para um caso clínico, por 41 profissionais – enfermeiros, farmacêuticos e médicos. Para o rastreamento da DILI em Hospital Geral de Porto Alegre foram identificados todos os pacientes que internaram no ano de 2015 com a alteração dos marcadores hepáticos. O algoritmo de RUCAM foi aplicado nos casos com suspeita de DILI. **Resultado:** Na etapa de tradução e validação do algoritmo o escore médio observado foi de $7,58 \pm 3,48$, o que classifica o caso clínico como de *provável* relação de causalidade. As diferenças encontradas entre os resultados para as diferentes categorias profissionais não foi estatisticamente significativa ($p=0,800$). O estudo de frequência identificou 178 pacientes com suspeita de DILI a partir de um universo de 84.134 atendimentos, dos quais, foi possível atribuir a causalidade a 8 pacientes, sendo 7 pelo diagnóstico médico descrito em prontuário e 1 através da aplicação do algoritmo de RUCAM. A frequência encontrada para DILI foi de um caso para cada 10 mil pacientes atendidos. Não foi possível excluir a suspeita de doença hepática induzida por

medicamentos nos 170 casos devido à falta de informações necessárias para a aplicação do algoritmo RUCAM. Os medicamentos associados a lesão hepática foram antibióticos (n=3; Meropenem, Claritromicina e Cefuroxima) , AINES (n=2; Ibuprofeno), antivirais (n=2; RHZE e Aciclovir) , e antiagregante plaquetário (n=1; Clopidogrel), 4 casos foram associados a medicamentos utilizados no âmbito ambulatorial e 4 durante a internação hospitalar. O tipo de lesão hepática identificado foi o hepatocelular (n=6) e misto (n=2), não houveram desfechos graves na resolução dos casos. **Conclusão:** O algoritmo RUCAM traduzido para a língua portuguesa foi considerado validado para uso pelas equipes de saúde. O rastreamento da DILI através das alterações dos marcadores hepáticos apresentou boa sensibilidade. A frequência baixa e a falta de informações sugere a importância do uso do monitoramento desses padrões bioquímicos, bem como, o uso desses algoritmos de forma prospectiva nos serviços de saúde. O quantitativo de casos identificados no serviço de emergência sugere maior atenção às equipes de saúde para a possibilidade de DILI decorrente ao uso da farmacoterapia domiciliar.

Palavras-chave: Lesão hepática induzida por medicamentos, algoritmo, reação adversa a medicamento.

ABSTRACT

Introduction: Drug-Induced Liver Injury (DILI), is a common liver disease that can manifest itself from the slight change in liver enzymes to fulminant hepatic failure, leading to death. Studies refer to DILI as the cause of fulminant hepatic failure in 13% to 30% of cases in which its occurrence is confirmed. Their diagnosis is difficult and depends on a high degree of suspicion on the part of the health teams. Early detection of DILI can reduce the extent of damage to the liver. The algorithm known as Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) was developed to aid in the specific determination of causality for DILI. The RUCAM scale has been widely used because of its reliability, reproducibility and specificity. **Objective:** The objective of this study is to translate the RUCAM algorithm into Portuguese and to validate its use in the identification of DILI in clinical practice. Identify the frequency of DILI in a General Hospital of Porto Alegre through changes in liver enzymes. **Method:** The first stage of the work brought together the Portuguese translation and content validation of the RUCAM algorithm. The translation was performed with a subsequent inverse translation of the algorithm, according to the Guillhemin method. The validation was performed through an online questionnaire, with the application of the RUCAM algorithm translated to a clinical case, by 41 professionals - nurses, pharmacists and doctors. The second stage of the study was to identify the frequency of DILI in General Hospital of Porto Alegre in the year 2015 from the change in the hepatic markers. The RUCAM algorithm was applied in cases with suspected DILI. **Results:** In the stage of translation and validation of the algorithm the mean score observed was 7.58 ± 3.48 , which classifies the clinical case as a probable causal relation. The differences found among the results for the different professional categories were not statistically significant ($p = 0.800$). The frequency study identified 178 patients with suspicion of DILI from a universe of 84,134 patients, of whom it was possible to attribute the causality to 8 patients, 7 of them by the medical diagnosis described in medical records and 1 only through the application of the RUCAM algorithm. The frequency found for DILI was one case per 10,000 patients attended. It was not possible to rule out suspected drug-induced liver disease in 170 cases due to the lack of information necessary for the application of the RUCAM algorithm. The drugs associated with hepatic injury were antibiotics ($n = 3$, Meropenem, Clarithromycin and Cefuroxime), NSAIDs ($n = 2$, Ibuprofen), antivirals

(n = 2, RHZE and Aciclovir), and antiplatelet agents (n = 1; Clopidogrel), 4 cases were associated with outpatient and 4 inpatients. The hepatic lesion type was hepatocellular (n = 6) and mixed (n = 2), there were no serious outcomes in the resolution of cases. **Conclusion:** The RUCAM algorithm translated into Portuguese was considered validated for use by health teams. Screening DILI through changes in hepatic markers showed good sensitivity. The low frequency and the lack of information suggest the importance of the use of the monitoring of these biochemical patterns, as well as the use of these algorithms in a prospective way in health services. The number of cases identified in the emergency service suggests a greater attention to the health teams for the possibility of DILI due to the use of outpatient pharmacotherapy.

Keywords: Drug induced hepatic injury, algorithm, adverse drug reaction.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 (Artigo 2): Fluxograma de seleção de pacientes para identificação dos casos de lesão hepática induzida por medicamentos no Hospital em estudo no período de janeiro a dezembro de 2015.....	67
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Tipos de lesão hepática de acordo com o <i>Councils for International Organizations of Medical Science</i> (CIOMS).....	15
Quadro 1 (Artigo 1): Número e percentual de acertos por categoria profissional para as perguntas do algoritmo RUCAM.....	42
Quadro 2: Aspectos principais para a identificação de lesão hepática induzida por medicamentos na prática diária do farmacêutico clínico.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais classes farmacológicas e medicamentos suspeitos de causar DILI, relacionados ao tipo de lesão hepática e a frequência com que ocorreram, segundo revisão de relatos.....	17
Tabela 1 (Artigo 1) - Relação entre os possíveis valores obtidos pela aplicação do algoritmo RUCAM e a causalidade para lesão hepática induzida por medicamentos.....	39
Tabela 1 (Artigo 2) - Comparativo entre os dois grupos – casos com estabelecimento da causalidade para lesão hepática induzida por medicamentos (n=8) e casos em que não foi possível estabelecer a causalidade (n=170) – quanto ao sexo e a idade dos pacientes.....	68
Tabela 2 - Comparativo entre as escalas específicas para a determinação de causalidade para doença hepática induzida por medicamentos.....	21
Tabela 2 (Artigo 1) - Número e percentual de acertos por categoria profissional para as perguntas do algoritmo RUCAM.....	41
Tabela 2 (Artigo 2) - Casos de lesão hepática induzida por medicamentos detectados durante o período de janeiro a dezembro de 2015 em um hospital geral de 200 leitos.....	70

LISTA DE ABREVIATURAS

AINE – Antiinflamatório não esteóide
ALT – Alanina aminotransferase
AST – Aspartato aminotransferase
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CIOMS - Councils for International Organizations of Medical Science
DDWJ - Digestive Disease Week Japan
DILI – Lesão hepática induzida por medicamento
DILIN – Drug-Induced Liver Injury Networking
DLST – Drug Lymphocyte Stimulation Test
EUA – Estados Unidos da América
FA - Fosfatase alcalina
FDA – Food and drug administration
HIV – Vírus da Imunodeficiência Adquirida
LSN – Limite superior da normalidade
M&V – Maria e Vitorino Scale
NADRPS – Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale
OMS – Organização Mundial da Saúde
RAM – Reação Adversa a Medicamento
RNI – Razão Normalizada Internacional
RUCAM - Roussel Uclaf Causality Assessment Method

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Etiologia da lesão hepática induzida por medicamentos	15
1.2 Algoritmos para a determinação da causalidade entre a lesão hepática e os medicamentos	19
1.3 Tratamento da lesão hepática induzida por medicamentos	22
1.4 O farmacêutico clínico e a lesão hepática induzida por medicamentos	23
2. JUSTIFICATIVA	27
3. OBJETIVOS	28
3.1 Objetivo Principal	28
3.2 Objetivos secundários	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
ARTIGO 1 - Tradução e validação de algoritmo para identificação de lesão hepática induzida por medicamentos.....	32
ARTIGO 2 - Frequência de lesão hepática induzida por medicamentos em um hospital geral de Porto Alegre.	58
CONCLUSÃO.....	83
CONSIDERAÇÕES FINAIS	84
ANEXOS	86
APÊNDICES.....	91

1. INTRODUCAO

A lesão hepática induzida por medicamentos, também conhecida como hepatite medicamentosa, ou chamada pelo termo DILI – que vem do inglês *Drug Induced Liver Injury* – é uma doença comum do fígado que vem manifestar-se geralmente entre um e 90 dias após a administração do medicamento (1). O quadro clínico da doença é variável, e pode ocorrer desde a transitória alteração das enzimas hepáticas até a insuficiência hepática fulminante, levando ao óbito.

Estudos referem à DILI como sendo a causa de falha hepática fulminante em 13% a 30% dos casos em que sua ocorrência é confirmada (1). Nos EUA a incidência de hepatite medicamentosa anual é estimada entre 10 e 15 por 10.000 a 100.000 pessoas expostas a medicamentos, sendo também a principal causa de falência hepática aguda, respondendo por mais de 50% dos casos de falência hepática aguda e por 10% dos transplantes hepáticos realizados em alguns centros. Além disso, a ocorrência de DILI é a causa mais citada para a retirada de medicamentos do mercado farmacêutico nesse país (1-4).

No Brasil os dados para a ocorrência de DILI são muito restritos. Em estudo coordenado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) realizado entre os anos de 1999 a 2009 foram verificadas as notificações de reações adversas relacionados a medicamentos fitoterápicos. As notificações com relatos de lesão hepática induzida por medicamentos relacionam-se aos fitoterápicos *Atropa Belladonna*, *Camellia Sinensis*, *Passiflora sp* e *Piper Methysticum*. Dentre os casos avaliados no estudo, dois (1,2%) resultaram em hepatite fulminante e óbito, sendo o agente causador relacionado à *Piper Methysticum* (5).

Considerando o crescente consumo de medicamentos e o potencial de alguns em causar lesão hepática, bem como a orientação para a notificação das reações adversas relacionadas aos medicamentos emerge a importância da atuação do farmacêutico para os sinais que possam ser sugestivos de lesão hepática induzida por medicamentos (5).

1.1 Etiologia da lesão hepática induzida por medicamentos

De acordo com o Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS – *Councils for International Organizations of Medical Sciences*) a lesão hepática induzida por medicamentos pode ser dividida conforme sua manifestação clínica em hepatocelular, colestática e mista (1).

O tipo hepatocelular é definido por níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) duas vezes maiores ao limite superior para normalidade (LSN) ou de Razão (R) maior ou igual a 5, em que R é a razão dos valores séricos da ALT dividida pelos valores séricos da fosfatase alcalina (FA). O tipo colestático é definido por FA maior que duas vezes o LSN ou R maior ou igual a dois e o tipo misto é definido pela ALT maior que duas vezes o LSN e R maior que duas e menor que cinco, conforme pode ser visualizado no Quadro 1.

Quadro 1. Tipos de lesão hepática de acordo com o *Councils for International Organizations of Medical Science* (CIOMS).

Lesão	Padrão bioquímico
Hepatocelular	ALT > 2 vezes LSN ou a razão entre a ALT/ FA $\geq$ 5
Colestática	FA > 2 vezes LSN ou razão ALT/FA $\leq$ 2
Mista	ALT > 2 vezes LSN e razão ALT/FA entre 2 e 5

Legenda: ALT - Alanina aminotranferase; FA – Fosfatase Alcalina; LSN – Limite Superior ao Normal;

É provável que a lesão hepática seja mais grave no tipo hepatocelular que em colestático e misto. Além disso, pacientes com níveis de bilirrubina elevada na DILI hepatocelular possuem indicativo de lesão hepática grave e com taxa de fatalidade de 0,7 a 1,3 por 100.000 indivíduos expostos ao fármaco (1).

Pacientes que manifestam o tipo colestático e misto são propensos a desenvolver a doença crônica com maior frequência do que os acometidos pela DILI hepatocelular (1). A capacidade de provocar algum dano hepatocelular, no entanto, não é um indicador confiável do potencial de um fármaco para DILI grave. Muitos medicamentos que causam aumentos transitórios de ALT ou

AST no soro não causam DILI progressiva ou grave, mesmo que a administração do medicamento seja continuada. Apenas os medicamentos que podem causar lesão hepatocelular a ponto de que o fígado deixe de realizar a função de retirar a bilirrubina do plasma ou sintetizar os fatores de coagulação que causarão DILI grave (6).

Um relatório recente sobre DILI com base no banco de dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) apresentou que o número de casos de DILI vem aumentando desde 1990. Em geral, antibióticos, anti-inflamatórios não-esteroides, e anticonvulsivantes são os medicamentos mais frequentes entre os causadores de DILI. Além disso, a incidência de DILI causada pelo uso de plantas medicinais ou medicamentos tradicionais tem aumentado ao longo da última década (1). Medicamentos como os antirretrovirais, anticonvulsivantes (tais como o ácido valpróico), analgésicos (como o paracetamol), antibióticos e antineoplásicos são frequentes agentes causadores de DILI com grande fatalidade (1).

Nos Estados Unidos, a causa mais frequente de DILI é o paracetamol (3). Na Espanha a análise de 461 casos em um período de 10 anos indicou que a amoxicilina / clavulanato foi o medicamento mais comumente envolvido em DILI (59/461 casos, 12,8%). Além deste, atorvastatina e captopril foram medicamentos causadores frequentes que levaram à lesão hepática crônica. Na Itália, em um estudo retrospectivo com 1.069 casos de DILI, os inibidores da hidroximetilglutaril-CoA redutase foram a classe mais associada à DILI (4,5%). Em estudos realizados na Ásia, medicinas alternativas tradicionais foram relatadas como a causa mais comum de DILI (6). Na Índia os medicamentos antituberculose são a principal causa de doença hepática induzida por medicamentos (3).

Em uma revisão sistemática de casos e relato de casos de DILI na América Latina foi verificado uma grande discrepância da publicação de casos entre os países. Chile, Argentina e Colômbia, foram responsáveis por 91% de todos os casos publicados que somam juntos 198 casos entre 2006 e 2012. O que demonstra o baixo registro de DILI nos demais países da América Latina. Nesta revisão sistemática foram identificadas apenas duas publicações do Brasil, excluindo os casos relacionados com plantas e medicina alternativa. As duas publicações são de casos pediátricos. Em Campinas foi descrito caso de

criança de 5 meses com tuberculose que evoluiu para insuficiência hepática com uso de isoniazida. O outro relato foi em Curitiba, três casos em crianças com epilepsia grave entre 2 e 5 anos onde duas reverteram o quadro clínico após a retirada do medicamento enquanto uma das crianças foi a óbito (7).

Na Tabela 1 são apresentadas as principais classes farmacológicas e os principais medicamentos suspeitos de causar DILI e o tipo de lesão hepática envolvida bem como a frequência com que ocorreram.

Tabela 1 - Principais classes farmacológicas e medicamentos suspeitos de causar DILI, relacionados ao tipo de lesão hepática e a frequência com que ocorreram, segundo revisão de relatos.

Classe farmacológica	Medicamento	Tipo de Lesão		
		Hepatocelular	Colestática	Mista
Antialcóico	Dissulfiram	2	0	0
Anticoagulante	Ticlopidina	8	5	1
Anticonvulsivante	Carbamazepina	6	1	3
	Ácido Valpróico	4	1	3
Antidepressivo	Paroxetina	4	1	2
Anti-hipertensivo	Captopril	1	0	1
Anti-inflamatório	Paracetamol	40	0	0
	Diclofenaco	18	8	3
	Nimesulida	7	2	0
	Ibuprofeno	8	3	9
Antilipêmico	Atorvastatin	6	2	2
	Fenofibrato	1	0	2
Antimicrobianos	Amoxicilina-clavulanato	28	26	23
	Azitromicina	0	8	0
	Eritromicina	2	4	3
	Clindamicina	2	0	0
	Nitrofurantoína	1	1	0
	Levofloxacino	0	0	1
	Ciprofloxacino	2	1	1
	Sulfassalazina	1	0	1
Antiretroviral	Terapia antirretroviral para HIV	4	1	1

Antineoplásico	Flutamida	12	1	5
	Metotrexato	3	0	0
Antitireoidiano	Tiamazol	1	4	0
Hansenostático	Dapsona	2	0	0
Imunossupressor	Azatioprina	5	4	2
Outros	Fitoterápicos	26	3	2
Tuberculostático	Isoniazida + Rifampicina + Pirazinamida	24	6	32

Fonte: Adaptado de TAJIRI, 2008.

As substâncias hepatotóxicas podem lesar os hepatócitos diretamente, através de radicais livres ou metabólitos que causam peroxidação dos lipídeos da membrana. A toxicidade hepática induzida por medicamentos pode manifestar-se através de reações diretas ou idiossincrásicas. A toxicidade hepática direta ocorre de forma previsível em indivíduos expostos e é dependente da dose. O período latente entre a exposição e a lesão hepática é curto (habitualmente horas), embora as manifestações clínicas possam instalar-se até 24 a 48 horas. As reações idiossincrásicas manifestam-se tardiamente após um período de latência que varia entre cinco e 90 dias depois da administração do medicamento (3, 8).

O período de tempo entre o consumo de determinado medicamento e a toxicidade hepática é, geralmente, consistente de pessoa para pessoa. O mesmo sucede com a dose necessária para produzir lesão hepática. A toxicidade hepática pode passar despercebida até o início da icterícia (3, 8).

A sintomatologia para a lesão hepática induzida por medicamentos inclui febre baixa, icterícia, prurido corporal, náuseas, vômitos, colúria (urina escura) e hipocolia fecal (fezes esbranquiçadas) (3). A presença de ascite, encefalopatia e taxas de Razão Normalizada Internacional (RNI) maior que 1,5 vezes é um sinal de doença grave (1, 8).

A detecção rápida e precisa de DILI é importante na prática e constitui um desafio, pois pressupõe um elevado índice de suspeição e a exclusão de outros diagnósticos diferenciais. A abordagem inclui estudo sorológico, com determinação de marcadores virais e autoimunes, ecografia abdominal e a identificação de potenciais fatores de confusão, tais como hipotensão, sepse, insuficiência cardíaca e nutrição parentérica. É importante observar a evolução

no tempo da lesão e avaliar possíveis causas alternativas da lesão do fígado, tais como hepatite viral aguda A, B, ou C; uso concomitante de um medicamento hepatotóxico ou exposição à hepatotoxinas; hepatite autoimune ou hepatite alcoólica; distúrbios do trato biliar; problemas circulatórios de hipotensão ou insuficiência cardíaca congestiva direita que pode causar hepatopatia isquêmica ou hipóxia.

Deve-se considerar que é possível a ocorrência de DILI em pessoas com doença de fígado pré-existente, como uma patologia sobreposta (6). Além disso, doenças concomitantes como infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, alcoolismo, diabetes e obesidade devem ser valorizadas, pois podem comprometer negativamente a evolução.

Existem algumas situações em que a suspeita de DILI deve ser particularmente investigada, tais como o início de um novo medicamento nos últimos três meses, a apresentação de *rash* cutâneo ou eosinofilia, a identificação de lesão hepática, colestase identificada através de exame de imagem hepatobiliar normal, evidência de através dos anticorpos ou hipergamaglobulinemia (1).

O reconhecimento dos fatores de risco fornece pistas para o diagnóstico de DILI, a história clínica detalhada é de suma importância, incluindo o uso de plantas medicinais, medicamentos isentos de prescrição e utilizados sem prescrição. Nesse sentido, reforça a necessidade da realização da reconciliação medicamentosa na admissão hospitalar.

1.2 Algoritmos para a determinação da causalidade entre a lesão hepática e os medicamentos

O algoritmo de Naranjo foi uma das primeiras escalas para avaliação da probabilidade de ocorrência de reação adversa por medicamento. Apesar de não ser um instrumento específico para danos hepáticos este apresenta a vantagem da facilidade de aplicação sendo composto por perguntas respondidas com sim, não, não conhecido ou não aplicável. Este algoritmo apresenta domínios relacionados à relação temporal, outras causas, descontinuação ou reintrodução do medicamento em questão e seus efeitos, e o conhecimento acerca das reações dos medicamentos. Apesar da simplicidade, esta escala é de difícil aplicação na prática clínica (8, 9).

Em 1993 um grupo de pesquisadores ligado a CIOMS desenvolveram e implementaram um algoritmo para avaliar mais especificamente a hepatotoxicidade induzida por medicamentos. O método conhecido como *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM) foi elaborado através de um consenso entre hepatologistas para padronizar um sistema de escores com domínios relacionados à lesão hepática. Esta escala conta com o um sistema de escores com sete domínios. Os domínios envolvem o tempo de início dos sintomas, a duração da doença, fatores de risco, uso concomitante de medicamentos, exclusão de outras causas que não medicamentos, relato prévio de hepatotoxicidade causado pelo medicamento suspeito, e resposta à reexposição ao medicamento (1, 4, 10). A escala de RUCAM tem sido utilizada largamente devido a sua confiabilidade, reprodutibilidade e especificidade (1).

No intuito de aprimorar o algoritmo RUCAM, tornando-o mais simples para a aplicação clínica diária, Maria e Vitorino, em 1997, propuseram a escala chamada Escala de Diagnóstico Clínico (11). Esta escala possui apenas cinco domínios o que a torna menos sensível para a identificação da lesão hepática do tipo colestático (12). A escala de Maria e Vitorino (M&V) negligencia a latência dos medicamentos quanto ao tempo entre a retirada do medicamento e a cessação dos sinais e sintomas (13). Da mesma forma, enfatiza reações imunológicas caracterizando-as muitas vezes, erroneamente, como DILI (1, 2, 14).

Mais recentemente, em 2004, na Semana Japonesa da Doença Digestiva – *Digestive Disease Week Japan* – foi sugerida a inclusão, ao algoritmo RUCAM, de um teste de estimulação linfocitária como fator diagnóstico (*Drug-lymphocyte stimulation test*) (15). Este novo sistema de avaliação foi chamado de Escala DDW-J, e demonstrou sensibilidade superior ao algoritmo RUCAM. Contudo, a escala DDW-J ainda precisa ser avaliada perante outras populações (não japoneses) para verificação de sua aplicabilidade universal (2, 14). Cabe reforçar que, em decorrência da necessidade de realização do teste de estimulação linfocitária, este sistema de avaliação possui custos mais elevados se comparados a RUCAM.

A Tabela 2 demonstra as três principais escalas de avaliação de causalidade específicas para DILI. A tabela relaciona os domínios de perguntas que compõe cada uma das escalas, traçando um comparativo.

Tabela 2: Comparativo entre as escalas específicas para a determinação de causalidade para doença hepática induzida por medicamentos.

Escalas de avaliação e critérios de causalidade	CIOMS/RUCAM	Maria & Victorino escala de diagnóstico clínico	DDW-J
Tempo entre a ingestão do medicamento e o início dos sintomas	Intervalo de pontuação: +1 a +2 (i) 5–90 dias: +2 (ii) <5 ou >90 dias: +1	Intervalo de pontuação: +1 a +3 (i) 4 dias–8 semanas: +3 (ii) <4 dias ou >8 semanas: +1	Intervalo de pontuação: +1 a +2 (i) 5–90 dias/1–90 dias: +2 (ii) <5 ou >90 dias/>15 dias: +1
Tempo entre a retirada do medicamento suspeito e a cessação dos sintomas	Intervalo de pontuação: 0 a +1 (i) ≤30 dias: +1 (ii) 0–29 dias: 0	Intervalo de pontuação: –3 a +3 (i) 0–7 dias: +3 (ii) 8–15 dias: 0 (iii) >15 dias: –3	Intervalo de pontuação: 0 a +1 (i) ≤30 dias: +1 (ii) >30 dias: 0
Curso da reação	Intervalo de pontuação: –2 a +3 Melhora em 180 dias: (i) >50%: +2 (ii) <50%: +1 (iii) Falta de informação ou nenhuma melhora: +0	Intervalo de pontuação: 0 a +3 (i) <6 meses (colestático/misto) ou <2 meses (hepatocelular): +3 (ii) >6 meses (colestático/misto) ou >2 meses (hepatocelular): +0	Intervalo de pontuação: –2 a +3 Após cessar o uso do medicamento, a diferença no pico de fosfatase alcalina e o LSN (i) não aplicável: +3 (ii) redução das enzimas hepáticas ≥50% em 180 dias: +2; redução das enzimas hepáticas <50% em 180 dias: +1 (iii) sem informação/ persistência/ aumento das enzimas hepáticas: +0 (iv) N/A: –2
Manifestações extra-hepáticas	N/A	Intervalo de pontuação: 0 a +3 (rash cutâneo, febre, artralgia, eosinofilia >6%, e citopenia) (i) ≥4: +3 (ii) 2 ou 3: +2 (iii) 1: +1 (iv) Nenhuma: 0	Intervalo de pontuação: 0 a +1 Eosinofilia (≥6%) (i) presente: +1 (ii) ausente: +0
Fatores de risco	Intervalo de pontuação: 0 a +2 (i) Idade ≥55: +1 (ii) Álcool ou gravidez: +1	N/A	Intervalo de pontuação: 0 a +1 (i) álcool/gravidez: +1
Outras terapias concomitantes	Intervalo de pontuação: –3 a 0 Tempo para início dos sintomas: (i) incompatível: +0 (ii) compatível com reação desconhecida: –1 (iii) compatível com reação conhecida: –2 (iv) relação comprovada neste caso: –3 (v) sem informação ou informações indisponíveis: +0	N/A	N/A
Exclusão de outras causas	Intervalo de pontuação: –3 a +2	Intervalo de pontuação: –3 a +3	Intervalo de pontuação: –3 a +2

	(i) descartado: +2 (ii) “possível” para “não investigado”: -2 a +1 (iii) provável: -3	(i) completa: +3 (ii) parcial: +0 (iii) possível causa alternativa: -1 (iv) provável causa alternativa: -3	(i) descartado: +2 (ii) 6 causas do Grupo 1 descartadas: +1 (iii) 5/4 causas do Grupo 1 descartadas: +0 (iv) <4 causas do Grupo 1 descartadas: -2 (v) causa não relacionada a medicamento altamente provável: -3
Informação anterior ou reação conhecida	Intervalo de pontuação: 0 a +2 Reação: (i) desconhecida: +0 (ii) publicado mas não consta em rótulo/bula: +1 (iii) previsto em rótulo/bula: +2	Intervalo de pontuação: -3 a +2 (i) sim: +2 (ii) não (medicamento no mercado há ≤5 anos): +0 (iii) não (medicamento no mercado há >5 anos): -3	Intervalo de pontuação: 0 a +1 (i) reação conhecida e prevista em rótulo (bula): +1 (ii) reação desconhecida: +0
Reuso do medicamento (medicamento administrado novamente e sua relação com o reaparecimento dos sintomas)	Intervalo de pontuação: -2 a +3 (i) positivo: +3 (ii) compatível +1 (iii) negativo: -2 (iv) não avaliável/interpretável: +0 (v) concentração plasmática tóxica do medicamento: +3	Intervalo de pontuação: 0 a +3 (i) positivo: +3 (ii) negativo: +0	Intervalo de pontuação: 0 a +3 (i) Fosfatase alcalina/ bilirrubinas totais ≥ 2x apenas com o medicamento: +3 (ii) Fosfatase alcalina/ bilirrubinas totais ≥ 2x com medicamento administrado na primeira reação: +1 (iii) Fosfatase alcalina/ bilirrubinas totais aumentadas porém < N-2: -2 (iv) Outras situações: +0
Teste de estimulação de linfócitos (DLST)	N/A	N/A	Intervalo de pontuação: 0 a +2 DLST (i) positivo: +2 (ii) semipositivo: +1 (iii) negativo/indisponível: +0
Interpretação	(i) >8 pontos: definido (ii) 6–8 pontos: provável (iii) 3–5 pontos: possível (iv) 1-2 pontos: improvável (v) <0 pontos: excluído	(i) >17 pontos: definido (ii) 14–17 pontos: provável (iii) 10–13 pontos: possível (iv) 6–9 pontos: improvável (v) <6 pontos: excluído	(i) >4 pontos: definido (ii) 3–4 pontos: provável (iii) <3 pontos: improvável

Legenda: DLST: *Drug-lymphocyte stimulation test* ; N/A: não avalia;

Fonte: Adaptado de Lim, R., et al (LIM, 2014).

1.3 Tratamento da lesão hepática induzida por medicamentos

O tratamento da lesão hepática induzida por medicamentos é essencialmente de suporte. A suspensão do medicamento suspeito de

toxicidade é a primeira medida a ser adotada e é fundamental para prevenir ou minimizar danos progressivos. Além disso, algumas substâncias podem ser utilizadas em situações específicas. A N-acetilcisteína é o antídoto para intoxicação com paracetamol. A Carnitina tem sido utilizada em danos causados por ácido valpróico. Para os casos em que o dano observado é a coletasse, o ácido ursodesoxicólico pode ser utilizado (8, 16-18).

O uso de corticoides tem sido preconizado em situações especiais, tais como: doença hepática grave, sem melhora após a suspensão do medicamento; colestase com fenômenos de hipersensibilidade ou autoimunidade. Como não existem trabalhos controlados que comprovem a eficácia de uso dos corticoides, este deve ser prescrito de forma individualizada e ter sua ação monitorada (19).

No caso de toxinas diretas, o envolvimento hepático não deve desviar a atenção de potenciais danos em outros órgãos, principalmente no rim. Quando se estabelece hepatite fulminante, o transplante hepático pode ser a única alternativa (1, 8).

1.4 O farmacêutico clínico e a lesão hepática induzida por medicamentos

É consenso que a detecção de DILI é complexa e difícil. Dessa maneira, o sucesso do tratamento e a sobrevivência do paciente estão diretamente relacionados com o tempo necessário para a suspensão do medicamento bem como o início do seu tratamento. Nesse sentido, a atuação do farmacêutico clínico pode trazer grande benefício a estes pacientes.

A Farmácia Clínica é definida como a provisão do cuidado farmacêutico orientada para o doente, com o objetivo de maximizar a eficácia do fármaco minimizando danos causados pelo mesmo. Os farmacêuticos clínicos atuam nas equipes multidisciplinares nos hospitais e no âmbito ambulatorial, onde analisam a terapia medicamentosa proposta para os pacientes, em relação aos dados clínicos, laboratoriais, segurança e efetividade do tratamento (20).

Durante a admissão hospitalar o farmacêutico com base no histórico farmacoterapêutico do paciente pode estabelecer uma relação causal entre o início da terapia e o início dos sintomas da lesão hepática induzida por medicamentos. Neste sentido ressalta-se a importância da reconciliação medicamentosa com o paciente e os familiares, análise dos parâmetros

biológicos do paciente e o registro das informações obtidas no prontuário do paciente (21).

A reconciliação de medicamentos é um processo formal de coleta de dados e criação de uma lista acurada contendo todos os medicamentos em uso pelo paciente antes da admissão, transferência ou alta hospitalar – incluindo apresentação, dose, frequência e via de administração – alergias do paciente e ocorrência prévia de reações adversas a medicamentos (RAM). É realizada a comparação desta lista com a prescrição médica do paciente, para identificação e resolução das discrepâncias (22, 23).

No ambiente hospitalar, o farmacêutico vem colaborar, ainda, quando atua como educador da equipe multidisciplinar, no desenvolvimento de campanhas educativas para o uso correto de medicamentos. Considerando que o mercado de medicamentos é um dos que mais cresce no mundo, com inúmeras novas moléculas que são anualmente disponibilizadas no mercado, o fornecimento de informação para os prescritores quanto aos medicamentos potencialmente causadores de DILI, é de grande importância e deve ser efetivo.

Ainda no contexto de novos medicamentos, o Farmacêutico poderá atuar através da farmacovigilância, monitorando a ocorrência de reação adversa a medicamento (RAM), a indicação terapêutica e dose dos novos medicamentos prescritos, bem como daqueles em uso *off label* (24). De acordo com a Organização Mundial de Saúde, RAM é definida como sendo qualquer evento nocivo e não intencional que ocorreu na vigência do uso de um medicamento, utilizado com finalidade terapêutica, profilática ou diagnóstica, em doses normalmente recomendadas. Assim, é importante o entendimento de que a DILI é um efeito adverso ao uso de medicamentos, fitoterápicos ou plantas medicinais.

Através da farmacovigilância é possível detectar e monitorar as reações adversas a medicamentos. A lesão hepática induzida por medicamentos é umas das RAMs que podem ser detectadas e notificadas. Quando houver a suspeita de DILI, o farmacêutico ou outro profissional de saúde deve responsabilizar-se por notificar; para isso deve deter o conhecimento e desenvolver habilidades de associar as informações pertinentes de modo a determinar corretamente a causalidade (25). Lembrando que, é de grande

importância o registro da reação adversa hepática mesmo quando esta não é grave. A subnotificação destes efeitos distorcem a realidade epidemiológica e as características hepatotóxicas dos medicamentos associados.

Os algoritmos específicos para a identificação de DILI podem ser úteis para o farmacêutico para confirmação ou da exclusão da suspeita de hepatotoxicidade. Para facilitar o uso os algoritmos podem ser inseridos em plataformas e sistemas informatizados dos serviços hospitalares, favorecendo o acesso em ambiente institucional para toda a equipe de saúde.

Dentre as estratégias de atuação do farmacêutico clínico para identificação de DILI, podem ser selecionados grupos de risco para acompanhamento. No caso específico de lesão induzida por medicamentos, grupos de maior risco incluem pacientes com AIDS, tuberculose, doença hepática prévia, alcoolismo, diabetes, crianças, idosos e gestantes (21). Além disso, o monitoramento dos pacientes que utilizam os medicamentos que sabidamente estão associados a hepatotoxicidade (listados na Tabela 1), pode contribuir para a detecção precoce da lesão hepática.

Conforme a RDC 585 de agosto de 2013 do Conselho Federal de Farmácia, dentre as atribuições do farmacêutico clínico, encontra-se a possibilidade de solicitar exames laboratoriais com a finalidade de monitorar a efetividade e a segurança da farmacoterapia (26). Este artifício pode ser de grande valia no monitoramento dos pacientes com risco potencial ou em uso dos medicamentos normalmente envolvidos na ocorrência da DILI. Alterações laboratoriais das enzimas alanina aminotransferase e da fosfatase alcalina são muito características de DILI e determinantes na classificação das mesmas entre os tipos existentes (1).

No Quadro 2 são apresentados resumidamente aspectos relevantes para a identificação de DILI na prática diária do farmacêutico clínico (1, 7, 27, 28).

Quadro 2: Aspectos principais para a identificação de lesão hepática induzida por medicamentos na prática diária do farmacêutico clínico.

Sintomatologia	Febre baixa, icterícia, prurido corporal, náuseas, vômitos, colúria (urina escura) e hipocolia fecal (fezes esbranquiçadas); ascite, encefalopatia e RNI > 1,5.
----------------	---

Exames laboratoriais	DILI tipo hepatocelular: ALT/FA ≥ 5 DILI tipo colestático: ALT/FA ≤ 2 DILI tipo misto: $2 < \text{ALT/FA} < 5$
Descartar outras patologias	Hepatites virais (A, B ou C), hepatite autoimune ou hepatite alcoólica; distúrbios do trato biliar; problemas circulatórios de hipotensão ou insuficiência cardíaca congestiva direita, esteato-hepatite não alcoólica.
Indicativos e sinais para suspeita de DILI	Início de um novo medicamento nos últimos três meses, uso de medicamentos com potencial hepatotóxico, apresentação de <i>rash</i> cutâneo ou eosinofilia, identificação de lesão hepática, colestase identificada através de exame de imagem hepatobiliar normal, hipergamaglobulinemia.

Legenda: RNI: razão normalizada internacional; ALT: alanina aminotransferase; FA: fosfatase alcalina;

Fonte: adaptado de TAJIRI, 20008; HERNÁNDEZ, 2014; WAI, 2007; BALBINO, 2010.

Nos últimos dez anos o estudo da DILI tem merecido destaque em diversos países, inclusive na América Latina. No entanto, o Brasil não apresenta estudos farmacoepidemiológicos consistentes, sendo encontrado na literatura apenas alguns relatos de caso e dados secundários de estudos com outros enfoques.

A escassez de dados referindo à frequência e a ocorrência de DILI no Brasil deve-se, entre outros motivos, a subnotificação, que pode estar associada ao desconhecimento e ao difícil diagnóstico.

A detecção precoce da DILI pode reduzir a extensão dos danos causados ao fígado. A atuação do farmacêutico clínico, através de ações de farmacovigilância e cuidado farmacêutico, na detecção das reações adversas a medicamentos e na notificação das mesmas, na realização da reconciliação medicamentosa, na orientação à equipe multidisciplinar, pode contribuir para melhores resultados da farmacoterapia e para a segurança do paciente.

2. JUSTIFICATIVA

No cenário brasileiro atual, em que a automedicação é prática frequente entre a população, e medicamentos com elevado potencial para hepatotoxicidade são tratados como medicamentos de venda livre, é necessário alertar às equipes de saúde, principalmente àquelas atuantes nos serviços médicos de urgência e emergência para que atentem para sinais e sintomas da lesão hepática induzida por medicamentos.

Divulgar os sinais e sintomas da lesão hepática, e os principais medicamentos causadores de DILI, bem como treinar as equipes para um olhar crítico quanto a esta possibilidade, pode ser o diferencial para o diagnóstico precoce desta doença que é silenciosa, e evolui muitas vezes para a falência hepática, transplante e o óbito. Ações de farmacovigilância podem ser propostas principalmente no que tange a estimulação da notificação dos casos identificados.

Contudo, os profissionais carecem de um mecanismo que os instrumentalize permitindo a identificação consistente desta reação adversa. A tradução do algoritmo RUCAM emerge como a alternativa importante para o estabelecimento da causalidade entre o medicamento e a lesão hepática nos serviços de saúde, visto que este algoritmo é amplamente utilizado, apresentando resultados satisfatórios de definição de causalidade para os casos em que há suspeita de DILI.

Dessa maneira, traduzir o algoritmo para a língua Portuguesa pode contribuir para a atuação das equipes de saúde em sua aplicação, bem como para a ampliação da discussão sobre a hepatotoxicidade induzida por medicamentos no Brasil.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Principal

Traduzir e validar o algoritmo RUCAM (*Roussel Uclaf Causality Assessment Method*), específico para identificação de lesão hepática induzida por medicamento.

3.2 Objetivos secundários

- Traduzir o algoritmo de identificação de lesão hepática induzida por medicamento para o Português;
- Validar o algoritmo de identificação de lesão hepática induzida por medicamento para a prática clínica de diferentes profissionais da saúde;
- Identificar a frequência de lesão hepática induzida por medicamento a partir das alterações das enzimas hepáticas em ambiente hospitalar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol*. 2008 Nov 28;14(44):6774-85.
2. Lim R, Choudry H, Conner K, Karnsakul W. A challenge for diagnosing acute liver injury with concomitant/sequential exposure to multiple drugs: can causality assessment scales be utilized to identify the offending drug? *Case Rep Pediatr*. 2014;2014:156389.
3. Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, Sandeep MS, Karanth D, Adarsh CK. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol*. 2010 Nov;105(11):2396-404.
4. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993 Nov;46(11):1323-30.
5. Loução AS, Sanches ACC, Carraro CB. Perfil das reações adversas a medicamentos notificadas em um Hospital Universitário. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2015 Jul-Set;6(3):12-7.
6. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. Silver Spring, MD: FDA; 2009.
7. Hernández N, Bessone F, Sánchez A, di Pace M, Brahm J, Zapata R, et al. Profile of idiosyncratic drug induced liver injury in Latin America: an analysis of published reports. *Ann Hepatol*. 2014 Mar-Apr;13(2):231-9.
8. Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol*. 2012 Sep;2(3):247-59.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45.
10. Andrade RJ, Robles M, Fernández-Castañer A, López-Ortega S, López-Vega MC, Lucena MI. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists. *World J Gastroenterol*. 2007 Jan 21;13(3):329-40.
11. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology*. 1997 Sep;26(3):664-9.
12. Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. *J Hepatol*. 2000 Dec;33(6):949-52.

13. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez CJ, Sanchez De La Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology*. 2001 Jan;33(1):123-30.
14. Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, et al. A detection algorithm for drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale and its comparison with the Council for International Organizations of Medical Sciences/the Roussel Uclaf Causality Assessment Method scale. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Sep;23(9):984-8.
15. Watanabe M, Shibuya A. Validity study of a new diagnostic scale for drug-induced liver injury in Japan-comparison with two previous scales. *Hepatol Res*. 2004 Nov;30(3):148-54.
16. Björnsson E. Review article: drug-induced liver injury in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jul;32(1):3-13.
17. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology*. 2005 Aug;42(2):481-9.
18. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009 Aug;51(2):237-67.
19. Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2011 Apr;56(4):958-76.
20. Somers A, Robays H, De Paepe P, Van Maele G, Perehudoff K, Petrovic M. Evaluation of clinical pharmacist recommendations in the geriatric ward of a Belgian university hospital. *Clin Interv Aging*. 2013;8:703-9.
21. Chalasani N, Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(7):2246-59.
22. Schuch AZ, Zuckermann J, Santos MEF, Martinbiancho JK, Mahmud SDP. Reconciliação de medicamentos na admissão em uma unidade de oncologia pediátrica. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2013 Abr-Jun;4(2):35-9.
23. Lindenmeyer LP, Goulart VP, Hegele V. Reconciliação medicamentosa como estratégia para a segurança do paciente oncológico – resultados de um estudo piloto. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2013 Out-Dez;4(4):51-5.
24. Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Atheneu; 2003.
25. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2009;32(1):19-31.

26. Conselho Federal de Farmácia (Brasil). Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Diário Oficial da União. 25 set 2013; Seção 1, p. 186.
27. Wai CT, Tan BH, Chan CL, Sutedja DS, Lee YM, Khor C, et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int.* 2007 May;27(4):465-74.
28. Balbino EE, Dias MF. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Rev Bras Farmacogn.* 2010;20(6):992-1000.

ARTIGO 1 - Tradução e validação de algoritmo para identificação de lesão hepática induzida por medicamentos

Artigo elaborado de acordo com as normas para publicação da Revista Ciência e Saúde Coletiva.

Michele John Müller Lunardelli¹; Matheus William Becker²; Carine Raquel Blatt³.

1 - Mestranda do Programa de Pós Graduação em Hepatologia Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

2 - Mestrando do Programa de Pós Graduação em Hepatologia Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

3 - Docente do Programa de Pós Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Departamento e Instituição onde o trabalho foi realizado:

Programa de Pós Graduação em Medicina: Hepatologia, da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA;

Dados para correspondência:

Michele John Müller Lunardelli: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA; Programa de Pós Graduação em Medicina: Hepatologia. Rua Sarmento Leite, 245 - Cidade Baixa CEP 90050-170, Porto Alegre - RS – Brasil.

Telefone (51) 3303-8795.

E-mail: mi_jmuller@yahoo.com.br

Conflitos de interesse:

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Resumo:

Abordagem teórica: A lesão hepática induzida por medicamentos é um tipo de reação adversa a medicamento. Sua ocorrência é a causa de falha hepática fulminante em 13% a 30% dos casos em é confirmada. Para dar consistência ao diagnóstico de reações adversas a medicamentos, surgiram vários algoritmos de causalidade. RUCAM (Russel Uclaf Causality Assessment Method) é um algoritmo específico para a determinação de doença hepática induzida por medicamentos e é amplamente utilizado para este fim.

Objetivo: O objetivo deste trabalho é traduzir o algoritmo RUCAM para a língua Portuguesa e validar o mesmo para a utilização na prática clínica, para a identificação da causalidade de lesão hepática induzida por medicamentos.

Metodologia: Foi realizada a tradução e, posteriormente, a tradução inversa do algoritmo. A validação de conteúdo foi verificada pela aplicação do algoritmo traduzido, para um caso real, por um grupo de profissionais da saúde (Médicos, Farmacêuticos e Enfermeiros), selecionados por conveniência.

Resultados: Dentre os 168 profissionais abordados, foram obtidas 41 respostas válidas. O tempo médio observado para a resposta ao questionário foi de 17 ± 10 minutos. O escore médio observado foi de $7,58 \pm 3,48$, o que classifica o caso clínico como de *provável* relação de causalidade. As diferenças encontradas entre os resultados para as diferentes categorias profissionais não foi estatisticamente significativa ($p=0,800$), levando a concluir que o algoritmo traduzido foi validado para a aplicação pelos diferentes profissionais.

Palavras-chave: lesão hepática induzida por medicamentos, algoritmo, reação adversa a medicamentos.

Abstract

Theoretical approach: Drug induced liver injury is a type of adverse drug reaction. Its occurrence is the cause of fulminant liver failure in 13% to 30% of cases in is confirmed. In order to give consistency to the diagnosis of adverse drug reactions, several causality algorithms have emerged. RUCAM (Russel Uclaf Causality Assessment Method) is a specific algorithm for the determination of drug-induced liver disease and is widely used for this purpose.

Objective: The objective of this work is to translate the RUCAM algorithm into the Portuguese language and to validate it for use in clinical practice to identify the causality of hepatic injury induced by medications.

Methodology: The translation was performed and, afterwards, the inverse translation of the algorithm. The validation of content was verified by the application of the algorithm translated, by a group of health professionals (Doctors, Pharmacists and Nurses), selected for convenience, to a real case.

Results: Among the 168 professionals approached, 41 valid answers were obtained. The average time for the questionnaire response was 17 + 10 minutes. The mean score observed was 7.58 + 3.48, which classifies the clinical case as a probable causal relationship. The differences found between the results for the different professional categories were not statistically significant ($p = 0.800$), leading to the conclusion that the translated algorithm was validated for the application by the different professionals.

Key-words: drug induced liver injury, algorithm, adverse drug reaction.

INTRODUÇÃO

A lesão hepática induzida por medicamentos – ou hepatite medicamentosa, ou, ainda, *DILI* do inglês *Drug induced liver injury* – é um tipo de reação adversa a medicamento. Estudos apontam a ocorrência de DILI como sendo a causa de falha hepática fulminante em 13% a 30% dos casos em que sua ocorrência é confirmada (1). Porém, sua notificação ainda é muito baixa, razão pela qual os mecanismos de toxicidade hepática de alguns medicamentos ainda são desconhecidos (2). O motivo da subnotificação talvez esteja relacionado à dificuldade de identificação e diagnóstico, visto que este depende de um elevado grau de suspeição por parte dos profissionais de saúde e ampla investigação de outros diagnósticos diferenciais (1, 3).

Para dar consistência ao diagnóstico de reações adversas a medicamentos, surgiram vários algoritmos de causalidade. A avaliação de causalidade tem como objetivo analisar a probabilidade de um determinado medicamento ser a causa de um efeito adverso observado, através da relação temporal entre a administração do medicamento e o aparecimento do evento (*time to onset*), da exclusão de outros possíveis diagnósticos, ou seja, causas alternativas que possam explicar o caso, da existência de fundamentos na literatura científica para o medicamento suspeito, da reação do organismo frente à retirada do medicamento (melhora nos sinais e sintomas na retirada do medicamento), bem como a piora nos sinais e sintomas com a reexposição ao medicamento (*rechallenge*)(4).

No Brasil, a maior parte dos estudos de farmacovigilância utiliza-se do algoritmo de Naranjo para estabelecer a relação de causalidade entre a reação adversa a medicamento (RAM) e o uso de determinado medicamento.

Desenvolvido por Naranjo e colaboradores no âmbito da pesquisa clínica, e publicado em 1981, o algoritmo é composto por dez perguntas, cujas respostas são objetivas e diretas (sim ou não). Estudos apontam que o algoritmo de Naranjo, apesar de amplamente utilizado, não é a melhor opção para a prática clínica diária. Entre as deficiências apontadas pelos pesquisadores está o fato de o algoritmo não considerar a readministração positiva do medicamento o suficiente para imputar máxima causalidade (5).

Existem alguns algoritmos que são específicos para a identificação da causalidade entre a ocorrência de lesão hepática e o uso de determinado medicamento, tais como *Russel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM), *Maria & Vitorino Scale* (Escala M&V); *Digestive Disease Week Japan Scale* (DDW-J). Estudos apontam o algoritmo RUCAM como o padrão a ser seguido na identificação de DILI devido a sua sensibilidade e especificidade elevadas (1, 6). Em estudo realizado para a validação do algoritmo, os autores obtiveram o percentual de 86% para a sensibilidade do algoritmo e 89% para sua especificidade, e valores preditivos positivos e negativos de 93% e 78%, respectivamente, utilizando um ponto de corte de 5,25 (6). A escala RUCAM é a mais utilizada pela maioria dos especialistas, pesquisadores e autoridades sanitárias na área de DILI e é considerado o melhor método para avaliar a probabilidade do medicamento como causa do dano hepático (7).

O algoritmo de RUCAM foi desenvolvido e aplicado originalmente na França, razão pela qual foi inicialmente chamado de “Método Francês de diagnóstico de DILI”. O instrumento tomou representatividade quando reconhecido e publicado pelo Conselho para as Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS - *Councils for International Organizations of*

Medical Science) em 1993. O algoritmo de RUCAM é largamente utilizado e existem algumas adaptações do mesmo para outras línguas (8). Atualmente, não há versão traduzida para a língua Portuguesa. Disponibilizar o algoritmo às equipes de saúde, favorecendo sua aplicação aos casos do dia-a-dia, requer que este seja traduzido para a língua Portuguesa.

Dessa maneira, o objetivo deste trabalho é traduzir o algoritmo RUCAM (Russel Uclaf Causality Assessment Method) para o Português e validar o mesmo para a utilização na prática clínica para a identificação da causalidade de lesão hepática induzida por medicamentos.

MÉTODO

A metodologia utilizada para a tradução e validação do algoritmo foi baseada no método proposto por Guillemin em 1995 (9), baseado nas etapas que serão descritas a seguir:

Tradução

O algoritmo RUCAM foi traduzido do Inglês para o português por dois profissionais cientes da finalidade do estudo – um médico e um farmacêutico. As duas traduções foram comparadas e unificadas por consenso, dando origem a versão 1.

A versão 1 foi traduzida (tradução inversa) do português para o Inglês por dois profissionais não cientes da finalidade. Estas traduções foram comparadas com o algoritmo original e as discrepâncias corrigidas para a versão final do questionário traduzido.

Não foi realizada adaptação cultural do instrumento traduzido, pois não existem variações culturais significativas entre os termos médicos utilizados no

algoritmo, bem como esses termos são conhecidos pelas diferentes classes profissionais – Enfermeiros, Farmacêuticos e Médicos – incluídas na fase de validação de conteúdo do algoritmo.

Validação de conteúdo

A validação de conteúdo foi verificada pela aplicação do algoritmo traduzido, por um grupo de profissionais da saúde (Médicos, Farmacêuticos e Enfermeiros), a um caso de suspeita de DILI.

O caso é real e foi selecionado pelos autores sendo mantida em sigilo a identidade do paciente. Tratava-se de um paciente feminino, com 65 anos de idade, no qual a lesão hepática é constatada 123 dias após início de atorvastatina (80mg, 1xdia, primeiro tratamento). Sem história prévia de doenças hepáticas, sem consumo de álcool, e sem história imediata de insuficiência cardíaca, choque ou sepse. A paciente fazia uso de outros medicamentos concomitantemente, entre eles, a metoclopramida que possui hepatotoxicidade descrita em bula. As alterações laboratoriais na admissão do paciente foram de ALT 658 U/L (12,7 vezes LSN), AST 666 U/L (18,5 vezes o LSN), fosfatase alcalina 861 U/L (6,8 vezes LSN), bilirrubina total de 0,4 mg/dL e albumina 4,2 g/dL. No caso, houve regressão dos sinais e sintomas quando o medicamento atorvastatina foi suspenso, chegando a valores normais das provas hepáticas em 45 dias. De modo que, a aplicação do algoritmo RUCAM resulta em uma relação de causalidade altamente provável entre o uso de atorvastatina e a lesão hepática.

A abordagem aos profissionais (Médicos, Farmacêuticos e Enfermeiros) ocorreu através de questionário online, via plataforma *survey monkey*. A amostragem se deu por conveniência, em que foram convidados, via e-mail, os

alunos do Programa de Pós-graduação em Hepatologia da UFCSPA, os alunos do Programa de Pós-graduação em Enfermagem da UFCSPA, e profissionais que atuam em hospitais da região metropolitana de Porto Alegre, diretamente na assistência aos pacientes, vinculados ao Comitê Técnico de Farmácia do Sindicato dos Hospitais e Clínicas de Porto Alegre (Sindihospa), ou aos Hospitais Divina Providência ou Grupo Hospitalar Conceição.

Ao escore obtido ao final da aplicação do algoritmo RUCAM pelos profissionais, foi atribuída uma relação de causalidade. A Tabela 1 apresenta a relação estabelecida na literatura e utilizada como referência neste estudo, entre os valores do escore e a causalidade respectiva (6).

Tabela 1: Relação entre os possíveis valores obtidos pela aplicação do algoritmo RUCAM e a causalidade para lesão hepática induzida por medicamentos.

Escore	Classificação da causalidade
≤ 0	Relação excluída
1 a 2	Relação improvável
3 a 5	Relação possível
6 a 8	Relação provável
≥ 9	Relação altamente provável

Fonte: Danan e Benecrou, 1993.

O cálculo amostral resultou na necessidade de 41 respostas válidas ao questionário para um nível de confiança de 90% do estudo.

Os registros foram organizados em um banco de dados com as distintas classificações (variáveis) e analisados por meio do software de análises estatísticas *SPSS Statistics*, versão 23.

Aspectos éticos e legais

A tradução e validação do algoritmo RUCAM foi autorizada pelo autor principal via e-mail.

Conforme os princípios éticos norteadores de pesquisas envolvendo seres humanos, o projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) (Anexo1).

RESULTADOS

Durante as etapas de tradução do algoritmo foram identificadas algumas divergências que foram resolvidas através do consenso entre os profissionais envolvidos. A versão final do algoritmo traduzido para o Português encontra-se no material suplementar (Apêndice 1).

O link de acesso ao algoritmo foi encaminhado para 168 profissionais. Destes, 53 profissionais responderam, quatro respostas foram excluídas por não contemplarem as categorias profissionais objeto deste estudo – dois nutricionistas e dois biomédicos. Oito respostas foram excluídas por não estarem completas. Resultando em um total de 41 respostas, sendo Enfermeiros (n=16), Farmacêuticos (n=19) e Médicos (n=6).

O tempo médio observado para a resposta ao questionário foi de 17 minutos com desvio padrão de 10 minutos.

O escore médio de causalidade de acordo com o algoritmo RUCAM foi de $7,58 \pm 3,48$, o que denota a classificação de causalidade como *provável* para o caso clínico avaliado. O escore esperado para a aplicação do algoritmo ao caso clínico apresentado era de 9, condizente com a classificação de *altamente provável*. Este resultado foi observado em 18 (44%) das respostas

válidas dos profissionais, sendo Enfermeiros (n=6); Farmacêuticos (n=10) e Médicos (n=2).

A frequência da causalidade de acordo com a categoria profissional pode ser visualizada na Tabela 2. As diferenças encontradas entre os resultados para as diferentes categorias profissionais não foi estatisticamente significativa (Kruskal Wallis $p=0,800$).

Tabela 2: Classificação da causalidade da lesão hepática induzida por medicamentos de acordo com o algoritmo RUCAM e distribuídos por categoria profissional.

		Classificação de causalidade:					Total
		Excluída	Improvável	Possível	Provável	Altamente provável	
Categoria Profissional	Enfermeiro(a)	1	1	2	6	6	16
		6,3%	6,3%	12,5%	37,5%	37,5%	100,0%
	Farmacêutico(a)	1	1	1	6	10	19
		5,3%	5,3%	5,3%	31,6%	52,6%	100,0%
	Médico(a)	0	0	1	3	2	6
		0,0%	0,0%	16,7%	50,0%	33,3%	100,0%
Total		2	2	4	15	18	41
		4,9%	4,9%	9,8%	36,6%	43,9%	100,0%

$p=0,957$ Pearson Chi-square.

Fonte: elaborada pelos autores.

Se observadas as perguntas isoladamente, o percentual de acertos em relação à resposta esperada foi inferior a 80% em quatro dos oito questionamentos, conforme demonstrado no Quadro 1. As perguntas relacionadas ao consumo prévio de álcool, ao uso concomitante de outro medicamento com potencial hepatotóxico, a ocorrência de causas alternativas que justifiquem a condição do paciente (sepse, doença metastática maligna, hepatite autoimune, hepatite crônica pelo vírus C ou B, colangite biliar primária,

colangite esclerosante, doenças genéticas do fígado, alcoolismo, infecções virais - citomegalovírus, Epstein-Barr, Herpes Simples, Varicela), e a resposta à reexposição ao medicamento suspeito, obtiveram maior variabilidade de respostas entre as diferentes categorias profissionais.

Quadro 1: Número e percentual de acertos por categoria profissional para as perguntas do algoritmo RUCAM.

Temática da pergunta	Número de acertos				
	Enfermeiros (n=16)	Farmacêuticos (n=19)	Médicos (n=06)	Todos (n=41)	Todos (%)
Relação temporal entre administração do medicamento e o aparecimento dos sinais e sintomas	12	16	5	33	80,52
Curso de ALT após a retirada do medicamento	12	17	5	34	82,96
Consumo de álcool	10	16	5	31	75,64
Idade	15	19	6	40	97,60
Uso concomitante de outro medicamento hepatotóxico	7	7	2	16	39,04
Ocorrência de causas alternativas que justifiquem a condição do paciente	8	14	3	25	61,00
Hepatotoxicidade previamente conhecida para o medicamento suspeito	12	16	6	34	82,96
Resposta à reexposição ao medicamento suspeito	8	10	4	22	53,68

Fonte: elaborada pelos autores.

DISCUSSÃO

A adesão dos profissionais à participação na pesquisa foi considerada baixa. Apenas 24% dos profissionais convidados realizaram a aplicação do algoritmo. O fato foi atribuído primeiramente à metodologia utilizada. Para Vasconcellos-Guedes, uma das limitações da utilização de questionários eletrônicos é o baixo índice de respostas. Segundo o autor, a adesão aos

questionários eletrônicos é a mais baixa entre todos os métodos de aplicação de questionários (10). Além disso, atribuiu-se ao possível desinteresse ou desconhecimento destes profissionais sobre o tema, apesar de que todos os convidados atuam na assistência ao paciente.

Os escores resultantes da aplicação do algoritmo de RUCAM ao caso clínico em estudo por diferentes profissionais é estatisticamente igual. Com base nesta informação, podemos considerar a tradução do algoritmo para a língua portuguesa como validada.

O caso clínico escolhido para a aplicação do algoritmo foi cuidadosamente descrito como sugere a literatura, contendo a história do paciente, a evolução dos sinais e sintomas, os exames realizados, o diagnóstico médico e o tratamento insituído (11), de modo a minimizar possíveis dúvidas de interpretação.

O tempo médio para a resposta ao questionário foi bastante elevado ($17\text{min} \pm 10\text{min}$), se comparado ao tempo estimado pelos autores para sua aplicação (5 minutos). Atribuiu-se a este resultado a complexidade do algoritmo, em si, e ao fato de ser o primeiro contato dos respondentes com o instrumento. Estudos sugerem que, para os profissionais mais familiarizados com o assunto, o algoritmo possui maior reprodutibilidade e é possível reduzir o tempo gasto para a sua utilização (12). O algoritmo RUCAM possui apenas oito questões – decorrentes de sete domínios: tempo de início da doença hepática, duração da doença, fatores de risco, uso concomitante de medicamentos, exclusão de causas alternativas, história prévia do medicamento suspeito e resposta à reexposição ao medicamento (13) – porém, para algumas as

alternativas possuem textos longos e complexos, o que pode requerer maior tempo gasto para interpretação.

Segundo Danan, autor do algoritmo RUCAM, este pode ser utilizado pelas diferentes categorias profissionais da área da saúde (14). Devarbhavi, em estudo realizado em 2012, coloca que o instrumento pode ser aplicado por profissionais sem a necessidade de que sejam especialistas na temática da lesão hepática induzida por medicamentos (13). Neste estudo foi possível estabelecer uma relação de causalidade entre a condição do paciente e o uso do medicamento, utilizando o algoritmo de RUCAM traduzido para o Português, sob a ótica de diferentes profissionais.

O escore médio observado entre as diferentes categorias profissionais ($7,58 \pm 3,48$) levou à classificação do caso como provável para a relação da causalidade entre a condição do paciente e o uso de atorvastatina. A variabilidade entre as respostas não foi significativa conforme teste estatístico realizado (Kruskal Wallis $p=0,800$). O escore esperado para o caso clínico objeto deste estudo era de 9, o que levaria a uma relação de causalidade entre a condição do paciente e o uso do medicamento de altamente provável. Avaliando-se individualmente as questões do algoritmo, é possível identificar aquelas em que a divergência entre as respostas foi maior.

A pergunta que avalia o consumo de álcool obteve um percentual de acertos de 76%. Tratava-se de uma pergunta simples, objetiva, com apenas duas respostas possíveis. A resposta ao questionamento estava claramente descrita no caso clínico (“paciente refere não fazer uso de bebida alcoólica”). Ainda assim, 24% das respostas indicou consumo de mais de duas doses de bebida alcoólica por dia para o paciente. Atribui-se a este resultado a

difficuldade individual dos profissionais na interpretação quanto aos sinais matemáticos indicativos de maior e menor presentes nas alternativas.

O álcool é considerado um fator de risco pelo algoritmo RUCAM. Porém, segundo alguns autores, não é, por si só conhecido por aumentar o risco de desenvolvimento idiossincrático de DILI. Além disso, a evidência de que a ingestão crônica de álcool aumenta a susceptibilidade de DILI é baseada em achados com número limitado de medicamentos, e pode não ser universalmente aplicável (12, 15).

Outra questão na qual foi observado um índice de acertos baixo (proporção de acertos de 39%) foi a questão que avalia o uso concomitante de outros medicamentos ou fitoterápicos, quanto ao seu potencial hepatotóxico. O caso clínico descrevia no histórico o uso concomitante de três medicamentos. Para cada um dos três medicamentos foi descrito o trecho da bula em que constava as reações adversas, incluindo a hepatotoxicidade para um dos medicamentos citados. Ainda assim, houve grande divergência entre as respostas a esta pergunta. Mais uma vez atribuiu-se a divergência, às dificuldades individuais de interpretação das alternativas, bem como à desatenta leitura do caso clínico.

Em relação ao questionamento quanto à busca de causas alternativas à condição do paciente, o percentual de acertos foi de 61%. Por se tratar de uma questão com múltiplas escolhas – em que foram listadas várias condições clínicas condizentes à doenças hepáticas e métodos diagnósticos que poderiam vir a inferir outro motivo à condição do paciente – esperava-se uma variabilidade de respostas maior. Outro aspecto que talvez justifique a variabilidade de resposta nesta questão é o fato de que o caso clínico não

descrevia todas as possíveis condições de doença hepática. Ou seja, não havia informações suficientes ao respondente para incluir ou excluir algumas das condições listadas como alternativas à questão.

As causas alternativas são múltiplas e incluem doenças hepáticas e distúrbios extra-hepáticos com comprometimento do fígado. Como exemplos de doenças alternativas à condição clínica do paciente, estão as hepatites virais, hepatite autoimune, citomegalovírus, Epstein-Barr vírus, colelitíase, obstruções biliares, isquemia hepática e hipóxia por insuficiência cardíaca ou circulatória (16).

A exclusão de outras causas potenciais de lesão hepática é uma parte essencial da avaliação da causalidade. A frequência de doenças específicas do fígado varia muito de acordo com as populações e localização geográfica destas. Em geral, a frequência de causas não relacionadas com fármacos é muitas vezes consideravelmente mais elevada do que a DILI (16).

Em estudo retrospectivo realizado em 1999, foi observado que os diagnósticos subjacentes primários não foram reconhecidos pelo médico relator em 54% dos casos avaliados (17), havendo, para estes, o diagnóstico errôneo de DILI. Autores afirmam que a etapa de exclusão de causas alternativas à condição do paciente é a etapa mais complexa e abrangente da aplicação do algoritmo RUCAM (1, 3, 6, 13,18).

O índice de acertos para a pergunta quanto a reexposição do paciente ao medicamento suspeito, contrariando as expectativas por estar claremente descrito no caso clínico, resultou em um percentual de 53,68% de acertos. A divergência é atribuída as dificuldades de interpretação das alternativas.

Tratavam-se de alternativas extensas, complexas, e com textos muito semelhantes entre si.

A idade avançada é um dos fatores de risco avaliados pelo algoritmo de RUCAM. No entanto, dados recentes de uma grande coorte indicam que a idade mais avançada não predispõe à ocorrência de DILI, mas pode ser um preditor de dano colestático, enquanto a idade mais jovem parece estar relacionada ao padrão de lesão hepatocelular (12, 19).

Atualmente, a maioria dos especialistas concorda que as variações genéticas são provavelmente o maior fator de risco para DILI (12, 20, 21). Neste contexto, o desenvolvimento de biomarcadores poderá contribuir de forma ainda mais objetiva e assertiva para o diagnóstico de doença hepática induzida por medicamentos (13, 16).

O algoritmo RUCAM avalia quanto a hepatotoxicidade prévia dos medicamentos como sendo um fator contribuinte na determinação do escore. A pontuação do conhecimento prévio dos potenciais de hepatotoxicidade do medicamento só será reproduzível se houver uma fonte de dados comum com atualização contínua da informação, ou o julgamento será amplamente dependente do estado de informação de cada avaliador. O significado de "potencial de hepatotoxicidade" é, portanto, deixado ao avaliador para interpretar, inevitavelmente levando a variações entre avaliadores. No que tange os fitoterápicos esta informação torna-se ainda mais difícil de ser acessada devido à falta de publicações e uniformidade de conceitos entre elas (6, 12).

Indiscutivelmente, a reexposição do paciente ao fármaco suspeito com re-aparecimento dos sinais e sintomas (reexposição positiva) é o fator mais

consistente da determinação do diagnóstico de DILI. Porém esta prática é contraindicada e raramente realizada devido aos riscos envolvidos. Embora situações de reexposição ao medicamento sejam raras, quando ocorrem podem ter respostas altamente variáveis e retardadas à readministração, podendo levar a suposições errôneas (12, 22).

Entre as diferentes categorias profissionais, os farmacêuticos demonstraram maior aproximação ao resultado esperado. Tal situação pode estar relacionada a uma característica da profissão, que, em sua formação mais voltada para a área das ciências exatas, possui maior facilidade com a utilização de algoritmos. Ainda, este pode ser um indicativo de que a linguagem utilizada no algoritmo seja mais comum ao farmacêutico, visto que este é o profissional mais familiarizado com a prática da Farmacovigilância, atuando diariamente na identificação e classificação de RAM.

Atualmente o algoritmo possui versão online (calculadora online) em vários sites e bases de dados científicos. Recentemente, a Sociedade Brasileira de Hepatologia, lançou o projeto Hepatox no qual o médico pode notificar os casos em que há suspeita de hepatotoxicidade decorrente do uso de medicamentos através do algoritmo RUCAM (23).

Segundo dados da organização Mundial da Saúde (OMS), desde o início da década de 70, mais de três milhões de casos de lesão hepática induzida por medicamentos já foram notificados (1, 13, 24). No entanto, destes, apenas um terço dos casos possui algum critério de causalidade empregado para o diagnóstico (4). Esforços para melhorar a identificação de reações adversas hepáticas e para obter informações confiáveis sobre a epidemiologia e

patogênese destas – como o desenvolvimento de biomarcadores, por exemplo – tem sido desenvolvidos em todo o mundo (12, 16, 18).

É possível estimular o uso do algoritmo pelos diferentes profissionais das equipes de saúde e esperar que a identificação precoce de DILI seja possível. O uso do algoritmo confere consistência à suspeita de RAM ao passo que atribui grau de causalidade à ocorrência. O algoritmo oferece subsídios às equipes de saúde para a discussão e a programação do plano terapêutico dos pacientes. A atuação das equipes multidisciplinares aliada ao uso de algoritmos, como o algoritmo RUCAM, confere maior assertividade ao diagnóstico de DILI. Estudo realizado em Hong Kong em 2011, comparou a atuação de equipes multidisciplinares na identificação precoce de DILI ao resultado da avaliação dos casos através do algoritmo RUCAM. Os resultados foram semelhantes e permitiram aos autores concluir que a atuação da equipe multidisciplinar aliada ao uso do algoritmo RUCAM traz ainda melhores resultados (25).

O reconhecimento imediato do medicamento causador da lesão hepática é o aspecto mais importante no manejo da hepatotoxicidade, uma vez que parece diminuir o risco de progressão para insuficiência hepática aguda ou lesão hepática crônica (12, 13, 26). Vários aspectos do DILI dificultam seu diagnóstico. Principalmente, por assemelhar-se a qualquer doença hepática aguda ou crônica, e por não possuir um padrão específico (manifestações clínicas e patológicas) por medicamento (12, 13, 27).

O algoritmo RUCAM é largamente utilizado para a identificação de DILI, sendo preferido por alguns autores em relação aos algoritmos de Naranjo (Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale - NADRPS), *Digestive*

Disease Week Japan (DDW-J), Maria & Victorino (M&V) e Drug induced liver injury networking (DILIN) (27, 28). A preferência decorre de sua sensibilidade e especificidade para identificação de lesão hepática induzida por medicamentos (1, 6, 13, 27), e de resultados de estudos comparativos nos quais se mostrou mais confiável e com resultados mais reproduzíveis (13, 29, 30).

Autores apontam algumas limitações do algoritmo RUCAM no que refere a complexidade dos termos empregados, o que decorre, na maioria das vezes, em maior tempo para sua aplicação aos casos clínicos. Ou seja, o dado de tempo identificado na presente pesquisa em relação ao tempo despendido para a aplicação do algoritmo ao caso clínico é, muitas vezes, condizente ao observado na prática diária. Para profissionais que não possuem maior familiaridade com a rotina de identificação de DILI, a aplicação do algoritmo requer maior dedicação para a compreensão e utilização (12).

Partindo deste princípio, a tradução do questionário para a língua Portuguesa, favorece a utilização e disseminação do algoritmo entre os profissionais das equipes de saúde do Brasil, ao passo em que facilita o entendimento dos aspectos abordados. As divergências encontradas na etapa de tradução do algoritmo, e que foram sanadas por consenso entre os profissionais envolvidos, refletem justamente a ocorrência de divergência na interpretação das questões e do entendimento dos termos utilizados.

Outra limitação do algoritmo, que na verdade é uma limitação de todos os sistemas de pontuação para determinação de causalidade, é de que este não confere certeza ao diagnóstico. O sistema de pontuação do algoritmo RUCAM infere, no máximo, a uma relação de causalidade de altamente

provável. Apesar disto, muitos estudos utilizam o algoritmo RUCAM para a determinação do diagnóstico de DILI (3, 7, 31-35).

A utilização dos algoritmos para a identificação da doença hepática induzida por medicamentos reduz a subjetividade do diagnóstico, tornando mais consistente a decisão da equipe multidisciplinar no seguimento terapêutico do paciente (6, 12, 13, 27). Mesmo assim, alguns autores afirmam que não é possível substituir a avaliação do especialista. Alguns autores defendem o método de julgamento de peritos, devido à maior especificidade mostrada por essa abordagem quando comparada a vários algoritmos gerais (12, 36, 37).

Nos casos em que há falta de informações acerca da condição do paciente bem como de seu histórico de saúde, o escore sofre uma redução de probabilidade, o que, de modo geral, não reduz na verdade a possibilidade de que não seja decorrente do medicamento a sua condição. Da mesma forma, para os casos em que há um período de latência superior ao usualmente observado – quer pelas condições farmacogenéticas do paciente ou por outras situações de atenuação dos sinais e sintomas – o algoritmo atribui resultados que não condizem a real relação do medicamento à lesão hepática do paciente (12, 27, 33, 38).

Para Devahabri, outra limitação do algoritmo está na forma de atribuição de valores – pontuação – aos domínios das perguntas, podendo muitas vezes o resultado subestimar a causalidade. Como exemplo, o autor cita os casos em que há avaliação de múltiplos medicamentos (nas associações medicamentosas em uma mesma apresentação), nos critérios da idade, e nos casos em que há reexposição ao medicamento (13).

Entre as vantagens do algoritmo RUCAM, a principal está em proporcionar reprodutibilidade entre as avaliações de diferentes avaliadores para os casos em que há suspeita de DILI (1, 3, 6, 13, 14, 31, 39, 40). A utilização do algoritmo confere maior objetividade à avaliação e possibilita avaliar a força da probabilidade de uma determinada condição (excluída, improvável, possível, provável, altamente provável). Para Garcia-Cortes, o algoritmo RUCAM oferece o equilíbrio razoável entre as exigências de objetividade científica absoluta e a necessidade disponibilização de um método bastante simples para uso prático (12).

O algoritmo de RUCAM foi desenvolvido não apenas para sua utilização em medicamentos alopáticos, mas também para a verificação denexo causal entre a lesão hepática e a utilização de fitoterápicos (1, 6). Estudos internacionais tem avaliado a utilização de RUCAM para a determinação de causalidade entre a lesão hepática e o uso de fitoterápicos, e este tem se mostrado satisfatório (41, 42). No Brasil, é muito disseminada a cultura de que “o natural não faz mal”, razão pela qual os fitoterápicos são amplamente consumidos, inclusive na sua forma “*in natura*” (43). Além disso, a população muitas vezes não identifica o fitoterápico como um medicamento, podendo, quando abordada e solicitada a relatar seu histórico farmacológico, omitir dados da fitoterapia por não entender como medicamento, por não relacionar a possibilidade de relação causal.

Normalmente, apenas os padrões bioquímicos são utilizados para chegar ao diagnóstico de DILI. Isto porque a análise histopatológica é muito invasiva, e os achados não serão, em um primeiro momento, determinantes para a definição do tratamento – que normalmente parte da interrupção do

tratamento com o medicamento suspeito (38, 44, 45). Para alguns autores, o papel da biópsia hepática no diagnóstico DILI é uma questão controversa. Esta técnica não é rotineiramente realizada para indicação de diagnóstico. A biópsia do fígado deve ser realizada quando o paciente pode ter uma lesão hepática subjacente ou caracterizar padrões de lesão desconhecidos, levando a lesões mais graves ou residuais que possam ter significância prognóstica (12, 46, 47). Para Teschke, as características histopatológicas do fígado observadas nos casos de DILI são semelhantes às características das outras doenças hepáticas e biliares primárias, não havendo alterações específicas para o DILI, o que não justificaria a realização de biópsia hepática (45).

O algoritmo RUCAM traduzido para a língua Portuguesa que verifica a causalidade de lesão hepática e os medicamentos é uma importante ferramenta para a prática clínica e pode ser aplicado por médicos, farmacêuticos e enfermeiros.

A aplicação do algoritmo permite maior acurácia na confirmação da suspeita da reação adversa, além de contribuir para a saúde pública ao passo que favorece a identificação dos medicamentos com potencial hepatotóxico na fase de comercialização, permitindo a notificação e ações de retirada do mercado de medicamentos com baixa segurança.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol*. 2008 Nov 28;14(44):6774-85.
2. Santos G, Martins AH, Meirelles A, Parise ER, Paraná R, coordenadores. Protocolo de Imunossupressão em transplante hepático em adultos: recomendações da SBH para diagnóstico de doenças hepáticas induzidas por drogas. São Paulo: Sociedade Brasileira de Hepatologia; 2015.
3. Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, et al. A detection algorithm for drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale and its comparison with the Council for International Organizations of Medical Sciences/the Roussel Uclaf Causality Assessment Method scale. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Sep;23(9):984-8.
4. Organização Mundial da Saúde. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2010.
5. Macedo AFPA. Desenvolvimento e validação de um instrumento de avaliação da imputabilidade de medicamentos a reações adversas. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2004.
6. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993 Nov;46(11):1323-30.
7. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, Urban TJ, Aithal GP, Andrade RJ, et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology*. 2011 Jul;141(1):338-47.
8. Woo HJ, Kim HY, Choi ES, Cho YH, Kim Y, Lee JH, et al. Drug-induced liver injury: A 2-year retrospective study of 1169 hospitalized patients in a single medical center. *Phytomedicine*. 2015 Dec 1;22(13):1201-5.
9. Guillemin F. Cross-cultural adaptation and validation of health status measures. *Scand J Rheumatol*. 1995;24(2):61-3.
10. Vasconcellos-Guedes L, Guedes LFA. E-surveys: Vantagens e Limitações dos Questionários Eletrônicos via Internet no Contexto da Pesquisa Científica. In: X SemeAd - Seminário em Administração FEA/USP (São Paulo, Brasil). 2007.
11. Galdeano LE, Rossi LA, Zago MMF. Instructional scrip, for the elaboration of a clinical case study. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2003 Maio-Jun;11(3):371-5.

12. García-Cortés M, Stephens C, Lucena MI, Fernández-Castañer A, Andrade RJ; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease (Grupo de Estudio para las Hepatopatías Asociadas a Medicamentos GEHAM). Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. *J Hepatol*. 2011 Sep;55(3):683-91.
13. Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol*. 2012 Sep;2(3):247-59.
14. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci*. 2015 Dec 24;17(1).
15. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008 Dec;135(6):1924-34, 34 e1-4.
16. Regev A, Seeff LB, Merz M, Ormarsdottir S, Aithal GP, Gallivan J, et al. Causality assessment for suspected DILI during clinical phases of drug development. *Drug Saf*. 2014 Nov;37 Suppl 1:S47-56.
17. Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Accuracy of hepatic adverse drug reaction reporting in one English health region. *BMJ*. 1999 Dec 11;319(7224):1541.
18. Teschke R, Frenzel C, Wolff A, Eickhoff A, Schulze J. Drug induced liver injury: accuracy of diagnosis in published reports. *Ann Hepatol*. 2014 Mar-Apr;13(2):248-55.
19. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, García-Cortés M, Fernández MC, Romero-Gomez M, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology*. 2009 Jun;49(6):2001-9.
20. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A, et al. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet*. 2009 Jul;41(7):816-9.
21. Andrade RJ, Robles M, Ulzurrún E, Lucena MI. Drug-induced liver injury: insights from genetic studies. *Pharmacogenomics*. 2009 Sep;10(9):1467-87.
22. Andrade RJ, Robles M, Lucena MI. Rechallenge in drug-induced liver injury: the attractive hazard. *Expert Opin Drug Saf*. 2009 Nov;8(6):709-14.
23. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Projeto Hepatox Brasil. São Paulo: SBH; 2016 [acesso em 2017 jan 5]. Disponível em: <http://pesquisasbh.org/Protocolo/Hepatotoxicidade>.
24. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45.

25. Nin Chau T, Cheung WI, Ngan T, Lin J, Lee KW, Tat Poon W, et al. Causality assessment of herb-induced liver injury using multidisciplinary approach and Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM). *Clin Toxicol (Phila)*. 2011 Jan;49(1):34-9.
26. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Munoz B, Borraz Y, Pachkoria K, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology*. 2006 Dec;44(6):1581-8.
27. Bittencourt PL. Epidemiologia da hepatotoxicidade por drogas. *Gastroenterol Endosc Dig*. 2011;30(Supl 1):6-47.
28. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol*. 1990 Sep;11(2):272-6.
29. Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006 Apr;15(4):241-3.
30. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez CJ, Sanchez De La Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology*. 2001 Jan;33(1):123-30.
31. Björnsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis*. 2006 Jan;38(1):33-8.
32. Reuben A, Koch DG, Lee WM; Acute Liver Failure Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2010 Dec;52(6):2065-76.
33. Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, Sandeep MS, Karanth D, Adarsh CK. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol*. 2010 Nov;105(11):2396-404.
34. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier PJ, et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Apr;61(2):135-43.
35. Wai CT, Tan BH, Chan CL, Sutedja DS, Lee YM, Khor C, et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int*. 2007 May;27(4):465-74.
36. Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF. Can decisional algorithms replace global introspection in the individual causality assessment of spontaneously reported ADRs? *Drug Saf*. 2006;29(8):697-702.
37. Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, Freston J, Chalasani N, Bonacini M, et al. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. *Hepatology*. 2010 Jun;51(6):2117-26.

38. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. *Eur J Intern Med.* 2016 Mar;28:9-16.
39. Lim R, Choudry H, Conner K, Karnsakul W. A challenge for diagnosing acute liver injury with concomitant/sequential exposure to multiple drugs: can causality assessment scales be utilized to identify the offending drug? *Case Rep Pediatr.* 2014;2014:156389.
40. Chalasani N, Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2010 Jun;138(7):2246-59.
41. Rochon J, Protiva P, Seeff LB, Fontana RJ, Liangpunsakul S, Watkins PB, et al. Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2008 Oct;48(4):1175-83.
42. Teschke R, Frenzel C, Schulze J, Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity: challenges and pitfalls of causality assessment methods. *World J Gastroenterol.* 2013 May 21;19(19):2864-82.
43. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Fitoterápicos [acesso em 2017 jan 5]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/poster_fitoterapicos.pdf.
44. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 Jun;89(6):806-15.
45. Teschke R, Frenzel C. Drug induced liver injury: do we still need a routine liver biopsy for diagnosis today? *Ann Hepatol.* 2013 Jan-2014 Feb;13(1):121-6.
46. Kleiner DE. The pathology of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis.* 2009 Nov;29(4):364-72.
47. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis.* 2002;22(2):145-55.

ARTIGO 2 - Frequência de lesão hepática induzida por medicamentos em um hospital geral de Porto Alegre.

Artigo elaborado segundo as normas para publicação da revista Arquivos de Gastroenterologia.

Michele John Müller Lunardelli¹; Matheus William Becker²; Carine Raquel Blatt³.

1 - Mestranda do Programa de Pós Graduação em Hepatologia Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

2 - Mestrando do Programa de Pós Graduação em Hepatologia Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

3 - Docente do Programa de Pós Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Departamento e Instituição onde o trabalho foi realizado:

Programa de Pós Graduação em Medicina: Hepatologia, da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA;

Dados para correspondência:

Michele John Müller Lunardelli: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA; Programa de Pós Graduação em Medicina: Hepatologia. Rua Sarmiento Leite, 245 - Cidade Baixa CEP 90050-170, Porto Alegre - RS – Brasil.

Telefone (51) 3303-8795.

E-mail: mi_jmuller@yahoo.com.br

Conflitos de interesse:

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Resumo

Introdução: Muitos medicamentos possuem um potencial agressor hepatotóxico, ocasionando um tipo de reação adversa específica denominada lesão hepática induzida por medicamentos, ou DILI, do inglês Drug induced liver injury. Estudos internacionais apontam a ocorrência de DILI como sendo a causa de falha hepática fulminante em 13% a 30% dos casos em que sua ocorrência é confirmada. Estudos apontam que, para a maioria dos medicamentos, o risco de lesão hepática é estimado como sendo 1-10 a cada 100.000 pessoas expostas. Considerando o uso de medicamentos em ambiente hospitalar, a estimativa sobe para 1 caso de DILI a cada 100 pacientes expostos a medicamentos

Objetivo: este estudo tem como objetivo identificar a frequência de lesão hepática induzida por medicamentos em um Hospital Geral de Porto Alegre a partir do rastreamento das alterações das enzimas hepáticas.

Métodos: Foi realizado um estudo descritivo retrospectivo em Hospital de Porto Alegre para identificação da frequência de lesão hepática induzida por medicamentos no período de janeiro a dezembro de 2015 a partir da identificação dos pacientes com alterações nas enzimas hepáticas. O critério de inclusão de pacientes no estudo foi receber atendimento no hospital durante o período da pesquisa e ter nos resultados dos seus exames a ocorrência de alterações enzimáticas, para ALT maior que duas vezes o limite superior da normalidade ($ALT > 60$ UI/L) com concomitante alteração de AST ou FA, ou, alteração de FA para maior que duas vezes o limite superior da normalidade ($FA > 250$ UI/L). Foram excluídos os casos em que não havia possibilidade de reação medicamentosa pela inexistência de uso prévio de medicamentos, e também para os casos em que havia diagnóstico de outras doenças hepáticas prévias à condição do paciente, sabidamente responsáveis pelas alterações enzimáticas de ALT, AST e FA, tais como hepatites virais, hepatite autoimune, hepatite alcoólica, carcinoma hepático e de vias biliares e doença hepática gordurosa não alcoólica. O desfecho de DILI foi confirmado pela existência de diagnóstico para hepatite medicamentosa em prontuário ou, na ausência deste, através da aplicação do algoritmo RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) na sua versão traduzida para o Português, com resultado de pontuação maior ou igual a nove.

Resultados: Dentre os 84.134 pacientes atendidos no período em estudo, foram identificados 178 pacientes com suspeita de DILI, dos quais, foi possível atribuir o diagnóstico para 8 pacientes. Para sete dos casos confirmados de DILI, havia diagnóstico médico registrado em prontuário. No oitavo caso a causalidade foi estabelecida através da aplicação do algoritmo de RUCAM. O perfil do grupo de pacientes diagnosticados para DILI foi, em sua maioria, mulheres 75,0% (n=6), e a média de idade observada foi de 44 anos, com desvio padrão de 18 anos. Os medicamentos associados a lesão hepática foram antibióticos (n=3; Meropenem, Claritromicina e Cefuroxima) , anti-inflamatórios não esteroides (n=2; Ibuprofeno), antivirais (n=2; Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida + Etambutol e Aciclovir) , e antiagregante plaquetário (n=1; Clopidogrel). O tipo de lesão hepática identificado foi o hepatocelular (n=6) e misto (n=2).

Conclusão: A alteração das enzimas hepáticas parece ser um bom rastreador para a suspeição de DILI nos serviços hospitalares. A frequência encontrada para DILI foi de um caso para cada 10 mil pacientes atendidos. Porém, é importante registrar que não foi possível excluir a suspeita de doença hepática induzida por medicamentos nos demais 170 casos classificados como suspeitos, devido à falta de informações necessárias para a aplicação do algoritmo RUCAM. O quantitativo de casos identificados no serviço de emergência sugere maior atenção às equipes de saúde para a possibilidade de DILI decorrente ao uso da farmacoterapia domiciliar.

Palavras-chave: doença hepática, medicamento, hepatite.

Abstract

Introduction: Many medicines have a potential hepatotoxic aggressor, causing a specific type of adverse reaction called drug-induced liver injury (DILI). International studies point to the occurrence of DILI as the cause of fulminant hepatic failure in 13% to 30% of cases in which its occurrence is confirmed. Studies show that, for most drugs, the risk of liver damage is estimated to be 1-10 per 100,000 people exposed. Considering the use of drugs in a hospital environment, the estimate goes up to 1 case of DILI for every 100 patients exposed to drugs

Objective: This study aims to identify the frequency of hepatic injury induced by medications in a General Hospital of Porto Alegre.

Methods: A retrospective study was carried out at Hospital de Porto Alegre to identify the frequency of drug-induced liver injury in the period from January to December 2015, based on the identification of patients with hepatic enzyme abnormalities. The criterion of inclusion of patients in the study was to receive care in the hospital during the period of the study and to have in the results of their examinations the occurrence of enzymatic alterations, for ALT greater than twice the upper limit of normality ($ALT > 60 \text{ IU / L}$) With concomitant alteration of AST or AF, or, alteration of AF to greater than twice the upper limit of normality ($FA > 250 \text{ IU / L}$). We excluded the cases in which there was no possibility of a drug reaction due to the lack of previous use of medications, and also in cases where there was a diagnosis of other liver diseases prior to the patient's condition, known to be responsible for the enzymatic alterations of ALT, AST and FA, Such as viral hepatitis, autoimmune hepatitis, alcoholic hepatitis, hepatic and biliary carcinoma, and non-alcoholic fatty liver disease. The DILI outcome was confirmed by the existence of a diagnosis of drug-induced hepatitis in medical records or, in the absence of the latter, by the application of the RUCAM (Roussel Uclaf causality evaluation method) in its Portuguese version, with a result of a higher classification of nine or more.

Results: Among the 84,134 patients seen during the study period, 178 patients with suspected DILI were identified, of which it was possible to attribute the diagnosis to 8 patients. For seven of the confirmed cases of DILI, there was a medical diagnosis recorded in medical records. In the eighth case the

causality was established through the application of the RUCAM algorithm. The profile of the group of patients diagnosed for DILI was, for the most part, 75.0% (n = 6), and the mean age observed was 44 years, with a standard deviation of 18 years. The drugs associated with hepatic injury were antibiotics (n = 3, Meropenem, Clarithromycin and Cefuroxime), non-steroidal anti-inflammatory drugs (n = 2, Ibuprofen), antivirals (n = 2), Rifampicin + Isoniazid + Pyrazinamide + And antiplatelet agent (n = 1; Clopidogrel). The type of hepatic lesion identified was hepatocellular (n = 6) and mixed (n = 2).

Conclusion: The frequency found for DILI was one case per 10,000 patients attended. However, it is important to note that it was not possible to exclude suspicion of drug-induced liver disease in the other 170 cases classified as suspect, due to the lack of information necessary for the application of the RUCAM algorithm. The number of cases identified in the emergency service suggests a greater attention to the health teams for the possibility of DILI due to the use of home pharmacotherapy.

Key words: drug induced liver injury, algorithm, adverse drug reaction.

INTRODUÇÃO

A terapia medicamentosa é uma importante ferramenta para a cura e controle de muitas doenças. Porém, intrinsecamente à utilização de medicamentos, ocorrem as reações adversas. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, reação adversa a medicamento (RAM) é definida como sendo qualquer evento nocivo e não intencional que ocorra na vigência do uso de um medicamento, utilizado com finalidade terapêutica, profilática ou diagnóstica, em doses normalmente recomendadas (1). Estima-se que cerca de 3% a 8% das internações em enfermarias de Medicina Interna são relacionadas com a ocorrência de RAM (2, 3), contudo nas diferentes especialidades médicas e dependendo da forma como as RAM são analisadas, a frequência da mesma como causa de admissão hospitalar poderá variar de 3% a 40% (2, 4).

Além de responsáveis por grande parte das admissões hospitalares, as RAMs, quando ocorrem em ambiente hospitalar (em decorrência da terapia iniciada na referida internação), são também responsáveis pelo aumento do tempo de internação de pacientes. Segundo alguns autores, pacientes que sofreram RAM podem desenvolver outras comorbidades e, até, evoluir para o óbito (5). Estudos apontam que as RAMs representam parte considerável dos custos médicos chegando a 5% a 10% do total de custos hospitalares (2, 6).

Muitos medicamentos possuem um potencial agressor hepatotóxico, ocasionando um tipo de reação adversa específica denominada de lesão hepática induzida por medicamentos, ou *DILI*, do inglês *Drug induced liver injury*. Para a Sociedade Brasileira de Hepatologia, os medicamentos mais utilizados no Brasil atualmente – analgésicos, anti-inflamatórios não-esteróides e antitérmicos – representam um risco à saúde pública visto que são medicamentos, em geral, de venda livre e com elevado potencial para causar lesão hepática (7). Estudos internacionais apontam a ocorrência de DILI como sendo a causa de falha hepática fulminante em 13% a 30% dos casos em que sua ocorrência é confirmada (8).

Imagina-se que a ocorrência de lesão hepática induzida por medicamentos seja subnotificada no Brasil. Ações de farmacovigilância vêm demonstrando resultados positivos no que tange o uso racional de medicamentos e de notificação de reações adversas a medicamentos (9). A

presença nas unidades de internação de farmacêuticos com experiência em farmacologia clínica, capazes de estabelecer o elo de ligação entre as ciências básicas e a clínica, tem favorecido a racionalização da terapêutica. Além disso, ações educativas tornam as equipes de saúde mais familiarizadas para o diagnóstico de RAM, favorecendo a notificação espontânea (6).

Estudos apontam que, para a maioria dos medicamentos, o risco de lesão hepática é estimado como sendo 1-10 a cada 100.000 pessoas expostas. Considerando o uso de medicamentos em ambiente hospitalar, a estimativa sobe para 1 caso de DILI a cada 100 pacientes expostos a medicamentos (8). No Brasil, são poucos os estudos publicados em relação ao tema. A identificação da frequência de DILI pode direcionar as ações e programas de trabalho das equipes multidisciplinares, favorecendo a sua detecção precoce e o sucesso da terapêutica.

Considerando a importância do conhecimento dos medicamentos que podem causar hepatotoxicidade e da baixa notificação dessa reação adversa, esse estudo tem como objetivo identificar a frequência de lesão hepática induzida por medicamentos em Hospital Geral de Porto Alegre a partir do rastreamento das alterações das enzimas hepáticas.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo retrospectivo em Hospital de Porto Alegre para identificação da frequência de lesão hepática induzida por medicamentos no período de janeiro a dezembro de 2015 a partir da identificação dos pacientes com alterações nas enzimas hepáticas durante o período de internação.

O local selecionado para realização do estudo é um hospital geral, filantrópico, com atendimento voltado ao setor privado, com 200 leitos de internação, 21 leitos de UTI-Adulto, centro cirúrgico e serviço de emergência que atende às mais diversas especialidades.

O critério de inclusão de pacientes no estudo foi receber atendimento no hospital durante o período da pesquisa e ter nos resultados dos seus exames a ocorrência de alterações enzimáticas, para ALT maior que duas vezes o limite superior da normalidade ($ALT > 60$ UI/L) com concomitante alteração de AST ou FA, ou, alteração de FA para maior que duas vezes o limite superior da

normalidade (FA>250UI/L). Foram excluídos os casos em que não havia possibilidade de reação medicamentosa pela inexistência de uso prévio de medicamentos, e também para os casos em que havia diagnóstico de outras doenças hepáticas prévias à condição do paciente, sabidamente responsáveis pelas alterações enzimáticas de ALT, AST e FA, tais como hepatites virais, hepatite autoimune, hepatite alcoólica, carcinoma hepático e de vias biliares e doença hepática gordurosa não alcoólica.

Os dados foram coletados diretamente do prontuário eletrônico dos pacientes por uma das autoras. Os dados coletados foram: sexo, idade; história de doenças prévias (HBV, HAV, HCV e outras doenças hepáticas), hábitos (etilismo), uso prévio de medicamentos com data de início e término do tratamento; resultados de exames para ALT, AST, FA, bilirrubinas, HBV, HAV, HCV, INR; bem como exames de imagem relacionados ao trato gastrointestinal. Ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAM), com data de início para estas e sua relação com o início de uso do medicamento, e ocorrência de icterícia, também foram verificadas.

O desfecho de DILI foi confirmado pela existência de diagnóstico para hepatite medicamentosa em prontuário ou, na ausência deste, através da aplicação do algoritmo RUCAM (*Roussel Uclaf Causality Assessment Method*) na sua versão traduzida para o Português, com resultado de pontuação maior ou igual a nove (9).

Os registros foram organizados em um banco de dados com as distintas classificações (variáveis) e analisados por meio do software de análises estatísticas *SPSS Statistics*, versão 23.

Conforme os princípios éticos norteadores de pesquisas envolvendo seres humanos, o projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e está registrado na plataforma Brasil sob o número 56621616.0.0000.5345.

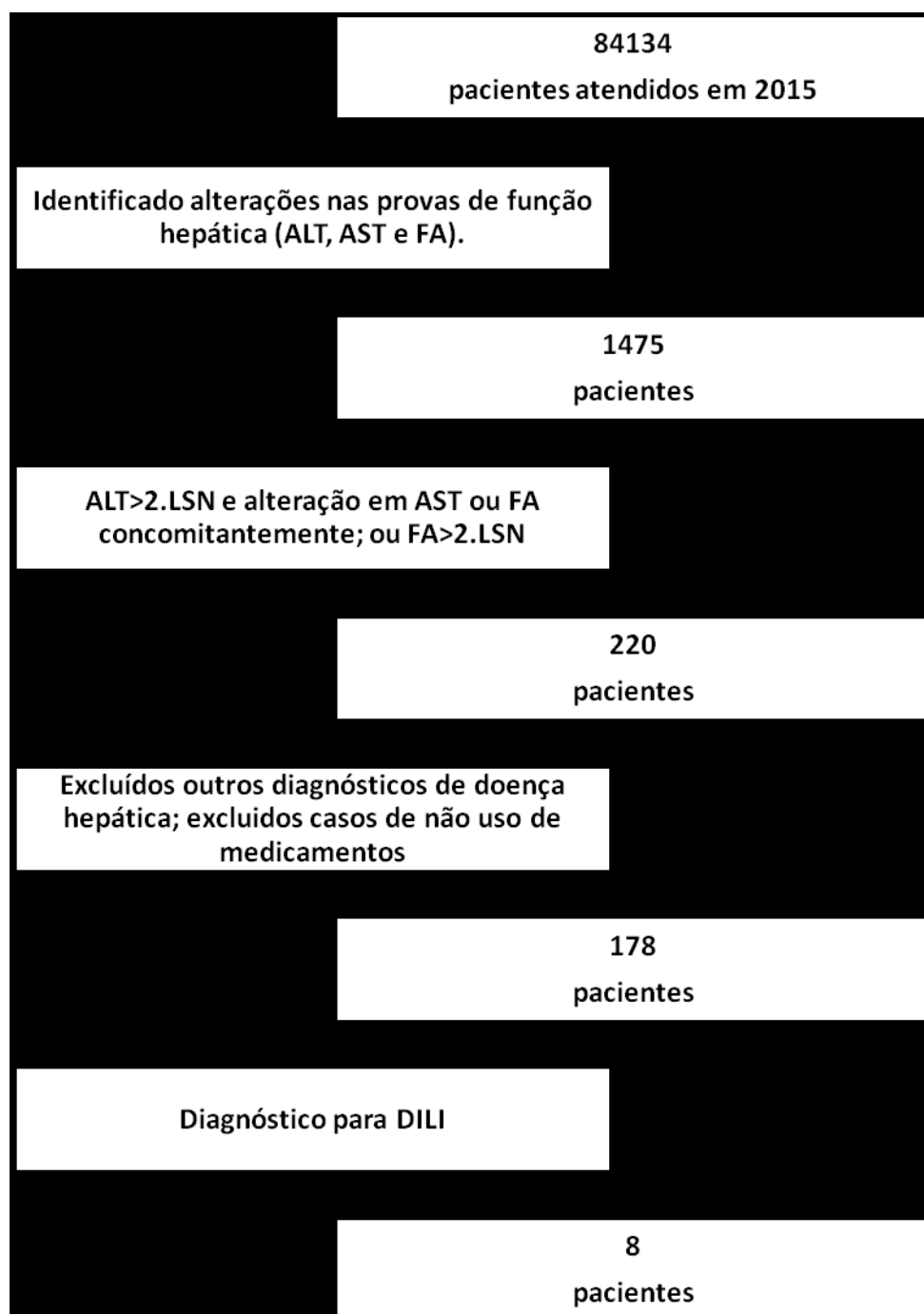
RESULTADOS

O Hospital realizou, no ano de 2015, 84.134 atendimentos à pacientes. Dentre os atendimentos citados, 71.723 foram atendimentos ambulatoriais e os demais, 12.411, foram atendimentos de internação clínica (cirúrgica, medicina

interna e obstétrica). Dentre todos os atendimentos, foram identificados 1.475 pacientes com alterações nos resultados das provas de função hepática – ALT, AST e FA. Este quantitativo foi submetido a novo filtro – para ALT maior que duas vezes o limite superior da normalidade ($ALT > 60$ UI/L) com concomitante alteração de AST ou FA, ou, alteração de FA para maior que duas vezes o limite superior da normalidade ($FA > 250$ UI/L) - e foram encontrados 220 pacientes com este perfil de alteração das provas hepáticas.

Foram excluídos 42 pacientes com outros diagnósticos de doenças hepáticas sabidamente responsáveis pela variação dos resultados laboratoriais de ALT, AST e FA, e os casos em que não havia uso prévio de medicamentos impossibilitando a associação da lesão hepática ao uso de medicamentos. Esta etapa de exclusões resultou em um total de 178 pacientes, dos quais, foi possível atribuir o diagnóstico de DILI para 8 pacientes. Conforme pode ser visualizado na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma de seleção de pacientes para identificação dos casos de lesão hepática induzida por medicamentos no Hospital em estudo no período de janeiro a dezembro de 2015.



Legenda: ALT - Alanina aminotransferase; AST – Aspartato aminotransferase; FA – Fosfatase Alcalina; LSN – Limite Superior da normalidade; DILI – *Drug Induced Liver Injury*.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Para os demais pacientes (n=170) não havia diagnóstico de DILI descrito em prontuário. As informações disponíveis foram insuficientes para a aplicação do algoritmo RUCAM, impossibilitando, assim, a definição de

causalidade de hepatotoxicidade induzida por medicamento, bem como impossibilitando o descarte desta possibilidade.

A Tabela 1 apresenta um comparativo entre os dois grupos quanto ao sexo e a idade dos pacientes, em que há o estabelecimento de causalidade de DILI (n=8) e os casos em que não foi possível confirmar (n=170).

Tabela 1 - Comparativo entre os dois grupos, quanto ao sexo e a idade dos pacientes: casos com estabelecimento da causalidade para lesão hepática induzida por medicamentos (n=8) e casos em que não foi possível estabelecer a causalidade (n=170).

	Suspeito para DILI (n=170)	Confirmados para DILI (n=08)	P
Sexo feminino	112	6	0,719
Sexo masculino	58	2	
Idade (anos)	57,97+21,01	43,88+18,29	0,064

Legenda: DILI – *Drug Induced Liver Injury*.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Para sete dos casos confirmados de DILI, havia diagnóstico médico registrado em prontuário. No oitavo caso a causalidade foi estabelecida através da aplicação do algoritmo de RUCAM.

Se aplicado o algoritmo RUCAM aos sete casos em que já havia diagnóstico de DILI (diagnóstico médico), dois teriam a causalidade atribuída como possível, dois como provável e dois como altamente provável. Para os demais não seria possível estabelecer o nexos causal através do algoritmo pelos mesmo motivo que não foi possível estabelecer nos demais casos suspeitos, a falta de informações.

O perfil do grupo de pacientes diagnosticados para DILI foi, em sua maioria, mulheres 75,0% (n=6), e a média de idade observada foi de 44 anos, com desvio padrão de 18 anos.

Quanto aos medicamentos associados a lesão hepática foram identificados antibióticos (n=3; Meropenem, Claritromicina e Cefuroxima) , anti-inflamatórios não esteroides (n=2; Ibuprofeno), antivirais (n=2; Rifampicina +

Isoniazida + Pirazinamida + Etambutol e Aciclovir) , e antiagregante plaquetário (n=1; Clopidogrel) . Para todos os medicamentos citados, estes vinham sendo utilizados em doses normais, excluindo-se a possibilidade de intoxicação. Quatro pacientes apresentavam doença crônica associada. Todos os pacientes apresentaram melhora quanto aos resultados das provas de função hepática quando descontinuado o uso do medicamento suspeito. O tipo de lesão hepática identificado foi o hepatocelular (n=6) e misto (n=2). O tipo de lesão hepática colestático não foi observado. As informações sumarizadas dos casos podem ser visualizadas na Tabela 2.

A variação das provas de função hepática observada entre os pacientes com diagnóstico de DILI foi de 73UI/L a 1298UI/L para ALT, de 41UI/L a 1270UI/L para AST, e de 147UI/L a 202UI/L para FA.

Tabela 2: Casos de lesão hepática induzida por medicamentos detectados durante o período de janeiro a dezembro de 2015 em um hospital geral.

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Medicamento suspeito e posologia	Tipo de atendimento médico	Tempo para início dos sinais e sintomas em relação ao início do tratamento com o medicamento suspeito (dias)	Doença crônica associada	Desfecho clínico após suspensão do medicamento	Tempo para a normaliza das enzimas hepáticas em relação a suspensão do medicamento suspeito (dias)	Tipo de lesão hepática	Identificação da lesão hepática induzida por medicamento	Resultado algoritmo RUCAM
1	24	F	Ibuprofeno 300mg, 6/6h (uso ambulatorial)	Pronto Socorro	NI	Não	Melhora das enzimas hepáticas seguido de alta hospitalar	NI	Hepatocelular	Médico com registro em prontuário	NA
2	39	M	Ibuprofeno 300mg, 6/6h (uso ambulatorial)	Pronto Socorro	7	Não	Normalização das enzimas hepáticas e completa recuperação da função hepática	7	Hepatocelular	Pesquisador através da aplicação de algoritmo RUCAM	Altamente provável
3	26	F	RHZE (Rifampicina 150mg + Isoniazida 75mg + Pirazinamida 400mg + Etambutol 275mg - cp) 4cp/dia (uso ambulatorial)	Pronto socorro com internação	5	Tuberculose	Melhora das enzimas hepáticas seguido de alta hospitalar	NI	Hepatocelular	Médico com registro em prontuário	Provável

4	40	F	Clopidogrel 75mg/dia (uso ambulatorial)	Pronto socorro com internação	6	Cardiopatia isquêmica	Normalização das enzimas hepáticas e completa recuperação da função hepática	6	Hepatocelular	Médico com registro em prontuário	Provável
5	48	F	Aciclovir 750mg, 8/8h (uso hospitalar)	Pronto socorro com internação	5	Herpes zoster	Melhora das enzimas hepáticas seguido de alta hospitalar	NI	Misto	Médico com registro em prontuário	Possível
6	35	F	Cefuroxima 1500mg, 8/8h (uso hospitalar)	Pronto socorro com internação	NI	Não	Melhora das enzimas hepáticas seguido de alta hospitalar	NI	Hepatocelular	Médico com registro em prontuário	NA
7	79	M	Meropenem 1000mg 8/8h (uso hospitalar)	Pronto socorro com internação	3	Hipotireoidismo	Melhora das enzimas hepáticas seguido de alta hospitalar	NI	Misto	Médico com registro em prontuário	Possível
8	60	F	Clarithromicina 500mg 12/12h (uso hospitalar)	Pronto socorro com internação	5	Não	Normalização das enzimas hepáticas e completa recuperação da função hepática	5	Hepatocelular	Médico com registro em prontuário	Altamente provável

Legenda: NI – não consta informação em prontuário; F – feminino; M – masculino; NA – não foi possível aplicar o algoritmo pela falta de informações.

Fonte: elaborada pelos autores.

DISCUSSÃO

A alteração das enzimas hepáticas parece ser um bom rastreador para a suspeição de DILI nos serviços hospitalares. Apesar de retrospectivo, a frequência de DILI encontrada neste estudo foi de aproximadamente um caso a cada 10 mil pacientes. Comparando-se aos resultados de estudo realizado em 2005, com base nos dados da OMS, que estimou a ocorrência de DILI para 1 a cada 100 paciente hospitalizados (10), o índice encontrado neste estudo parece ser muito inferior. Porém, a baixa frequência encontrada para hepatotoxicidade neste estudo, pode não refletir a realidade, visto que não foi possível estabelecer a causalidade para os 170 pacientes com alterações nas enzimas hepáticas.

Contudo, o marcador utilizado no estudo pode ser útil para a prática clínica e para o acompanhamento prospectivo dos pacientes. Inclusive, é possível sugerir a vinculação das alterações das enzimas hepática aos sistemas informatizados utilizados nos hospitais, de modo que este possa sinalizar previamente aos profissionais os pacientes com probabilidade de DILI. Com o sinal de alerta e o acompanhamento em tempo real, é possível estabelecer o nexo de causalidade com maior facilidade bem como manejar o paciente diminuindo a chance de desfechos graves. A sinalização automática da alteração das enzimas hepáticas para o farmacêutico pelos sistemas informatizadas confere maior agilidade no auxílio ao diagnóstico da lesão hepática induzida por medicamentos (11).

Entre os 178 casos suspeitos de DILI, apenas para oito foi possível o estabelecimento da causalidade. Entre estes, sete possuíam o diagnóstico descrito em prontuário e para apenas um caso a confirmação da suspeita ocorreu através da aplicação do algoritmo de RUCAM.

Segundo o autor do algoritmo, o instrumento produz melhores resultados se aplicado prospectivamente, e não retrospectivamente, garantindo a integridade dos conjuntos de dados e a avaliação imparcial pelos profissionais. RUCAM permite a rápida coleta prospectiva de todos os dados de diagnóstico enquanto o paciente ainda está sob assistência médica (9).

Em nenhum dos casos confirmados de lesão hepática relacionada ao uso de medicamentos, houve notificação da reação adversa aos órgãos fiscalizadores da saúde. Para Bittencourt, as reações de hepatotoxicidade são a causa mais frequente de suspensão do desenvolvimento de novos medicamentos pela indústria farmacêutica e da não aprovação destes por parte das agências regulatórias. É

também o motivo mais frequente de retirada de medicamentos do mercado na fase pós-comercialização ou da restrição do seu uso por razões de segurança (12-14). A ausência de notificação dos casos de DILI permite que medicamentos continuem sendo comercializados apesar do risco potencial que representam (13, 15).

Estudo realizado recentemente em Portugal propôs estratégias para estimular a notificação entre os profissionais da saúde. No estudo, os farmacêuticos realizaram intervenções educativas entre as equipes de saúde nas quais foram abordadas a problemática das reações adversas a medicamentos, o impacto na saúde pública e a notificação espontânea. Os resultados do estudo mostraram o aumento significativo na quantidade e na relevância das notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos (16). No Brasil, as ações de Farmacovigilância tem sido direcionadas à educação acadêmica dos profissionais da área da saúde (médicos, Farmacêuticos e Enfermeiros), a introdução de tecnologias como *links* eletrônicos para facilitar o relato via internet (Notivisa), e à prática de *feedback* aos relatores por meio de comunicações personalizadas ou boletins periódicos (3, 17).

Em 170 casos, não foi possível estabelecer uma relação causal entre o medicamento e a lesão hepática. Este fato é atribuído à ausência de informações no prontuário do paciente, necessárias para a aplicação do algoritmo, principalmente no que tange as informações referentes à terapia medicamentosa. Informações como o uso prévio de medicamentos, o uso concomitante de outros medicamentos, registros referentes à possibilidade do estabelecimento de uma relação temporal entre o início do tratamento e o aparecimento dos sinais e sintomas, são fundamentais para a aplicação do algoritmo e o estabelecimento da relação de causalidade.

Do mesmo modo, raros são os registros para a retirada intencional do medicamento da terapia para a avaliação da resposta (retração dos sinais e sintomas) bem como o registro para a resposta do organismo à reexposição ao medicamento. Assim, não é possível excluir a possibilidade de que, entre os demais casos em que havia a suspeita de DILI (n=170), houvesse casos de lesão hepática induzida por medicamentos. Estudos apontam que aproximadamente 60 a 70% dos casos de DILI não são documentados em prontuário (10, 18).

A ausência de registros em prontuário pode estar relacionada a inexistência do olhar crítico para a possibilidade de ocorrência de RAM. Ainda é pouco presente a iniciativa de notificação de RAM pelas equipes médicas e de enfermagem. Por

outro lado, o Farmacêutico, que poderia ter um olhar mais atento para esta temática, ainda é um profissional com atuação restrita nas unidades de internação dos hospitais do Brasil (19).

O levantamento do histórico farmacológico do paciente antes e durante a internação é peça central para o diagnóstico de DILI (11, 20-22). Independente do método utilizado para apoio na definição da causalidade entre a condição do paciente e o uso de determinado medicamento – algoritmos ou avaliação por especialistas – há necessidade de reunir informações precisas sobre os agentes relacionados (11). Estudo realizado em 2010 sugere que as equipes de saúde devem ser capacitadas para atuar nesta etapa de “reconhecimento do paciente”, de modo que possam investigar seu histórico de saúde e identificar as informações confiáveis relativas à sua condição (11).

O não reconhecimento do histórico do paciente, decorrendo na falta de informações acerca do mesmo, pode levar a testes diagnósticos e, até, a procedimentos invasivos desnecessários, elevando os custos hospitalares e aumentando o risco e a probabilidade de desfecho desfavorável para a condição do paciente (12).

A realização de um estudo prospectivo para a investigação de casos em que há suspeita de lesão hepática induzida por medicamentos poderia trazer resultados mais consistentes, visto que possibilitaria a abordagem, em tempo, das equipes multidisciplinares, bem como do próprio paciente ou responsável. A abordagem ao paciente possibilitaria a anamnese farmacológica completa de seu histórico permitindo a identificação de possíveis problemas relacionados a medicamentos, entre eles, a ocorrência de DILI.

Quanto ao tipo de lesão hepática associada, e seguindo a classificação proposta pelo Conselho das Organizações Internacionais de Medicina Científica - *Councils for International Organizations of Medical Science/ CIOMS* - o tipo hepatocelular foi o mais frequente entre os casos de DILI confirmados (seis casos, 75,0%). Não foram identificados casos de lesão hepática do tipo colestático entre os pacientes, e foram identificados dois casos de lesão do tipo misto (colestático + hepatocelular). A identificação do tipo de lesão hepática produzida pelo medicamento pode contribuir para a definição do tratamento e conduta a ser seguida (23). Tajiri e Shimizu (8) sugerem que a lesão hepática seja mais grave no tipo hepatocelular que em colestático e misto, porém isto não pode ser observado neste

estudo considerando-se a evolução clínica favorável do paciente em curto período de tempo.

Os medicamentos envolvidos nos casos de hepatotoxicidade foram diversos, perpassando as diferentes classes farmacológicas: antibióticos (cefuroxima, meropenem e claritromicina), anti-inflamatórios (ibuprofeno), antivirais (RHZE e aciclovir) e antiagregante plaquetário (clopidogrel). Em todos os casos confirmados de DILI, os medicamentos estavam sendo utilizados dentro da posologia indicada, excluindo-se, assim, qualquer possibilidade de intoxicação. A literatura aponta que os referidos medicamentos possuem índices elevados de potencial hepatotóxico o que confirma os achados deste estudo (8).

Estudos apontam que para os casos de lesão hepática induzida por ibuprofeno, as formas mais comuns de lesão são a hepatocelular e a mista (8). Casos de lesão hepática do tipo colestático são raros porém manifestam-se de forma mais grave, podendo levar a insuficiência hepática aguda e ao óbito (24). O ibuprofeno é um medicamento de venda livre no Brasil e amplamente utilizado pela população, através da automedicação, para o tratamento de dor, febre e inflamação (25) o que representa um grave risco à saúde pública. Estudo recente apontou o potencial hepatotóxico dos AINEs, com especial enfoque para Nimesulida, Ibuprofeno e Cetoprofeno, medicamentos tratados como de venda livre e potenciais causadores de reações adversas (26).

A hepatotoxicidade atribuída ao Clopidogrel é pouco descrita na literatura, o que pode ser atribuído ao fato de o medicamento ser relativamente novo no mercado farmacêutico – foi aprovado para uso nos Estados Unidos em 1997. Desde o início de sua comercialização, no entanto, foram descritos relatos de casos de lesão hepática aparente atribuída ao Clopidogrel (24). O tipo de lesão hepática mais observada é o hepatocelular, mas também foram descritos casos do tipo misto e colestático. Raros são os casos de insuficiência hepática aguda com morte ou necessidade de transplante hepático. O mecanismo de hepatotoxicidade do clopidogrel não é conhecido, mas é claramente idiossincrático e pode ser devido ao complexo metabolismo hepático da molécula do medicamento (27).

O potencial efeito hepatotóxico dos antibióticos é amplamente descrito na literatura. Em estudo prospectivo realizado nos Estados Unidos entre 2004 e 2013, foi identificado que, entre 899 casos de DILI, 36% foram atribuídos aos antibióticos, um deles, especificamente ao meropenem (28). A claritromicina também é citada

nos estudos e estimada a sua ocorrência em 3,8 de cada 100 mil pacientes (29). O tipo de lesão hepática normalmente associada ao uso de claritromicina é o tipo colestático, em que a manifestação dos sinais e sintomas é mais demorada (uma a três semanas), porém grave (8, 30). Em relação à cefuroxima, e às cefalosporinas em geral, estas têm sido associadas a pouca ação hepatotóxica. Apenas raros casos de lesão hepática induzida por cefuroxima foram publicados (27, 31, 32).

Quanto ao aciclovir, a literatura aponta que há pouca evidência de ação hepatotóxica significativa (28). O aciclovir é metabolizado intracelularmente em células infectadas com vírus e é minimamente metabolizado pelo fígado. É excretado praticamente inalterado pelos rins, o que talvez possa justificar a ausência ou a raridade da lesão hepática induzida pelo medicamento (24, 33).

A terapia RHZE (Rifampicina 150mg + Isoniazida 75mg + Pirazinamida 400mg + Etambutol 275mg), utilizada como primeira linha de tratamento para a tuberculose reúne quatro medicamentos com potencial para hepatotoxicidade (34). Estudos apontam que a associação dos quatro medicamentos está relacionada a uma taxa mais elevada de hepatotoxicidade do que ocorre com os medicamentos isoladamente (30). A lesão hepática comumente observada nos caso de hepatotoxicidade por RHZE é o tipo hepatocelular. O mecanismo da hepatotoxicidade não é bem conhecido, porém autores relacionam a toxicidade aos produtos metabólicos idiossincráticos diretamente tóxicos ou indutores de reação imunológica (34, 35).

É importante ressaltar que 50% dos casos com diagnóstico confirmado para DILI tiveram origem ambulatorial, ou seja, os pacientes acessaram o serviço médico de emergência já com os sinais e sintomas da lesão hepática. Sendo dois casos para medicamentos de venda livre e dois para medicamentos de uso com prescrição. Em estudo realizado em 2004 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foi identificado que um terço dos pacientes que acessaram a emergência do referido hospital o fizeram por problemas relacionados ao uso de medicamentos (36). Não existem, porém, estudos que relacionem a procura por serviços médicos de urgência especificamente às situações de lesão hepática induzida por medicamentos.

Este talvez possa ser um argumento para orientar às equipes de saúde atuantes nos serviços de emergência para que voltem seu olhar para a possibilidade de DILI. A atuação do farmacêutico clínico na reconciliação medicamentosa e na

identificação de sinais e sintomas, principalmente quando da chegada do paciente proveniente do seu domicílio, pode favorecer a identificação precoce de casos de hepatotoxicidade induzida por medicamentos. A reconciliação medicamentosa é o processo de revisão dos tratamentos farmacológicos utilizados pelo paciente, no momento da admissão hospitalar, nos momentos de transição do cuidado (antes e depois) e na alta hospitalar (37). O contato do farmacêutico com o paciente é imprescindível para o conhecimento do histórico farmacoterapêutico do paciente e para o estabelecimento da causalidade entre a administração dos medicamentos e sintomas (38).

Os outros quatro casos confirmados de DILI desenvolveram o quadro de lesão hepática em decorrência ao tratamento medicamentoso iniciado durante a internação. Para estes, os medicamentos relacionados são os decorrentes de tratamentos antimicrobianos – antivirais (aciclovir) e antibióticos (meropenem, claritromicina e cefuroxima). O monitoramento das funções hepáticas e a atenção aos sinais e sintomas relacionados (febre baixa, icterícia, prurido corporal, náuseas, vômitos, colúria e hipocolia fecal) (20, 23, 39) pode representar menos tempo para a identificação do agente causador e maior brevidade para a suspensão do mesmo, resultando em melhora clínica mais rápida e reduzindo a chance de evolução do quadro a condições mais graves da doença.

O tempo médio para o aparecimento dos sinais e sintomas foi de 5 dias, o que caracteriza a forma aguda de manifestação da doença hepática induzida por medicamentos(8).

Em todos os casos houve plena recuperação da função hepática, sem necessidade de tratamento adjuvante. O tempo médio para a normalização das enzimas marcadoras de função hepática foi de 6 dias. Porém, esta informação não foi possível de ser obtida em todos os casos devido à melhora clínica apresentada pelos pacientes, mesmo antes da completa recuperação da função hepática, com a alta do paciente e seguimento do acompanhamento via ambulatorial.

A ocorrência de DILI mostrou-se mais frequente entre as mulheres, tal informação alinha-se ao que é reportado na literatura. Um estudo norte-americano avaliou pacientes submetidos a transplante hepático, decorrentes de falência hepática induzida por medicamentos, e evidenciou a prevalência de pacientes do gênero feminino entre os transplantados (40). Outro estudo realizado com base nos registros da OMS apontou maior frequência dos casos graves de DILI entre o sexo

feminino, 4.690 casos com desfecho fatal pra a doença hepática em que 50,4% eram mulheres (41). Estudo realizado em 2001 apontou que pacientes do sexo feminino possuem de 1,5 a 1,7 vezes, mais risco de apresentar RAM. As razões para este risco aumentado não são inteiramente claras, mas incluem fatores farmacocinéticos, imunológicos e hormonais (42).

Entre as limitações deste estudo, é possível apontar aquelas tipicamente relacionadas aos estudos retrospectivos como a falta de informações disponíveis no prontuário do paciente, necessárias para a avaliação e determinação de lesão hepática induzida por medicamentos, e a falta de seguimento dos pacientes após a alta para observação do desfecho clínico.

CONCLUSÃO

A alteração das enzimas hepáticas parece ser um bom rastreador para a suspeição de DILI nos serviços hospitalares, podendo ser útil para a prática clínica principalmente para o acompanhamento prospectivo dos pacientes.

A frequência encontrada para DILI no Hospital em estudo foi de um caso para cada 10 mil pacientes atendidos. Porém, é importante registrar que não foi possível excluir a suspeita de doença hepática induzida por medicamentos nos 170 casos classificados como suspeitos, devido à falta de informações necessárias para a aplicação do algoritmo RUCAM.

Apesar dos estudos demonstrarem maior frequência da DILI no ambiente hospitalar, a frequência da identificação da mesma para os pacientes que buscaram atendimento na emergência demonstra a importância da equipe estar atenta aos sinais e sintomas, bem como à farmacoterapia prévia do paciente.

Além dos medicamentos utilizados no tratamento de doenças crônicas, medicamentos de venda livre podem estar associados a hepatotoxicidade reforçando o caráter de orientação para a correta utilização dos mesmos. Além disso, durante a internação maior atenção deve ser dada aos antibióticos e antivirais.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2010.
2. Agrizzi AL, Pereira LC, Figueira PHM. Metodologia de busca ativa para detecção de reações adversas a medicamentos em pacientes oncológicos. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2013 Jan-Mar;4(1):6-11.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária - NOTIVISA. Brasília: ANVISA; 2016 [atualizado em 2016 nov 30; acesso em 2016 dez 2]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.htm>.
4. Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Atheneu; 2001.
5. Cassiani SHB, Miasso AI, Silva AEBC, Fakin FT, Oliveira RC. [General aspects and number of phases of the medication system in four brazilian hospitals]. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2004 Set-Out;12(5):781-9.
6. Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes G. [Drug adverse reactions leading to hospital admission]. *Rev Assoc Med Bras*. 2002 Jul-Set;48(3):237-41.
7. Santos G, Martins AH, Meirelles A, Parise ER, Paraná R, coordenadores. Protocolo de Imunossupressão em transplante hepático em adultos: recomendações da SBH para diagnóstico de doenças hepáticas induzidas por drogas. São Paulo: Sociedade Brasileira de Hepatologia; 2015.
8. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol*. 2008 Nov 28;14(44):6774-85.
9. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci*. 2015 Dec 24;17(1).
10. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier PJ, et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Apr;61(2):135-43.
11. Barritt AS, Lee J, Hayashi PH. Detective work in drug-induced liver injury: sometimes it is all about interviewing the right witness. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jul;8(7):635-7.
12. Bittencourt PL. Epidemiologia da hepatotoxicidade por drogas. *Gastroenterol Endosc Dig*. 2011;30(Supl 1):6-47.
13. Udo R, Maitland-van der Zee AH, Egberts TC, den Breeijen JH, Leufkens HG, van Solinge WW, et al. Validity of diagnostic codes and laboratory measurements to identify patients with idiopathic acute liver injury in a hospital database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 Mar;25 Suppl 1:21-8.

14. Bakke OM, Manocchia M, de Abajo F, Kaitin KI, Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 1995 Jul;58(1):108-17.
15. Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. *Gut.* 2009 Nov;58(11):1555-64.
16. Ribeiro-Vaz I, Herdeiro MT, Polónia J, Figueiras A. Strategies to increase the sensitivity of pharmacovigilance in Portugal. *Rev Saude Publica.* 2011 Feb;45(1):129-35.
17. Dainesi S. Como colaborar na implantação da farmacovigilância em nosso país? *Rev Assoc Med Bras.* 2005 Jul-Aug;51(4):186.
18. Xu H-M, Chen Y, Xu J, Zhou Q. Drug-induced liver injury in hospitalized patients with notably elevated alanine aminotransferase. *World J Gastroenterol.* 2012 Nov 7;18(41):5972-8.
19. Silva NMO, Silva AER, Carvalho RP, Holsback VSS, Cruz A, Calil R. Impacto da atuação do farmacêutico hospitalar nas ações de farmacovigilância no hospital da mulher – CAISM – UNICAMP. *Sínteses: Revista Eletrônica do SIMTEC.* 2012;4:220.
20. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993 Nov;46(11):1323-30.
21. Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, Chalasani N, Davern T, Serrano J, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. *Drug Saf.* 2009;32(1):55-68.
22. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 1997 Sep;26(3):664-9.
23. Bittencourt PL, Terra C, Parise ER, Farias AQ, Arroyo V, Fernandez J, et al. Intensive care management of patients with liver disease: proceedings of a single-topic conference sponsored by the Brazilian Society of Hepatology. *Arq Gastroenterol.* 2015 Dec;52 Suppl 1:55-72.
24. United States. National Library of Medicine. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Livertox. Bethesda, MD: NIDDK; [acesso em 2017 jan 5]. Disponível em: <https://livertox.nih.gov/Causality.html>.
25. Arrais PSD, Fernandes MEP, Dal Pizzol TS, Ramos LR, Mengue SS, Luiza VL, et al. Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. *Rev Saude Publica.* 2016 Dec;50(suppl 2):13s.
26. Donati M, Conforti A, Lenti MC, Capuano A, Bortolami O, Motola D, et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Jul;82(1):238-48.

27. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008 Dec;135(6):1924-34, 1934.e1-4.
28. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*. 2015 Jun;148(7):1340-52.e7.
29. Leitner JM, Graninger W, Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical. *Infection*. 2010 Feb;38(1):3-11.
30. Reuben A, Koch DG, Lee WM; Acute liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2010 Dec;52(6):2065-76.
31. Köklü S, Yüksel O, Yolcu OF, Arhan M, Altıparmak E. Cholestatic attack due to ampicillin and cross-reactivity to cefuroxime. *Ann Pharmacother*. 2004 Sep;38(9):1539-40.
32. Yossepowitch O, Amir G, Safadi R, Lossos I. Ischemic hepatitis associated with toxic epidermal necrolysis in a cirrhotic patient treated with cefuroxime. *Eur J Med Res*. 1997 Apr 21;2(4):182-4.
33. Wolters Kluwer. UpToDate database. [acesso em 2017 jan 5]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/pt/home>.
34. Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, Sandeep MS, Karanth D, Adarsh CK. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol*. 2010 Nov;105(11):2396-404.
35. Palmero D, Castagnino J, Musella RM, Mosca C, González Montaner P, de Casado GC. Difficult clinical management of anti-tuberculosis DRESS syndrome. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Jan;17(1):76-8.
36. Dall'agnol RSA, Albring DV, Castro MS, Heineck I. Problemas Relacionados com Medicamentos em Serviço de Emergência de Hospital Universitário do Sul do Brasil. Estudo Piloto. *Acta Farm Bonaerense*. 2004;23(4):540-5.
37. Barnsteiner JH. Medication reconciliation: transfer of medication information across settings-keeping it free from error. *Am J Nurs*. 2005 Mar-Apr;105(3 Suppl):31-6; quiz 48-51.
38. Pronovost P, Weast B, Schwarz M, Wyskiel RM, Prow D, Milanovich SN, et al. Medication reconciliation: a practical tool to reduce the risk of medication errors. *J Crit Care*. 2003 Dec;18(4):201-5.
39. Parolin MB, Lopes RW, Telles JEQ, Ioshii SO, Hajar N. [Acute cholestatic hepatitis induced by propylthiouracil. Case report]. *Arq Gastroenterol*. 2000 Abr-Jun;37(2):129-32.

40. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl.* 2004 Aug;10(8):1018-23.
41. Björnsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis.* 2006 Jan;38(1):33-8.
42. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(6):349-51.

CONCLUSÃO

A realização deste trabalho resultou na tradução do algoritmo RUCAM para a língua Portuguesa e sua validação para uso na prática clínica pelos diferentes profissionais das equipes de saúde.

Foi possível validar o instrumento traduzido através de sua aplicação a um caso real de doença hepática induzida por medicamento, por diferentes categorias profissionais, a saber médico, enfermeiro e farmacêutico.

O estudo de frequência identificou 178 pacientes com suspeita de DILI a partir de um universo de 84.134 atendimentos, dos quais, foi possível atribuir a causalidade a 8 pacientes, sendo 7 pelo diagnóstico médico descrito em prontuário e 1 através da aplicação do algoritmo de RUCAM. A frequência encontrada para DILI foi de um caso para cada 10 mil pacientes atendidos. O rastreamento da DILI através das alterações dos marcadores hepáticos apresentou boa sensibilidade tornando possível a identificação da frequência de lesão hepática induzida por medicamentos no Hospital em estudo no ano de 2015.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho foi desenvolvido em três etapas. Na primeira delas foi realizada uma revisão bibliográfica para reconhecimento da etiologia da DILI enquanto reação adversa a medicamento. Sua patologia, mecanismo de ação, medicamentos a que está comumente relacionada e frequência foram investigadas.

A segunda etapa do estudo buscou traduzir e validar o algoritmo RUCAM, específico para a identificação de doença hepática induzida por medicamento, amplamente utilizado em estudos internacionais para a identificação de causalidade de DILI. Apesar de identificarmos algumas limitações no algoritmo, este demonstrou ser um ferramenta mais robusta para a identificação da causalidade entre o medicamento e a lesão hepática, além de permitir sua aplicação por diferentes profissionais.

Por fim, foi realizado um estudo retrospectivo para avaliar a frequência de DILI em um Hospital Geral de Porto Alegre a partir da alteração das enzimas hepáticas. O algoritmo RUCAM, traduzido e validado, foi utilizado e aplicado aos casos suspeitos de lesão hepática induzida por medicamento, e foi identificada a frequência de 1 caso a cada 10 mil pacientes. Nesta etapa do estudo também foi possível perceber a deficiência dos registros nos prontuários dos pacientes. Devido à falta de informações necessárias, muitos dos casos suspeitos para DILI não puderam ter sua avaliação concluída.

Apesar da gravidade da doença e da relativa frequência com que ocorre, foi possível confirmar a subnotificação para os casos de DILI no Brasil descrita na literatura, no presente estudo. Nenhum caso de DILI foi notificado no período em estudo no referido hospital, apesar de constarem em prontuário sete casos com diagnóstico. A atuação do Farmacêutico Clínico, emerge neste contexto, como uma oportunidade para melhoria de qualidade assistencial e segurança do paciente.

Ações de farmacovigilância devem ser propostas, tais como a definição de “gatilhos” para a indicação da suspeita de DILI. Utilizar-se dos sistemas informatizados para que, frente à ocorrência de alterações das provas de

função hepática características de DILI, por exemplo, ocorram alertas disseminados às equipes de saúde envolvidas para a possibilidade de DILI.

Ações educativas para a disseminação do algoritmo entre os profissionais, bem como a capacitação destes para a sua correta utilização, também podem ser desenvolvidas pelo Farmacêutico. Antes disto, ações que promovam a conscientização quanto à importância dos registros em prontuário e a profunda investigação do histórico farmacológico dos pacientes, devem ocorrer. A reconciliação medicamentosa realizada pelo Farmacêutico Clínico, principalmente na admissão do paciente quando proveniente de seu domicílio, pode fornecer informações determinantes para a identificação precoce da doença hepática induzida por medicamentos.

Novos estudos podem ser propostos para a identificação prospectiva de DILI, com a utilização o algoritmo RUCAM. A análise prospectiva permite o maior acesso à informações e a abordagem em tempo real aos indivíduos envolvidos – paciente e equipes envolvidas no seu cuidado.

O estímulo à notificação das reações adversas a medicamentos encontradas deve ocorrer no intuito de estabelecer a cultura de segurança e prestação de serviço à saúde pública, para o benefício de todos

ANEXOS

ANEXO 1 – Registro do projeto e status de aprovação junto ao Comitê de Ética da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

The screenshot displays the 'Plataforma Brasil' web interface, specifically the 'DETALHAR PROJETO DE PESQUISA' (Detail Research Project) page. The browser address bar shows the URL: `aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/visao/pesquisador/gerirPesquisa/gerirPesquisaAgrupador.jsf`.

The page header includes the 'Saúde' logo and 'Ministério da Saúde'. The user is logged in as 'MICHELE JOHN MULLER LUNARDELLI - Pesquisador | V3.0', with a session expiration of 34 minutes. Navigation tabs include 'Público', 'Pesquisador', and 'Alterar Meus Dados'.

The main content area is titled 'DETALHAR PROJETO DE PESQUISA' and contains two sections:

- DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA**: This section provides project metadata.
 - Título da Pesquisa: Tradução e validação de algoritmo para identificação de hepatite medicamentosa.
 - Pesquisador Responsável: Carine Raquel Blatt
 - Área Temática: Versão: 2
 - CAAE: 56821616.0.0000.5345
 - Submetido em: 23/07/2016
 - Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
 - Situação da Versão do Projeto: Aprovado
 - Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
 - Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
- DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA**: This section lists various documents associated with the project, including:
 - Versão Atual Aprovada (PO) - Versão 2
 - Pendência de Parecer (PO) - Versão 2
 - Notificação (N1) - Universidade Federal de
 - Curriculo dos Assistentes
 - Documentos do Projeto
 - Comprovante de Recepção - Submissã
 - Declaração de Instituição e Infraestrut
 - Declaração de Pesquisadores - Submis
 - Folha de Rosto - Submissão 2
 - Informações Básicas do Projeto - Subm
 - Projeto Detalhado / Brochura Investiga
 - Recurso Anexado pelo Pesquisador - S
 - Apreciação 2 - Universidade Federal de Ci
 - Projeto Completo

A 'Comprovante de Recepção' (Receipt of Receipt) stamp is visible, dated 18/07/2017, with the file name 'PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_709736'. The bottom of the screen shows the Windows taskbar with the search bar and system clock indicating 12:04 on 18/07/2017.

ANEXO 2 – Correspondência eletrônica autorizando a tradução do algoritmo pelo seu autor principal.

● **Michele John Müller** Dear Danan, My name is Michele, and I'm a student of hepatology post graduate program at U 03/29/16 às 8:34 PM

● **Gaby Danan** <gaby.danan@gmail.com> 03/30/16 às 4:04 AM
Para Michele John Müller

Dear Ms Müller,

I am very pleased that you are interested in translating RUCAM in Portuguese. Please be aware that the right name of this method is not CIOMS/RUCAM but RUCAM alone. You will read the explanations in the latest update of RUCAM. I don't know whether you have seen the latest version that should be used from now on and published in IJMS. A copy of it is attached to this email for your convenience.

Yes you are authorised to translate RUCAM into your language and please be kind enough to send me a copy of your translation. If you are to publish the translation please acknowledge the authors of the attached paper. Do not forget.

Thanks,
G. Danan

ANEXO 3 - Algoritmo RUCAM na língua original.

Items for Hepatocellular Injury	Score	Result
1. Time to onset from the beginning of the drug/herb		
• 5-90 days (rechallenge: 1-15 days)	+2	☐
• <5 or >90 days (rechallenge: >15 days)	+1	☐
Alternative: Time to onset from cessation of the drug/herb		
• ≤15 days (except for slowly metabolized chemicals: >15 days)	+1	☐
2. Course of ALT after cessation of the drug/herb		
Percentage difference between ALT peak and N		
• Decrease ≥ 50% within 8 days	+3	☐
• Decrease ≥ 50% within 30 days	+2	☐
• No information or continued drug use	0	☐
• Decrease ≥ 50% after the 30th day	0	☐
• Decrease < 50% after the 30th day or recurrent increase	-2	☐
3. Risk factors		
• Alcohol use (current drinks/d: >2 for women, >3 for men)	+1	☐
• Alcohol use (current drinks/d: ≤2 for women, ≤3 for men)	0	☐
• Age ≥ 55 years	+1	☐
• Age < 55 years	0	☐
4. Concomitant drug(s)/herb(s)		
• None or no information	0	☐
• Concomitant drug/herb with incompatible time to onset	0	☐
• Concomitant drug/herb with compatible or suggestive time to onset	-1	☐
• Concomitant drug/herb known as hepatotoxin and with compatible or suggestive time to onset delete marking right side above	-2	☐
• Concomitant drug/herb with evidence for its role in this case (positive rechallenge or validated test)	-3	☐
5. Search for alternative causes	Tick if negative	Tick if not done
Group I (7 causes)		
• HAV: Anti-HAV-IgM	☐	☐
• Hepatobiliary sonography / colour Doppler	☐	☐
• HCV: Anti-HCV, HCV-RNA	☐	☐
• HEV: Anti-HEV-IgM, anti-HEV-IgG, HEV-RNA	☐	☐
• Hepatobiliary sonography / colour Doppler sonography of liver vessels / endosonography / CT / MRC	☐	☐
• Alcoholism (AST / ALT ≥ 2)	☐	☐
• Acute recent hypotension history (particularly if underlying heart disease)	☐	☐
Group II (5 causes)		
• Complications of underlying disease(s) such as sepsis, metastatic malignancy, autoimmune hepatitis, chronic hepatitis B or C, primary biliary cholangitis or sclerosing cholangitis, genetic liver diseases	☐	☐
• Infection suggested by PCR and titer change for		
• CMV (anti-CMV-IgM, anti-CMV-IgG)	☐	☐
• EBV (anti-EBV-IgM, anti-EBV-IgG)	☐	☐
• HSV (anti-HSV-IgM, anti-HSV-IgG)	☐	☐
• VZV (anti-VZV-IgM, anti-VZV-IgG)	☐	☐
Evaluation of groups I and II		
• All causes-groups I and II—reasonably ruled out	+2	☐
• The 7 causes of group I ruled out	+1	☐
• 6 or 5 causes of group I ruled out	0	☐
• Less than 5 causes of group I ruled out	-2	☐
• Alternative cause highly probable	-3	☐
6. Previous hepatotoxicity of the drug/herb		
• Reaction labelled in the product characteristics	+2	☐
• Reaction published but unlabelled	+1	☐
• Reaction unknown	0	☐
7. Response to unintentional reexposure		
• Doubling of ALT with the drug/herb alone, provided ALT below 5N before reexposure	+3	☐
• Doubling of ALT with the drug(s)/herb(s) already given at the time of first reaction	+1	☐
• Increase of ALT but less than N in the same conditions as for the first administration	-2	☐
• Other situations	0	☐
Total score for the case		☐

Items for Cholestatic or Mixed Liver Injury	Score	Result
1. Time to onset from the beginning of the drug/herb		
• 5–90 days (rechallenge: 1–90 days)	+2	☐
• <5 or >90 days (rechallenge: >90 days)	+1	☐
Alternative: Time to onset from cessation of the drug/herb		
• (except for slowly metabolized chemicals: ≤30 days)	+1	☐
2. Course of ALP after cessation of the drug/herb		
Percentage difference between ALP peak and N		
• Decrease ≥ 50% within 180 days	+2	☐
• Decrease < 50% within 180 days	+1	☐
• No information, persistence, increase, or continued drug/herb use	0	☐
3. Risk factors		
• Alcohol use current drinks/d: >2 for women, >3 for men)	+1	☐
• Alcohol use (current drinks/d: ≤2 for women, ≤3 for men)	0	☐
• Pregnancy	+1	☐
• Age ≥ 55 years	+1	☐
• Age < 55 years	0	☐
4. Concomitant use of drug(s)/herb(s)		
• None or no information	0	☐
• Concomitant drug/herb with incompatible time to onset	0	☐
• Concomitant drug/herb with compatible or suggestive time to onset	−1	☐
• Concomitant drug/herb known as hepatotoxin and with compatible or suggestive time to onset	−2	☐
• Concomitant drug/herb with evidence for its role in this case (positive rechallenge or validated test)	−3	☐
5. Search for alternative causes	Tick if negative	Tick if not done
Group I (7 causes)		
• HAV: Anti-HAV-IgM	☐	☐
• HBV: HBsAg, anti-HBc-IgM, HBV-DNA	☐	☐
• HCV: Anti-HCV, HCV-RNA	☐	☐
• HEV: Anti-HEV-IgM, anti-HEV-IgG, HEV-RNA	☐	☐
• Hepatobiliary sonography/colour Doppler sonography of liver vessels/endosonography/CT/MRC	☐	☐
• Alcoholism (AST/ALT ≥ 2)	☐	☐
• Acute recent hypotension history (particularly if underlying heart disease)	☐	☐
Group II (5 causes)		
• Complications of underlying disease(s) such as sepsis, metastatic malignancy, autoimmune hepatitis, chronic hepatitis B or C, primary biliary cholangitis or sclerosing cholangitis, genetic liver diseases	☐	☐
• Infection suggested by PCR and titer change for		
• CMV (anti-CMV-IgM, anti-CMV-IgG)	☐	☐
• EBV (anti-EBV-IgM, anti-EBV-IgG)	☐	☐
• HSV (anti-HSV-IgM, anti-HSV-IgG)	☐	☐
• VZV (anti-VZV-IgM, anti-VZV-IgG)	☐	☐
Evaluation of group I and II		
• All causes—groups I and II—reasonably ruled out	+2	☐
• The 7 causes of group I ruled out	+1	☐
• 6 or 5 causes of group I ruled out	0	☐
• Less than 5 causes of group I ruled out	−2	☐
• Alternative cause highly probable	−3	☐
6. Previous hepatotoxicity of the drug/herb		
• Reaction labelled in the product characteristics	+2	☐
• Reaction published but unlabelled	+1	☐
• Reaction unknown	0	☐
7. Response to unintentional reexposure		
• Doubling of ALP with the drug/herb alone, provided ALP below 2N before reexposure	+3	☐
• Doubling of ALP with the drugs(s)/herbs(s) already given at the time of first reaction	+1	☐
• Increase of ALP but less than N in the same conditions as for the first administration	−2	☐
• Other situations	0	☐
Total score for the case		☐

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Algoritmo RUCAM traduzido para o português.

	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 +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 Virus) 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, sendo que anteriormente a 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	() () () ()

	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 $\geq 50\%$ em 180 dias; • Redução < 50% em 180 dias • Sem informação, persistência, aumento, ou continua no 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 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; • 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 Virus) 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 FA, com o medicamento ou fitoterápico isolado, sendo que anteriormente a reexposição os valores de FA estavam abaixo de 2xLSN. • 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	() () () ()

APÊNDICE 2 – Caso clínico utilizado na etapa de validação da tradução do algoritmo RUCAM.

Paciente feminino, 65 anos de idade, procura atendimento médico por dor epigástrica. Evidenciada lesão hepática, através de avaliação clínica e laboratoriais. A lesão hepática é constatada 123 dias após início de atorvastatina.

Em uso de atorvastatina em dose de 80mg por via oral, uma vez ao dia, para hipercolesterolemia. Nunca havia recebido o medicamento anteriormente.

Paciente sem história prévia de doenças hepáticas.

Paciente refere não consumir bebida alcoólica.

Paciente não tinha história imediata de insuficiência cardíaca, choque ou sepse.

Paciente refere ter administrado outros medicamentos recentemente (nos últimos dois meses): azitromicina, metoprolol e metoclopramida.

Houve regressão dos sinais e sintomas quando o medicamento atorvastatina foi suspenso, chegando a valores normais das provas hepáticas em aproximadamente 1,5 meses, conforme ilustrado no gráfico 1.

Não havia história de febre ou ocorrência de erupções cutâneas.

As alterações laboratoriais na admissão do paciente foram de ALT 658 U/L (12,7 vezes LSN), AST 666 U/L (18,5 vezes o LSN), fosfatase alcalina 861 U/L (6,8 vezes LSN), bilirrubina total de 0,4 mg/dL e albumina 4,2 g/dL.

Tabela 1: representação dos resultados laboratoriais em relação ao tempo e os sinais e sintomas.

Dias	ALT (U/L)	ALKP (U/L)	Bilirubina	Evento/evolução
-180	30	90		Laboratoriais normais.
-123				Início da administração de Atorvastatina.
0	658	861	0.4	Atorvastatina suspensa.
3	615	755	0.7	
9	622	758	1.0	
15	544	733	0.9	
22	309	458	0.6	
30	124	260	0.6	
36	70	177	0.5	
43	58	123	0.7	
50	38	96	0.8	Laboratoriais normais.
68	289	263	0.6	
82	47	139	0.6	
138	29	62	0.8	Laboratoriais normais.
215	23	65	0.6	Laboratoriais normais.
265	18	62	0.6	Laboratoriais normais.
314	22	53	0.8	Laboratoriais normais.

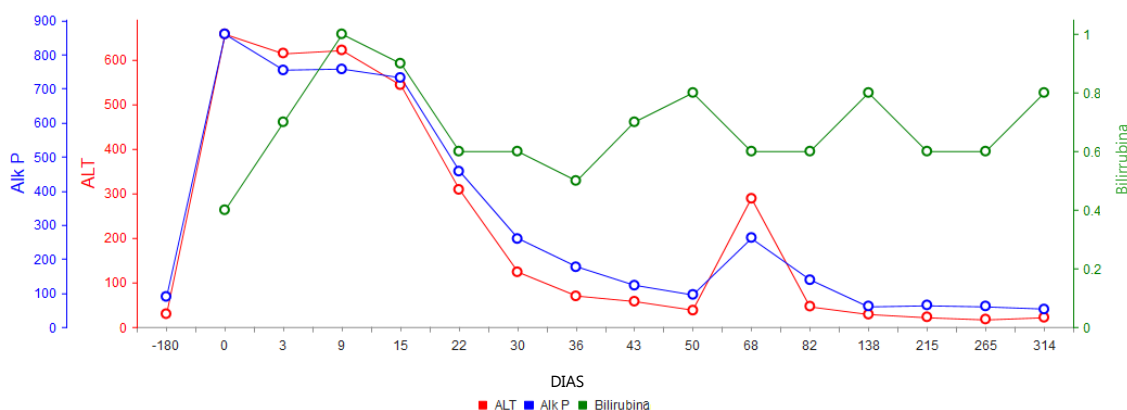
Os testes para hepatite A, B, C (incluindo HCV RNA) e E foram negativos. Os testes para mononucleose não foram realizados.

Hepatite autoimune foi descartada frente os resultados de marcadores específicos.

Exames de imagem (ultrassom) do fígado não evidenciaram nenhuma obstrução biliar (câncer ou massas). Não foi realizada biópsia hepática.

Atorvastatina foi reiniciada depois de as enzimas séricas terem voltado ao normal. Quatro dias mais tarde (dia 68) os níveis de ALT, AST e fosfatase alcalina haviam se elevado novamente. O medicamento foi novamente suspenso e as enzimas retornaram aos níveis normais em seis semanas.

Gráfico 1: representação gráfica da variação dos resultados laboratoriais para ALT, fosfatase alcalina e bilirrubinas, em relação ao tempo.



Referencial:

Abreviaturas e siglas:

ALT: alanina aminotransferase;

ALK P: fosfatase alcalina;

AST: aspartato aminotransferase;

LSN: limite superior da normalidade.

Descrição de efeitos adversos segundo a bula dos medicamentos relacionados ao caso clínico:

Atorvastatina: Cefaleia, constipação, tontura, fotossensibilidade, náusea, diarreia, indigestão; elevação das transaminases, mialgia, rabdomiólise, vasculite, alopecia, artralgia, dor musculoesquelética, espasmos, insônia, nasofaringite.

Azitromicina: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, flatulência, sonolência, cefaleia, tonturas, perda auditiva, arritmias cardíacas, palpitações, dor no peito, *rash*, urticária, vaginite;

Metoclopramida: diarreia, náusea, vômito, hepatotoxicidade, astenia, cefaleia, bloqueio atrioventricular, bradicardia, hipotensão, hipertensão, retenção hídrica, sonolência, fadiga, reações distônicas agudas, confusão, depressão, tontura, acatisia, alucinações, insônia, convulsões, discinesia tardia, síndrome neuroléptica maligna, broncoespasmo, agranulocitose, leucopenia, neutropenia, amenorreia, ginecomastia, *rash*, urticária.

Metoprolol: broncoespasmo, hipertensão, bradicardia, bloqueio atrioventricular, depressão miocárdica, vasoconstrição periférica, insônia, depressão psíquica, astenia, impotência, intolerância à glicose, *rash*, hipertrigliceridemia, diarreia, tontura, dispnéia, fadiga.

APÊNDICE 3 – **Hepatite medicamentosa: qual o papel do farmacêutico clínico?**

Artigo aceito para a publicação na Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços De Saúde.

Este artigo foi baseado na introdução da dissertação.

Drug induced liver injury: what is the role of the clinical pharmacist?

Hepatitis causada por drogas: cuál es el papel del farmacéutico clínico?

Michele John Müller Lunardelli¹; Matheus William Becker²; Carine Raquel Blatt³.

1 - Mestranda do Programa de Pós Graduação em Hepatologia Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

2 - Mestrando do Programa de Pós Graduação em Hepatologia Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

3 - Docente do Programa de Pós Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Resumo

Objetivos: Descrever a hepatite medicamentosa, os principais grupos de medicamentos relacionados, sua manifestação clínica e discutir a contribuição do farmacêutico clínico para a detecção e manejo da lesão hepática induzida por medicamentos. **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa bibliográfica realizada através de uma revisão narrativa sobre a lesão hepática induzida por medicamentos e a atuação do farmacêutico clínico na detecção e manejo da mesma. **Resultados:** Antibióticos, anti-inflamatórios não-esteroides e anticonvulsivantes são os principais agentes associados à lesão hepática. A toxicidade pode ocorrer por reações diretas (entre 24 a 48 horas após administração do medicamento) ou reações idiossincrásicas (entre cinco e 90

dias após a administração do medicamento). O quadro clínico inclui desde a ligeira alteração dos níveis das enzimas hepáticas até a insuficiência hepática fulminante, podendo levar ao óbito. O tratamento é essencialmente de suporte, porém, a suspensão do medicamento suspeito é a primeira medida para prevenir ou minimizar danos. **Considerações:** A detecção da lesão hepática induzida por medicamentos depende do estabelecimento do nexo de causalidade e a exclusão de outras causas como Hepatite B ou C. O farmacêutico pode contribuir para a detecção precoce da lesão hepática induzida por medicamentos através da reconciliação medicamentosa na admissão hospitalar, a avaliação da prescrição e o monitoramento dos exames laboratoriais.

Palavras chave: lesão hepática induzida por medicamentos; farmácia clínica; reconciliação medicamentosa, farmacêutico.

Abstract

Objectives: Describe the drug induced liver injury, the mainly groups of drugs related, their clinical manifestation and discuss the clinical pharmacist role to the detection and management these injury. **Methods:** This is a literature research conducted through a narrative review on drug induced liver injury and the clinical pharmacist role in the detection and management of it. **Results:** antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory and anticonvulsants drugs are the main agents associated with liver injury. The toxicity may occur by direct reaction (between 24 and 48 hours after drug administration) or idiosyncratic reactions (between five and 90 days after drug administration). The clinical ranges from slight changes in liver enzymes to fulminant hepatic failure, which

can progress to death. The treatment is essentially supported, however, the suspension of the drug is the first step to prevent or minimize injury.

Considerations: The detection of drug-induced liver injury depends on the establishment of the causation and the exclusion of other causes such as hepatitis B or C. The pharmacist can contribute to the early detection of drug-induced liver injury by medication reconciliation at admission, evaluation of prescription and monitoring of laboratory tests.

Keywords: Drug induced liver injury; clinical pharmacy; medication reconciliation; pharmacist.

Resumen

Objetivos: Describir la hepatitis inducida por medicamentos, los principales grupos de fármacos relacionados, su manifestación clínica y discutir la contribución del farmacéutico clínico para la detección y manejo de la lesión hepática inducida por fármacos. **Métodos:** Se trata de un estudio de la literatura llevada a cabo a través de una revisión narrativa de la lesión hepática inducida por las drogas y el papel farmacéutico clínico en la detección y manejo de la misma. **Resultados:** Antibióticos, medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos y anticonvulsivos son los principales agentes asociados con daño hepático. La toxicidad se puede producir por reacción directa (entre 24 y 48 horas después de la administración del fármaco) o reacciones idiosincrásicas (entre cinco y 90 días después de la administración de drogas). El cuadro clínico varía desde ligeros cambios en los niveles de las enzimas hepáticas a la insuficiencia hepática aguda grave, que puede conducir a la muerte. El tratamiento es esencialmente de apoyo, sin embargo, la suspensión de la

droga sospecha es el primer paso para prevenir o minimizar los daños.

Consideraciones: La detección de la lesión hepática inducida por fármacos depende de lo establecimiento de la causa y la exclusión de otras causas, como la hepatitis B o C. El farmacéutico puede contribuir a la detección precoz de la lesión hepática inducida por fármacos a través de la reconciliación de medicamentos en la admisión, de la evaluación de la prescripción y el seguimiento de las pruebas de laboratorio.

Palabras clave: hepatitis inducida por medicamentos; farmacia clínica; reconciliación de medicamentos; farmacêutico.

1 INTRODUÇÃO

A lesão hepática induzida por medicamentos, também conhecida como hepatite medicamentosa, ou chamada pelo termo DILI – que vem do inglês *Drug Induced Liver Injury* – é uma doença comum do fígado que vem manifestar-se geralmente entre um e 90 dias após a administração do medicamento¹. O quadro clínico da doença é variável, e pode ocorrer desde a ligeira alteração das enzimas hepáticas até a insuficiência hepática fulminante, levando ao óbito.

Estudos referem à DILI como sendo a causa de falha hepática fulminante em 13% a 30% dos casos em que sua ocorrência é confirmada¹. Nos EUA a incidência de hepatite medicamentosa anual é estimada entre 10 e 15 por 10.000 a 100.000 pessoas expostas a medicamentos, sendo também a principal causa de falência hepática aguda, respondendo por mais de 50% dos casos de falência hepática aguda e por 10% dos transplantes hepáticos realizados em alguns centros. Além disso, a ocorrência de DILI é a causa mais

citada para a retirada de medicamentos do mercado Farmacêutico nesse país^{1, 2}.

No Brasil os dados para a ocorrência de DILI são muito restritos. Em estudo coordenado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) realizado entre os anos de 1999 a 2009 foram verificadas as notificações de eventos adversos relacionados a medicamentos fitoterápicos. As notificações com relatos de lesão hepática induzida por medicamentos relacionam-se aos fitoterápicos *Atropa Belladonna*, *Camellia Sinensis*, *Passiflora sp* e *Piper Methycticum*. Dentre os casos avaliados no estudo, dois (1,2%) resultaram em hepatite fulminante e óbito, sendo o agente causador relacionado à *Piper Methycticum*³.

Considerando o crescente consumo de medicamentos e o potencial de alguns em causar lesão hepática, bem como a orientação para a notificação das reações adversas relacionadas aos medicamentos emerge a importância da atuação do farmacêutico para os sinais que possam ser sugestivos de lesão hepática induzida por medicamentos³.

O objetivo deste estudo é descrever a lesão hepática induzida por medicamentos e identificar os principais grupos de medicamentos relacionados. Além disso, apontar os principais aspectos a serem considerados pelo farmacêutico clínico na detecção e manejo da lesão hepática induzida por medicamentos.

2 MÉTODO

O presente estudo apresenta uma pesquisa bibliográfica realizada através de uma revisão narrativa sobre a lesão hepática induzida por

medicamentos e a atuação do farmacêutico clínico na detecção e manejo da mesma.

As referências foram pesquisadas entre março e agosto de 2015 nas bases de dados da Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE) e da Scientific Electronic Library Online (SciELO). Os descritores utilizados foram: *hepatite medicamentosa; drug induced liver injury; lesão hepática induzida por medicamentos; farmácia clínica; farmacêutico clínico*.

Após a identificação dos estudos foi realizada uma leitura crítica e interpretativa na qual foram selecionadas às informações para responder os objetivos do estudo. Os conteúdos abordados referem-se à etiologia e diagnóstico, manejo e, a atuação do farmacêutico clínico na lesão hepática induzida por medicamentos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiologia e detecção da lesão hepática induzida por medicamentos

De acordo com o Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS – Councils for International Organizations of Medical Sciences) a lesão hepática induzida por medicamentos pode ser dividida conforme sua manifestação clínica em hepatocelular, colestática e mista¹.

O tipo hepatocelular é definido por níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) duas vezes maiores ao limite superior para normalidade (LSN) ou de Razão (R) maior ou igual a 5, em que R é a razão dos valores séricos da ALT dividida pelos valores séricos da fosfatase alcalina (FA). O tipo colestático é definido por FA maior que duas vezes o LSN ou R maior ou igual a dois e o tipo misto é definido pela ALT maior que duas vezes o

LSN e R maior que duas e menor que cinco, conforme pode ser visualizado no quadro 1.

Quadro 1. Tipos de lesão hepática de acordo com o *Councils for International Organizations of Medical Science* (CIOMS).

Lesão	Padrão bioquímico
Hepatocelular	ALT > 2 vezes LSN ou a razão entre a ALT/ FA ≥ 5
Colestática	FA > 2 vezes LSN ou razão ALT/FA ≤ 2
Mista	ALT > 2 vezes LSN e razão ALT/FA entre 2 e 5

Legenda: ALT - Alanina aminotranferase; FA – Fosfatase Alcalina; LSN – Limite Superior ao

Normal;

É provável que a lesão hepática seja mais grave no tipo hepatocelular que em colestático e misto. Além disso, pacientes com níveis de bilirrubina elevada na DILI hepatocelular possuem indicativo de lesão hepática grave e com taxa de fatalidade de 0,7 a 1,3 por 100.000 indivíduos expostos ao fármaco¹.

Pacientes que manifestam o tipo colestático e misto são propensos a desenvolver a doença crônica com maior frequência do que os acometidos pela DILI hepatocelular¹. A capacidade de provocar algum dano hepatocelular, no entanto, não é um indicador confiável do potencial de um fármaco para DILI grave. Muitos medicamentos que causam aumentos transitórios de ALT ou AST no soro não causam DILI progressiva ou grave, mesmo que a administração do medicamento seja continuada. Apenas os medicamentos que podem causar lesão hepatocelular a ponto de que o fígado deixe de realizar a função de retirar a bilirrubina do plasma ou sintetizar os fatores de coagulação que causarão DILI grave⁵.

Um relatório recente sobre DILI com base no banco de dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) apresentou que o número de casos de DILI vem aumentando desde 1990. Em geral, antibióticos, anti-inflamatórios não-esteroides, e anticonvulsivantes são os medicamentos mais frequentes

entre os causadores de DILI. Além disso, a incidência de DILI causada pelo uso de plantas medicinais ou medicamentos tradicionais tem aumentado ao longo da última década¹. Medicamentos como os antirretrovirais, anticonvulsivantes (tais como o ácido valpróico), analgésicos (como o paracetamol), antibióticos e antineoplásicos são frequentes agentes causadores de DILI com grande fatalidade¹.

Nos Estados Unidos, a causa mais frequente de DILI é o paracetamol². Na Espanha a análise de 461 casos em um período de 10 anos indicou que a amoxicilina / clavulanato foi o medicamento mais comumente envolvido em DILI (59/461 casos, 12,8%). Além deste, atorvastatina e captopril foram medicamentos causadores frequentes que levaram à lesão hepática crônica. Na Itália, em um estudo retrospectivo com 1069 casos de DILI, os inibidores da hidroximetilglutaril-CoA redutase foram a classe mais associada à DILI (4,5%). Em estudos realizados na Ásia, medicinas alternativas tradicionais foram relatadas como a causa mais comum de DILI⁵. Na Índia os medicamentos antituberculose são a principal causa de doença hepática induzida por medicamentos⁷.

Em uma revisão sistemática de casos e relato de casos de DILI na América Latina foi verificado uma grande discrepância da publicação de casos entre os países. Chile, Argentina e Colômbia, foram responsáveis por 91% de todos os casos publicados que somam juntos 198 casos entre 2006 e 2012. O que demonstra o baixo registro de DILI nos demais países da América Latina. Nesta revisão sistemática foram identificadas apenas duas publicações do Brasil, excluindo os casos relacionados com plantas e medicina alternativa. As duas publicações são de casos pediátricos. Em Campinas foi descrito caso de

criança de 5 meses com tuberculose que evoluiu para insuficiência hepática com uso de isoniazida. O outro relato foi em Curitiba, três casos em crianças com epilepsia grave entre 2 e 5 anos onde duas reverteram o quadro clínico após a retirada do medicamento enquanto uma das crianças foi a óbito⁸.

Na tabela 1 são apresentadas as principais classes farmacológicas e os principais medicamentos suspeitos de causar DILI e o tipo de lesão hepática envolvida.

Tabela 1 - Principais classes farmacológicas e medicamentos suspeitos de causar DILI de acordo com o tipo de lesão hepática identificada. Adaptado de TAJIRI, 2008.

Classe farmacológica	Medicamento	Tipo de Lesão		
		Hepatocelular	Colestática	Mista
Antialcoólico	Dissulfiram	2	0	0
Anticoagulante	Ticlopidina	8	5	1
Anticonvulsivante	Carbamazepina	6	1	3
	Ácido Valpróico	4	1	3
Antidepressivo	Paroxetina	4	1	2
Anti-hipertensivo	Captopril	1	0	1
Anti-inflamatório	Paracetamol	40	0	0
	Diclofenaco	18	8	3
	Nimesulida	7	2	0
	Ibuprofeno	8	3	9
Antilipêmico	Atorvastatin	6	2	2
	Fenofibrato	1	0	2
Antimicrobianos	Amoxicilina-clavulanato	28	26	23
	Azitromicina	0	8	0
	Eritromicina	2	4	3
	Clindamicina	2	0	0
	Nitrofurantoína	1	1	0
	Levofloxacino	0	0	1
	Ciprofloxacino	2	1	1
	Sulfassalazina	1	0	1
Antiretroviral	Terapia antirretroviral para HIV	4	1	1

Antineoplásico	Flutamida	12	1	5
	Metotrexato	3	0	0
Antitireoidiano	Tiamazol	1	4	0
Hansenostático	Dapsona	2	0	0
Imunossupressor	Azatioprina	5	4	2
Outros	Fitoterápicos	26	3	2
Tuberculostático	Isoniazida + Rifampicina + Pirazinamida	24	6	32

As substâncias hepatotóxicas podem lesar os hepatócitos diretamente, através de radicais livres ou metabólitos que causam peroxidação dos lipídeos da membrana. A toxicidade hepática induzida por medicamentos pode manifestar-se através de reações diretas ou idiossincrásicas. A toxicidade hepática direta ocorre de forma previsível em indivíduos expostos e é dependente da dose. O período latente entre a exposição e a lesão hepática é curto (habitualmente horas), embora as manifestações clínicas possam instalar-se até 24 a 48 horas. As reações idiossincrásicas manifestam-se tardiamente após um período de latência que varia entre cinco e 90 dias depois da administração do medicamento^{2, 7}.

O período de tempo entre o consumo de determinado medicamento e a toxicidade hepática é, geralmente, consistente de pessoa para pessoa. O mesmo sucede com a dose necessária para produzir lesão hepática. A toxicidade hepática pode passar despercebida até o início da icterícia^{2, 7}.

A sintomatologia para a lesão hepática induzida por medicamentos inclui febre baixa, icterícia, prurido corporal, náuseas, vômitos, colúria (urina escura) e hipocolia fecal (fezes esbranquiçadas)^{2,9}. A presença de ascite, encefalopatia e taxas de Razão Normalizada Internacional (RNI) maior que 1,5 vezes é um sinal de doença grave⁷.

A detecção rápida e precisa de DILI é importante na prática e constitui um desafio, pois pressupõe um elevado índice de suspeição e a exclusão de outros diagnósticos diferenciais. A abordagem inclui estudo sorológico, com determinação de marcadores virais e autoimunes, ecografia abdominal e a identificação de potenciais fatores de confusão, tais como hipotensão, sepse, insuficiência cardíaca e nutrição parentérica. É importante observar a evolução no tempo da lesão e avaliar possíveis causas alternativas da lesão do fígado, tais como hepatite viral aguda A, B, ou C; uso concomitante de um medicamento hepatotóxico ou exposição à hepatotoxinas; hepatite autoimune ou hepatite alcoólica; distúrbios do trato biliar; problemas circulatórios de hipotensão ou insuficiência cardíaca congestiva direita que pode causar hepatopatia isquêmica ou hipóxia.

Deve-se considerar que é possível a ocorrência de DILI em pessoas com doença de fígado pré-existente, como uma patologia sobreposta⁵. Além disso, doenças concomitantes como infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, alcoolismo, diabetes e obesidade devem ser valorizadas, pois podem comprometer negativamente a evolução.

Existem algumas situações em que a suspeita de DILI deve ser particularmente investigada, tais como o início de um novo medicamento nos últimos três meses, a apresentação de *rash* cutâneo ou eosinofilia, a identificação de lesão hepática, colestase identificada através de exame de imagem hepatobiliar normal, evidência de através dos anticorpos ou hipergamaglobulinemia¹.

O reconhecimento dos fatores de risco fornece pistas para o diagnóstico de DILI, a história clínica detalhada é de suma importância, incluindo o uso de

plantas medicinais, medicamentos isentos de prescrição e utilizados sem prescrição. Nesse sentido, reforça a necessidade da realização da reconciliação medicamentosa na admissão hospitalar.

Vários métodos de avaliação de causalidade foram estabelecidos como ferramentas no diagnóstico preciso de DILI.

O algoritmo de Naranjo foi uma das primeiras escalas para avaliação da probabilidade de ocorrência de um efeito adverso por medicamento. Apesar de não ser um instrumento específico para danos hepáticos este apresenta a vantagem da facilidade de aplicação sendo composto por perguntas respondidas com sim, não, não conhecido ou não aplicável. Este algoritmo apresenta domínios relacionados à relação temporal, outras causas, descontinuação ou reintrodução do medicamento em questão e seus efeitos, e o conhecimento acerca das reações dos medicamentos. Apesar da simplicidade, esta escala é de difícil aplicação na prática clínica¹⁰.

Em 1992 um grupo de pesquisadores ligado a CIOMS desenvolveram e implementaram um algoritmo para avaliar mais especificamente a hepatotoxicidade induzida por medicamentos. O método conhecido como Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) foi elaborado através de um consenso entre hepatologistas para padronizar um sistema de escores com domínios relacionados a lesão hepática. Esta escala conta com o um sistema de escores em seis eixos. Os domínios envolvem o tempo de início dos sintomas, a duração da doença, fatores de risco, uso concomitante de medicamentos, exclusão de outras causas que não medicamentos, relato prévio de hepatotoxicidade causado pelo medicamento suspeito, e resposta à reexposição ao medicamento¹¹.

Outras escalas foram desenvolvidas posteriormente, tais como Maria Victorino na Espanha e mais recentemente no Japão a escala Digestive Disease Week Japan (DDWJ). Estas escalas se mostraram equivalentes a RUCAM na identificação nos casos de DILI^{12; 13; 14}.

Tratamento da lesão hepática induzida por medicamentos

O tratamento da lesão hepática induzida por medicamentos é essencialmente de suporte. A suspensão do medicamento suspeito de toxicidade é a primeira medida a ser adotada e é fundamental para prevenir ou minimizar danos progressivos. Além disso, algumas substâncias podem ser utilizadas em situações específicas. A N-acetilcisteína é o antídoto para intoxicação com paracetamol. A Carnitina tem sido utilizada em danos causados por valproato. Para os casos em que o dano observado é a coletasse, o ácido ursodesoxicólico pode ser utilizado^{7,15,16}.

O uso de corticoides tem sido preconizado em situações especiais, tais como: doença hepática grave, sem melhora após a suspensão do medicamento; colestase com fenômenos de hipersensibilidade ou autoimunidade. Como não existem trabalhos controlados que comprovem a eficácia de uso dos corticoides, este deve ser prescrito de forma individualizada e ter sua ação monitorada¹⁷.

No caso de toxinas diretas, o envolvimento hepático não deve desviar a atenção de potenciais danos em outros órgãos, principalmente no rim. Quando se estabelece hepatite fulminante, o transplante hepático pode ser a única alternativa^{1,7}.

O farmacêutico clínico e a lesão hepática induzida por medicamentos

É consenso que a detecção de DILI é complexa e difícil. Dessa maneira, o sucesso do tratamento e a sobrevivência do paciente estão diretamente relacionados com o tempo necessário para a suspensão do medicamento bem como o início do seu tratamento. Nesse sentido, a atuação do farmacêutico clínico pode trazer grande benefício a estes pacientes.

A Farmácia clínica é definida como a provisão de assistência farmacêutica orientada para o doente, com o objetivo de maximizar a eficácia do fármaco minimizando danos causados pelo mesmo. Os Farmacêuticos clínicos atuam nas equipes multidisciplinares nos hospitais, onde analisam a terapia medicamentosa proposta para os pacientes, em relação aos dados clínicos e laboratoriais¹⁸.

Durante a admissão hospitalar o farmacêutico com base no histórico farmacoterapêutico do paciente pode estabelecer uma relação causal entre o início da terapia e o início dos sintomas da lesão hepática induzida por medicamentos. Neste sentido ressalta-se a importância da reconciliação medicamentosa com o paciente e os familiares, análise dos parâmetros biológicos do paciente e o registro das informações obtidas em prontuário do paciente¹⁹.

A reconciliação de medicamentos é um processo formal de coleta de dados e criação de uma lista acurada contendo todos os medicamentos em uso pelo paciente antes da admissão, transferência ou alta hospitalar – incluindo apresentação, dose, frequência e via de administração – alergias do paciente e ocorrência prévia de reações adversas a medicamentos (RAM). É realizada a comparação desta lista com a prescrição médica do paciente, para identificação e resolução das discrepâncias^{20, 21}.

No ambiente hospitalar, o Farmacêutico vem colaborar, ainda, quando atua como educador da equipe multidisciplinar, no desenvolvimento de campanhas educativas para o uso correto de medicamentos. Considerando que o mercado de medicamentos é um dos que mais cresce no mundo, com inúmeras novas moléculas que são anualmente disponibilizadas no mercado, o fornecimento de informação para os prescritores quanto aos medicamentos potencialmente causadores de DILI, é de grande importância e deve ser efetivo.

Ainda no contexto de novos medicamentos, as novas terapias podem ser partilhadas com o farmacêutico pra sua colaboração, através da farmacovigilância, monitorando a ocorrência de reação adversa a medicamento (RAM), a indicação terapêutica e dose dos novos medicamentos prescritos, bem como daqueles em uso *off label*²². De acordo com a Organização Mundial de Saúde, RAM é definida como sendo qualquer evento nocivo e não intencional que ocorreu na vigência do uso de um medicamento, utilizado com finalidade terapêutica, profilática ou diagnóstica, em doses normalmente recomendadas. Assim, é importante o entendimento de que a DILI é um efeito adverso ao uso de medicamentos.

Através da farmacovigilância é possível detectar e monitorar as reações adversas a medicamentos. A lesão hepática induzida por medicamentos é umas das RAMs que podem ser detectadas e notificadas. Quando houver a suspeita de DILI, o farmacêutico deve responsabilizar-se por notificar; para isso deve deter o conhecimento e desenvolver habilidades de associar as informações pertinentes de modo a determinar corretamente a causalidade²³. Lembrando que, é de grande importância o registro do efeito adverso hepático

mesmo quando este não é grave. A subnotificação destes efeitos distorcem a realidade epidemiológica e as características hepatotóxicas dos medicamentos associados.

A atenção farmacêutica tem como objetivo prevenir e resolver os problemas relacionados ao medicamento, caracterizando-se ser um procedimento centrado no bem estar do paciente e não só no medicamento, pois tem como objetivos principais a saúde e o bem estar dos pacientes²¹.

Existem algoritmos específicos para a identificação de DILI. Estes podem ser úteis como uma ferramenta de auxílio na confirmação ou da exclusão da suspeita de DILI pelo Farmacêutico. Para facilitar o acesso, os algoritmos podem ser inseridos em plataformas e sistemas informatizados dos serviços hospitalares, favorecendo o acesso em ambiente institucional para toda a equipe de saúde.

Dentre as estratégias de atuação do farmacêutico clínico para identificação de DILI, podem ser selecionados grupos de risco para acompanhamento. No caso específico de lesão induzida por medicamentos, grupos de maior risco incluem pacientes com AIDS, tuberculose, doença hepática prévia, alcoolismo, diabetes, crianças, idosos e gestantes¹⁹. Além disso, o monitoramento dos pacientes que utilizam os medicamentos que possuem histórico de ocasionarem com maior frequência a hepatotoxicidade (listados na Tabela 1), pode contribuir para a detecção precoce da DILI.

Conforme a RDC 585 de agosto de 2013 do Conselho Federal de Farmácia, dentre as atribuições do farmacêutico clínico, encontra-se a possibilidade de solicitar exames laboratoriais com a finalidade de monitorar os resultados da farmacoterapia²⁴. Este artifício pode ser de grande valia no

monitoramento dos pacientes considerados de risco ou em uso dos medicamentos normalmente envolvidos na ocorrência da DILI. Alterações laboratoriais das enzimas alanina aminotransferase e da fosfatase alcalina são muito características de DILI e determinantes na classificação das mesmas entre os tipos existentes.

No quadro 2 são apresentados resumidamente aspectos relevantes para a identificação de DILI na prática diária do farmacêutico clínico^{1,2,4,6,8}.

Quadro 2 - Aspectos principais para a identificação de DILI na prática diária do farmacêutico clínico. Elaborado pelos autores.

Sintomatologia	Febre baixa, icterícia, prurido corporal, náuseas, vômitos, colúria (urina escura) e hipocolia fecal (fezes esbranquiçadas); ascite, encefalopatia e RNI > 1,5.
Exames laboratoriais	DILI tipo hepatocelular: ALT/FA ≥ 5 DILI tipo colestático: ALT/FA ≤ 2 DILI tipo misto: $2 < \text{ALT/FA} < 5$
Descartar outras patologias	Hepatites virais (A, B ou C), hepatite autoimune ou hepatite alcoólica; distúrbios do trato biliar; problemas circulatórios de hipotensão ou insuficiência cardíaca congestiva direita, esteato-hepatite não alcoólica.
Indicativos e sinais para suspeita de DILI	Início de um novo medicamento nos últimos três meses, uso de medicamentos com potencial hepatotóxico, apresentação de <i>rash</i> cutâneo ou eosinofilia, identificação de lesão hepática, colestase identificada através de exame de imagem hepatobiliar normal, hipergamaglobulinemia.

Legenda: RNI: razão normalizada internacional; ALT: alanina aminotransferase; FA: fosfatase alcalina;

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos dez anos o estudo da DILI tem se aprofundado em diversos países inclusive na América Latina. No entanto, o Brasil não apresenta estudos farmacoepidemiológicos consistentes, sendo encontrado na literatura apenas alguns relatos de caso e dados secundários de estudos com outros enfoques.

A escassez de dados referindo a frequência e a ocorrência de DILI no Brasil deve-se, entre outros motivos, a subnotificação da DILI, que é pouco conhecida por muitos profissionais e de difícil diagnóstico.

A detecção precoce da DILI pode reduzir a extensão dos danos causados ao fígado. O Farmacêutico clínico, através de ações de Farmacovigilância e atenção farmacêutica, na detecção das reações adversas a medicamentos e na notificação das mesmas, na realização da reconciliação medicamentosa, na orientação à equipe multidisciplinar, pode refletir em melhores resultados para a terapia do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol*. 2008 Nov 28;14(44):6774-85.
2. Davide J. Hepatites tóxicas e medicamentosas. Disponível em <http://www.alert-online.com/br/medical-guide/hepatites-toxicas-e-medicamentosas>. Acesso em 14 de abril de 2015.
3. Loução AS, Sanches ACC, Carraro CB. Perfil das reações adversas a medicamentos notificadas em um Hospital Universitário. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2015 Jul-Set;6(3):12-7.
4. Balbino EE, Dias MF. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Rev Bras Farmacogn*. 2010;20(6):992-1000.
5. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. Silver Spring, MD: FDA; 2009.
6. Wai CT, Tan BH, Chan CL, Sutedja DS, Lee YM, Khor C, et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int*. 2007 May;27(4):465-74.
7. Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol*. 2012 Sep;2(3):247-59.
8. Hernández N, Bessone F, Sánchez A, di Pace M, Brahm J, Zapata R, et al. Profile of idiosyncratic drug induced liver injury in Latin America: an analysis of published reports. *Ann Hepatol*. 2014 Mar-Apr;13(2):231-9.

9. Souza AFM. Hepatite induzida por medicamentos. Informe publicitário Zambon. 2013 Mar.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981 Aug;30(2):239-45.
11. Andrade RJ, Robles M, Fernández-Castañer A, López-Ortega S, López-Vega MC, Lucena MI. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists. *World J Gastroenterol.* 2007 Jan 21;13(3):329-40.
12. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 1997 Sep;26(3):664-9.
13. Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, et al. A detection algorithm for drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale and its comparison with the Council for International Organizations of Medical Sciences/the Roussel Uclaf Causality Assessment Method scale. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 Sep;23(9):984-8.
14. Lim R, Choudry H, Conner K, Karnsakul W. A challenge for diagnosing acute liver injury with concomitant/sequential exposure to multiple drugs: can causality assessment scales be utilized to identify the offending drug? *Case Rep Pediatr.* 2014;2014:156389.
15. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology.* 2005 Aug;42(2):481-9.
16. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009 Aug;51(2):237-67.
17. Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2011 Apr;56(4):958-76.
18. Somers A, Robays H, De Paepe P, Van Maele G, Perehudoff K, Petrovic M. Evaluation of clinical pharmacist recommendations in the geriatric ward of a Belgian university hospital. *Clin Interv Aging.* 2013;8:703-9.
19. Chalasani N, Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2010 Jun;138(7):2246-59.
20. Schuch AZ, Zuckermann J, Santos MEF, Martinbiancho JK, Mahmud SDP. Reconciliação de medicamentos na admissão em uma unidade de oncologia pediátrica. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2013 Abr-Jun;4(2):35-9.
21. Lindenmeyer LP, Goulart VP, Hegele V. Reconciliação medicamentosa como estratégia para a segurança do paciente oncológico – resultados de um estudo piloto. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2013 Out-Dez;4(4):51-5.

22. Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Atheneu; 2003.
23. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2009;32(1):19-31.
24. Conselho Federal de Farmácia (Brasil). Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 25 set 2013; Seção 1, p. 186.