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

Gabriela Xavier Ortiz

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

Porto Alegre
2023

Gabriela Xavier Ortiz

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

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

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

Porto Alegre
2023

Catalogação na Publicação

Xavier Ortiz, Gabriela
Lesão hepática induzida por medicamentos: prevalência e estratégia para detecção por inteligência artificial / Gabriela Xavier Ortiz. -- 2023.
114 p. : 30 cm.

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

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

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

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

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

José Saramago

AGRADECIMENTOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RESUMO

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

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

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

ABSTRACT

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

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

LISTA DE TABELAS

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

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

AST/ALT - Relação aspartato aminotransferase/ alanina aminotransferase

BT – Bilirrubina total

CID – Classificação Internacional de Doenças

CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences

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

EUA – Estados Unidos da América

FA – Fosfatase alcalina

RNI – Razão Normalizada Internacional

IHI – Institute for Healthcare Improvement

HCV - Vírus da hepatite C

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

QSAR – Relação Estrutura Atividade Quantitativa

RAM – Reação Adversa a Medicamento

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RUCAM – *Roussel Uclaf Causality Assessment Method*

RHZE – Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida + Etambutol

ULN – Limite Superior da Normalidade

LSN – Limite Inferior da Normalidade

VPP – Valor Preditivo Positivo

VPN – Valor preditivo Negativo

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO **13**

REVISÃO DA LITERATURA **15**

1. Lesão Hepática induzida por medicamento: aspectos clínicos 15

2. Lesão hepática induzida por medicamento: dados epidemiológicos 17

3. Principais substâncias relacionadas a lesão hepática induzida por medicamento 19

4. Farmacovigilância e avaliação de causalidade de DILI 20

5. Novas perspectivas de identificação de lesão hepática induzida por medicamento: aplicação de inteligência artificial 23

6. O papel do farmacêutico na lesão hepática induzida por medicamento: promoção da segurança do paciente 25

JUSTIFICATIVA **26**

OBJETIVOS **27**

Objetivo primário 27

Objetivos secundários 27

REFERÊNCIAS **28**

RESULTADOS **35**

Artigo 1 – Lesão hepática induzida por medicamento: farmacoepidemiologia e prática clínica 36

Artigo 2 – Uso de inteligência artificial para detecção de lesão hepática induzida por medicamento em ambiente hospitalar 81

CONCLUSÃO **105**

ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA **107**

ANEXO II – ESCORE DE CAUSALIDADE RUCAM **113**

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

REVISÃO DA LITERATURA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fonte: CIOMS, 2020

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

2. *Lesão hepática induzida por medicamentos: dados epidemiológicos*

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

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

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

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

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

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

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

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

3. *Principais substâncias relacionadas a lesão hepática induzida por medicamentos*

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

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

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

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

4. *Farmacovigilância e avaliação de causalidade de DILI*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

JUSTIFICATIVA

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

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

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

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

OBJETIVOS

Objetivo primário

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

Objetivos secundários

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

REFERÊNCIAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15. Minerali E, Foil DH, Zorn KM, Lane TR, Ekins S. Comparing machine learning algorithms for predicting drug-induced liver injury (Dili). Molecular Pharmaceutics. 2020;17(7):2628–37. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.0c00326

16.Yeboah-Korang A, Louissaint J, Tsung I, Prabhu S, Fontana RJ. Utility of a computerized ICD-10 algorithm to identify idiosyncratic drug-induced liver injury cases in the electronic medical record. Drug Safety. 2020;43(4):371–7. doi:10.1007/s40264-019-00903-5

17. Sandhu N, Navarro V. Drug-Induced Liver Injury in GI Practice. Hepatol Commun. 2020 Mar 13;4(5):631-645. doi: 10.1002/hep4.1503.

18. Bittencourt, PL. Epidemiologia da hepatotoxicidade por drogas. GED Gastroenterol. Endosc. dig, 2011; 30 (1):06-47.

19. Hunt CM, Papay JI, Stanulovic V, Regev A. Drug rechallenge following drug-induced liver injury. Hepatology. 2017 Aug;66(2):646-654. doi: 10.1002/hep.29152.

20. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB, Devarbhavi H, Merz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Aithal GP. Drug-induced liver injury. Nat Rev Dis Primers. 2019 Aug 22;5(1):58.

21. Sobhonslidsuk A, Poovorawan K, Soonthornworasiri N, Pan-Ngum W, Phaosawasdi K. The incidence, presentation, outcomes, risk of mortality and economic data of drug-induced liver injury from a national database in Thailand: a population-base study. BMC Gastroenterol. 2016 Oct 28;16(1):135. doi: 10.1186/s12876-016-0550-0

22. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, Lenoir C, Lemoine A, Hillon P. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. Hepatology. 2002 Aug;36(2):451-5. doi: 10.1053/jhep.2002.34857. PMID: 12143055.

23. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. Gastroenterology. 2013 Jun;144(7):1419-25, 1425.e1-3; quiz e19-20. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.

24. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. J Hepatol. 2019 Jan;70(1):151-171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014

25. Prado NMBL, Messias GC, Santos Junior GO, Nunes VS, Schinonni MI, Paraná R. Prospective Monitoring Of Drug Use: Drug-Induced Liver Injury In A Primary Healthcare Center. Arq Gastroenterol. 2019 Oct-Dec;56(4):390-393. doi: 10.1590/S0004-2803.201900000-73.

26. Becker MW, Fontoura LN, Blatt, CR. Pharmacovigilance of drug-induced liver injury in search for frequency and outcomes in a Brazilian hospital: Challenges in future cases using a robust causality assessment method such as the updated RUCAM. Journal of Modern Medicinal Chemistry. 2020; (8): 65-73. Doi: 10.12970/2308-8044.2020.08.08

27. Arrais PS, Fernandes ME, Pizzol TD, Ramos LR, Mengue SS, Luiza VL, Tavares NU, Farias MR, Oliveira MA, Bertoldi AD. Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. Rev Saude Publica. 2016 Dec;50(suppl 2):13s. doi: 10.1590/S1518-8787.2016050006117.

28. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Drug Hepatotoxicity: Newer Agents. Clin Liver Dis. 2017 Feb;21(1):115-134. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.009.

29. Lucena MI, Sanabria J, García-Cortes M, Stephens C, Andrade RJ. Drug-induced liver injury in older people. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Sep;5(9):862-874. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30006-6.

30. Molleston JP, Fontana RJ, Lopez MJ, Kleiner DE, Gu J, Chalasani N; Drug-Induced Liver Injury Network. Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: results from the DILIN prospective study. J Pediatr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RESULTADOS

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

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

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

CONCLUSÃO

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

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

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

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

ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO - GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 46652521.9.0000.5530

Instituição Proponente: INSTITUTO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL NA SAUDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
INSTITUTO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL NA SAUDE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.763.390

Apresentação do Projeto:

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

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

Objetivo da Pesquisa:

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

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

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

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

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

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

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

referentes ao aumento do custo aos cofres públicos com o eventos adversos. Comentam também sobre a baixa incidência da notificação dos eventos adversos e sobre a Ferramenta de Rastreamento global do IHI como possibilidade de identificação.
Outra informação relevante a pesquisa é apresentada na justificativa ao relatarem o uso de inteligência artificial como ferramenta de auxilio na detenção dos eventos adversos em prontuários eletrônicos. Apontam que alguns estudos não avançam na construção e proposição de ferramentas para o uso hospitalar. Os pesquisadores escrevem que "este projeto busca desenvolver e avaliar diversas técnicas de análise computacional de prontuários eletrônicos para a detecção de eventos adversos utilizando dados heterogêneos (prescrições, evoluções, exames e imagens)". Finalizando a justificativa da pesquisa comentam sobre alguns projetos em andamento do Grupo de Processamento da Linguagem Natural (PNL) da PUCRS ao introduzirem algoritmos de aprendizado treinando a inteligência artificial para o rastreamento de eventos adversos.

Na Fundamentação Teórica os pesquisadores aprofundam alguns conceitos sobre os Eventos adversos apresentando fluxogramas para o estabelecimento do grau de dano dos Eventos adversos. Apresentam também as formas de detecção de eventos adversos como a Notificação voluntária; Ferramenta de Rastreamento Global para medir Eventos Adversos da IHI; Aplicação da Ferramenta de Rastreamento Global; Aprendizado de Máquina; Aprendizado de Máquina aplicado à Segurança do Paciente.
Sobre a metodologia do trabalho a pesquisa tem como desenho metodológico "um estudo de coorte retrospectivo com utilização de dados secundários obtidos através do prontuário eletrônico". A população do estudo será composta por prontuários de pacientes internados no período de Janeiro de 2020 à Agosto de 2021. A previsão é de uma população em torno de 300.000 pacientes de diversos hospitais.
Para a coleta de dados a ferramenta desenvolvida pelo Instituto de Inteligência Artificial na Saúde "coleta dados anonimizados de pacientes, prescrições, intervenções, exames e evoluções dos hospitais". Os dados que serão coletados são:
Paciente: Sexo, Cor, Idade, Peso, Altura, Data de Internação, Data da Alta, Motivo da Alta, motivo de internação, unidade de internação, presença de alergias, doenças crônicas prévias, ocupação, peso, altura;
Prescrições: Data, Setor, Medicamento, Dose, Frequência, Via, Horário, dias de uso;
Intervenções farmacêuticas: Data, Medicamento, Motivo, Aceite;
Exames: Data, Tipo, Valor, Unidade, resultado;
Evoluções: Data, Texto;

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

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

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto sem óbices éticos, aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

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

HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO - GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO

Continuação do Parecer: 4.763.390

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

HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO - GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO

Continuação do Parecer: 4.763.390

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

PORTO ALEGRE, 09 de Junho de 2021

Assinado por:
Daniela Montano Wilhelms
(Coordenador(a))

ANEXO II – ESCORE DE CAUSALIDADE RUCAM

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

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

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

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