



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

BRENO QUEIROZ DE ARAÚJO

**REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS
POR INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA CRÔNICA MODERADA OU GRAVE EM
HOSPITAIS DO NORDESTE DO BRASIL**

FORTALEZA

2026

BRENO QUEIROZ DE ARAÚJO

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS POR
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA CRÔNICA MODERADA OU GRAVE EM HOSPITAIS DO
NORDESTE DO BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Marta Maria de França Fonteles

Coorientador: Prof. Dr. Antônio Manuel Gouveia de Oliveira

FORTALEZA

2026

Instituição Coordenadora

Hospital Universitário Onofre Lopes, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal - RN.

Pesquisadores da Instituição Coordenadora

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal - RN
Doutoranda Nara Ruth Freitas e Paiva Macedo

Faculdade de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal-RN
Prof. Dr. Antônio Manuel Gouveia de Oliveira
Prof. Dr. Rand Randall Martins, PharmD
Prof. Dra. Francisca Sueli Monte Moreira

Instituições Coparticipantes e Pesquisadores

Hospital Monsenhor Walfredo Gurgel, Natal - RN
Me. Haline Tereza Matias de Lima Costa - Setor de Farmácia, Secretaria de Saúde Pública do Rio Grande do Norte

Hospital do Coração de Natal, Natal - RN
Farmacêutica Esp. Vaneska Silveira de Paiva

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife - PE
Farmacêutica Fabiana Licia Araújo do Santos

Hospital da UNIMED Recife, Recife - PE
Farmacêutica Renata Daniele Amaral de Medeiros Feitosa

Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador - BA
Prof. Dr. Pablo de Moura Santos - Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia

Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza - CE
Farmacêutico Esp. Breno Queiroz de Araújo

BRENO QUEIROZ DE ARAÚJO

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS POR
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA CRÔNICA MODERADA OU GRAVE EM HOSPITAIS DO
NORDESTE DO BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária

Aprovado em: 21/05/2026

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Bruna Esmeraldo Oliveira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Rand Randall Martins
Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

À minha orientadora, Dra. Marta Fonteles, por me acolher mais uma vez e por permitir que eu seguisse nesta caminhada com parceria, confiança e autonomia.

À doutoranda Nara Ruth, por ter me incluído neste projeto de forma tão acolhedora e por estar sempre disponível para colaborar ao longo de toda esta etapa do nosso trabalho.

Ao professor Dr. Antônio Manuel, pela coorientação e por todo o suporte ao longo do projeto, especialmente com a análise estatística dos dados.

A todos os pesquisadores dos sete hospitais participantes deste estudo (estagiários, alunos de pós-graduação, orientadores ou farmacêuticos clínicos), pela dedicação e contribuição na coleta de dados. Sou grato por cada informação coletada de cada paciente.

Aos professores participantes da banca examinadora da defesa e qualificação, Dra. Bruna Esmeraldo, Dra. Eudiana Vale, Dr. Paulo Arrais, Dr. Rand Martins, pelo tempo dedicado na revisão deste trabalho e pelas valiosas contribuições.

A todos os pacientes e acompanhantes que aceitaram participar desta pesquisa, pela contribuição para o avanço do conhecimento científico nesta área.

Aos profissionais das equipes médicas e de enfermagem de todos os hospitais participantes, em especial à equipe do Hospital Geral de Fortaleza, pelas contribuições no acompanhamento dos pacientes.

Aos estagiários Camilie Lima e Samuel Lázaro, que voluntariamente estiveram diretamente comigo durante a coleta de dados no Hospital Geral de Fortaleza, contribuindo de forma grandiosa e com muita dedicação nesta etapa importante da pesquisa.

Aos meus amigos e colegas de trabalho, em especial à Dra. Malena Gadelha, pela escuta, apoio no dia a dia e por viabilizar o contato com os estagiários.

Aos meus familiares, amigos e à minha psicóloga Jossiênia, pelo apoio, compreensão e incentivo ao longo de toda esta trajetória. Sintam-se abraçados.

RESUMO

A insuficiência hepática crônica (IHC) é caracterizada pela perda progressiva e irreversível da função hepática, podendo levar a alterações na farmacocinética de diversos medicamentos e maior suscetibilidade a reações adversas a medicamentos (RAM). Nesse contexto, o farmacêutico clínico desempenha papel fundamental na prevenção, identificação e manejo dessas reações. Este estudo teve como objetivo caracterizar a incidência, determinantes e relevância clínica das RAM em pacientes hospitalizados por IHC moderada e grave em hospitais da região nordeste do Brasil. Trata-se de um estudo observacional, analítico, do tipo coorte prospectiva multicêntrica, que incluiu pacientes com IHC moderada a grave (Child-Pugh B ou C), internados em sete hospitais do Nordeste do Brasil, entre setembro de 2023 e janeiro de 2026. Foi realizada coleta diária de dados clínicos, laboratoriais e farmacoterapêuticos, com busca ativa de RAM por meio de revisão de prontuários, uso de gatilhos e relatos da equipe e dos pacientes. As RAM foram nomeadas segundo o Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®) e classificadas quanto à causalidade, gravidade e prevenibilidade por instrumentos validados. As análises foram realizadas no Stata 15®, adotando-se nível de significância de $p < 0,05$. Foram incluídos 252 pacientes, com predominância do sexo masculino (59,1%) e média de idade de 59,2 anos. Do total, 38,9% apresentaram pelo menos uma RAM, totalizando 207 eventos. As RAM mais frequentes envolveram distúrbios gastrointestinais, do sistema nervoso e metabólicos, sendo furosemida, lactulose e carvedilol os principais medicamentos suspeitos. A maioria foi classificada como provável ou possível, de gravidade leve e, em sua maior parte, prevenível. As RAM estiveram associadas a maior tempo de seguimento, hemorragia digestiva alta prévia e alterações laboratoriais sugestivas de disfunção hepática e renal, como elevação de ureia, bilirrubina e TGO, além de hiponatremia. Também se associaram a desfechos clínicos relevantes, incluindo síndrome hepatorenal, ligadura de varizes profilática, falência hepática aguda sobre crônica, icterícia e coma hepático. Conclui-se que as RAM são frequentes em pacientes com IHC, muitas das quais preveníveis, e estão associadas a pior evolução clínica, reforçando a necessidade de monitoramento farmacoterapêutico rigoroso e de estratégias para o uso seguro de medicamentos nessa população.

Palavras-chave: Reação Adversa a Medicamento; Insuficiência Hepática Crônica; Farmacovigilância; Farmácia Clínica.

ABSTRACT

Chronic liver failure (CLF) is characterized by progressive and irreversible loss of liver function, which may lead to alterations in the pharmacokinetics of various medications and increased susceptibility to adverse drug reactions (ADRs). In this context, the clinical pharmacist plays a fundamental role in the prevention, identification, and management of these reactions. This study aimed to characterize the incidence, determinants, and clinical relevance of ADRs in patients hospitalized with moderate to severe CLF in hospitals in the Northeast region of Brazil. This is an observational, analytical, multicenter prospective cohort study that included patients with moderate to severe CLF (Child-Pugh B or C) hospitalized in seven hospitals in Northeast Brazil between September 2023 and January 2026. Daily collection of clinical, laboratory, and pharmacotherapeutic data was performed, with active surveillance of ADRs through medical record review, trigger tools, and reports from the healthcare team and patients. ADRs were coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®) and classified regarding causality, severity, and preventability using validated tools. Data analysis was performed using Stata 15®, adopting a significance level of $p < 0.05$. A total of 252 patients were included, with a predominance of males (59.1%) and a mean age of 59.2 years. Overall, 38.9% of patients experienced at least one ADR, totaling 207 events. The most frequent ADRs involved gastrointestinal, nervous system, and metabolic disorders, with furosemide, lactulose, and carvedilol identified as the main suspected drugs. Most ADRs were classified as probable or possible, of mild severity, and largely preventable. ADRs were associated with longer follow-up time, previous upper gastrointestinal bleeding, and laboratory abnormalities suggestive of hepatic and renal dysfunction, such as elevated urea, bilirubin, and aspartate aminotransferase (AST), as well as hyponatremia. ADRs were also associated with relevant clinical outcomes, including hepatorenal syndrome, prophylactic variceal ligation, acute-on-chronic liver failure, jaundice, and hepatic coma. In conclusion, ADRs are frequent in patients with CLF, many of which are preventable, and are associated with worse clinical outcomes, highlighting the need for rigorous pharmacotherapeutic monitoring and strategies to ensure safe medication use in this population.

Keywords: Adverse Drug Reactions; Chronic Liver Failure; Pharmacovigilance; Clinical Pharmacy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Classificação da causalidade de RAM de acordo com a OMS.....	20
Figura 1 - Algoritmo de Naranjo – Classificação de suspeitas de RAM quanto à causalidade.....	21
Figura 2 – Ferramenta de Avaliação da Causalidade de RAM de Liverpool ou Algoritmo de Liverpool.....	22
Quadro 2 - Escala de avaliação de gravidade de Hartwig e Siegel.....	23
Figura 3 - Ferramenta de Schumock e Thornton para avaliação da prevenibilidade.....	24
Gráfico 1 - Aplicação da elegibilidade e pacientes incluídos por hospital.....	38
Fluxograma 1 - Perfil de elegibilidade dos pacientes.....	39
Gráfico 2 - Classificação da causalidade das RAM pelos Algoritmos de Naranjo e Liverpool.....	50
Gráfico 3 - Classificação das RAM de acordo com a gravidade pela escala de Hartwig e Siegel.....	50
Gráfico 4 - Classificação da Prevenibilidade das RAM - Escala de Schumock e Thornton.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais dos hospitais participantes.....	28
Tabela 2 - Variáveis e métodos de medida.....	31
Tabela 3 - Desfechos clínicos e parâmetros de avaliação utilizados.....	34
Tabela 4 - Cálculo do tamanho da amostra (n).....	35
Tabela 5 - Dados demográficos, parâmetros da admissão e dias de acompanhamento.....	40
Tabela 6 - Etiologia da doença hepática, CID e classificação de Child-Pugh.....	41
Tabela 7 - Complicações clínicas anteriores, durante a admissão e exames laboratoriais na admissão.....	42
Tabela 8 – Classificação ATC nível 1 e 5 dos medicamentos prescritos mais frequentemente durante o acompanhamento.....	43
Tabela 9 - Análise univariada e multivariada dos fatores associados à ocorrência de RAM	45
Tabela 10 - Principais RAM e medicamentos associados.....	47
Tabela 11 - Medicamentos suspeitos das RAM e classificação ATC nível 1 e 5.....	48
Tabela 12 - Principais RAM relacionadas ao modo de detecção.....	49
Tabela 13 - Principais RAM de acordo com a classificação.....	51
Tabela 14 - Associação entre a ocorrência de RAM e desfechos clínicos durante a internação.....	52

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E JUSTIFICATIVA.....	12
2.1	Insuficiência hepática: aspectos conceituais, classificação e manifestações clínicas	12
2.2	Insuficiência hepática crônica.....	12
2.3	Reações adversas a medicamentos.....	19
2.4	Cuidado farmacêutico para pacientes com insuficiência hepática crônica.....	24
2.5	Justificativa.....	25
3	OBJETIVOS.....	26
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
4.1	Desenho do estudo.....	27
4.2	Local do estudo.....	27
4.3	População e amostra.....	28
4.4	CrITÉRIOS de Inclusão.....	28
4.5	CrITÉRIOS de exclusão.....	29
4.6	Métodos de medida.....	29
4.7	Análise estatística.....	35
4.8	Aspectos éticos.....	36
5	RESULTADOS.....	38
5.1	Aplicação dos critérios de elegibilidade.....	38
5.2	Perfil sociodemográfico, clínico e laboratorial da amostra.....	39
5.3	Medicamentos prescritos na internação.....	43
5.4	Reações Adversas a Medicamentos.....	43
5.5	Desfechos clínicos apresentados.....	52
6	DISCUSSÃO.....	54
7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	62
7	CONCLUSÃO.....	63
	REFERÊNCIAS.....	64
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO....	72
	APÊNDICE B - MANUAL DO PESQUISADOR.....	75
	APÊNDICE C - FORMULÁRIO DE ELEGIBILIDADE.....	77
	APÊNDICE D - CADERNO DE REGISTRO DE FATOS (CRF).....	78

1 INTRODUÇÃO

A metabolização hepática de fármacos é uma das vias de maior relevância clínica. Este processo envolve diversos mecanismos enzimáticos e é, conceitualmente, dividido em fase I (oxigenases) e fase II (transferases), cuja finalidade é tornar a molécula do princípio ativo mais hidrofílica e facilitar a sua eliminação (Verbeeck, 2008).

Na insuficiência hepática crônica (IHC), a metabolização hepática de macronutrientes e de fármacos pode estar alterada. Entre as causas mais comuns de IHC temos a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (DHEADM), a doença hepática relacionada ao álcool (DHRA) e as hepatites B e C (Manikat; Ahmed; Kim, 2024). Nesses pacientes, as alterações farmacocinéticas podem comprometer a segurança da farmacoterapia, especialmente diante da ausência de um marcador endógeno confiável para estimar a depuração hepática de medicamentos (Delco *et al.*, 2005; Bollinger, 2017).

Desse modo, foram desenvolvidos escores clínicos, como o Child-Pugh e o MELD (*Model for End-stage Liver Disease*), para mensurar a gravidade da doença e o prognóstico do paciente. Embora amplamente utilizados na prática clínica, estudos que correlacionaram esses escores com a necessidade de ajuste de dose não conseguiram demonstrar sensibilidade e especificidade adequadas (Kok e Abraldes, 2019; Golla *et al.*, 2022). Além disso, apesar das alterações farmacocinéticas que ocorrem em pacientes com IHC, a variabilidade interpaciente também tem um papel significativo nessas alterações (García-Cortés e García-García, 2022). Esse conjunto de fatores dificulta o desenvolvimento de recomendações para ajuste de dose, reforçando a necessidade de uma farmacoterapia individualizada que traga maior segurança ao paciente (Weersink *et al.*, 2020a).

Na prática clínica, espera-se que os pacientes sejam analisados cuidadosamente, levando em consideração vários fatores, como a gravidade da doença, as consequências do não uso do medicamento, a existência de equivalência farmacêutica ou alternativas de diferentes tratamentos disponíveis. Quando houver a possibilidade, deve-se selecionar aquele medicamento menos hepatotóxico e com uma margem terapêutica mais ampla. Em caso de IHC, é necessária prudência no manejo do tratamento e acompanhamento clínico contínuo, sobretudo quando há administração repetida ou prolongada (Periáñez-Párraga, 2012).

Embora haja diretrizes e tentativas de padronização para o ajuste de doses em pacientes com IHC, persistem incertezas quanto à segurança do uso de medicamentos nessa população, o que ressalta a importância da farmacovigilância e do monitoramento de reações adversas, especialmente na IHC avançada (García-Cortés e García-García, 2022).

A farmacovigilância é definida pela Organização Pan-Americana da Saúde como a “ciência e atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou de quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos” (2011). Para efeito deste estudo, a definição de Reação Adversa a Medicamento (RAM) será aquela adotada pelo Parlamento Europeu e o Conselho da União Europeia, que a define como os efeitos nocivos e não intencionais resultantes não apenas do uso autorizado de medicamentos em doses normais, mas também de erros de medicação e utilizações fora dos termos da autorização de comercialização (European Parliament and the Council of The European Union, 2010).

Estudos sugerem que a existência de problemas relacionados a medicamentos (PRM), entre eles as RAM, tem tido relação com desfechos desfavoráveis e mortalidade (European Parliament and the Council of The European Union, 2010). Nesse contexto, estratégias de ajuste individualizado da farmacoterapia e monitoramento sistemático das prescrições podem reduzir a ocorrência de resultados clínicos negativos (Franz *et al.*, 2013; Weersink *et al.*, 2018; Parraga *et al.*, 2018; ; Mohammed e Aidoo, 2020).

Apesar das dificuldades em padronizar procedimentos quanto ao ajuste de dose de medicamentos na IHC, algumas tentativas vêm sendo realizadas. Em 2005, Delcò e colaboradores trouxeram uma classificação de medicamentos metabolizados pelo fígado por classe terapêutica de acordo com as características farmacocinéticas. Em 2008, a Organização Mundial da Saúde (OMS) também divulgou documento que traz uma lista de medicamentos para IHC (WHO, 2008) e estudos posteriores trouxeram informações complementares que corroboram com evidências na manutenção, ajuste de dose e suspensão de medicamentos em pacientes com IHC (Lewis e Stine, 2013; Hayward e Weersink, 2020a).

Considerando que pacientes com IHC moderada a grave podem apresentar alta incidência de RAM, muitas vezes relacionadas a fármacos contraindicados para seu grau de doença, torna-se relevante investigar o perfil dessas reações, seus fatores de risco e repercussões clínicas. Diante da limitação de estudos com amostras amplas e representativas, a presente pesquisa busca responder à seguinte pergunta de investigação: Qual é a frequência, o perfil e os fatores associados às RAM em pacientes hospitalizados com insuficiência hepática moderada e grave?

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E JUSTIFICATIVA

2.1 Insuficiência hepática: aspectos gerais

A insuficiência hepática é definida como a perda aguda ou crônica da função hepatocelular, levando à incapacidade do fígado de manter suas principais funções metabólicas, sintéticas e de desintoxicação, resultando em manifestações clínicas como encefalopatia hepática, distúrbios de coagulação e icterícia. Pode ser classificada em aguda, crônica e aguda sobre a crônica (Ruiz de Garibay *et al.*, 2022).

A insuficiência hepática aguda é uma condição grave, rara e ameaçadora à vida, caracterizada por início súbito em pacientes sem doença hepática prévia. Suas manifestações clínicas incluem dano hepático, evidenciado por alteração nas transaminases, coagulopatia e encefalopatia hepática, ocorrendo em até 26 semanas. Suas etiologias são variadas, abrangendo causas como medicamentos, infecções virais e isquemia hepática (Ruiz de Garibay *et al.*, 2022; Shingina *et al.*, 2023).

A insuficiência hepática crônica caracteriza-se pela presença de cirrose ou doença hepática avançada com perda progressiva e irreversível da função hepática e manifestações como icterícia, hipertensão portal, ascite, encefalopatia e coagulopatia (Trebicka *et al.*, 2025).

Por sua vez, a insuficiência hepática aguda sobre a crônica (do inglês ACLF) é uma condição que afeta múltiplos órgãos, apresenta alta taxa de mortalidade e se caracteriza pela agudização da doença em pacientes com IHC pré-existente. Suas causas incluem complicações precipitantes como infecções, sangramentos e uso de medicamentos (Ruiz de Garibay *et al.*, 2022).

2.2 Insuficiência hepática crônica

2.2.1 Etiologia e fisiopatologia

A doença hepática esteatótica (DHE) ou DHEADM, anteriormente conhecida como esteatose hepática não alcoólica, é diagnosticada quando o fígado possui mais de 5% de gordura acumulada ou por meio de exames de imagem. Caracteriza-se pela presença de esteatose hepática com um ou mais critérios cardiometabólicos e pela ausência de outros fatores conhecidos relacionados à DHE, como consumo significativo de álcool, medicamentos, alterações genéticas e desnutrição severa (Manikat; Ahmed; Kim, 2024).

A DHEADM tem forte relação com o excesso de peso, e a progressão da doença ocorre em duas etapas. Primeiramente, ocorre o acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos (esteatose hepática). Altos níveis de tecido adiposo contribuem para o desenvolvimento de resistência à insulina, que leva ao aumento da lipólise, gliconeogênese e glicogenólise hepática. Além disso, a resistência à insulina leva à formação de metabólitos de ácidos graxos saturados, os quais provocam lipotoxicidade e danos aos hepatócitos, culminando em estresse oxidativo. Em uma segunda etapa, o estresse oxidativo e a ativação de citocinas inflamatórias levam à ativação de células-tronco hepáticas (CTH), que desempenham papel importante na progressão da fibrose hepática (Roehlen; Crouchet; Baumert, 2020; Neshat, 2021).

O consumo excessivo e crônico de álcool ativa mecanismos fibrogênicos que são responsáveis pela DHRA. Nos hepatócitos, as enzimas álcool desidrogenases (ADH) realizam a oxidação do etanol para acetaldeído, que, em seguida, é oxidado para acetato. Esse processo leva à liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS), que ativam as CTH de forma parácrina. Além disso, o próprio acetaldeído atua como fibrogênico, induzindo a liberação de fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e a expressão de colágeno pelas CTH. Também foi observado que o consumo de álcool está relacionado à apoptose dos hepatócitos, o que contribui para a progressão da fibrose hepática. Isso ocorre por meio do aumento da produção de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias e da liberação de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e TGF- β , que ativam as CTH. A liberação de TNF- α e TGF- β se dá quando as células de Kupffer, que são células inflamatórias presentes no fígado e que se tornam pró-fibrogênicas, fagocitam as células hepáticas em processo de apoptose. A supressão da imunidade inata causada pelo consumo crônico de álcool também atua inibindo a fibrose hepática por meio da eliminação ou inativação das CTH. Como consequência, há um desbalanço entre os fatores pró e anti-fibrogênicos, o que favorece o desenvolvimento da DHRA (Roehlen; Crouchet; Baumert, 2020; Neshat, 2021).

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) geralmente ocorre por meio do contato com sangue ou outros líquidos corporais contaminados. Na fase adulta, a doença é aguda e geralmente autolimitada. No entanto, quando ocorre a transmissão da mãe para o feto, a doença pode evoluir para a forma crônica. A liberação de *damage-associated molecular patterns* (DAMPs), que são moléculas liberadas após dano celular e que ativam o sistema imune inato, leva à ativação das CTH, resultando em inflamação crônica. Além disso, sabe-se que o dano causado aos hepatócitos se dá principalmente pela ação das células T, e não pelo próprio vírus. Nos primeiros estágios da doença, ocorre aumento expressivo de células *natural killer* (NK). Em seguida, as células infectadas são expostas a citocinas imunes,

hormônios do crescimento, linfócitos e células de Kupffer, que levam à progressão da inflamação crônica e podem culminar em fibrose hepática (Roehlen; Crouchet; Baumert, 2020; Neshat, 2021).

Assim como a hepatite crônica B, a hepatite crônica C é causada por um vírus transmitido pelo contato com sangue contaminado e, sem o tratamento adequado, pode evoluir para cirrose hepática (Neshat, 2021). Essa infecção induz a morte dos hepatócitos, levando à liberação de DAMPs que ativam diretamente as CTH, e contribuem para o processo de cirrose. No entanto, a resposta inflamatória antiviral é a principal responsável pela ativação dos miofibroblastos e pela produção de matriz extracelular nestes pacientes. Dessa forma, essa resposta imune aumenta a secreção de fatores de crescimento, citocinas inflamatórias e quimiocinas. Ainda, os hepatócitos infectados em fase de replicação liberam citocinas pró-fibrogênicas, e as proteínas virais participam da modulação da sinalização de mecanismos metabólicos implicados na fibrogênese (Roehlen; Crouchet; Baumert, 2020).

2.2.2 Epidemiologia

As doenças hepáticas são responsáveis por aproximadamente 2 milhões de mortes anualmente, sendo metade relacionada às complicações da cirrose e a outra parte às hepatites virais e ao carcinoma hepatocelular. Entretanto, esses dados são subestimados, pois em torno de um terço dos países não possui dados acurados sobre mortalidade. Apesar disso, sabe-se que existem diferenças no impacto das doenças hepáticas de acordo com o sexo, raça, região geográfica, etnia e classe social (Asrani *et al.*, 2019). Em 2021, a cirrose hepática aparecia como a 12^a causa global de morte com uma taxa de mortalidade padronizada por idade de 16,6 mortes a cada 100.000 habitantes (Naghavi *et al.*, 2024).

A DHEADM é a forma mais comum de IHC, tendo sua prevalência global entre os anos 1990 e 2019 estimada em torno de 30,0% de acordo com uma metanálise de Younossi e colaboradores (2022). Este mesmo estudo mostrou que a prevalência global da doença aumentou em torno de 50% entre o período de 1990-2006 (25,26%) e 2016-2019 (38,2%), o que pode estar relacionado ao aumento da prevalência de obesidade e diabetes mellitus tipo 2. Quando é feita a distinção entre as regiões, as maiores prevalências foram observadas na América Latina (44,37%) e no Norte da África e Oriente Médio (36,53%). Ainda com relação à DHEADM, foi obtida uma taxa de incidência agrupada de 48,89 por 1000 pessoas-ano e uma taxa de mortalidade para todas as causas estimada em 17,05 por 1000 pessoas-ano (Younossi *et al.*, 2022).

A prevalência global da DHRA foi de aproximadamente 4,8% de acordo com uma revisão sistemática e metanálise recente que analisou estudos publicados até o ano de 2022. Este mesmo estudo mostrou que a prevalência foi maior entre homens (2,9%) do que mulheres (0,5%). Além disso, foi observada que a maior prevalência ocorreu na Europa (5,4%), seguida pela América do Norte (4,7%) e pela Ásia (4,5%) (Niu *et al.*, 2023). Em outro estudo, a prevalência de DHRA nos EUA foi estimada em 8,1% entre 2015-2016. Além disso, entre os adultos com DHRA, os pesquisadores estimaram que 6,6% apresentaram cirrose com grau ≥ 3 , um aumento em relação ao período de 2001-2002, em que a proporção era de 2,2% (Dang *et al.*, 2019).

A incidência da DHRA foi estimada por Niu e colaboradores (2023) em 0,208 por 1000 pessoas-ano até o ano de 2022, sendo aproximadamente 4 vezes maior em homens (0,163) do que em mulheres (0,035). Com relação à mortalidade, 23,9% dos pacientes com DHRA incluídos no estudo foram a óbito. Estima-se que mais de 50% das mortes causadas por cirrose estão relacionadas ao consumo excessivo de álcool (Asrani *et al.*, 2019) e, em pacientes com DHRA, a taxa de mortalidade relacionada com distúrbios hepáticos foi de 21,6% (Niu *et al.*, 2023).

A hepatite crônica B encontra-se como a segunda principal causa de mortalidade em pacientes com cirrose, com uma prevalência global de aproximadamente 3,2%. No geral, aproximadamente 70% das pessoas vivendo com VHB estão na África Subsaariana ou na região do Pacífico Ocidental (Manikat; Ahmed e Kim, 2024). De acordo com a OMS, em 2022 ocorreram 1,23 milhões de novas infecções pelo VHB no mundo, o que representa uma incidência de 16 novos casos por 100.000 habitantes. A África apresentou a maior incidência naquele ano, com 771.000 novos casos, enquanto na região das Américas foram estimados 8.000 novos casos. Com relação à mortalidade por hepatite B, no ano de 2022 foram 1,10 milhão de pessoas, o que representa 14 mortes por 100.000 habitantes (WHO, 2024).

Em relação à hepatite crônica C, a única das principais causas de IHC que tem cura, estima-se que 50 milhões de pessoas viviam com a doença em 2022. Naquele ano, a incidência foi estimada em 1 milhão de novos casos, representando 13 novos casos por 100.000 habitantes. Com relação à mortalidade, em 2022 o número de mortes foi de aproximadamente 240 mil pessoas, com uma taxa de mortalidade de 3 por 100.000 habitantes. A região do Sudoeste da Ásia foi a que apresentou a maior incidência em 2022, com 225.000 novos casos, enquanto a Região do Mediterrâneo Oriental apresentou a maior mortalidade, com 65.000 pessoas (WHO, 2024).

2.2.3 Classificação da gravidade

Do ponto de vista clínico, a gravidade da IHC pode ser classificada em compensada e descompensada. A IHC compensada se caracteriza por ausência de complicações clínicas, enquanto a descompensada é marcada pelo aparecimento de manifestações como hipertensão portal, ascite, encefalopatia hepática e hemorragia varicosa. Essas complicações influenciam diretamente a média de sobrevivência, sendo superior a 12 anos em pacientes compensados e de menos de 1,5 anos em pacientes descompensados (Kaplan *et al.*, 2023).

Outra metodologia bastante utilizada para estimar o prognóstico e a gravidade é a classificação de Child-Pugh (Apêndice B). Sua origem ocorreu na década de 1970, com uma base empírica, que utiliza um tipo de escore baseado em três exames laboratoriais (albumina sérica, bilirrubina sérica e tempo de protrombina ou INR) e duas manifestações clínicas (grau de ascite e de encefalopatia hepática). Para cada variável, uma pontuação de 1 a 3 é dada de acordo com a alteração ou gravidade do exame ou manifestação clínica. Deste modo, são consideradas três classificações: Child-Pugh A (escore 5-6), Child-Pugh B (escore 7-9) e Child-Pugh C (escore 10-15). Um escore de 5 possui uma sobrevida estimada de 75% em 5 anos, enquanto valores acima de 12 indicam uma sobrevida de 20%. Uma das desvantagens desta classificação é a possibilidade de vieses relacionados à classificação da encefalopatia hepática (EH) e da ascite (Kok; Abraldes, 2019).

A gravidade da IHC também pode ser estratificada por meio do MELD, que utiliza creatinina, INR e bilirrubina e do MELD-Na, que inclui o sódio sérico e sendo assim mais sensível para determinar a gravidade da doença. Esses escores foram desenvolvidos para avaliar mortalidade em três meses para pacientes descompensados e hoje são utilizados também para avaliar riscos pré-operatórios, complicações pós-cirúrgicas, duração de permanência hospitalar e para priorização de pacientes nas listas de transplante hepático. Os valores destes escores variam de 6 (melhor prognóstico) a cerca de 40 (risco altíssimo de mortalidade) (Golla *et al.*, 2022).

Outros sistemas de pontuação foram desenvolvidos por diversas entidades especializadas em doença hepática, como por exemplo a Avaliação Sequencial de Falência Orgânica para Insuficiência Hepática Crônica (do inglês CLIF-SOFA), o Consórcio de Insuficiência Hepática Crônica (do inglês CLIF-C OF), entre outros. Na fase de descompensação aguda em pacientes sem ACLF, o escore CLIF-C pode ser empregado. Este escore utiliza preditores independentes de mortalidade (idade, contagem de leucócitos, sódio

sérico, creatinina e INR) e uma pontuação de 45 ou menos foi associada a uma taxa de mortalidade de 1,8% em 3 meses. Por outro lado, uma pontuação de 60 ou mais representa uma taxa de mortalidade em 3 meses de 31% e uma maior chance de evolução para a falência de múltiplos órgãos (Kumar; Sarin, 2023).

2.2.4 Alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas

A metabolização hepática de fármacos ocorre principalmente através de enzimas oxigenases e transferases. Além disso, diversos transportadores nos hepatócitos facilitam a entrada de fármacos nessas células e a saída de metabólitos pela bile. A partir da bile, algumas moléculas podem ser reabsorvidas no intestino, retornar à circulação sistêmica e sofrer nova metabolização hepática, o que prolonga a meia-vida do fármaco no organismo. Quando administrados por via oral, os medicamentos passam pelo metabolismo de primeira passagem no fígado e no intestino, influenciando sua biodisponibilidade. Em pacientes com IHC, esses processos encontram-se alterados, podendo modificar tanto os efeitos terapêuticos quanto o risco de toxicidade (Almazroo; Miah; Venkataramanan, 2017).

Entre os principais mecanismos responsáveis pelas alterações no metabolismo de fármacos e moléculas endógenas na IHC estão: redução do fluxo sanguíneo hepático, diminuição da expressão das enzimas metabolizadoras (especialmente do citocromo P450), menor disponibilidade de co-substratos e redução das proteínas plasmáticas responsáveis pela ligação aos fármacos. Como consequência, o *clearance* de diversas drogas é frequentemente reduzido (Almazroo; Miah; Venkataramanan, 2017).

Em pacientes com IHC, essas alterações farmacocinéticas (FC) e farmacodinâmicas (FD) são resultado da perda de densidade e função dos hepatócitos e do desenvolvimento de alterações vasculares, principalmente em pacientes com cirrose. A derivação portossistêmica, uma conexão anômala entre a circulação portal e a sistêmica, reduz o efeito de primeira passagem, aumentando a biodisponibilidade e o pico de concentração plasmática dos fármacos. Além disso, isso pode reduzir a ação de pró-fármacos que são metabolizados para sua forma ativa no fígado (Hayward; Weersink, 2020a; Weersink *et al.*, 2020a).

Outra alteração importante na FC é a redução da síntese hepática de proteínas plasmáticas, como a albumina e fatores de coagulação. A albumina se liga a uma ampla variedade de fármacos, limitando a fração livre disponível para atravessar membranas biológicas e exercer efeito farmacológico. Em pacientes com IHC, a hipoalbuminemia

aumenta a fração livre, podendo potencializar efeitos terapêuticos e tóxicos. Além disso, a retenção de líquidos, frequente nesses indivíduos, contribui para o aumento do volume de distribuição (VD) de fármacos hidrofílicos (Hayward; Weersink, 2020a).

A meia-vida dos medicamentos também pode estar prolongada nesses pacientes. A perda de função dos hepatócitos leva à redução da atividade das enzimas metabolizadoras, resultando em menor *clearance* hepático e consequente acúmulo das substâncias no organismo. No geral, essas alterações podem aumentar a área sob a curva (AUC) de fármacos e metabólitos, elevando a exposição do organismo a essas substâncias. Como consequência, pacientes com IHC estão mais propensos ao desenvolvimento de RAM, o que pode comprometer a adesão terapêutica e demandar acompanhamento clínico diferenciado (Hayward; Weersink, 2020b).

As alterações na FD também podem ocorrer em pacientes com IHC, podendo resultar em aumento ou diminuição do efeito terapêutico, assim como em maior risco de toxicidade. Essas mudanças podem estar relacionadas a alterações no número ou na sensibilidade de receptores e à menor capacidade do fármaco de atingir o seu alvo (Weersink *et al.*, 2020b).

Embora menos investigadas do que as alterações farmacocinéticas, as modificações na FD têm sido descritas em alguns estudos. Em pacientes com cirrose, foi observada redução da resposta à furosemida, possivelmente associada à diminuição do potencial diurético do néfron e/ou à redução do número de néfrons funcionantes. Em contrapartida, resultados divergentes têm sido relatados em relação às mudanças no efeito de betabloqueadores, relaxantes musculares e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) (Weersink *et al.*, 2020b).

Quanto à toxicidade, há evidências de que pacientes com cirrose são mais suscetíveis aos efeitos adversos de diversos medicamentos. Alterações significativas na função renal foram observadas com o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), IECA e aminoglicosídeos, associadas a alterações hemodinâmicas sistêmicas e à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, características desses pacientes. Além disso, a cirrose tem sido relacionada à uma maior predisposição a efeitos tóxicos de medicamento sobre o sistema nervoso central, à redução da resposta imune e à alterações hematológicas (Weersink *et al.*, 2020b).

2.3 Reações adversas a medicamentos

As alterações na FC e FD observadas em pacientes com IHC impactam não apenas a efetividade terapêutica, mas também o perfil de segurança dos medicamentos utilizados. A maior biodisponibilidade de alguns fármacos, a alteração na ligação às proteínas plasmáticas e a redução do metabolismo e da eliminação contribuem para aumentar a suscetibilidade desses indivíduos a RAM (García-Cortés; García-García, 2022).

De modo geral, as RAM são subnotificadas e existem diversas razões para isso, entre elas a sobrecarga da equipe assistencial que, na maior parte do tempo, está preocupada em tratar o paciente e por isso não tem tempo suficiente para realizar a notificação. Além disso, para alguns profissionais pode ser difícil distinguir uma RAM dos sinais e sintomas de uma condição clínica ou de um novo problema de saúde. Outra questão é a dificuldade que alguns médicos podem ter de identificar alterações em exames que podem estar relacionadas a medicamentos. Essa dificuldade em detectar precocemente as RAM pode levar a um maior tempo de internação, piores desfechos clínicos e aumento dos custos assistenciais (Manjhi; Singh; Kumar, 2024).

Em relação à sua classificação, as RAM podem ser classificadas de acordo com a causalidade, que avalia a sua relação causal com os medicamentos utilizados. Esta avaliação é crucial para diminuir a incidência destes eventos e a exposição do paciente a novos riscos. Para que seja realizada, essa classificação necessita de quatro critérios fundamentais: elegibilidade temporal, descontinuação e desfecho, reexposição e desfecho, e a presença ou não de fatores alternativos (Manjhi; Singh; Kumar, 2024). Segundo a OMS (WHO, 2013), as RAM podem ser classificadas quanto à causalidade como mostra o Quadro 1.

Além da classificação da OMS, são utilizados métodos para avaliação da causalidade que se baseiam em algoritmos com questionários estruturados e padronizados para investigar a relação causal de uma determinada RAM (Manjhi; Singh; Kumar, 2024).

Um dos algoritmos mais empregados foi desenvolvido por Naranjo e sua equipe em 1981 e é conhecido como “Algoritmo de Naranjo”. Este algoritmo é bastante difundido na farmacovigilância, em estudos observacionais, no monitoramento de RAM em hospitais e em programas de vigilância pós-comercialização de medicamentos. Em sua metodologia, o algoritmo é composto por 10 questões que podem ser respondidas com “sim”, “não” ou “não sabe” sendo cada resposta associada a uma pontuação que vai de -1 a +2 (Figura 1). Ao final, é feito o somatório da pontuação de cada questão e a RAM é classificada como “Duvidosa”, “Possível”, “Provável” ou “Definida” (Naranjo *et al.*, 1981; Manjhi; Singh; Kumar, 2024).

Quadro 1 - Classificação da causalidade de RAM de acordo com a OMS.

Classificação da causalidade	Definição
Definida	<p>Evento ou alteração em exame laboratorial, com relação temporal plausível com a administração do medicamento</p> <p>Não pode ser explicada por doença ou por outros medicamentos</p> <p>Resposta plausível à retirada do medicamento</p> <p>Evento definitivo do ponto de vista farmacológico ou fenomenológico</p> <p>Re-exposição satisfatória, se necessária</p>
Provável	<p>Relação temporal razoável com a administração do medicamento</p> <p>Improvável de ser atribuída à doença ou a outros medicamentos</p> <p>Resposta clinicamente razoável à retirada do medicamento</p> <p>Re-exposição não necessária</p>
Possível	<p>Relação temporal razoável com a administração do medicamento</p> <p>Também pode ser explicada por doença ou por outros medicamentos</p> <p>Informações sobre a retirada do medicamento podem estar ausentes ou pouco claras</p>
Improvável	<p>Relação temporal à administração do medicamento que torna a associação improvável (mas não impossível)</p> <p>Doença ou outros medicamentos fornecem explicações plausíveis</p>
Condicional/ Não classificável	<p>Evento ou alteração em exame laboratorial</p> <p>Necessidade de mais dados para uma avaliação adequada ou dados adicionais ainda sob investigação</p>
Inacessível/ Não classificável	<p>Relato sugere uma reação adversa</p> <p>Não pode ser avaliada devido a informações insuficientes ou contraditórias</p> <p>Os dados não podem ser complementados ou verificados</p>

Fonte: Adaptado e traduzido de WHO, 2013.

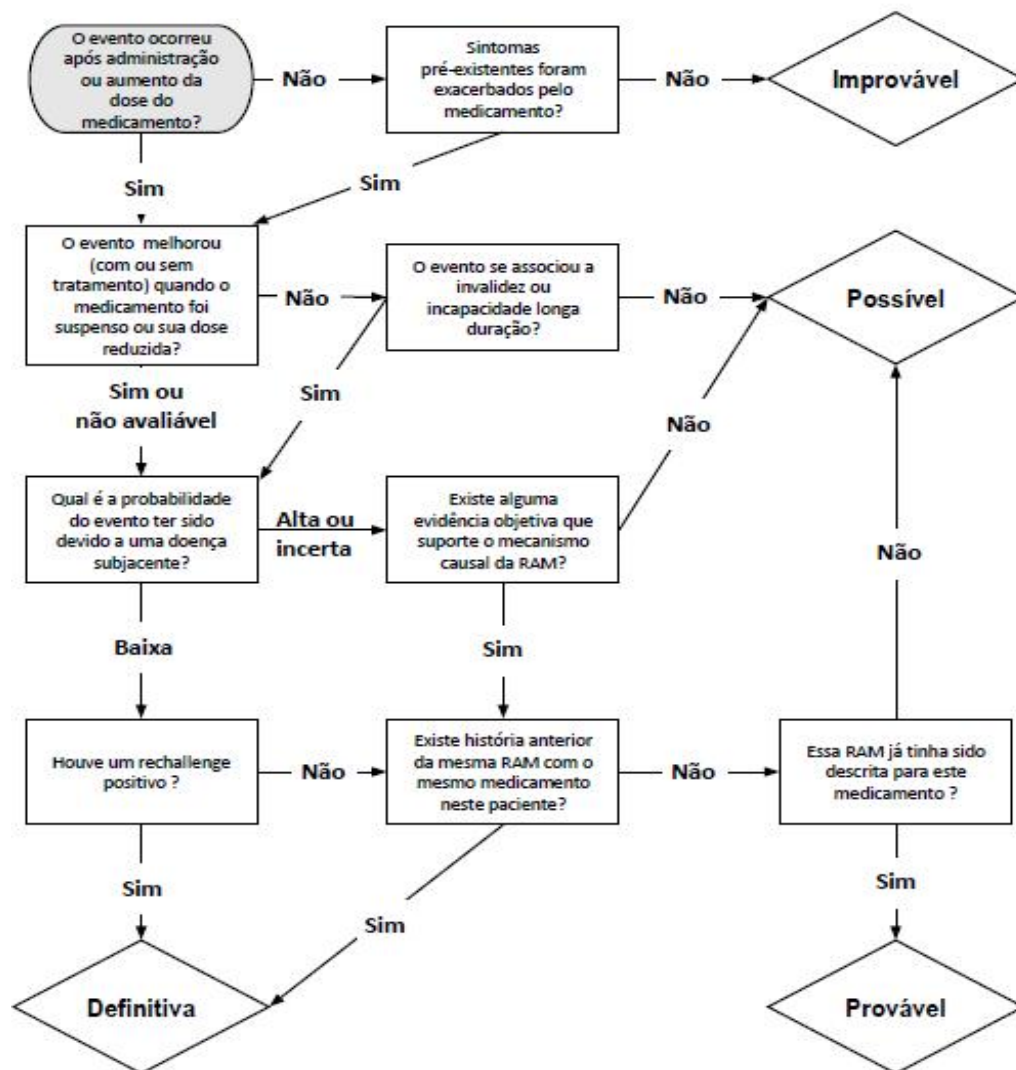
Figura 1 - Algoritmo de Naranjo – Classificação de suspeitas de RAM quanto à causalidade

Perguntas	Sim	Não	Não sabe
Existem relatos conclusivos prévios sobre esta reação?	+1	0	0
A reação adversa ocorreu após a administração do medicamento suspeito?	+2	-1	0
A reação adversa melhorou quando o medicamento foi retirado ou quando se administrou um antagonista específico?	+1	0	0
A reação adversa reapareceu quando se readministrou o medicamento?	+2	-1	0
Existem causas alternativas que poderiam por elas próprias ter causado a reação?	-1	+2	0
A reação reapareceu quando se administrou um placebo?	-1	+1	0
O medicamento foi detectado no sangue ou em outros líquidos orgânicos, em concentrações consideradas tóxicas?	+1	0	0
A reação foi mais intensa quando se aumentou a dose, ou menos intensa quando a dose foi reduzida?	+1	0	0
O paciente já apresentou alguma reação semelhante ao mesmo medicamento ou a um fármaco similar?	+1	0	0
A reação adversa foi confirmada através de alguma evidência objetiva?	+1	0	0
Definida ≥ 9	Provável 8-5	Possível 4-1	Duvidosa ≤ 0

Fonte: Adaptado e traduzido de Naranjo *et al.*, 1981.

Apesar de ser utilizado há mais de 40 anos, o Algoritmo de Naranjo tem sua confiabilidade questionada por diversos estudiosos e sua difícil aplicabilidade a determinadas populações e cenários tem dificultado ainda mais sua utilização. Deste modo, um grupo de pesquisadores ingleses desenvolveu uma outra ferramenta denominada *Liverpool Adverse Drug Reaction Causality Assessment Tool* ou Ferramenta de Avaliação da Causalidade de RAM de Liverpool (Figura 2). Este algoritmo se apresenta na forma de um diagrama de fluxos com perguntas que ao serem respondidas levam a uma próxima pergunta até que se chegue a uma das seguintes classificações de causalidade: Improvável, Possível, Provável e Definida (Gallagher *et al.*, 2011).

Figura 2 - Ferramenta de Avaliação da Causalidade de RAM de Liverpool ou Algoritmo de Liverpool.



Fonte: Adaptado e traduzido de Gallagher *et al.*, 2011

As RAM também podem ser classificadas de acordo com a sua gravidade, e para isso, um dos instrumentos mais difundidos na pesquisa e prática clínica é a *Hartwig's and Siegel Severity Assessment Scale* ou Escala de avaliação de gravidade de Hartwig e Siegel. Essa escala classifica as RAM em leve (níveis 1 e 2), moderada (níveis 2 e 3), grave (níveis 5 e 6) e fatal (nível 7) e é baseada na condição clínica do paciente e nas ações necessárias após a RAM. Além disso, pode servir como guia para a equipe priorizar intervenções e a tomada de decisão. O quadro 2 apresenta a definição adotada de cada nível de gravidade (Hartwig; Siegel; Schneider, 1992).

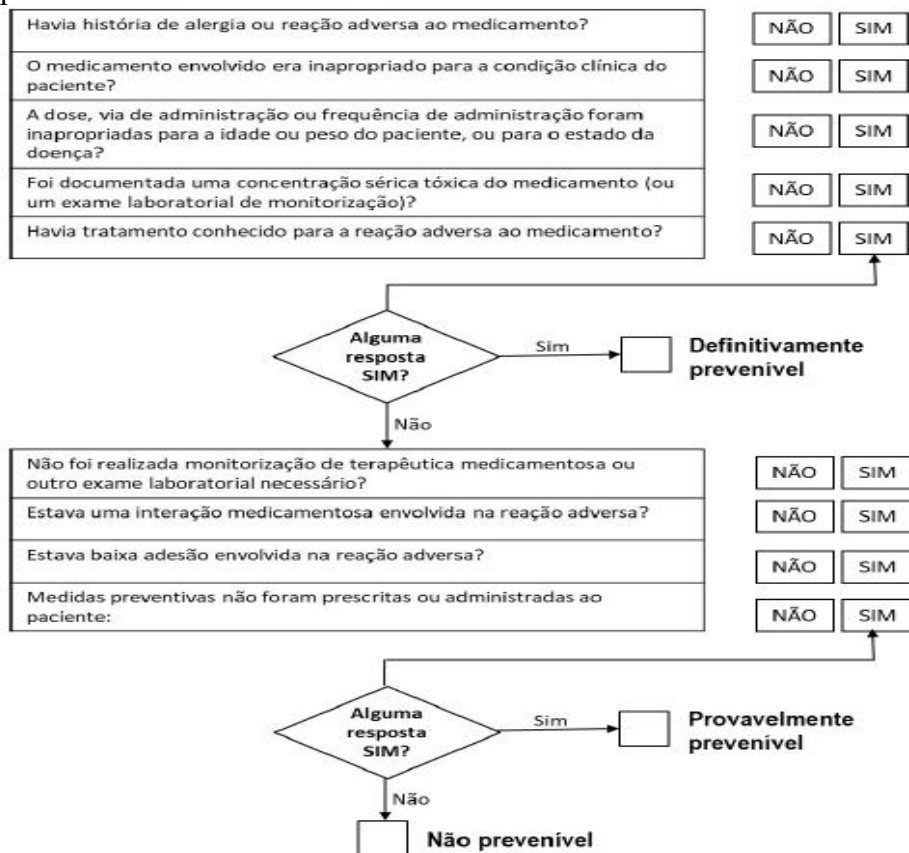
Quadro 2 - Escala de avaliação de gravidade de Hartwig e Siegel.

Gravidade	Definição
Nível 1	Ocorreu uma RAM mas não foi necessária alteração do tratamento com o medicamento suspeito.
Nível 2	A RAM necessitou de suspensão, descontinuação ou alteração do medicamento suspeito. Não houve necessidade de antídoto ou de outro tratamento. Não houve prolongamento da hospitalização.
Nível 3	A RAM necessitou de suspensão, descontinuação ou alteração do medicamento suspeito. e/ou houve necessidade de antídoto ou de outro tratamento. Não houve prolongamento da hospitalização.
Nível 4	RAM de nível 3 em que houve prolongamento de pelo menos 1 dia no internamento.
Nível 5	RAM de nível 4 que necessitou de cuidados médicos intensivos.
Nível 6	A RAM causou dano permanente ao paciente.
Nível 7	A RAM levou direta ou indiretamente a óbito do paciente.

Fonte: Adaptado e traduzido de Hartwig; Siegel; Schneider, 1992.

Por último, as RAM podem ser classificadas de acordo com a prevenibilidade. Este termo está relacionado com a capacidade de prevenção de uma RAM, um aspecto importante a ser avaliado, pois uma grande proporção das RAM podem ser preveníveis, como por exemplo, reações alérgicas quando a alergia ao medicamento é conhecida, reações relacionadas com a dose ou interações medicamentosas e aquelas relacionadas a erros na adesão ou na administração do medicamento. Para isto, a versão modificada da ferramenta de avaliação de prevenibilidade de Schumock e Thornton é utilizada usualmente. Esta escala utiliza uma série de perguntas que podem ser respondidas com “sim” ou “não” e de acordo com a resposta, classifica as RAM em três categorias: definitivamente prevenível, provavelmente prevenível e não prevenível. A Figura 3 mostra a sua versão adaptada (Schumock; Thornton, 1992; Manjhi; Singh; Kumar, 2024).

Figura 3 - Ferramenta de Schumock e Thornton para avaliação da prevenibilidade



Fonte: Adaptado e traduzido de Schumock; Thornton, 1992.

2.4 Cuidado farmacêutico para pacientes com insuficiência hepática crônica

Pacientes com IHC, devido às diversas complicações da doença e à presença de outras comorbidades, podem necessitar de diversos medicamentos, o que aumenta o risco de polifarmácia e o surgimento de interações medicamentosas e RAM. Além disso, a polifarmácia tem sido associada à gravidade da doença, ao grau de alcoolismo e à idade mais avançada, assim como com uma menor adesão ao tratamento, aumento do número de internações e redução da qualidade de vida (Farooq, *et al.*, 2023).

Diante disso, a presença do farmacêutico clínico tem sido associada à redução da polifarmácia e de seus problemas relacionados por meio de Intervenção Farmacêutica (IF), que é o processo pelo qual o farmacêutico identifica um PRM e realiza uma recomendação com o intuito de preveni-lo ou resolvê-lo. Além disso, o farmacêutico pode executar o acompanhamento farmacoterapêutico (AFT), processo pelo qual se torna responsável pelas necessidades do paciente relacionadas aos medicamentos, através da detecção de PRM e prevenção e resolução de desfechos negativos relacionadas à farmacoterapia. Pacientes com

IHC, especialmente aqueles em uso de fármacos de faixa terapêutica estreita, devem ser considerados para o AFT (Periáñez-Párraga *et al.*, 2018).

Um estudo que avaliou as IF em pacientes com IHC internados em um hospital universitário na Espanha, encontrou que 58,5% das prescrições foram consideradas para potenciais IF relacionadas com a função hepática alterada e associadas com alto risco de PRM (Periáñez-Párraga *et al.*, 2018). Quando atuando na análise de prescrições e realizando IF, o farmacêutico pode levar à redução de erros de medicação, PRM, interações medicamentosas e à melhora na qualidade de vida dos pacientes com IHC (Farooq, *et al.*, 2023).

Além dos benefícios que o farmacêutico clínico pode trazer para o paciente com IHC hospitalizado, também existem evidências relacionadas a pacientes que recebem intervenções educativas e gerenciamento da farmacoterapia em nível ambulatorial. Estes pacientes apresentam maior conhecimento da doença e das tarefas de autocuidado, melhora na qualidade de vida e redução no número de internações não programadas (Hayward *et al.*, 2019).

2.5 Justificativa

Acredita-se que os pacientes com IHC moderada a grave apresentam uma incidência significativa de RAM e que estas reações podem estar relacionadas aos fatores de risco do paciente, assim como aos medicamentos utilizados, que muitas vezes são contraindicados, e contribuem para desfechos clínicos negativos. Este tema ainda é pouco estudado e carece de estudos mais robustos.

Além disso, por se tratar de um estudo multicêntrico, espera-se que esta pesquisa amplie sua relevância científica, ao permitir a inclusão de pacientes oriundos de diferentes realidades hospitalares. Essa diversidade tem o potencial de contribuir para a validade externa do estudo, uma vez que a população reflete a diversidade de pacientes e a aplicabilidade em diferentes contextos hospitalares, aumentando a generalização dos resultados e oferecendo subsídios mais robustos para a formulação de protocolos mais seguros de prescrição, bem como para promover o manejo clínico adequado, o acompanhamento farmacoterapêutico e políticas de farmacovigilância em âmbito nacional.

Diante deste cenário, torna-se necessário caracterizar o perfil das RAM em pacientes hospitalizados por IHC moderada e severa, identificando fatores de risco e desfechos clínicos. Tal conhecimento pode subsidiar a adoção de práticas efetivas de farmacovigilância, favorecendo o AFT e o uso racional de medicamentos nessa população.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Caracterizar a incidência, determinantes e relevância clínica das reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados por insuficiência hepática crônica moderada e grave em hospitais da região Nordeste do Brasil.

3.2 Objetivos específicos

- Delinear as características sociodemográficas e clínico-laboratoriais dos pacientes;
- Determinar a incidência de RAM durante a hospitalização
- Caracterizar as RAM quanto a causalidade, gravidade e prevenibilidade;
- Avaliar a concordância entre algoritmos de causalidade das RAM;
- Caracterizar os medicamentos envolvidos nas suspeitas de RAM;
- Identificar os fatores de risco para a ocorrência de RAM;
- Analisar a associação das RAM com os desfechos clínicos dos pacientes.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo multicêntrico observacional, analítico, do tipo coorte prospectiva, com abordagem quantitativa, realizado em pacientes hospitalizados com diagnóstico de IHC moderada a grave.

Este estudo integra um projeto multicêntrico desenvolvido em colaboração entre diferentes instituições hospitalares e acadêmicas e está vinculado a um projeto de doutorado conduzido pela pesquisadora Nara Ruth Freitas e Paiva Macedo, do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal-RN.

O referido projeto de doutorado, intitulado “Ensaio quase-experimental pré-pós-implantação, multicêntrico, para avaliação da eficácia de intervenções farmacoterapêuticas de identificação e notificação de problemas relacionados com medicamentos em pacientes hospitalizados por insuficiência hepática moderada e severa na melhoria de desfechos clínicos”, tem como objetivo geral avaliar a eficácia da identificação e notificação de PRM sobre os desfechos clínicos e laboratoriais observados em pacientes hospitalizados por IHC moderada a grave.

No estudo de doutorado, pretende-se avaliar se as recomendações farmacêuticas relacionadas aos PRM de medicamentos com restrições para pacientes com IHC apresentam diferença nos desfechos obtidos, em que um grupo de pacientes é apenas observado quanto a presença dos PRM e para o outro grupo, é feita uma recomendação de acordo com a bibliografia utilizada. No presente trabalho, o foco é a identificação e caracterização das RAM e nos fatores de risco associados.

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado em sete hospitais localizados na região Nordeste do Brasil, sendo o Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL), em Natal-RN, a instituição coordenadora. A Tabela 1 apresenta informações gerais sobre os hospitais participantes.

Tabela 1 - Características gerais dos hospitais participantes.

Hospital	Localização	Tipo de Hospital	Nº de Leitos	Especialidades Oferecidas
HUOL	Natal - RN	Universitário, Público, Federal	255	Ambulatórios, clínicas e cirúrgicas
HMWG	Natal - RN	Público, Estadual	385	Emergência, trauma, clínicas e cirúrgicas.
HCN	Natal - RN	Privado	150	Emergência, cardiologia, cirurgias, entre outras
HC-UFPE	Recife - PE	Universitário, Público, Federal	441	Ambulatórios, clínicas e cirúrgicas
HUR	Recife - PE	Privado	405	Emergência, clínicas e cirúrgicas
HUPES	Salvador - BA	Universitário, Público, Federal	386	Ambulatórios, clínicas e cirúrgicas
HGF	Fortaleza - CE	Público, Estadual	597	Ambulatórios, emergência, clínicas e cirúrgicas

Fontes: Elaborado pelo autor com base em dados institucionais dos hospitais participantes. Legenda: HUOL - Hospital Universitário Onofre Lopes; HMWG - Hospital Monsenhor Walfredo Gurgel; HCN - Hospital do Coração de Natal; HC-UFPE - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco; HUR - Hospital da UNIMED Recife; HUPES - Hospital Universitário Professor Edgard Santos; HGF - Hospital Geral de Fortaleza.

4.3 População e amostra

A população-alvo do estudo é composta por pacientes adultos (≥ 18 anos), internados nos hospitais participantes, com diagnóstico confirmado de IHC moderada a grave.

4.4 Critérios de Inclusão

- Pacientes com idade igual ou superior a 18 anos;
- Hospitalizados por IHC como diagnóstico principal ou comorbidade;
- Diagnóstico de IHC por critérios clínicos, analíticos, ultrassonográficos, endoscópicos ou por biópsia hepática;
- Apresentarem IHC moderada ou grave classe B ou C de Child-Pugh (Pugh *et al.*, 1973);

4.5 Critérios de exclusão

- Internação motivada por RAM;
- Alta hospitalar há menos de 1 mês da internação atual;
- Internação realizada exclusivamente para procedimento diagnóstico (e.g. biópsia hepática) ou procedimento terapêutico eletivo (e.g. ligação de varizes esofágicas);
- Pacientes anteriormente incluídos neste estudo;
- Diagnóstico de fígado metastático;
- Diagnóstico de hepatite aguda de etiologia viral, alcoólica, autoimune, tóxica ou gestacional;
- Ter realizado transplante hepático anteriormente a internação.

4.6 Métodos de medida

4.6.1 - Coleta de dados

A coleta dos dados utilizados neste projeto ocorreu durante os meses de setembro de 2023 a janeiro de 2026 nos hospitais participantes. Em cada hospital, a coleta foi conduzida pelo pesquisador responsável local e por alunos do curso de Farmácia e farmacêuticos residentes, cujos nomes foram submetidos ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) local para ciência e aprovação. A coleta foi realizada em dias úteis durante o período diurno e ocorreu nas unidades assistenciais de internação dos pacientes com o perfil definido no estudo: Centro de Terapia Intensiva, Clínica Médica, Gastroenterologia, Nefrologia, Transplante Hepático, Unidade de Internamento Breve (UIB), entre outras. A coleta nestas unidades foi realizada após anuência das respectivas chefias e após aprovação do CEP local.

Os alunos de Farmácia e residentes foram treinados pelo pesquisador responsável quanto aos sistemas de prontuário eletrônico e coleta de exames anteriormente ao início da coleta de dados. O treinamento incluiu a entrega e leitura do Manual do Pesquisador (Apêndice B), pesquisa de informações nos prontuários físico e eletrônico, busca de resultados de exames, preenchimento do Formulário de Elegibilidade (Apêndice C) e do Caderno de Registro de Fatos (Apêndice D). Além disso, os alunos foram treinados quanto a forma de abordagem dos pacientes e da equipe assistencial, assim como sobre o

preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A) e os aspectos éticos da pesquisa.

Todos os pacientes incluídos no estudo, em cada hospital participante, foram avaliados diariamente, durante o período de acompanhamento, pela equipe da pesquisa para a avaliação dos medicamentos em uso, a busca ativa de RAM e o registro dos desfechos clínicos e complicações da doença hepática. Foram utilizados os mesmos formulários de coleta de dados com as mesmas variáveis em todos os hospitais participantes.

4.6.2 - Dados demográficos, clínicos-laboratoriais e medicamentos prescritos

A Tabela 2 apresenta as variáveis e os métodos de coleta dos dados demográficos, sinais vitais, parâmetros clínicos, exames laboratoriais na admissão e medicamentos utilizados durante a internação dos pacientes incluídos no estudo.

Os medicamentos prescritos durante o período de acompanhamento e aqueles envolvidos nas RAM foram classificados de acordo com a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) até o nível 1 (grupo anatômico) e foram apresentadas as frequências dos medicamentos mais prescritos e daqueles relacionados com as RAM no nível 5 (substância química).

Tabela 2 - Variáveis e métodos de medida.

Variáveis	Métodos
Dados demográficos	
Idade (anos); sexo (masculino e feminino); peso (kg); altura (cm)	Coletados através do prontuário eletrônico ou físico do paciente por meio das evoluções da equipe médica e de nutrição ou em contato com o paciente ou acompanhante.
Sinais vitais na admissão	
Temperatura (°C); Pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg) e Frequência cardíaca (bpm)	Foi utilizada a evolução de admissão da equipe médica ou de enfermagem no prontuário eletrônico.
Diagnóstico de insuficiência hepática crônica	
Etiologia da doença	Utilizaram-se os diagnósticos registrados nas evoluções médicas
Classificação Internacional de doenças (CID)	Foram utilizados os CID registrados na admissão hospitalar ou no momento da alta.
Classificação da gravidade da IHC	Utilizou-se a Escala de Child-Pugh (A, B ou C) (Apêndice B e C).
Complicações Clínicas	
Anteriores à admissão: ascite, encefalopatia hepática, icterícia, insuficiência renal, peritonite bacteriana espontânea, hemorragia digestiva	Foram utilizados os históricos de internações e/ou complicações anteriores descritos em evoluções médicas no prontuário eletrônico.
Durante a admissão: ascite, EH, icterícia, insuficiência renal, PBE, telangiectasias, discrasia hemorrágica, hepatomegalia, esplenomegalia, HDA, outras.	Foram utilizados os registros de complicações durante a admissão do paciente no hospital.
Dados laboratoriais na admissão	
Parâmetros hematológicos: hemoglobina (g/dL), leucócitos (mil/mm ³) e plaquetas (mil/mm ³)	Foram coletados os valores dos primeiros exames realizados na internação hospitalar.
Marcadores da função renal: ureia (mg/dL) e creatinina (mg/dL)	
Marcadores da função hepática e coagulação: albumina (g/dL), TGO (U/L), TGP(U/L), bilirrubina total (mg/dL) e tempo de protrombina (segundos) ou INR	
Eletrólitos: sódio (mEq/L) e potássio (mEq/L)	
Uso de medicamentos na internação	
Nome do medicamento prescrito; via de administração, dose	Durante todo o período de acompanhamento, foram registrados os medicamentos prescritos, dose e via de administração, além de alterações na farmacoterapia.

Fonte: Próprio autor. Legenda: CID - Classificação Internacional de Doenças; IHC - Doença Hepática Crônica; EH - Encefalopatia hepática; PBE - Peritonite bacteriana espontânea; HDA - Hemorragia digestiva alta; TGO - Transaminase Glutâmico-Oxalacética; TGP - Transaminase Glutâmico Pirúvica; INR - International Normalized Ratio.

4.6.3 Reações adversas a medicamentos

Os pacientes foram monitorados diariamente quanto à ocorrência de RAM, por meio de busca ativa nos prontuários eletrônicos e/ou físicos, realizada pelos pesquisadores durante a permanência no estudo, adotando-se as seguintes estratégias:

- Revisão da prescrição quanto a presença de gatilhos de RAM listados no Módulo de Medicação do instrumento *Global Triggers Tool do Institute for Healthcare Improvement (IHI)* (Griffin; Resar, 2009), sendo eles:
 - Resultado positivo para *Clostridium difficile* em fezes;
 - Tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) > 100 segundos;
 - INR > 6;
 - Ureia e/ou creatinina séricas 2 vezes maiores que o primeiro exame;
 - Prescrição de vitamina K, anti-histamínico, flumazenil, naloxona, antieméticos;
 - Suspensão abrupta de medicamentos;
 - Glicemia < 50 mg/dL;
 - Hipotensão/sedação excessiva;
- Verificação de notificação espontânea de RAM via prontuário eletrônico;
- Análise das evoluções médicas e do prontuário de enfermagem;
- Inspeção de alterações na prescrição;
- Alterações nos exames laboratoriais.

Cada RAM identificada conforme as estratégias acima descritas foi nomeada de acordo com *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA®) e classificadas pela Classe de Órgãos e Sistemas (SOC) utilizada pelo MedDRA®. Além disso, foi calculada a média de RAM por pacientes e a sua taxa de incidência de acordo com as fórmulas:

$$\text{Média} = \frac{\text{Número de RAM}}{\text{Total de pacientes acompanhados}}$$

$$\text{Taxa de incidência} = \frac{\text{Número de RAM}}{\text{Total de pacientes-dia}} \times 100$$

As RAM também foram categorizadas de acordo com o(s) método(s) de detecção: prontuário, equipe clínica, gatilhos e relato do paciente ou acompanhante.

Em seguida, cada RAM foi avaliada usando os instrumentos *Liverpool Adverse Drug Reaction Causality Assessment Tool* (Gallagher *et al.*, 2011) e o algoritmo de Naranjo (Naranjo *et al.*, 1981), que classificam as RAM de acordo com a causalidade como definitiva

ou definida, provável, possível e improvável ou duvidosa (Apêndice B). A classificação da gravidade foi realizada usando a escala *Hartwig's and Siegel Severity Assessment Scale* (Hartwig; Siegel; Schneider, 1992), que classifica as RAM em leves (nível 1 ou 2), moderadas (nível 3 ou 4), graves (nível 5 ou 6) e letais (nível 7) (Apêndice B).

Por fim, as RAM foram classificadas quanto a prevenibilidade utilizando a Escala de Schumock e Thornton, que categoriza as RAM em não prevenível, provavelmente prevenível e definitivamente prevenível (Schumock; Thornton, 1992) (Apêndice B).

4.6.4 Desfechos clínicos

Em todos os hospitais participantes, os pacientes foram monitorizados diariamente via prontuário eletrônico e/ou físico, sendo registrados os resultados dos parâmetros de avaliação e a data dos eventos, para a identificação dos desfechos apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Desfechos clínicos e parâmetros de avaliação utilizados.

Desfechos Clínicos	Parâmetros de Avaliação
Discrasia hemorrágica	INR > 4,9 ¹
Ligadura de varizes profilática	Ligadura de varizes por haver sinais de preditores de sangramento
HDA por varizes esofágicas	Diagnóstico endoscópico
Icterícia	Bilirrubina > 3mg/dl ou >50 mmol/l
Peritonite bacteriana espontânea	>250 neutrófilos/mm ³ no líquido ascítico e terapêutica antimicrobiana ²
Infeção nosocomial	Diagnóstico clínico e/ou laboratorial
Insuficiência renal, síndrome hepatorenal	Creatinina >1,5 mg/dl ou >133 umol/l
Trombose aguda da veia porta	Ultrassonografia abdominal revelando material heterogêneo no lúmen do vaso, aumento do calibre da veia porta >13 mm e ausência de colaterais porto-sistêmicas ³
Ascite	Diagnóstico por paracentese
Edemas moderados ou severos	Sinal de Godet com depressão > 6 mm que leva mais de 30 segundos para desaparecer e com extremidade inchada ⁴
Encefalopatia hepática	Grau III nos critérios de West Haven ⁵
Coma hepático	Grau IV nos critérios de West Haven ⁵
Falência hepática aguda sobre crônica (acute-on-chronic liver failure)	Falência de 2 ou mais órgãos ⁶ : Rim - necessidade terapêutica de substituição renal; Cérebro - EH grau III ou IV dos critérios de West Haven ⁵ ; Circulação - choque, PAM <60 mmHg ou redução de 40 mmHg na pressão sistólica desde o valor basal; Respiração - necessidade de ventilação mecânica
Hipoalbuminemia severa	Albumina sérica < 3,0 g/dl ⁷
Hiponatremia severa	Sódio < 130 mmol/l ⁸
Reinternação em até 30 dias	
Óbito	

Fontes: ¹ Van Den Heuvel *et al.*, 2019; ²Rimola *et al.*, 2000; ³Minoda *et al.*, 2020; ⁴Brodovicz *et al.*, 2009; ⁵Vilstrup *et al.*, 2014; ⁶Arroyo; Moreau; Jalan, 2020; ⁷Gatta; Verardo; Bolognesi, 2012; ⁸Henry, 2015. Legenda: HDA: Hemorragia Digestiva alta; INR - International Normalized Ratio; EH - Encefalopatia Hepática; PAM - Pressão Arterial Média.

4.7 Análise estatística

Os resultados foram apresentados na forma de frequência absoluta e relativa. Para as variáveis numéricas foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade da distribuição dos dados. Variáveis com distribuição normal foram expressas como média \pm desvio padrão e as não-paramétricas foram descritas como mediana (intervalo interquartil).

Com relação ao tamanho amostral, as informações na literatura sobre a ocorrência de RAM e desfechos em pacientes com IH moderada a grave é escassa. Um estudo retrospectivo transversal publicado em 2011 caracterizou o padrão de prescrição de 400 pacientes e avaliou a prevalência de interações medicamentosas e RAM na admissão hospitalar. O número médio de medicamento/paciente foi de 5 (0 - 18). RAM foram encontradas em 28% dos pacientes admitidos (Franz *et al.*, 2012). Levando em consideração esses dados, para uma margem de erro de 5%, com intervalo de confiança de 95%, o tamanho da amostra deste estudo seria de 310 pacientes. O cálculo amostral foi feito utilizando a fórmula a seguir (Vieira, 2011) e as variáveis são mostradas na Tabela 4.

Tabela 4 - Cálculo do tamanho da amostra (n).

Fórmula: $n = \frac{z^2 p(1-p)}{d^2} = 310$ pacientes, com:

$z = 1,96$

$p = 0,28$

$d = 0,05$

Fonte: Vieira, 2011. Legenda: n – tamanho mínimo da amostra; z – valor da distribuição normal para o nível de confiança desejado; p – proporção esperada de RAM; d – margem de erro.

Para avaliar a associação entre os fatores preditores e ocorrência de RAM foi realizada inicialmente análise univariada para avaliar a associação entre as variáveis independentes e a ocorrência de RAM. Variáveis com valor de $p < 0,15$ foram selecionadas para inclusão no modelo multivariado. Em seguida, foi realizada regressão de Poisson com estimativa robusta da variância pelo método sanduíche de Huber (Huber, 1967), utilizando procedimento passo-a-passo para seleção das variáveis, permanecendo no modelo final aquelas com $p < 0,05$. Os resultados foram expressos como razões de prevalência (RP) e respectivos intervalos de confiança robustos de 95% (IC95%).

Para verificar a concordância entre os algoritmos de Naranjo e Liverpool foi utilizado o coeficiente Kappa de Cohen que indica concordância de ruim ($\kappa < 0$) à quase perfeita ($\kappa > 0,8$).

A associação entre a ocorrência de RAM e os desfechos clínicos foi avaliada por meio de análise bivariada, utilizando tabelas de contingência (2×2). Foram estimadas as odds ratios (OR) e seus respectivos IC95%. Para comparação das proporções, foi utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher, quando apropriado. Foram considerados estatisticamente significativos os testes com um valor $p < 0,05$, considerando um intervalo de confiança de 95%. Os dados foram analisados com o programa Stata 15® (Stata Corp., College Station, TX, USA).

4.8 Aspectos éticos

O projeto foi submetido ao CEP dos hospitais participantes seguindo a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, considerando o respeito pela dignidade humana e pela especial proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos (Brasil, 2012). Os números dos pareceres obtidos em cada hospital participante são apresentados a seguir:

- Hospital Universitário Onofre Lopes - Natal, Rio Grande do Norte - 7.274.688;
- Hospital Monsenhor Walfredo Gurgel – Natal, Rio Grande do Norte - 7.274.688;
- Hospital do Coração de Natal – Natal, Rio Grande do Norte - 6.572.991;
- Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – Recife, Pernambuco - 7.126.940;
- Hospital da UNIMED Recife – Recife, Pernambuco - 2.219.573;
- Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (UFBA) – Salvador, Bahia - 6.746.459;
- Hospital Geral de Fortaleza – Fortaleza, Ceará - 7.348.473.

4.8.1 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Todos os pacientes que atenderam aos critérios de inclusão foram visitados pelo pesquisador e/ou equipe treinada dos quais receberam o convite para participar da pesquisa e puderam, de forma arbitrária, tomar a decisão. O TCLE (Apêndice A) foi lido e entregue presencialmente para o paciente ou responsável e todas as dúvidas do possível participante

foram respondidas. No caso de aceite, o paciente ou responsável assinou as duas vias do TCLE e recebeu uma delas. Todos os TCLE com aceite foram arquivados em pasta arquivo.

4.8.2 Riscos e benefícios da pesquisa

Os riscos da pesquisa incluem a possibilidade de perda de sigilo das informações de saúde dos pacientes e o constrangimento causado durante as visitas dos pesquisadores. Contudo, como forma de reduzir o risco ao mínimo, todos os dados foram tratados confidencialmente e apenas os pesquisadores tiveram conhecimento deles. Além disso, as visitas foram realizadas em momentos oportunos para o paciente e puderam ser recusadas. Os dados foram primeiro registrados em formulários em papel com um código de identificação numérica, sem qualquer informação pessoal do paciente, e após desfecho, arquivados em computador, com proteção de senha e com acesso exclusivo do pesquisador no mais absoluto sigilo, em observância a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais. Por motivos legais, os dados serão guardados por 5 anos e destruídos após esse tempo.

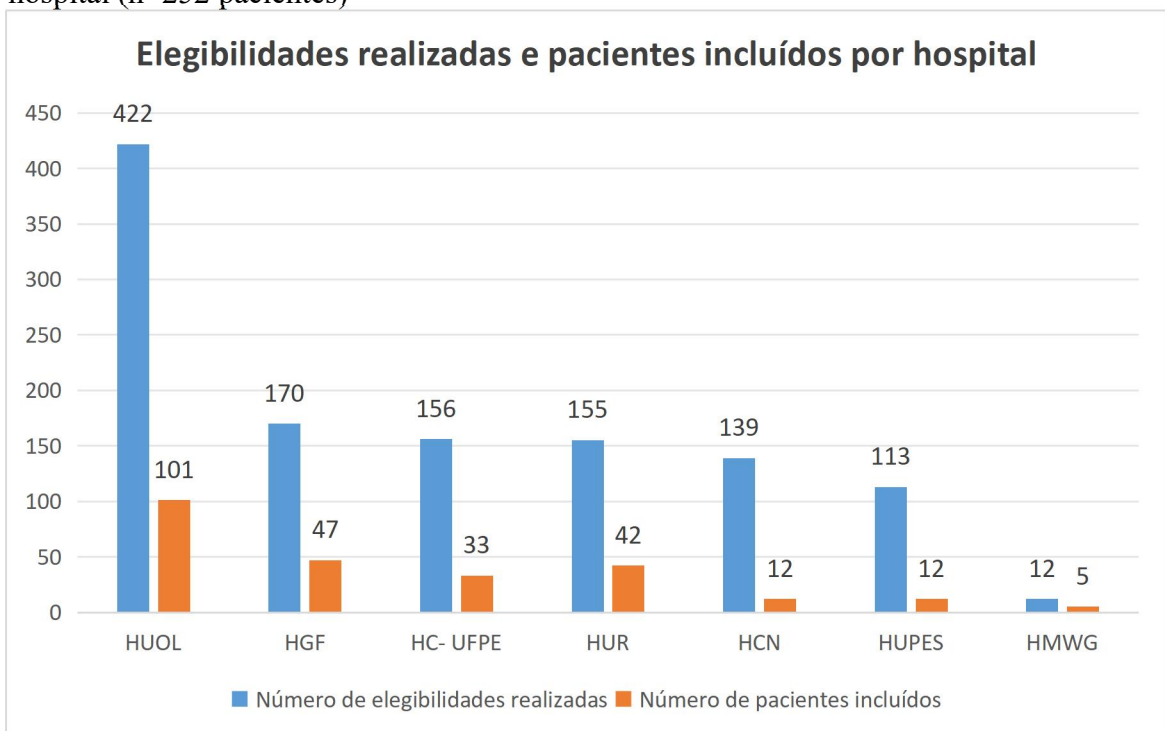
Os benefícios da pesquisa são de ordem coletiva, uma vez que contribuirá para aumentar o conhecimento médico, aumentar a segurança e efetividade dos tratamentos voltados para pacientes com IHC.

5 RESULTADOS

5.1 Aplicação dos critérios de elegibilidade

Durante o período do estudo, 1167 pacientes hospitalizados com diagnóstico de insuficiência hepática foram avaliados quanto aos critérios de elegibilidade nos sete hospitais participantes. O Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL) foi a instituição com o maior número de pacientes avaliados (n=422; 36,2%), seguido pelo Hospital Geral de Fortaleza (HGF) (n=170; 14,6%). Com relação ao hospital de origem dos pacientes incluídos no estudo, os hospitais com maior número de pacientes acompanhados foram o HUOL com 101 (40,1%) pacientes, o HGF com 47 (18,7%) e o HUR com 42 (n = 16,7%) (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Aplicação da elegibilidade (n = 1167 pacientes) e pacientes incluídos por hospital (n=252 pacientes)



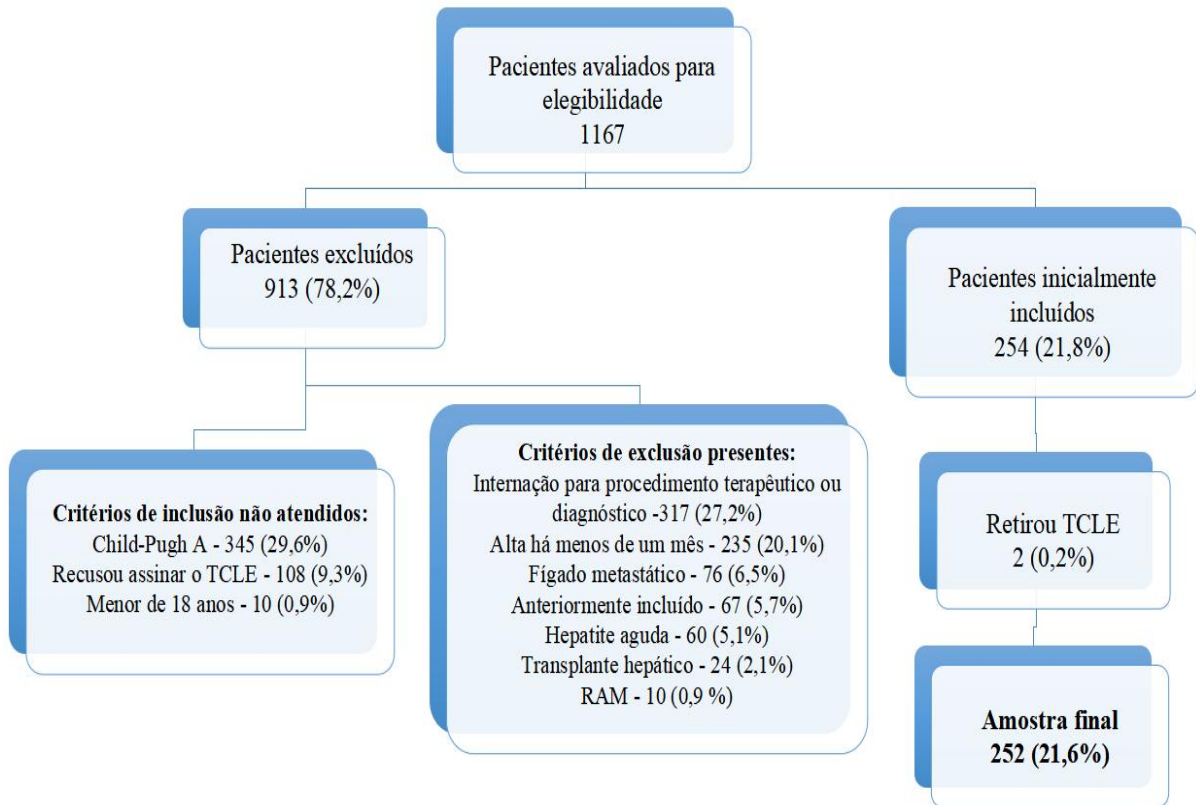
Fonte: Próprio autor. HUOL - Hospital Universitário Onofre Lopes; HGF - Hospital Geral de Fortaleza; HC-UFPE - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco; HUR - Hospital da UNIMED Recife; HCN - Hospital do Coração de Natal; HUPES - Hospital Universitário Professor Edgard Santos; HMWG - Hospital Monsenhor Walfredo Gurgel.

Após a aplicação sequencial dos critérios de inclusão, 345 pacientes (29,6%) foram excluídos por apresentarem classificação Child-Pugh A, 108 (9,3%) recusaram-se a assinar o TCLE, e 10 (0,9%) tinham idade inferior a 18 anos.

Entre os critérios de exclusão, os principais motivos foram: internação para realização de procedimento diagnóstico ou terapêutico (n = 317; 27,2%), alta hospitalar há

menos de um mês ($n = 235$; 20,1%) e diagnóstico de fígado metastático ($n = 76$; 6,5%). Além disso, dois pacientes (0,2%) solicitaram sua retirada do estudo durante o acompanhamento. Ao final do processo de elegibilidade, 252 pacientes (21,6%) atenderam a todos os critérios de inclusão e foram considerados na amostra final do estudo (Fluxograma 1).

Fluxograma 1 - Perfil de elegibilidade dos pacientes.



Fonte: Próprio autor. TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; RAM - Reação Adversa a Medicamento. Nota: um paciente poderia apresentar mais de um critério de exclusão ou não apresentar mais de um critério de inclusão.

5.2 Perfil sociodemográfico, clínico e laboratorial da amostra

A amostra foi composta por 252 pacientes, sendo 149 (59,1%) do sexo masculino e 103 (40,9%) do sexo feminino. A média de idade foi de 59,2 anos, variando de 20 a 90 anos. O peso médio dos pacientes foi de 71,5 kg e a média de altura foi de 163,7 cm. Com relação aos dias de seguimento dos pacientes no estudo, a média foi de 17,5 dias (Tabela 5).

Na admissão hospitalar, a temperatura axilar média foi de 36,2°C e a frequência cardíaca média foi de 82,7 bpm. Ainda, os resultados da pressão arterial sistólica e diastólica médias foram de 117,9 mmHg e 71,0, respectivamente (Tabela 5).

Tabela 5 - Dados demográficos, parâmetros da admissão e dias de acompanhamento (n = 252 pacientes).

Variável	N (%)	Média (\pm DP)	Mínimo - Máximo
Sexo			
Masculino	149 (59,1)	-	-
Feminino	103 (40,9)	-	-
Idade (anos)	-	59,2 \pm 14,6	20 - 90
Peso (kg)*	-	71,5 \pm 17,7	26,8 - 128
Altura (cm)**	-	163,7 \pm 9,3	143 - 190
Temperatura corporal (°C)	-	36,2 \pm 0,7	34 - 39,2
Frequência Cardíaca (bpm)	-	82,7 \pm 18,6	18 - 150
PAS (mmHg)	-	117,9 \pm 23,3	63 - 227
PAD (mmHg)	-	71,0 \pm 15,3	30 - 141
Dias de seguimento	-	17,5 \pm 19,5	1 - 202

Fonte: Próprio autor. Legenda: DP - Desvio Padrão; PAS - Pressão Arterial Sistólica; PAD - Pressão Arterial Diastólica. Nota: *n= 242 pacientes; **n= 241 pacientes.

A etiologia da doença hepática predominante na amostra foi a DHRA correspondendo a 127 pacientes (50,4%). As demais etiologias são apresentadas na Tabela 6. Quanto aos CID registrados na admissão, os mais frequentes foram: K74 - Fibrose e cirrose hepáticas (n=53, 21,0%); K70 - Doença alcoólica do fígado (n=52, 20,6%) e K76 - Outras doenças do fígado (n=34, 13,5%). Com relação a distribuição dos pacientes de acordo com a classificação de Child-Pugh, 68,7% (n=173) obtiveram Child-Pugh B e 31,3% (n=79) foram classificados como Child-Pugh C (Tabela 6).

No período anterior à admissão, 54,4% (n=137) dos pacientes apresentaram ascite, 25,4% (n=64) apresentaram EH e 23,0% (n=58) tiveram registro de HDA. Durante a admissão, as mais frequentes foram ascite (n=177; 70,2%), icterícia (n=93; 36,9%) e EH (n=91; 36,1%) (Tabela 7). Os exames laboratoriais na admissão e o MELD são apresentados a seguir na forma de mediana, intervalo interquartil e valores mínimos e máximos (Tabela 7).

Tabela 6 - Etiologia da doença hepática, CID e classificação de Child-Pugh (n=252 pacientes).

Variável	N	%
Etiologia da Doença Hepática		
Doença hepática relacionada ao álcool	127	50,4
Esteato-hepatite não alcoólica ou DHEADM	30	11,9
Cirrose criptogênica	21	8,3
Esquistossomose	11	4,4
Hepatite autoimune	10	4,0
Hepatite crônica B	7	2,8
Hepatite crônica C	6	2,4
Doença Hepática Gordurosa não alcoólica	6	2,4
Colangite biliar primária	4	1,6
Outras	30	11,9
CID		
K74 - Fibrose e cirrose hepáticas	53	21,0
K70 - Doença alcoólica do fígado	52	20,6
K76 - Outras doenças do fígado	34	13,5
K92 - Outras doenças do aparelho digestivo	19	7,5
R18 - Ascite	9	3,6
C22 - Neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas	9	3,6
K83 - Outras doenças das vias biliares	7	2,8
K75 - Outras doenças inflamatórias do fígado	5	2,0
G93 - Outros transtornos do encéfalo	4	1,6
Outros	60	23,8
Classificação de Child-Pugh		
B	173	68,7
C	79	31,3

Fonte: Próprio autor. Legenda: CID - Classificação Internacional de Doenças. DHEADM - Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica.

Tabela 7 - Complicações clínicas anteriores, durante a admissão e exames laboratoriais na admissão (n=252 pacientes).

Complicações clínicas	N	%
Anteriores a admissão		
Ascite	137	54,4
Encefalopatia Hepática	64	25,4
Hemorragia Digestiva Alta	58	23,0
Icterícia	54	21,4
Insuficiência Renal	24	9,5
Peritonite Bacteriana Espontânea	12	4,8
Durante a admissão		
Ascite	177	70,2
Icterícia	93	36,9
Encefalopatia hepática	91	36,1
Esplenomegalia	55	21,8
Insuficiência renal	47	18,7
Hemorragia digestiva alta	37	14,7
Telangiectasias	26	10,3
Hepatomegalia	23	9,1
Peritonite bacteriana espontânea	18	7,1
Discrasia hemorrágica	5	2,0
Exames admissionais		
	Mediana (IIQ)	Mínimo - Máximo
Hemoglobina (g/dL; n =252)	10,1 (8,4 - 11,8)	3,7 - 17,5
Leucócitos (/mm ³ ; n = 251)	6.700 (4.780 - 9.650)	650 - 44.980
Plaquetas (/mm ³ ; n = 250)	116.500 (73.000 - 186.750)	3.000 - 799.000
Albumina (g/dL; n = 238)	2,9 (2,5 - 3,3)	0,3 - 4,4
Ureia (mg/dL; n = 252)	46,9 (30,1 - 79,8)	9,3 - 278
Creatinina (mg/dL; n=252)	1,0 (0,7 - 1,7)	0,3 - 6,2
Sódio (mEq/L; n=250)	135 (131,7 - 138,0)	113 - 154
Potássio (mEq/L; n=252)	4,3 (3,8 - 4,7)	2,1 - 6,8
INR (n=244)	1,4 (1,2 - 1,8)	0,8 - 21,3
Tempo de protrombina (seg; n = 202)	16,1 (13,5 - 20,6)	10,5 - 55,2
TGO (U/L; n=246)	57,8 (34,0 - 98,5)	9 - 1239
TGP (U/L; n=246)	35 (23 - 61,6)	5,6 - 696,7
Bilirrubina total (mg/dL; n=250)	2,1 (1,0 - 4,8)	0,1 - 30,8
MELD (n=241)	16,1 (12,8 - 21,3)	6,4 - 49,8

Fonte: Próprio autor. Legenda: IIQ - Intervalo interquartil; TGO -Transaminase Glutâmico-Oxalacética; TGP - Transaminase Glutâmico Pirúvica; MELD - *Model for End-Stage Liver Disease*; INR - *International Normalized Ratio*.

5.3 Medicamentos prescritos na internação

Na admissão, o número médio de medicamentos por paciente foi 9,4 (\pm 3,5), com variação de 1 a 22 medicamentos. Durante o período de acompanhamento dos pacientes, 6779 prescrições de 346 medicamentos diferentes foram realizadas, com uma média de 26,9 por paciente, sendo os mais frequentes: furosemida (n=360; 5,3%), lactulose (n=314; 4,6%), dipirona (n=293; 4,3%), albumina (n=227; 3,3%) e glicose 50% (n=213; 3,1%). De acordo com a classificação ATC para o nível 1, o grupo de medicamentos mais frequentemente prescrito foi o grupo A (Sistema digestivo e metabolismo) presente em 30,2% (Tabela 8).

Tabela 8 - Classificação ATC nível 1 e 5 dos medicamentos prescritos mais frequentemente durante o acompanhamento (n = 6779 prescrições).

Classe ATC - Nível 1	Prescrições n (%)	Medicamentos mais prescritos (n) - Classe ATC - Nível 5
A - Sistema digestivo e metabolismo	2046 (30,2)	Lactulose (314), insulina regular humana (212), ondansetrona (191) e pantoprazol (184).
B - Sangue e órgãos hematopoéticos	986 (14,5)	Albumina (227), cloreto de potássio (135), fitomenadiona (106) e enoxaparina sódica (98).
C - Sistema cardiovascular	1227 (18,1)	Furosemida (360), carvedilol (208), espironolactona (204) e norepinefrina (67).
J - Anti-infecciosos para uso sistêmico	637 (9,4)	Ceftriaxona (162), piperacilina+tazobactam (97), metronidazol (85) e meropenem (70).
N - Sistema nervoso	1071 (15,8)	Dipirona (293), tramadol (125), haloperidol (79), quetiapina (68) e morfina (46).
Outros	812 (12)	Glicose (213), hidrocortisona (65), terlipressina (55), prednisona (40) e salbutamol (36).

Fonte: Próprio autor. Legenda: ATC - Anatomical Therapeutic Chemical.

5.4 Reações Adversas a Medicamentos

Durante o período de acompanhamento, 98 (38,9%) pacientes apresentaram pelo menos uma RAM. No total, 207 RAM foram identificadas ao longo do estudo. A taxa de incidência de RAM foi de 4,70 (IC 95% - 4,09 a 5,39) por 100 pacientes-dias e a média foi de 0,8 RAM por paciente.

Entre os pacientes que apresentam RAM, a maioria foi do sexo masculino (n=60; 61,2%) com uma mediana de idade 60 anos e com Child Pugh B (n=64; 65,3). Com relação aos dias de seguimento, a mediana foi de 20 dias e o número de medicamentos na admissão apresentou uma mediana de 9 (Tabela 9).

Na análise multivariada, permaneceram independentemente associados à ocorrência de RAM o maior tempo de seguimento (RP = 1,01, IC95%: 1,01 - 1,02; p <0,001), a presença de HDA prévia (RP = 1,64; IC95%: 1,22-2,19; p = 0,001), níveis elevados de ureia (RP = 1,01; IC95% 1,00 - 1,01; p = 0,003), níveis reduzidos de sódio (RP = 0,96; IC95% 0,94 - 0,99; p = 0,002), níveis elevados de bilirrubina (RP = 1,05; IC95% 1,02 - 1,07; p = 0,042) e AST (RP = 1,00; IC95% 1,00 - 1,00; p = 0,042) (Tabela 9).

As RAM mais frequentes foram diarreia (n=26; 12,6%), comprometimento renal (n=21; 10,2%), hipotensão (n=19; 9,2%), nível de consciência deprimido (n=11; 5,3%) e constipação (n=9; 4,3%). Quanto à classificação MedDRA®, os distúrbios gastrointestinais foram os mais prevalentes (n=60; 29%) (Tabela 10).

Os principais medicamentos suspeitos das RAM foram furosemida (n=35; 16,9%), lactulose (n=25; 12,1%), carvedilol (n=13; 6,3%) e insulina NPH (n=7; 3,4%). Quanto ao grupo ATC, o principal grupo foi o grupo C (Sistema Cardiovascular) com 33,3% das reações (n=69) seguido pelo grupo N (Sistema Nervoso) com 22,2% (n=46) e pelo grupo A (Sistema digestivo e metabolismo) com 20,3% (n=42) (Tabela 11).

Com relação ao modo de detecção das RAM, a busca ativa pelos pesquisadores em prontuário foi utilizada na identificação de 151 (72,9%) RAM, seguida pela sinalização da equipe médica e/ou de enfermagem (n=60; 29%). O relato do paciente e/ou acompanhante esteve presente em 57 casos (27,5%) e a presença de gatilhos clínicos contribuiu para a detecção de 46 (22,2%) RAM (Tabela 12).

Entre as RAM que foram identificadas pela busca em prontuário, as mais prevalentes foram diarreia (n=19; 9,2%), comprometimento renal (n=16; 7,7%) e hipotensão. Através do relato da equipe assistencial, as mais frequentes foram comprometimento renal (n=6; 2,9%), diarreia (n=6; 2,9%) e vômito (n=5; 2,4%) e as mais relatadas pelos pacientes e/ou acompanhante foram diarreia (n=10; 4,8%), náusea (n=6; 2,9%) e agitação (n=5; 2,4%). Com relação a presença de gatilhos, as reações mais comuns foram hipotensão (n=14; 6,8%), comprometimento renal (n=6; 2,9%) e hipoglicemia (n=5; 2,4%) (Tabela 12).

Tabela 9 - Análise univariada e multivariada dos fatores associados à ocorrência de RAM.

Variável	RAM		Análise Univariada			Análise multivariada		
	Sim (n =98)	Não (n = 154)	RP	IC 95%	p	RP	IC 95%	p
Idade**	60 (49 - 69)	62 (50 - 70)	1,00	0,99 - 1,00	0,309			
Sexo Feminino*	38 (38,8)	65 (42,2)	1,10	0,79 - 1,50	0,592			
Sexo Masculino*	60 (61,2)	89 (57,8)						
Child Pugh B*	64 (65,3)	109 (70,8)	1,16	0,85 - 1,60	0,354			
Child Pugh C*	34 (34,7)	45 (29,2)						
Nº medicamentos na admissão**	9 (8 -11)	8,5 (6 - 12)	1,00	0,96 - 1,05	0,905			
Dias de seguimento**	20 (10,75- 29,75)	10 (6 - 16)	1,01	1,01 - 1,02	<0,001	1,01	1,01- 1,02	<0,001
Complicações anteriores*								
Ascite	62 (63,3)	75 (48,7)	1,45	1,04 - 2,01	0,028			
Encefalopatia hepática	25 (25,5)	39 (25,3)	1,01	0,71 - 1,44	0,974			
HDA	31 (31,6)	27 (17,5)	1,55	1,14 - 2,11	0,006	1,64	1,22- 2,19	0,001
Icterícia	23 (23,5)	31 (20,1)	1,12	0,79 - 1,61	0,521			
Insuficiência renal	12 (12,2)	12 (7,8)	1,33	0,86 - 2,05	0,203			
PBE	5 (5,1)	7 (4,5)	1,08	0,54 - 2,14	0,837			
Complicações durante a admissão*								
Ascite	71 (72,4)	106 (68,8)	1,11	0,78 - 1,58	0,547			
Icterícia	43 (43,9)	50 (32,5)	1,34	0,98 - 1,82	0,064			
Encefalopatia hepática	43 (43,9)	48 (31,2)	1,38	1,02 - 1,88	0,038			
Esplenomegalia	22 (22,4)	33 (21,4)	1,04	0,72 - 1,50	0,848			
Insuficiência renal	24 (24,5)	23 (14,9)	1,42	1,01 - 1,98	0,042			
HDA	15 (15,3)	22 (14,3)	1,05	0,69 - 1,61	0,822			
Telangiectasias	14 (14,3)	12 (7,8)	1,45	0,98 - 2,15	0,066			

Continua.

Tabela 09 - Análise univariada e multivariada dos fatores associados à ocorrência de RAM. Conclusão.

Variável	RAM		Análise Univariada			Análise multivariada		
	Sim (n =98)	Não (n = 154)	RP	IC 95%	p	RP	IC 95%	p
Hepatomegalia	8 (8,2)	15 (9,7)	0,89	0,49 - 1,59	0,682			
PBE	8 (8,2)	10 (6,5)	1,16	0,67 - 1,99	0,601			
Discrasia hemorrágica	1 (1,0)	4 (2,6)	0,51	0,09 - 2,97	0,453			
Exames laboratoriais na admissão**								
Hemoglobina	9,9 (8,40 - 11,70)	10,5 (8,48 - 11,93)	0,96	0,90 - 1,02	0,152			
Leucócitos	7.070 (5.715 - 10.320)	6.085 (4.642 - 9.292)	1,00	1,00 - 1,00	0,023			
Plaquetas	124.500 (77.500 - 195.000)	111.500 (68.250 - 165.250)	1,00	1,00 - 1,00	0,964			
Albumina	2,88 (2,50 - 3,30)	2,9 (2,50 - 3,22)	0,96	0,74 - 1,25	0,777			
Ureia	51 (31,75 - 110,00)	43,7 (28,43 - 68,50)	1,00	1,00 - 1,01	0,001	1,01	1,00- 1,01	0,003
Creatinina	1,14 (0,80 - 1,86)	1,0 (0,70 - 1,40)	1,18	1,07 - 1,30	0,001			
Sódio	134 (129 - 137)	136 (132 - 138)	0,96	0,94 - 0,98	<0,001	0,96	0,94 -0,99	0,002
Potássio	4,33 (3,80 - 5,00)	4,14 (3,80 - 4,61)	1,15	0,96 - 1,39	0,133			
INR	1,43 (1,25 -1,80)	1,45 (1,23 - 1,73)	1,00	0,90 - 1,10	0,951			
Tempo de protrombina	15,7 (14,03 - 22,30)	16,3 (13,28 - 19,98)	1,01	1,00 - 1,03	0,150			
TGO	62,5 (37,58 - 118,75)	56,75 (30,00 -93,25)	1,00	1,00 - 1,00	0,017	1,00	1,00-1,00	0,042
TGP	36 (24,00 - 57,25)	33,4 (22,13 - 62,75)	1,00	1,00 - 1,00	0,482			
Bilirrubina total	2,3 (1,19 - 5,81)	1,9 (0,90 - 3,52)	1,03	1,02 - 1,05	<0,001	1,05	1,02 -1,07	0,001

Fonte: Próprio autor. Legenda: RAM - Reação adversa a medicamento; RP - razão de prevalência; IC 95% - Intervalo de confiança de 95%; HDA - Hemorragia digestiva alta; PBE - Peritonite bacteriana espontânea; INR - International normalized ratio; TGO -Transaminase glutâmico-oxalacética; TGP - Transaminase glutâmico-pirúvica. Nota: Frequência das RAM *n (%); **mediana (Intervalo Interquartil).

Tabela 10 - Principais RAM e medicamentos associados (n=207 RAM).

RAM	N (%)	Principais medicamentos (n)
Distúrbios gastrointestinais (n=60; 29%)		
Diarreia	26 (12,6)	Lactulose (17), piperacilina/Tazobactam (4)
Constipação	9 (4,3)	Fentanil (3), tramadol (2) e morfina (2)
Náusea	8 (3,9)	Lactulose (3) e tramadol (2)
Outros	17 (8,2)	
Distúrbios do sistema nervoso (n=35; 16,9%)		
Nível de consciência deprimido	11 (5,3)	Haloperidol (4) e midazolam (2)
Sonolência	9 (4,3)	Quetiapina (3), lorazepam (2) e alprazolam (2)
Agitação	6 (2,9)	Lorazepam (2), furosemida (1) e prometazina (1)
Outros	9 (4,3)	
Distúrbios metabólicos e nutricionais (n=31; 15%)		
Hipocalemia	9 (4,3)	Furosemida (7), insulina regular (1) e lactulose (1)
Hipoglicemia	9 (4,3)	Insulina NPH (6) e insulina regular (2)
Hipercalemia	8 (3,9)	Espirolonolactona (5) e carvedilol (2)
Outros	5 (2,4)	
Distúrbios vasculares (n=29; 14%)		
Hipotensão	19 (9,2)	Carvedilol (5), clonidina (2) e vitamina K (2)
Hemorragia	4 (1,9)	Enoxaparina (2) e heparina sódica (2)
Outros	6 (2,9)	
Distúrbios renais e urinários (n=22; 11%)		
Comprometimento renal	21 (10,2)	Furosemida (18), losartana (1) e vancomicina (1)
Congestão renal	1 (0,5)	Terlipressina (1)
Outras RAM (n=30; 14,5%)		

Fonte: Próprio autor. Legenda: RAM - Reação Adversa a Medicamento.

Tabela 11 - Medicamentos suspeitos das RAM e classificação ATC nível 1 e 5 (n=207 RAM).

Classe ATC - nível 1	Nº de RAM (%)	Principais medicamentos - Classe ATC Nível 5 (nº de RAM)
A - Sistema digestivo e metabolismo	42 (20,3)	Lactulose (25), insulina NPH humana (7), insulina regular humana (4)
B - Sangue e órgãos hematopoéticos	22 (10,6)	Enoxaparina sódica (5), cloreto de potássio (4), fitomenadiona (4)
C - Sistema cardiovascular	69 (33,3)	Furosemida (35), carvedilol (13), espironolactona (5)
H - Sistema hormonal, exceto hormônios sexuais	9 (4,3)	Terlipressina (5), prednisolona (3) e octreotida (1)
J - Anti-infecciosos para uso sistêmico	16 (7,7)	Piperacilina sódica/tazobactam (5), vancomicina (4), metronidazol (2)
M - Sistema musculoesquelético	1 (0,5)	Cetoprofeno (1)
N - Sistema nervoso	46 (22,2)	Haloperidol (6), lorazepam (6), tramadol (5)
R - Sistema respiratório	2 (1,0)	Dexclorfeniramina (1) e prometazina (1)

Fonte: Próprio autor. Legenda: ATC – Anatomical Therapeutic Chemical; RAM – Reação Adversa a Medicamento.

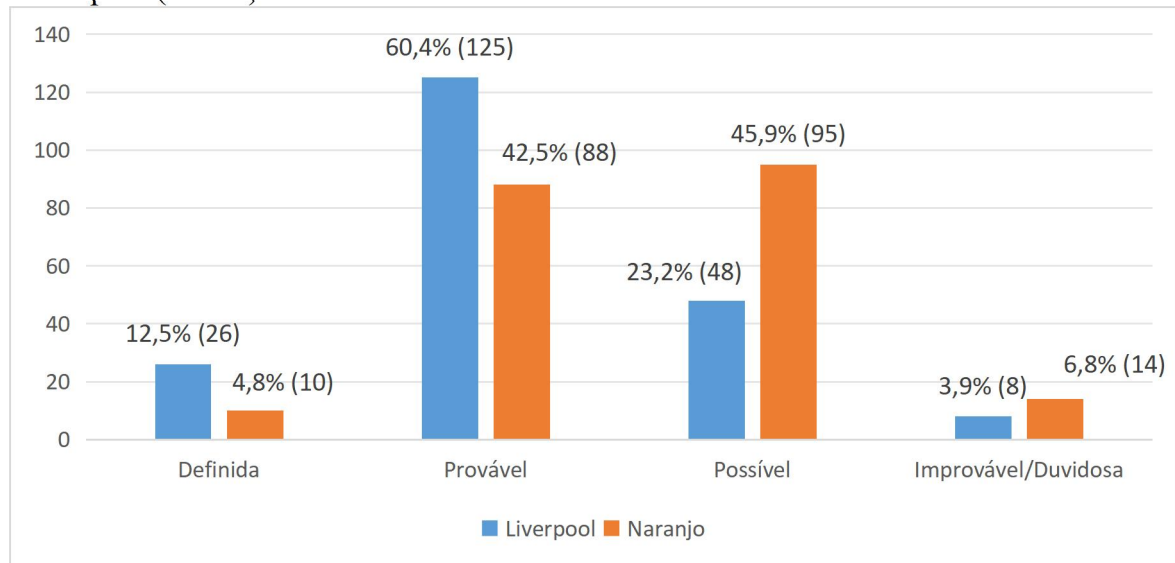
Tabela 12 - Principais RAM relacionadas ao modo de detecção (n=207 RAM).

RAM	N	%
Busca ativa em prontuário	151	72,9
Diarreia	19	9,2
Comprometimento renal	16	7,7
Hipotensão	14	6,8
Equipe médica e/ou de enfermagem	60	29,0
Comprometimento renal	6	2,9
Diarreia	6	2,9
Vômito	5	2,4
Relato do paciente/acompanhante	57	27,5
Diarreia	10	4,8
Náusea	6	2,9
Agitação	5	2,4
Presença de gatilho	46	22,2
Hipotensão	14	6,8
Comprometimento renal	6	2,9
Hipoglicemia	5	2,4

Fonte: Próprio autor. Legenda: RAM – Reação Adversa a Medicamento. Nota: Uma mesma RAM pode ter sido detectada por mais de um modo.

A causalidade foi avaliada pelos algoritmos de Naranjo e de Liverpool. Para o algoritmo de Naranjo, 10 RAM (4,8%) foram classificadas como definida, 88 casos foram classificados como prováveis (42,5%) e 95 RAM (45,9%) categorizadas como possível. Pelo algoritmo de Liverpool, 26 RAM (12,6%) foram classificadas como definitiva, 125 (60,4%) como provável e 48 (23,2%) como possível (Gráfico 2). Além disso, a concordância entre os algoritmos de Naranjo e Liverpool foi avaliada por meio do coeficiente Kappa de Cohen, evidenciando concordância leve ($\kappa = 0,177$; $p < 0,001$).

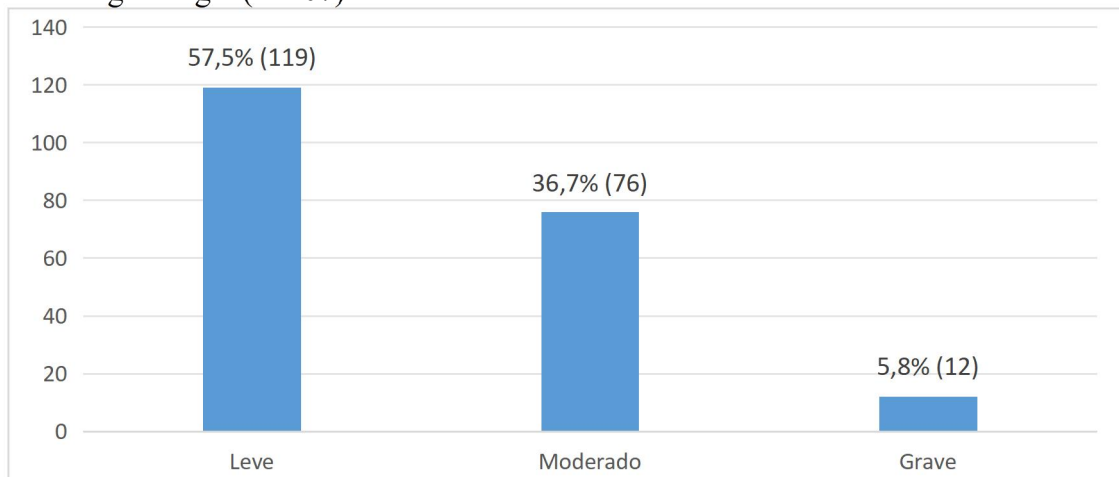
Gráfico 2 - Classificação da causalidade das RAM pelos Algoritmos de Naranjo e Liverpool (n=207)



Fonte: Próprio autor. RAM - Reação Adversa a Medicamento.

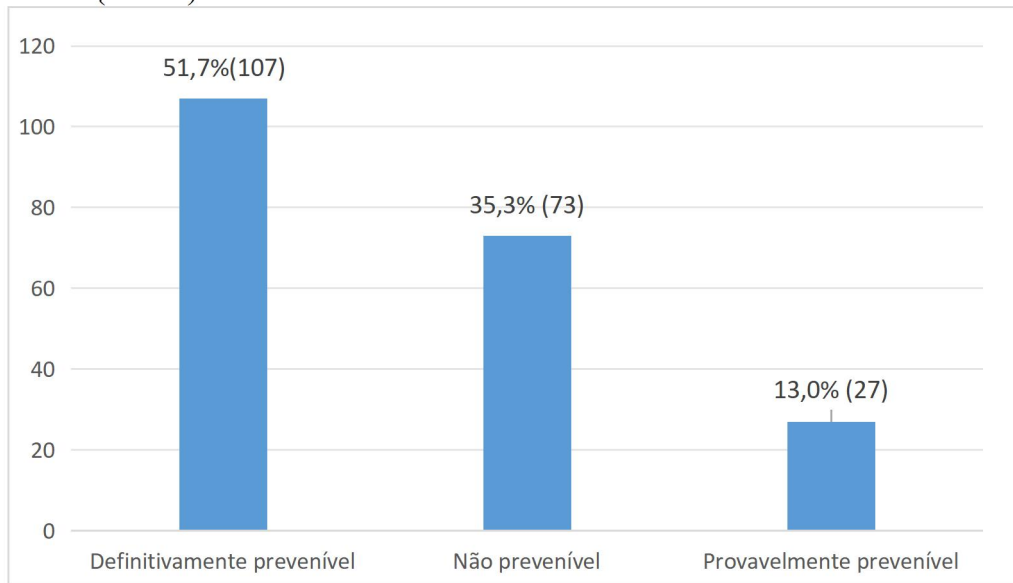
As RAM também foram classificadas de acordo com a gravidade, utilizando a escala de Hartwig e Siegel, sendo as reações classificadas como leve as de maior frequência (n=119; 57,5%), seguida pelas RAM de gravidade moderada (n=76; 36,7%) (Gráfico 3). Por fim, as RAM foram classificadas de acordo com a prevenibilidade através da Escala de Schumock e Thornton. A maior parte das RAM foi caracterizada como definitivamente prevenível (n=57; 44,5%) e não prevenível (n=55; 43,0%) (Gráfico 4). A Tabela 13 mostra as principais RAM de acordo com a classificação de cada algoritmo ou escala utilizados.

Gráfico 3 - Classificação das RAM de acordo com a gravidade pela escala de Hartwig e Siegel (n=207)



Fonte: Próprio autor. RAM - Reação Adversa a Medicamento.

Gráfico 4- Classificação da prevenibilidade das RAM - Escala de Schumock e Thornton (n=207)



Fonte: Próprio autor. RAM - Reação Adversa a Medicamento.

Tabela 13 - Principais RAM de acordo com a classificação (n=207).

Classificação	Principais RAM (n)
Algoritmo de Naranjo	
Possível	Comprometimento renal (14), diarreia (13), hipotensão (10)
Provável	Diarreia (11), comprometimento renal (6), hipotensão (6)
Definida	Hipocalemia (2), nível de consciência deprimido (2)
Algoritmo de Liverpool	
Provável	Diarreia (16), comprometimento renal (15), hipotensão (11)
Possível	Diarreia (9), hipotensão (6), nível de consciência deprimido (5)
Definitiva	Hipocalemia (3), náusea (3), nível de consciência deprimido (2)
Escala de Hartwig e Siegel	
Leve	Diarreia (20), hipotensão (18), comprometimento renal (9)
Moderada	Comprometimento renal (10), hipocalemia (7), hipoglicemia (6)
Grave	Nível de consciência deprimido (5)
Escala de Schumock e Thornton	
Não Prevenível	Diarreia (16), comprometimento renal (7), vômito (5)
Definitivamente Prevenível	Comprometimento renal (11), hipotensão (10), diarreia (9)
Provavelmente Prevenível	Hipotensão (5), sonolência (5), comprometimento renal (2)

Fonte: Próprio autor. Legenda: RAM - Reação Adversa a Medicamento.

5.5 Desfechos clínicos apresentados

Durante o período de internação, 126 pacientes (50,0%) apresentaram pelo menos um dos desfechos clínicos monitorizados, sendo os principais resultados observados: óbito (n=34; 13,5%) infecção nosocomial (n=34; 13,5%), insuficiência renal ou síndrome hepatorenal (n = 30; 11,9%) e hiponatremia severa (n = 30; 11,9%) (Tabela 14).

Tabela 14 - Associação entre a ocorrência de RAM e desfechos clínicos durante a internação.

Desfechos clínicos	RAM		OR	IC95%	p
	Sim n (%)	Não n (%)			
Óbito	16 (6,3)	18 (7,1)	1,47	0,72 - 3,02	0,293
Infecção nosocomial	17 (6,7)	17 (6,7)	1,83	0,89 - 3,75	0,100
Insuficiência renal ou SHR	18 (7,1)	12 (4,8)	2,82	1,31 - 6,08	0,007
Hiponatremia severa	11 (4,4)	19 (7,5)	0,97	0,45 - 2,11	0,939
Ligadura de varizes profilática	16 (6,3)	13 (5,2)	2,29	1,06 - 4,93	0,034
Falência hepática aguda sobre crônica (ACLF)	16 (6,3)	10 (4,0)	2,98	1,31 - 6,75	0,008
Reinternação em até 30 dias	5 (2,0)	18 (7,1)	0,41	0,15 - 1,13	0,077
Hipoalbuminemia severa	8 (3,2)	6 (2,4)	2,19	0,77 - 6,25	0,149
Encefalopatia hepática grau III	6 (2,4)	6 (2,4)	1,60	0,53 - 4,88	0,419
Edemas moderados ou severos	7 (2,8)	5 (2,0)	2,33	0,78 - 7,17	0,148
Icterícia	8 (3,2)	3 (1,2)	4,47	1,16 - 17,30	0,026*
Ascite	3 (1,2)	8 (3,2)	0,60	0,15 - 2,31	0,540*
Peritonite bacteriana espontânea	2 (0,8)	6 (2,4)	0,53	0,10 - 2,69	0,714*
Hemorragia digestiva por varizes esofágicas	4 (1,6)	3 (1,2)	2,18	0,48 - 9,95	0,434*
Encefalopatia hepática grau IV (Coma hepático)	4 (1,6)	0 (0,0)	-	-	0,022*
Trombose venosa profunda	0 (0,0)	2 (0,8)	-	-	0,523*
Discrasia hemorrágica	1 (0,4)	0 (0,0)	-	-	0,389*

Fonte: Próprio autor. Legenda: RAM - Reação Adversa a Medicamento; OR - odds ratio; IC95% - intervalo de confiança de 95%; SHR - síndrome hepatorenal; ACLF - falência hepática aguda sobre crônica. Nota:*Teste Exato de Fisher.

Além disso, ocorrência de RAM esteve associada à maior prevalência de complicações clínicas durante a internação. Observou-se associação significativa de RAM com insuficiência renal/síndrome hepatorenal (OR = 2,82; IC95%: 1,31–6,08; $p = 0,007$), realização de ligadura de varizes profilática (OR = 2,29; IC95%: 1,06–4,93; $p = 0,034$), falência hepática aguda sobre crônica (OR = 2,98; IC95%: 1,31–6,75; $p = 0,008$) e icterícia (OR = 4,47; IC95%: 1,16–17,30; $p = 0,026$). A encefalopatia hepática grau IV (coma hepático) foi mais frequente em pacientes com RAM, apresentando associação estatisticamente significativa ($p = 0,022$), conforme teste exato de Fisher (Tabela 14).

6 DISCUSSÃO

Os resultados apresentaram uma proporção maior de pacientes do sexo masculino e uma média de idade de $59,2 \pm 14,6$ anos. Periañez-Párraga e colaboradores, em um estudo conduzido em um hospital universitário na Espanha, obtiveram uma média de idade próxima à encontrada neste estudo (57,5 anos) e uma proporção ainda maior de pacientes do sexo masculino (83,3%) (2018). No Brasil, entre 2001 e 2010, 67,16% dos pacientes internados com doenças hepáticas eram homens e a média geral de idade foi de 48,05 anos (Nader; Mattos; Bastos, 2014). A hepatite alcoólica e as virais são as principais causas cuja prevalência é maior no sexo masculino, de acordo com um estudo que avaliou a carga global da cirrose hepática e suas causas (Lan *et al.*, 2023).

Com relação à etiologia da doença hepática, os resultados mostraram que a causa mais prevalente foi a DHRA, seguida da esteato-hepatite não alcoólica ou DHEADM. A maior prevalência da DHRA também foi observada em um estudo que avaliou as hospitalizações por doença hepática nos Estados Unidos entre 2005 e 2014, no qual 37,5% dos pacientes no período de 2013 e 2014 apresentavam como causa da cirrose a DHRA, 28% hepatite C e 19,5% DHEADM (Kim *et al.*, 2019).

Em um estudo que investigou as causas de hospitalização por doença hepática, de acordo com o CID, no Brasil entre 2001 e 2010, a fibrose e cirroses hepáticas (CID K74) e a cirrose hepática alcoólica (CID K70) foram as principais causas, com 22,98% e 11,93%, respectivamente (Nader; Mattos; Bastos, 2014). No presente estudo, os resultados mostraram que os CID na admissão mais frequentes também foram K74 e K70. No estudo de Guimarães e colaboradores (2024), as causas mais frequentes de morte por doença hepática no Brasil entre 1996 e 2022 foram neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas (CID C22), doença hepática alcoólica (CID K70) e fibroses e cirroses hepáticas (CID K74).

A distribuição dos pacientes de acordo com a gravidade da doença hepática indicou predominância de pacientes com Child-Pugh B (cirrose moderada). Um estudo realizado em um hospital universitário em Gana também obteve uma proporção maior de pacientes com cirrose moderada (49%) (Mohammed; Aidoo, 2020). Por outro lado, Franz e colaboradores obtiveram uma proporção maior de pacientes com Child-Pugh C (43,2%) em um estudo que avaliou interações medicamentosas e RAM em pacientes com doença hepática internados em um hospital universitário na Suíça (2012).

Dentre os pacientes excluídos na elegibilidade, 345 apresentavam Child-Pugh A, e a maior parte dos pacientes incluídos apresentou cirrose moderada. Isso indica uma maior prevalência de pacientes com cirrose leve e moderada sendo incluídos na pesquisa, o que também pode ser identificado na mediana do MELD obtido, que indica risco intermediário de mortalidade em 3 meses. Isto também pode estar relacionado com os critérios de exclusão do estudo, que excluem pacientes com reinternação há menos de 30 dias e fígado metastático, um perfil de pacientes que geralmente apresentam gravidade maior.

Os participantes deste estudo apresentaram cirrose descompensada, tendo sido identificadas, em sua maioria, uma ou mais complicações clínicas por paciente. Os achados obtidos revelam que a ascite foi a complicação clínica predominante, tanto anteriormente quanto no momento da admissão. A literatura mostra que a ascite é uma das complicações mais comuns em pacientes com IHC, podendo ocorrer em 60% dos pacientes com cirrose no decorrer de 10 anos da doença e sendo responsável por uma piora considerável da qualidade de vida (Borgo; Brasil; Passamani, 2019).

A EH foi a segunda complicação referida anteriormente e a terceira durante a internação. Por sua vez, a HDA também foi bastante observada entre os pacientes do estudo e o risco dessa complicação em pacientes com IHC varia de 20 a 40%, podendo aumentar em pacientes com cirrose descompensada, enquanto a EH pode manifestar-se em 30 a 40% dos pacientes durante o curso da doença (Borgo; Brasil; Passamani, 2019).

Ainda sobre a admissão, o número médio de medicamentos prescritos foi de 9,4 por paciente. Estudos anteriores mostram uma variação nessa média, que pode ir de 5 (Franz *et al.*, 2012) até 17,8 medicamentos/paciente (Periáñez-Párraga *et al.*, 2018). Durante o período total de acompanhamento, os princípios ativos mais frequentes foram furosemida, lactulose, dipirona, albumina humana e glicose. Uma limitação deste estudo é a verificação da administração ou não dos medicamentos, pois, alguns medicamentos, como a glicose e a dipirona, são muitas vezes prescritos como “se necessário” ou “a critério médico” em casos de controle glicêmico e dor ou febre, respectivamente.

De acordo com o nível 1 da classificação ATC, o grupo A (Sistema digestivo e metabolismo) foi responsável pela maioria das prescrições, resultado semelhante com o encontrado no estudo de Farooq e colaboradores, em que 40% dos medicamentos pertenciam a esta categoria e 25,8% ao grupo C (Sistema Cardiovascular), representado principalmente por diuréticos e anti-hipertensivos (2023). No grupo A, insulina, antieméticos, laxativos e inibidores de bombas de prótons estão entre os mais prescritos. Esse padrão de prescrição é

encontrado em outros estudos e reflete a necessidade de prevenir ou tratar complicações da IHC (Franz *et al.*, 2012). Os medicamentos do grupo N (Sistema Nervoso) também estão entre os mais prescritos, o que se justifica pela frequência maior de prescrições da dipirona, utilizada rotineiramente como antitérmico e analgésico em nosso país.

Além da frequência das prescrições, outro aspecto relevante diz respeito ao perfil de segurança dos medicamentos. No estudo de Weersink e colaboradores (2018), 60% dos medicamentos utilizados durante o acompanhamento eram potencialmente inseguros para pacientes com IHC, destacando-se os AINEs.

Entre os 25 medicamentos mais prescritos, sete apresentam algum tipo de contraindicação ou devem ser usados com cautela em pacientes com IHC: ceftriaxona, furosemida, metronidazol, haloperidol, pantoprazol, omeprazol e tramadol (WHO, 200; Weersink *et al.*, 2018; Hayward e Weersink, 2020a). Ceftriaxona, metronidazol e haloperidol necessitam de ajustes de dose e uso com cautela nesses pacientes, enquanto a furosemida pode levar à hipocalemia e precipitar coma, este último também sendo observado no uso do haloperidol (WHO, 2008). Pantoprazol e omeprazol estão relacionados a um risco aumentado de EH e PBE, e o tramadol, com a piora da EH, necessitando de ajuste de dose devido ao prolongamento de sua meia-vida (Weersink *et al.*, 2018; Hayward e Weersink, 2020). Esses achados, mostram a necessidade de estratégias de prevenção do uso, necessidade de revisão da padronização buscando melhores alternativas e, caso necessário, protocolos institucionais que orientem o uso destes medicamentos nesta população.

Com relação à prevalência de RAM, existem poucos relatos na literatura sobre RAM em pacientes com IHC, podendo variar consideravelmente (5,8 - 46,3%). Um estudo feito em 2012 com 400 pacientes com cirrose hepática identificou a presença de RAM em 28% dos pacientes no momento da admissão (Franz *et al.*, 2012). Outro trabalho identificou pelo menos uma RAM em 20% de pacientes idosos internados em uma enfermaria de medicina interna. Isto pode ocorrer devido à definição de RAM adotada, ao método de detecção, período do estudo, entre outros fatores (Figueiredo *et al.*, 2017).

Neste estudo, 38,9% dos pacientes apresentaram pelo menos uma RAM durante o período de acompanhamento com uma taxa de incidência de 4,7 por 100 pacientes-dias. O acompanhamento dos pacientes desde sua internação até o desfecho pode ter contribuído para que a detecção de RAM tenha sido realizada de forma mais efetiva e isso pode ter influenciado na alta prevalência encontrada.

Quando comparados os pacientes com e sem RAM, os resultados da análise multivariada indicam que a ocorrência de RAM está significativamente associada à gravidade clínica dos pacientes, à disfunção renal (ureia elevada), à descompensação da doença hepática, especialmente à presença de HDA, e a alterações laboratoriais admissionais indicativas de pior prognóstico como hiponatremia e elevação de TGO e bilirrubina. Adicionalmente, variáveis que apresentaram associação na análise univariada, como EH e ascite, perderam significância após ajuste, sugerindo possível efeito de confundimento.

Esses achados reforçam a hipótese de que pacientes mais graves apresentam maior vulnerabilidade ao desenvolvimento de RAM, possivelmente devido às alterações farmacocinéticas e à maior complexidade terapêutica. A presença de complicações como HDA pode refletir maior gravidade da IHC, estando associada a alterações fisiopatológicas que impactam a farmacocinética dos medicamentos e aumentam o risco de RAM. Pacientes com cirrose avançada apresentam maior suscetibilidade a RAM, em decorrência da instabilidade clínica e da capacidade metabólica hepática reduzida, refletida, entre outros marcadores, pela elevação da bilirrubina e da TGO (Weersink *et al.*, 2018).

As alterações fisiopatológicas observadas em pacientes com IHC têm sido associadas ao aumento da exposição aos efeitos tóxicos dos medicamentos e ao desenvolvimento de RAM, como a EH e a disfunção renal, especialmente em contextos de descompensação hepática (Weersink *et al.*, 2018).

Esses achados são particularmente relevantes no contexto do uso de diuréticos. Reações adversas relacionadas ao uso destes medicamentos ocorrem em 20 a 40% dos pacientes com cirrose e ascite. Nesta classe, a espironolactona e a furosemida podem causar RAM como hipocalemia, hipercalemia, hiponatremia e EH, o que indica a necessidade de monitorização constante dos eletrólitos, com reposição sempre que necessário e o ajuste adequado das doses desses medicamentos (Biggins *et al.*, 2021). Entre estes eletrólitos, o sódio é um importante marcador da gravidade da cirrose e, conforme observado neste estudo, esteve associado à ocorrência de RAM.

A ausência de associação com o número de medicamentos sugere que, nesta população, a gravidade clínica pode desempenhar papel mais relevante do que a polifarmácia na ocorrência de RAM. Por outro lado, a quantidade de dias de acompanhamento apresentou associação significativa com as RAM, o que pode indicar que o maior tempo de internação, e consequentemente maior exposição aos medicamentos, contribuiu para uma maior predisposição ao surgimento de RAM, bem como pode ter favorecido sua detecção.

No que diz respeito aos tipos de RAM apresentadas, as mais frequentes foram aquelas relacionadas aos distúrbios gastrointestinais, do sistema nervoso, vasculares e renais e urinários, destacando-se diarreia, comprometimento renal, hipotensão e nível de consciência deprimido. Resultados similares foram encontrados no trabalho de Franz e colaboradores (2012), em que distúrbios gastrointestinais foram a segunda causa de RAM com 15%, abaixo dos distúrbios metabólicos e nutricionais com 27% em pacientes com IHC. Os distúrbios vasculares representaram 8,0% dos achados. Apesar das proporções diferentes, ambos os estudos reforçam que alterações nestes sistemas estão entre as mais prevalentes e precisam de monitorização rigorosa a fim de evitar desfechos clínicos negativos.

Com relação aos medicamentos envolvidos nas RAM identificadas neste estudo, o principal grupo envolvido com RAM foi o grupo C (Sistema Cardiovascular), sendo representado principalmente por furosemida e carvedilol. O estudo de Franz e colaboradores também apresentou uma maior frequência de RAM relacionadas a esse grupo, estando a furosemida entre os principais representantes (2012). Estes dados destacam a necessidade do uso com cautela desses medicamentos em pacientes com IHC e quando necessário seu uso, a monitorização constante da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

A diarreia também foi a RAM com mais relatos neste estudo e o principal medicamento envolvido nesta reação foi a lactulose. Em pacientes com IHC, esse laxante vem sendo utilizado para tratar EH desde 1966 e tem apresentado benefícios na reversão da EH mínima, redução da mortalidade, prevenção e aumento da taxa de recuperação da EH evidente e melhora da qualidade de vida. Entretanto, quando sua dosagem não é feita de forma adequada, a diarreia é um dos efeitos colaterais mais frequentes e pode levar a descontinuação do tratamento, desidratação e distúrbios eletrolíticos, podendo piorar a EH (Bloom; Tapper, 2023). Deste modo, é importante que este medicamento tenha suas doses ajustadas de acordo com a frequência e o aspecto das evacuações do paciente para evitar RAM e piora das complicações da IHC.

Com relação ao modo de detecção e o estudo das RAM, a busca no prontuário foi a forma mais utilizada para investigar as RAM, seguida pelos relatos da equipe médica e/ou de enfermagem. A leitura do prontuário do paciente, especialmente as evoluções médicas e de enfermagem, é uma forma bastante eficaz na detecção de RAM, na qual o farmacêutico pode buscar por termos como letargia, sonolência, *rash*, prurido, diarreia, entre outros, que podem sinalizar uma RAM. Além disso, a entrevista com a equipe assistencial também pode ser

bastante útil para questionar os sintomas que o paciente apresentou e a partir deles, investigar uma possível RAM (Schatz; Weber, 2015).

Na classificação da causalidade das RAM, os resultados mostraram diferenças com relação aos algoritmos utilizados. De acordo com o algoritmo de Naranjo, a maior parte das reações está na categoria possível, seguido pela categoria provável, enquanto para o algoritmo de Liverpool, a maioria das RAM foram classificadas como provável, seguidas por aquelas classificadas como possível. Apesar de estatisticamente significativa, a concordância observada entre os algoritmos foi baixa, indicando divergência na classificação das RAM, pois foi observada uma tendência do algoritmo de Liverpool em classificar os eventos em categorias de maior probabilidade de causalidade quando comparado ao algoritmo de Naranjo.

Um estudo retrospectivo realizado em Londres que incluiu 529 pacientes com suspeita de RAM comparou os dois algoritmos e observou que o algoritmo de Liverpool apresentou sensibilidade superior que o algoritmo de Naranjo para identificação de possíveis RAM. Os autores consideram que o algoritmo de Naranjo apresenta um design que necessita de testes confirmatórios que acabam tirando pontuação devido à dificuldade de sua realização. Por outro lado, o algoritmo de Liverpool apresenta uma aplicabilidade maior na prática clínica sem a necessidade de testes adicionais (Um; Abuzgaia; Rieder, 2023).

As RAM também foram classificadas de acordo com a gravidade utilizando a Escala de Hartwig e Siegel. Neste aspecto, a maior parte das RAM apresentou gravidade leve com dano temporário e necessidade de intervenção. Nestes casos, as reações podem ter necessitado de suspensão, descontinuação ou alteração do tratamento com ou sem a necessidade de um antídoto ou outro tratamento. As RAM classificadas como de gravidade leve também foram as mais frequentes (82,97%) em um estudo realizado entre 2012 e 2013 em um hospital na Índia (Ponnusankar; Tejaswini; Chaitanya, 2015).

Em relação à prevenibilidade das RAM, os resultados mostraram uma maior prevalência de reações classificadas como definitivamente prevenível pela Escala de Schumock e Thornton. A principal reação caracterizada como não prevenível foi diarreia, o que está relacionada principalmente ao uso da lactulose na prevenção da EH. Hipotensão e comprometimento renal estão entre as principais RAM preveníveis, nestes dois casos, a furosemida está entre os medicamentos responsáveis por essas RAM, sendo um medicamento com restrições de uso em pacientes com IHC. Um estudo retrospectivo realizado em um

hospital universitário do Nordeste com pacientes internados por RAM apresentou em sua maioria reações classificadas como não prevenível (67,2%) (Santos, 2018).

Os pacientes incluídos neste estudo também foram avaliados quanto aos desfechos clínicos apresentados durante a internação. Os resultados demonstram que a ocorrência de RAM está associada a maior frequência de desfechos clínicos relevantes, incluindo disfunção renal, ligadura de varizes profiláticas, ACLF, icterícia e coma hepático, sugerindo associação com pior evolução clínica. Esses achados podem refletir tanto o efeito direto das RAM quanto a maior vulnerabilidade de pacientes mais graves, evidenciando a importância do monitoramento farmacoterapêutico nessa população.

Como descrito anteriormente, as RAM caracterizadas como comprometimento da função renal foram o segundo tipo mais frequente, o que pode refletir uma maior frequência de síndrome hepatorenal e de ACLF entre esses pacientes. Fármacos como AINEs, vasoconstritores e diuréticos podem estar relacionados ao risco aumentado de disfunção renal em pacientes com IHC (García-Cortés e García-García, 2022). Neste estudo, a furosemida foi o fármaco com maior número de prescrições e de suspeitas de RAM, sendo responsável por 18 das 21 reações adversas do tipo comprometimento da função renal. Por outro lado, os AINEs não estiveram entre os medicamentos mais prescritos, o que sugere maior reconhecimento dos riscos desses fármacos nessa população e a escolha por outros medicamentos mais seguros.

A ligadura elástica de varizes esofágicas é recomendada como estratégia de profilaxia primária e secundária da hemorragia digestiva alta por varizes em pacientes com hipertensão portal clinicamente significativa (Borgo; Brasil; Passamani, 2019). A maior frequência desse procedimento em pacientes com RAM pode refletir maior gravidade da hipertensão portal e maior complexidade do manejo clínico, o que também pode contribuir para maior exposição a medicamentos e, conseqüentemente, ao risco de RAM.

A associação entre RAM e desfechos como ACLF e encefalopatia hepática em estágio avançado (coma hepático) reforça a relação entre essas reações e maior gravidade clínica. A ACLF é caracterizada por falência de órgãos e elevada mortalidade a curto prazo, sendo considerada uma das manifestações mais graves da descompensação da cirrose (Arroyo; Moreau; Jalan, 2020). Da mesma forma, a encefalopatia hepática em graus III e IV representa comprometimento neurológico avançado e está associada a pior prognóstico e maior risco de morte (Vilstrup *et al.*, 2014).

Em relação à icterícia, a associação desse desfecho com RAM pode refletir maior comprometimento da função hepática nos pacientes que desenvolveram essas reações. A icterícia ocorre em decorrência da elevação da bilirrubina e está frequentemente associada à disfunção hepatocelular avançada e pior prognóstico em pacientes com IHC (Tapper; Parikh, 2023). Deste modo, a maior frequência desse achado em pacientes com RAM pode indicar maior gravidade da doença de base, além de possível impacto das alterações farmacocinéticas na metabolização e excreção de medicamentos. Esse resultado é consistente com a associação observada entre níveis elevados de bilirrubina e ocorrência de RAM na análise multivariada.

Não foi encontrada associação entre as RAM e as infecções nosocomiais. Entretanto, este desfecho esteve como o segundo mais frequente. A literatura mostra que pacientes com IHC têm risco aumentado de infecções bacterianas devido a redução da imunidade, aumento do crescimento bacteriano intestinal e da translocação bacteriana do intestino para outros locais. As infecções mais frequentes são PBE (25%), infecções do trato urinário (20%), pneumonia (15%) e sepse (12%). No geral, a prevalência de infecções bacterianas em pacientes cirróticos varia de 32 a 34% dos pacientes hospitalizados, o que leva a um aumento de 15% da mortalidade (Carrola; Militão; Presa, 2013). Um outro estudo com pacientes cirróticos internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI) identificou a presença de 374 infecções em 784 pacientes internados entre 2012 e 2018. Destas, 44% foram classificadas como infecções nosocomiais (D'Oliveria *et al.*, 2022). Neste estudo, o número inferior de infecções nosocomiais pode estar relacionado com a menor gravidade dos pacientes, com prevalência do Child B e com o número baixo de pacientes em UTI.

A análise estatística também não demonstrou relação significativa entre RAM e mortalidade durante a internação. Esse achado pode estar relacionado ao tamanho da amostra, à ocorrência relativamente baixa de óbitos ou ao fato de que a mortalidade nesses pacientes é multifatorial e fortemente influenciada pela gravidade da doença hepática de base.

Adicionalmente, é importante considerar a possibilidade de causalidade reversa, uma vez que pacientes mais graves apresentam maior risco tanto de desenvolver RAM quanto de evoluir com desfechos clínicos desfavoráveis. Assim, as RAM podem representar não apenas um fator contribuinte, mas também um marcador de gravidade clínica.

Nesse contexto, esses achados reforçam a importância da monitorização ativa e da individualização da farmacoterapia em pacientes com IHC avançada, destacando o papel da equipe multiprofissional, incluindo o farmacêutico clínico, na elaboração de estratégias de prevenção de RAM e de melhoria contínua do cuidado a esse grupo de pacientes.

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Uma das principais limitações deste estudo refere-se a identificação das RAM que foi baseada em métodos clínicos e instrumentos validados, porém sujeitos à subjetividade, especialmente em casos de sinais e sintomas inespecíficos ou sobreposição com sintomas da própria IHC.

Outro aspecto relevante diz respeito à heterogeneidade dos centros participantes e no tamanho amostral coletado em cada centro, que, embora aumente a representatividade, pode introduzir variabilidade nas práticas assistenciais e na qualidade dos registros. Entretanto, mesmo este estudo multicêntrico tendo uma natureza robusta, sua metodologia permite trazer resultados do mundo real e da prática clínica, uma vez que se tratou de um estudo observacional.

8 CONCLUSÃO

- O perfil dos pacientes foi predominantemente masculino, com idade média em torno de 60 anos e classificação Child-Pugh B. As principais causas de internação foram fibrose/cirrose hepática e doença alcoólica do fígado, com destaque para a DHRA como principal etiologia. As complicações mais frequentes incluíram ascite, encefalopatia hepática e HDA, tanto previamente quanto durante a admissão, evidenciando um perfil de doença avançada e alta complexidade clínica. Esse padrão também foi observado entre os pacientes com RAM, sem diferenças basais relevantes.

- Observou-se alta frequência de RAM com a maioria das reações classificada como possível ou provável, de gravidade leve, com dano temporário e, em grande parte, prevenível. Destacaram-se distúrbios gastrointestinais, do sistema nervoso e metabólicos.

- A concordância entre os algoritmos de causalidade de Liverpool e Naranjo apresentou uma concordância leve, com o algoritmo de Liverpool apresentando tendência a classificar as RAM em categorias de maior probabilidade.

- O manejo farmacoterapêutico mostrou-se complexo, refletido pela mediana de medicamentos na admissão e pelo padrão de prescrição voltado ao tratamento das complicações da IHC. Os grupos terapêuticos mais associados às RAM foram os dos sistemas cardiovascular, nervoso e digestivo/metabólico, com destaque para diuréticos, laxantes e betabloqueadores, que demandam monitorização rigorosa.

- A ocorrência de RAM esteve independentemente associada ao maior tempo de seguimento, à presença de HDA prévia e a alterações laboratoriais indicativas de disfunção hepática e renal, sugerindo maior gravidade clínica e possíveis alterações na farmacocinética dos medicamentos.

- Durante a internação, observou-se elevada frequência de desfechos clínicos, incluindo óbito, infecção nosocomial e complicações hepáticas e renais. A ocorrência de RAM esteve associada a maior frequência desses desfechos, especialmente síndrome hepatorenal, ligadura de varizes profilática, ACLF, icterícia e coma hepático.

- Os achados reforçam a importância da atuação da equipe multiprofissional, com foco na individualização do tratamento, na prevenção, identificação precoce e manejo adequado das RAM em pacientes com IHC avançada.

REFERÊNCIAS

- ALMAZROO, O. A.; MIAH, M. K.; VENKATARAMANAN, R. Drug Metabolism in the Liver. **Clinics in Liver Disease**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 1-20, fev. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27842765/>. Acesso em: 11 ago 2025.
- ARROYO, V.; MOREAU, R.; JALAN, R. Acute-on-chronic liver failure. **New England Journal of Medicine**, Barcelona, v. 382, n. 22, p. 2137-2145, 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1914900>. Acesso em: 03 mar 2025.
- ASRANI, S. K.; DEVARBHAVI, H.; EATON, J.; KAMATH, P. S. Burden of liver diseases in the world. **Journal of Hepatology**, Rochester, v. 70, n. 1, p. 151–171, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266282/>. Acesso em: 03 mar 2025.
- BIGGINS, S. W. *et al.* Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**, v. 74, n. 2, p. 1014-1048, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33942342/>. Acesso em: 10 abr 2026.
- BLOOM, P.; TAPPER, E. B. Lactulose in cirrhosis: current understanding of efficacy, mechanism, and practical considerations. **Hepatology Communications**, Ann Arbor, v. 7, p. 295, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37820287/>. Acesso em: 20 set 2025.
- BOLLINGER, J. E. The impact of liver disease on drug metabolism. *Surgical Procedures on the Cirrhotic Patient*. **Springer**, Cleveland, 2017. p. 29–39. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/316516414_The_Impact_of_Liver_Disease_on_Drug_Metabolism. Acesso em: 15 dez 2024.
- BORGO, C. M.; BRASIL, G. A.; PASSAMANI, L. M. Cirrose hepática e suas principais complicações: conhecimento direcionado ao farmacêutico. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences**, Vitória, v. 6, p. 73–90, 2019. Disponível em: https://www.academia.edu/39684811/CIRROSE_HEPÁTICA_E_SUAS_PRINCIPAIS_COMPLICAÇÕES_S_CONHECIMENTO_DIRECIONADO_AO_FARMACÊUTICO. Acesso em: 02 out 2025.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 12 de dezembro de 2012. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html. Acesso em: 23 out 2025.
- BRODOVICZ, K. G. *et al.* Reliability and feasibility of methods to quantitatively assess peripheral edema. **Clinical Medicine & Research**, North Wales, v. 7, n. 1–2, p. 21–31, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19251582/>. Acesso em: 04 ago 2024.
- CARROLA, P.; MILITÃO, I.; PRESA, J. Infecções bacterianas no doente com cirrose hepática. **Jornal Português de Gastrenterologia**, Vila Real, v. 20, n. 2, p. 58–65, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0872817812001427>. Acesso em: 20 out 2025.

DANG, K. *et al.* Alcoholic Liver Disease Epidemiology in the United States: A Retrospective Analysis of 3 US Databases. **The American Journal of Gastroenterology**, [s. l.], v. 114, n. 10, p. 1650-1659, out. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31517639/>. Acesso em: 17 out 2024.

DELCO, F. *et al.* Dose adjustment in patients with liver disease. **Drug Safety**, Basel, v. 28, n. 6, p. 529–545, 2005. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15924505/>. Acesso em: 04 set 2024.

D'OLIVEIRA, R. A. C. *et al.* Análise das infecções relacionadas aos cuidados de saúde e hospitalares nos pacientes cirróticos críticos. **Arquivos de Gastroenterologia**, Salvador, v. 59, n.1, p. 102–109, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/Tf4VzWZYztJft8pRrZkzWqN/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 24 out 2025.

EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES (EBSERH). **Carta de serviços ao usuário: Hospital Universitário Onofre Lopes**. Versão 5. Natal: Hospital Universitário Onofre Lopes, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/hubrasil/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/huol-ufrn/acao-a-informacao/programas-e-projetos/carta-de-servicos-ao-usuario-2013-versao-5-0-novembro-de-2025.pdf>

EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. **Official Journal of the European Union**, v. 348, p. 74–99, 2010. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/84/oj/eng>. Acesso em: 20 ago 2024.

FAROOQ, J. *et al.* Polypharmacy in chronic liver disease patients: Implications for disease severity, drug-drug interaction, and quality of life. **Saudi Pharmaceutical Journal**, Yenepoya, v. 31, p. 101668, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37576859/>. Acesso em: 17 set 2025.

FIGUEIREDO, T. P. *et al.* Factors associated with adverse drug reactions in older inpatients in a teaching hospital. **International Journal of Clinical Pharmacy**, Belo Horizonte, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28466398/>. Acesso em: 10 set 2025.

FRANZ, C. C. *et al.* Potential drug-drug interactions and adverse drug reactions in patients with liver cirrhosis. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Basel, v. 68, p. 179–188, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21842337/>. Acesso em: 10 ago 2025.

FRANZ, C. C. *et al.* Dose adjustment in patients with liver cirrhosis: impact on adverse drug reactions and hospitalizations. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Basel, v. 69, n. 8, p. 1565–1573, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23588561/>. Acesso em: 10 ago 2025.

GALLAGHER, R. M. *et al.* Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. **PLoS One**, Liverpool, v. 6, n. 12, p. e28096, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22194808/>. Acesso em: 10 set 2025.

GARCÍA-CORTÉS, M.; GARCÍA-GARCÍA, A. Management of pharmacologic adverse effects in advanced liver disease. **Clinical Drug Investigation**, Málaga, p. 1–6, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9205818/>. Acesso em: 15 jul 2025.

GATTA, A.; VERARDO, A.; BOLOGNESI, M. Hypoalbuminemia. **Internal and Emergency Medicine**, Padua, v. 7, n. 3, p. 193–199, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23073857/>. Acesso em: 10 jul 2024.

GOLLA, K. *et al.* Feasibility of the MELD score as a screening tool for pharmacists to identify patients with impaired hepatic function at hospital admission. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v.47: p. 676–684, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35014073/>. Acesso em: 12 jul 2025.

GRIFFIN F. A; RESAR R. K. Global Trigger Tool do IHI para Medida de Eventos Adversos (Segunda Edição). **IHI White Paper**, Boston; 2019. Disponível em: www.IHI.org. Acesso em: 20 jun 2024.

GUIMARÃES, J. S. F. *et al.* Burden of liver disease in Brazil, 1996–2022: a retrospective descriptive study of the epidemiology and impact on public healthcare. **The Lancet Regional Health – Americas**, v. 33, p. 100731, 2024. Disponível em: <https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X%2824%2900058-9/fulltext>. Acesso em: 19 out. 2025.

HARTWIG, S. C.; SIEGEL, J.; SCHNEIDER, P. J. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. **American Journal of Hospital Pharmacy**, Estados Unidos da América, v. 49, n. 9, p. 2229–2232, 1992. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/21631792_Preventability_and_Severity_Assessment_in_Reporting_Adverse_Drug_Reactions. Acesso em: 10 out 2025.

HAYWARD, K.L. *et al.* Medication-Related Problems in Outpatients With Decompensated Cirrhosis: Opportunities for Harm Prevention. **Hepatology Communications**, [s. l.], v. 3, n. 5, p. 620-631, maio 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31061951/>. Acesso em: 23 jan 2026.

HAYWARD, K. L.; WEERSINK, R. A. Improving medication-related outcomes in chronic liver disease. **Hepatology Communications**, Brisbane, v. 4, n. 11, p. 1562–1577, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33163829/>. Acesso em: 12 ago 2025.

HENRY, D. A. Hyponatremia. **Annals of Internal Medicine**, Estados Unidos da América, v. 163, n. 3, p. ITC1–ITC16, 2015. Disponível em: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/AITC201508040?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 10 fev 2025.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (HC-UFPE). **Carta de Serviços ao Usuário**. Recife: HC-UFPE, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, 2025.

HOSPITAL DO CORAÇÃO DE NATAL. O Hospital. Disponível em: <https://hospitaldocoracao.com.br/o-hospital/>. Acesso em: 06 jan. 2026.

HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA. Sobre o hospital. Fortaleza. Disponível em: <https://www.hgf.ce.gov.br/institucional/sobre-2/>. Acesso em: 6 jan. 2026.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS (HUPES). **Carta de serviços ao usuário**. 4. ed. Salvador: Universidade Federal da Bahia; Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/hubrasil/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/hupes-ufba/acesso-a-informacao/acoes-e-programas/FINALCartadeServiosdoHupes20252.pdf>

HUBER, P. J. The Behavior of Maximum Likelihood Estimates under Nonstandard Conditions. In: BERKELEY SYMPOSIUM ON MATHEMATICAL STATISTICS AND PROBABILITY, 5., 1965/1966, Berkeley. **Proceedings** [...]. Berkeley: University of California Press, 1967. v. 1, p. 221-233.

KAPLAN, A. *et al.* Understanding Prognosis: Discrepancy in Prognosis Estimates Between Patients With Cirrhosis and their Hepatologists. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 248-251.e1, jan. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35643416/>. Acesso em: 25 ago 2025.

KIM, D. *et al.* Trends in hospitalizations for chronic liver disease-related liver failure in the United States, 2005-2014. **Liver International**, Stanford, v. 00, p. 1–11, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31081997/>. Acesso em: 15 set 2025.

KOK, B.; ABRALDES, J. G. Child–Pugh classification: time to abandon?. In: Seminars in Liver Disease. **Thieme Medical Publishers**, Edmonton, 2019. p. 96–103. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634187/>. Acesso em: 15 jun 2025.

KUMAR, V.B.R.; SARIN, S. K. Acute-on-chronic liver failure: Terminology, mechanisms and management. **Clinical and Molecular Hepatology**, Seul, v. 29, n. 3, p. 670-689, jul. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36938601/>. Acesso em: 11 ago 2025.

LAN, Y. *et al.* The burden of liver cirrhosis and underlying etiologies: results from the Global Burden of Disease Study 2019. **Hepatology Communications**, Zhejiang, v. 7, p. e0026, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36995726/>. Acesso em: 15 set 2025.

LEWIS, J. H.; STINE, J. G. Prescribing medications in patients with cirrhosis – a practical guide. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Washington, v. 37, n. 12, p. 1132–1156, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23638982/>. Acesso em: 08 jun 2025.

MANJHI, P. K.; SINGH, M. P.; KUMAR, M. Causality, Severity, Preventability and Predictability Assessments Scales for Adverse Drug Reactions: A Review. **Cureus**, [s. l.], v. 16, n. 5, e59975, p. 1-18, maio 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38854273/>. Acesso em: 09 jan 2026.

MANIKAT, R.; AHMED, A.; KIM, D. Current epidemiology of chronic liver disease. **Gastroenterology Reports (Oxford)**, Stanford, v. 12, p. 1-10, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38915345/>. Acesso em: 20 nov 2024.

MINODA, A. M. *et al.* The ABCD of portal vein thrombosis: a systematic approach. **Radiologia Brasileira**, Recife, v. 53, p. 424–429, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33304012/>. Acesso em: 30 set 2025.

MOHAMMED, B. S.; AIDOO, M. Drug treatment of patients with liver cirrhosis in a tertiary hospital in Northern Ghana: does it comply with recommended guidelines? **International Journal of Hepatology**, Tamale, v. 2020, 2020. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32550025/>. Acesso em: 08 jun 2025.

NADER, L. A.; MATTOS, A. A.; BASTOS, G. A. N. Burden of liver disease in Brazil. **Liver International**, Pelotas, v. 34, p. 844–849, 2014. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1117060/>. Acesso em: 15 set 2025.

NAGHAVI, M. *et al.* Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. **The Lancet**, Seattle, v. 403, p. 1100–1132, 2024. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)00367-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)00367-2/fulltext). Acesso em: 20 nov 2024.

NARANJO, C. A. *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, Toronto, v. 30, n. 2, p. 239–245, 1981. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7249508/>. Acesso em: 20 set 2024.

NESHAT, S. Y. *et al.* Liver disease: induction, progression, immunological mechanisms, and therapeutic interventions. **International Journal of Molecular Sciences**, Baltimore, v. 22, n. 13, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22136777>. Acesso em: 04 set 2024.

NIU, X. *et al.* Global prevalence, incidence, and outcomes of alcohol-related liver diseases: a systematic review and meta-analysis. **BMC Public Health**, Beijing, v. 23, n. 1, p. 859, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37170239/>. Acesso em: 17 out 2024.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Washington, D.C.: OPAS, 2011. (Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica, Documento Técnico nº 5). ISBN 978-92-75-73160-4. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31337>. Acesso em: 14 ago 2025.

PERIÁÑEZ-PÁRRAGA, L. P. *et al.* Evaluation of pharmaceutical intervention in patients with hepatic insufficiency in a hospital setting. **Gastroenterology & Hepatology Open Access**, Palma de Mallorca-Illes Balears, v. 9, n. 6, p. 241–247, 2018. Disponível em: <https://medcraveonline.com/GHOA/evaluation-of-pharmaceutical-intervention-in-patients-with-hepatic-insufficiency-in-a-hospital-setting.html>. Acesso em: 17 set 2025.

PERIÁÑEZ-PÁRRAGA, L. *et al.* Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, Madrid, v. 104, n. 4, p. 165–184, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22537365/>. Acesso em: 08 jun 2025.

PONNUSANKAR, S.; TEJASWINI, M.; CHAITANYA, M. Assessment of adverse drug reactions based on spontaneous signals at secondary care public hospital. **Indian Journal of**

Pharmaceutical Sciences, Udhagamandalam, v. 77, n. 4, p. 490–493, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26664067/>. Acesso em: 05 out 2025.

PUGH, R. N. H. *et al.* Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **British Journal of Surgery**, Londres, v. 60, n. 8, p. 646–649, 1973. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4541913/>. Acesso em: 21 out 2024.

RIMOLA, A. *et al.* Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. **Journal of Hepatology**, Barcelona, v. 32, n. 1, p. 142–153, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10673079/>. Acesso em: 15 set 2025.

RIO GRANDE DO NORTE. Secretaria de Estado da Saúde Pública. Hospital Monsenhor Walfredo Gurgel. Disponível em: <http://www.walfredogurgel.rn.gov.br/Conteudo.asp?TRAN=ITEM&TARG=33384&ACT=&PAGE=0&PARM=&LBL=Institui%C3%A7%C3%A3o>. Acesso em: 6 jan. 2026.

ROEHLEN, N.; CROUCHET, E.; BAUMERT, T. F. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives. **Cells**, Strasbourg, v. 9, n. 4, p. 875, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32260126/>. Acesso em: 04 set 2024.

RUIZ DE GARIBAY, P., *et al.* Critical care hepatology: definitions, incidence, prognosis and role of liver failure in critically ill patients. **Critical Care**, [S.l.], v. 26, p. 289, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36163253/>. Acesso em: 23 ago 2025.

SANTOS, G. N. C. **Admissão hospitalar por reação adversa a medicamento: 16 anos de um Centro de Farmacovigilância**. 2018. Dissertação (Mestrado em Assistência Farmacêutica) – Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal da Bahia,, Salvador, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/27211/1/GL%C3%81UCIA%20NOBLAT%20DE%20CARVALHO%20SANTOS.pdf>. Acesso em: 14 out 2025.

SCHATZ, S. N.; WEBER, R. J. Adverse drug reactions. Pharmacotherapy Self-Assessment Program (PSAP). CNS/Pharmacy Practice, Estados Unidos da América. **American College of Clinical Pharmacy (ACCP)**, 2015. p. 1-26. Disponível em: <https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/2015b2.samplechapter.pdf>. Acesso em: 18 set 2025.

SCHUMOCK, G.T., THORNTON J.P. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. **Hosp Pharm**, Lincolnshire 27:538, 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10118597/>. Acesso em: 21 out 2025.

SHINGINA, A. *et al.* Acute liver failure guidelines. **American Journal of Gastroenterology**, [S.l.], v. 118, p. 1128–1153, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37377263/>. Acesso em 09 ago 2025.

TAPPER, E. B.; PARIKH, N. D. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. **JAMA**, [s. l.], v. 329, n. 18, p. 1589-1602, maio 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37159031/>. Acesso em: 21 mar 2026.

TREBICKA, J. et al. Acute-on-chronic liver failure. **Deutsches Ärzteblatt International**, [s.l.], v. 122, p. 96-102, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39773823/>. Acesso em: 09 ago 2025.

UM, S. H.; ABUZGAIA, A.; RIEDER, M. Comparison of the Liverpool Causality Assessment Tool vs. the Naranjo Scale for predicting the likelihood of an adverse drug reaction: a retrospective cohort study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Ontario, v. 89, n. 8, p. 2407–2412, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36849649/>. Acesso em: 13 nov 2025.

UNIMED RECIFE. Complexo Hospitalar Unimed Recife - CHUR. Recife, [s.d.]. Disponível em: <https://www.unimedrecife.com.br/controller/ControllerPaginasForm.php>. Acesso em: 9 jan. 2026.

VAN DEN HEUVEL, J. K. *et al.* Evaluation of the analytical and clinical performance of the Micropoint qLabs INR point-of-care system. **Thrombosis Research**, v. 176, p. 104–107, 2019. Disponível em: [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(19\)30057-X/abstract](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(19)30057-X/abstract). Acesso em: 10 ago 2024.

VERBEECK, R. K. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Brussels, v. 64, p. 1147–1161, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18762933/>. Acesso em: 05 jun 2025.

VIEIRA, S. **Introdução à bioestatística**. Sonia Vileira - Rio de Janeiro: Elsevier, 2011, 345 p.

VILSTRUP, H. *et al.* Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the AASLD and EASL. **Hepatology**, Aarhus, v. 60, n. 2, p. 715–735, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25042402/>. Acesso em: 20 set 2025.

WEERSINK, R. A. *et al.* Evidence-based recommendations to improve the safe use of drugs in patients with liver cirrhosis. **Drug Safety**, Houten, v. 41, n. 6, p. 603–613, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0635-x>. Acesso em: 19 abr 2025.

WEERSINK, R. A. *et al.* Prevalence of Drug Prescriptions and Potential Safety in Patients with Cirrhosis: A Retrospective Real-World Study. **Drug Safety**, v. 42, n. 4, p. 539-546, abr. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30357649/>. Acesso em: 17 set 2025.

WEERSINK, R. A. *et al.* Safe use of medication in patients with cirrhosis: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, Groningen, v. 16, n. 1, p. 45–57, 2020a. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1702022>. Acesso em: 12 ago 2025.

WEERSINK, R. A. *et al.* Spontaneous adverse drug reaction reports on patients with cirrhosis: analysis of the nature, quantity and quality of the reports. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [S.l.], 2020b. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02845-9>. Acesso em 15 abr 2026.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO model formulary 2008. Edited by Marc C. Stuart, Maria Kouimtzi, Suzanne R. Hill. Geneva: World Health Organization, 2009. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44053>. Acesso em: 08 jun 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Geneva: World Health Organization, 2013. Disponível em: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/pharmacovigilance/whocausality-assessment.pdf?sfvrsn=5d8130bb_2&download=true. Acesso em: 7 jan. 2026.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization, 2024. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/378345>. Acesso em: 20 nov 2024.

YOUNOSSI, Z. M. *et al.* The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. **Hepatology**, Falls Church, v. 77, n. 4, p. 1335–1347, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36626630/>. Acesso em: 15 out 2024.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Este é um convite para o (a) senhor (a) participar da pesquisa: “Ensaio quase-experimental pré-pós implementação, multicêntrico, para avaliação da eficácia de intervenções farmacoterapêuticas de identificação e notificação de problemas relacionados com medicamentos na melhoria de desfechos clínicos de pacientes hospitalizados por insuficiência hepática moderada e severa”, que tem como pesquisadores responsáveis a Farmacêutica Nara Ruth Freitas e Paiva Macedo e o Farmacêutico Breno Queiroz de Araújo sob orientação do Prof. Dr. Antônio Gouveia Oliveira.

Esta pesquisa pretende avaliar em pacientes com doença crônica do fígado internados no hospital quais os medicamentos que são habitualmente prescritos; como os médicos escolhem os medicamentos e ajustam as suas doses nesses pacientes e se a revisão diária das prescrições pela equipe farmacêutica poderá melhorar os resultados do tratamento ou se é desnecessária.

O motivo que nos leva a fazer este estudo é pelo baixo conhecimento acerca de quais medicamentos os pacientes com doenças do fígado estão expostos e quais medicamentos os médicos preferem ou evitam no tratamento desses pacientes. Tem sido levantada a hipótese que uma revisão diária das prescrições por farmacêuticos clínicos poderia melhorar os desfechos nesses pacientes, mas nunca foi pesquisado cientificamente se isso é um aspecto importante do tratamento, ou se é desnecessário. Esse é o principal aspecto desta pesquisa.

Caso decida participar, tudo o que será necessário é que autorize os pesquisadores deste estudo a coletarem alguns dados em seu prontuário e a obterem informações dos seus médicos, enfermeiros e demais membros da equipe de saúde a respeito de sua condição clínica, e de sinais e sintomas que possam indicar o desenvolvimento de um efeito indesejado dos medicamentos. Também irá receber regularmente visitas de um dos pesquisadores do estudo que irá lhe perguntar sobre como tem se sentido. Os dados que serão coletados dizem respeito a algumas das suas características (idade, diagnóstico, duração da doença, complicações da doença, medicamento prescrito e evolução do seu estado durante o internamento).

A sua participação é voluntária e o (a) senhor (a) poderá desistir de participar a qualquer momento, sem precisar justificar e sem nenhum prejuízo para o seu atendimento nem

perda dos seus direitos. Pode pedir um tempo para pensar melhor e, se quiser, peça aconselhamento a alguém da sua confiança.

Os riscos da sua participação na pesquisa são a possibilidade de perda de sigilo das suas informações de saúde e o constrangimento causado durante as visitas diárias da equipe de pesquisadores. Contudo, como forma de reduzir o risco ao mínimo, todos os seus dados serão tratados confidencialmente e apenas os pesquisadores terão conhecimento deles e as visitas serão realizadas em momentos oportunos para o senhor (a) e poderão ser recusadas. Seus dados serão primeiro registrados em formulários em papel, que não terão elementos que possam lhe identificar, e imediatamente arquivados em computador, com proteção de senha e com acesso exclusivo dos pesquisadores do projeto no mais absoluto sigilo. Por motivos legais, seus dados serão guardados por 5 anos e destruídos após esse tempo. O senhor (a) tem o direito de, em qualquer momento, solicitar ao pesquisador do estudo que lhe apresente os seus dados que foram coletados e de indicar correções se encontrar algum erro.

Não se espera que tenha benefício pessoal pela participação nesta pesquisa. Os benefícios associados à sua participação nessa pesquisa são de ordem coletiva, uma vez que contribuirá para aumentar o conhecimento médico sobre o tratamento de pacientes com doenças crônicas do fígado, que se espera contribuir para uma maior segurança e efetividade dos tratamentos. A sua participação no estudo poderá, portanto, vir a beneficiar no futuro os pacientes com uma situação clínica semelhante.

Em caso de sofrer algum dano relacionado com a sua participação nesta pesquisa, o (a) senhor(a) será indenizado. A sua participação na pesquisa não será remunerada, assim como não terá nenhum gasto devido à pesquisa. Este estudo não é financiado e os pesquisadores do estudo não são remunerados pelo trabalho, porém alguns pesquisadores poderão ser beneficiários de uma bolsa de estudo.

Durante todo o período da pesquisa o (a) senhor (a) poderá tirar suas dúvidas contactando o farmacêutico Breno Queiroz de Araújo através do e-mail brenoaraujo94@gmail.com ou número de telefone (85) 999065517. O Comitê de Ética também está disponível para qualquer dúvida. Ele fica localizado no Hospital Geral de Fortaleza, Rua Riachuelo, 900 - Papicu, Fortaleza, CE - CEP: 60150-160, horário de funcionamento é de 8h às 17h.

É assegurado ao (à) senhor (a) o direito de ficar com uma via deste Termo de Consentimento. Assim, durante e após o término da pesquisa, o (a) senhor(a) poderá tirar qualquer dúvida, inclusive sobre a ética dessa pesquisa. O (A) senhor (a) deverá ligar, em

qualquer momento, para o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Fortaleza e solicitar informações por meio do telefone 3457-9189 ou pelo e-mail cephgf.ce@gmail.com.

Este documento foi impresso em duas vias. Uma ficará com o (a) senhor (a) e a outra com o pesquisador responsável Breno Queiroz de Araújo.

Consentimento Livre e Esclarecido

Após ter sido esclarecido sobre os objetivos, importância e o modo como os dados serão coletados nessa pesquisa, além de conhecer os riscos, desconfortos e benefícios que ela trará para mim e ter ficado ciente de todos os meus direitos, concordo em participar da pesquisa “Ensaio quase-experimental pré-pós implementação, multicêntrico, para avaliação da eficácia de intervenções farmacoterapêuticas de identificação e notificação de problemas relacionados com medicamentos na melhoria de desfechos clínicos de pacientes hospitalizados por insuficiência hepática moderada e severa” e autorizo a divulgação das informações por mim fornecidas em congressos e/ou publicações científicas desde que nenhum dado possa me identificar.

Fortaleza, ____ de _____ de _____.

Assinatura do participante da pesquisa



Digital caso não assine

Assinatura do pesquisador responsável

APÊNDICE B - MANUAL DO PESQUISADOR

Ensaio clínico quase-experimental multicêntrico para avaliação da eficácia de intervenções farmacoterapêuticas na melhoria de desfechos clínicos em pacientes com insuficiência hepática moderada e severa

Manual do Pesquisador

CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-PUGH

Parâmetro	PONTOS		
	1	2	3
Ascite	Ausente	Leve	Moderada
Encefalopatia	Ausente	Confusão, alteração do comportamento, sonolência	Confusão severa, estupor, coma
Albumina	>3,5 g/dL	2,8 – 3,5 g/dL	<2,8 g/dL
Bilirrubina total	<2 mg/dL	2 – 3 mg/dL	>3 mg/dL
Tempo de Protrombina	< 4 s	4 – 6 s	>6 s
INR*	<1,7	1,7 – 2,3	>2,3

*INR: a mais que o valor de referência

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade ≥ 18 anos
- Diagnóstico de DHC
- Child-Pugh ≥ 7 pontos
- TCLE

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Internação por reação adversa
- Alta hospitalar há menos de 1 mês
- Internação para procedimento
- Transferido de outro hospital ou departamento
- Anteriormente incluído neste estudo
- Diagnóstico de fígado metastático
- Hepatite aguda
- Transplante hepático

1

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

- Verifique que o paciente apresenta todos os critérios de inclusão e nenhum critério de exclusão (use o formulário Elegibilidade).
- Aceda ao prontuário eletrônico e registre todos os dados demográficos e clínicos na página 2 do CRF.
- Toda a medicação prescrita durante a internação deverá ser registrada na página 3 do CRF. Verifique no drugs.com a ocorrência de interação medicamentosa.
- Em cada dia, até à alta hospitalar ou óbito, pesquise a existência de problema relacionado a medicamento (PRM) e registre na página 4 do CRF a data do PRM, o medicamento envolvido e o código PCNE 9.1 para Causa do PRM. Se a coleta for realizada por um aluno de IC, o relato de PRM deverá ser revisado por um pesquisador graduado em farmácia que decidirá se a observação se qualifica como PRM.
- Na Fase 2**, ao detectar um PRM envie notificação à equipe prescritora com informação sobre o medicamento envolvido, causa do PRM e intervenção sugerida. Verifique no prontuário se até 48 horas depois da notificação houve alteração da prescrição, registrando o resultado da intervenção e o desfecho do PRM na página 4 do CRF.
- Em cada dia, até à alta hospitalar ou óbito, efetue pesquisa ativa de Reação Adversa a Medicamento (RAM), começando pela ferramenta gatilho (página 5 do CRF). Complemente 1) pesquisando notificações de RAM no prontuário; 2) questionando médicos e enfermeiras: *Ocorreu algum sintoma, sinal, ou alteração de exame complementar de diagnóstico que possa levar a suspeita de RAM?*; 3) questionando o paciente: *Sentiu algum desconforto ou incômodo na utilização de algum medicamento? Teria alguma queixa que gostaria de comunicar com relação ao uso de medicamento?*. Registre na página 6 do CRF.
- Se considerar que ocorreu uma RAM, registre os dados relativos à RAM no formulário (página 7 do CRF). Utilize os algoritmos para classificar causalidade, gravidade e prevenibilidade.
- Se a coleta de dados for realizada por um aluno de IC, o relato de RAM deverá ser revisado por um pesquisador graduado em farmácia que decidirá se a observação se qualifica como RAM.
- Registrar todos os desfechos pré-definidos na página 8 do CRF. Quando o paciente terminar o estudo, registrar na página de fim de estudo, incluindo a eventualidade de reinternação nos 30 dias após a alta (página 9 do CRF).

2

GRAVIDADE – ESCALA DE HARTWIG

Nível 1	Ocorreu uma RAM mas não foi necessária alteração do tratamento com o medicamento suspeito.
Nível 2	A RAM necessitou de suspensão, descontinuação ou alteração do medicamento suspeito. Não houve necessidade de antídoto ou de outro tratamento. Não houve prolongamento da hospitalização.
Nível 3	A RAM necessitou de suspensão, descontinuação ou alteração do medicamento suspeito, e/ou houve necessidade de antídoto ou de outro tratamento. Não houve prolongamento da hospitalização.
Nível 4	RAM de nível 3 em que houve prolongamento de pelo menos 1 dia no internamento.
Nível 5	RAM de nível 4 que necessitou de cuidados médicos intensivos.
Nível 6	A RAM causou dano permanente ao paciente.
Nível 7	A RAM levou direta ou indiretamente a óbito do paciente.

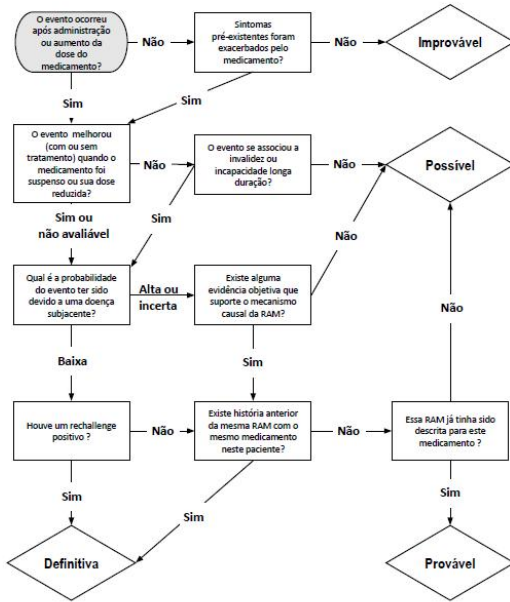
4

CAUSALIDADE – ALGORITMO DE NARANJO

Perguntas	Sim	Não	Não sabe
Existem relatos conclusivos prévios sobre esta reação?	+1	0	0
A reação adversa ocorreu após a administração do medicamento suspeito?	+2	-1	0
A reação adversa melhorou quando o medicamento foi retirado ou quando se administrou um antagonista específico?	+1	0	0
A reação adversa reapareceu quando se readministrou o medicamento?	+2	-1	0
Existem causas alternativas que poderiam por elas próprias ter causado a reação?	-1	+2	0
A reação reapareceu quando se administrou um placebo?	-1	+1	0
O medicamento foi detectado no sangue ou em outros líquidos orgânicos, em concentrações consideradas tóxicas?	+1	0	0
A reação foi mais intensa quando se aumentou a dose, ou menos intensa quando a dose foi reduzida?	+1	0	0
O paciente já apresentou alguma reação semelhante ao mesmo medicamento ou a um fármaco similar?	+1	0	0
A reação adversa foi confirmada através de alguma evidência objetiva?	+1	0	0
Definida ≥ 9	Provável 8-5	Possível 4-1	Duvidosa ≤ 0

5

CAUSALIDADE – ALGORITMO DE LIVERPOOL



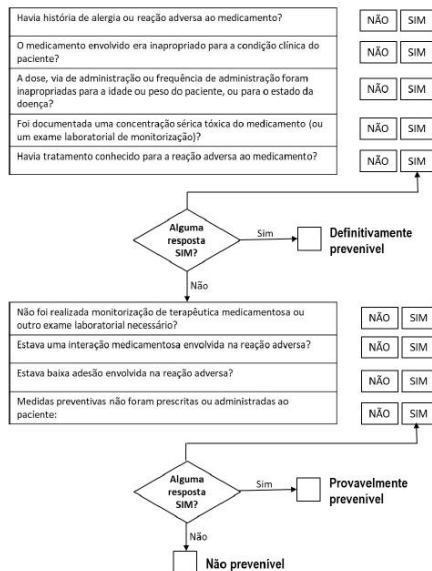
6

DESFECHOS CLÍNICOS

Desfecho	Definição
Óbito	
Discrasia hemorrágica	INR > 4,0
Ligadura de varizes profiláticas	Ligadura de varizes por haver sinais preditores de sangramento ou visualização de sangramento recente descritos em procedimento endoscópico
Hemorragia digestiva por varizes esofágicas	Diagnóstico endoscópico
Icterícia	Bilirrubina total > 3mg/dl ou >50 mmol/l
Peritonite bacteriana espontânea	>250 neutrófilos/mm3 no líquido ascítico e terapêutica antibiótica
Infecção nosocomial	Diagnóstico clínico e/ou laboratorial
Insuficiência renal, síndrome hepatorenal	Creatinina >1,5 mg/dl ou >133 mmol/l
Trombose aguda da veia porta	Ultrassonografia abdominal revelando material heterogêneo no lúmen do vaso, aumento do calibre da veia porta >13 mm e ausência de colaterais porto-sistêmicas
Ascite	Diagnóstico por paracentese
Edemas moderados ou severos	Sinal de Godé com depressão >6 mm que leva mais de 30 segundos para desaparecer e com extremidade aumentada de volume
Encefalopatia hepática	Grau III nos critérios de West Haven: sonolência a semi-estupor, confusão, desorientação marcada, comportamento bizarro, mas respondendo a estímulos
Coma hepático	Grau IV nos critérios de West Haven: coma
Falência hepática aguda sobre crônica (acute-on-chronic liver failure)	Falência de 2 ou mais órgãos: <ul style="list-style-type: none"> ● Rim: necessidade de diálise ou outra forma de terapêutica de substituição renal ● Cérebro: encefalopatia hepática grau III (sonolência, semi-estupor, confusão, desorientação evidente, comportamento bizarro) ou IV (coma) dos critérios de West Haven ● Circulação: choque, pressão arterial média <60 mmHg ou redução de 40 mmHg na pressão sistólica desde o valor basal, apesar de reposição adequada de líquidos e do débito cardíaco ● Respiração: necessidade de ventilação mecânica
Hipoalbuminemia severa	Albumina sérica < 3,0 g/dl
Hiponatremia severa	Sódio < 130 mmol/l
Readmissão não planejada até 30 dias após a alta	

8

PREVENIBILIDADE – ESCALA DE SHUMOCK



7

APÊNDICE C - FORMULÁRIO DE ELEGIBILIDADE

PRMIH	Centro	Nº do Pesquisador	Paciente nº
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

AVALIAÇÃO DE ELEGIBILIDADE

Data da observação Clínica Leito

 Prontuário nº

dia mês ano

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Aceitou participar assinando o TCLE	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Idade 18 anos ou mais	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Insuficiência hepática classe B ou C de Child-Pugh (≥7 pontos)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
UMA RESPOSTA "NÃO" EXCLUI O PACIENTE DO ESTUDO ↑			

CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-PUGH

Parâmetro	PONTOS *		
	1	2	3
Ascite (grau)	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Leve (grau 1)	<input type="checkbox"/> Moderada (grau 2 ou 3)
Encefalopatia (grau)	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Alteração do comportamento, confusão, sonolência (grau 1 ou 2)	<input type="checkbox"/> Confusão severa, estupor, coma (grau 3 ou 4)
Albumina	<input type="checkbox"/> >3,5 g/dL	<input type="checkbox"/> 2,8 – 3,5 g/dL	<input type="checkbox"/> <2,8 g/dL
Bilirrubina total	<input type="checkbox"/> <2 mg/dL	<input type="checkbox"/> 2 – 3 mg/dL	<input type="checkbox"/> >3 mg/dL
Tempo de Protrombina ou INR	<input type="checkbox"/> < 4 s** <1,7	<input type="checkbox"/> 4 – 6 s** 1,7 – 2,3	<input type="checkbox"/> >6 s** >2,3

* Child B: 7 a 9 pontos; Child C: 10 a 15 pontos

** Segundos a mais que o valor de referência

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Internação por reação adversa	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Alta hospitalar há menos de 1 mês	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Internação para procedimento diagnóstico ou terapêutico	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paciente anteriormente incluído neste estudo	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diagnóstico de fígado metastático	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Hepatite aguda de etiologia viral, alcoólica, autoimune, tóxica ou gestacional	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Transplante hepático	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
UMA RESPOSTA "SIM" EXCLUI O PACIENTE DO ESTUDO ↑			

APÊNDICE D - CADERNO DE REGISTRO DE FATOS (CRF)

Ensaio clínico quase-experimental multicêntrico para avaliação da eficácia de intervenções farmacoterapêuticas na melhoria de desfechos clínicos em pacientes com insuficiência hepática moderada e severa

Instituição proponente: Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências da Saúde, UFRN

Coordenação: Nara Ruth Freitas e Paiva Macedo
Rand Randall Martins
Antônio Gouveia Oliveira

Centro	Nº do Pesquisador	Paciente nº
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Data de admissão hospitalar	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Clínica
	dia	mês	ano	
				Leito

- CRF
 - Caderno de Registro de Fatos
-

PRMIH	Centro	Nº do Pesquisador	Paciente nº

DIAGNÓSTICO DE DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA

<input type="checkbox"/> 1- Hepatite crônica B	<input type="checkbox"/> 7- Cirrose criptogênica	<input type="checkbox"/> 13- Genética (hemocromatose, Wilson, α 1AT)
<input type="checkbox"/> 2- Hepatite crônica C	<input type="checkbox"/> 8- Trombose da veia Porta	<input type="checkbox"/> 14- DH por drogas/tóxica
<input type="checkbox"/> 3- Doença hepática alcoólica	<input type="checkbox"/> 9- Budd-Chiari	<input type="checkbox"/> 15- Esquistossomose
<input type="checkbox"/> 4- Hepatite autoimune	<input type="checkbox"/> 10- Colangite Biliar Primária	<input type="checkbox"/> 16- Leishmaniose
<input type="checkbox"/> 5- DH gordurosa não alcoólica	<input type="checkbox"/> 11- Colangite Esclerosante	<input type="checkbox"/> 17- Outra
<input type="checkbox"/> 6- Esteato-hepatite não alcoólica	<input type="checkbox"/> 12- Cirrose Cardiaca	Classe Child-Pugh <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C

MOTIVO DE INTERNAÇÃO (Texto ou CID)

TRANSFERIDO DE OUTRA INSTITUIÇÃO OU CLÍNICA

1- não 2- sim

Se sim, nº de dias na instituição/clínica:

COMPLICAÇÕES ANTERIORES		
<input type="checkbox"/> 1- ascite	<input type="checkbox"/> 3- icterícia	<input type="checkbox"/> 5- peritonite bacteriana espontânea
<input type="checkbox"/> 2- encefalopatia hepática	<input type="checkbox"/> 4- insuficiência renal	<input type="checkbox"/> 6- hemorragia digestiva
COMPLICAÇÕES ATUAIS		
<input type="checkbox"/> 1- ascite	<input type="checkbox"/> 5- icterícia	<input type="checkbox"/> 8- insuficiência renal
<input type="checkbox"/> 2- peritonite bacteriana	<input type="checkbox"/> 6- hepatomegalia	<input type="checkbox"/> 9- encefalopatia hepática
<input type="checkbox"/> 3- telangiectasias	<input type="checkbox"/> 7- esplenomegalia	<input type="checkbox"/> 10- hemorragia digestiva
<input type="checkbox"/> 4- discrasia hemorrágica	<input type="checkbox"/> 11- Outra:	

DEMOGRAFIA E SINAIS VITAIS NA ADMISSÃO

Idade		Sexo	<input type="checkbox"/> masculino	Peso (kg)		Altura (cm)	
			<input type="checkbox"/> feminino				
Temperatura (°C)				Pressão arterial sistólica (mmHg)			
Frequência cardíaca (bpm)				Pressão arterial diastólica (mmHg)			

LABORATÓRIO NA ADMISSÃO

Hemoglobina (g/dL)		Ureia (mg/dL)		T. Protrombina ou INR	
Leucócitos (K/dL)		Creatinina (mg/dL)		AST (U.L.)	
Plaquetas (K/dL)		Sódio (mmol/L)		ALT (U.L.)	
Albumina (g/dL)		Potássio (mmol/L)		Bilirrubina total (mg/dL)	

PRMIH	Centro	Nº do Pesquisador	Paciente nº
	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

MEDICAMENTOS PRESCRITOS

DATA PRESCRITO	MEDICAMENTOS PRESCRITOS		INTERAÇÃO	
	Nº	Nome do medicamento, posologia	Suspensão do medicamento <input type="checkbox"/> Data	Nº do medicamento e modo Wido Moderate Major
__/__/__			<input type="checkbox"/> __/__/__	
__/__/__			<input type="checkbox"/> __/__/__	
__/__/__			<input type="checkbox"/> __/__/__	
__/__/__			<input type="checkbox"/> __/__/__	
__/__/__			<input type="checkbox"/> __/__/__	
__/__/__			<input type="checkbox"/> __/__/__	
__/__/__			<input type="checkbox"/> __/__/__	
__/__/__			<input type="checkbox"/> __/__/__	
__/__/__			<input type="checkbox"/> __/__/__	
__/__/__			<input type="checkbox"/> __/__/__	
__/__/__			<input type="checkbox"/> __/__/__	
__/__/__			<input type="checkbox"/> __/__/__	
__/__/__			<input type="checkbox"/> __/__/__	
__/__/__			<input type="checkbox"/> __/__/__	
__/__/__			<input type="checkbox"/> __/__/__	
__/__/__			<input type="checkbox"/> __/__/__	

PRMIH	Centro	Nº do Pesquisador	Paciente nº
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**PESQUISA DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTO (RAM)
GATILHOS DE MEDICAÇÃO**

Assinalar todos os que se aplicam
Juntar mais folhas se necessário

Dia de acompanhamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Resultado positivo para <i>Clostridium difficile</i> em fezes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT/PTTa) maior que 100 segundos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INR maior que 6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elevação de ureia ou creatinina séricas mais de 2 vezes o primeiro valor na internação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Administração de vitamina K (fitomenadiona)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Administração de anti-histamínico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Administração de flumazenil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Administração de naloxona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Administração de antieméticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Suspensão abrupta de medicamentos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glicemia menor que 50 mg/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipotensão/sedação excessiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CHAVE:	Não determinado	-
	Ausente	N
	Presente	+

PRMIH	Centro	Nº do Pesquisador	Paciente nº
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**PESQUISA DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)
BUSCA ATIVA**

Assinalar todos os que se aplicam
Juntar mais folhas se necessário

Dia de acompanhamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Foram identificados gatilhos de medicação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No prontuário existe uma notificação de RAM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No prontuário existe informação que leva a suspeitar de RAM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A equipe médica informou verbalmente sobre ocorrência ou suspeita de RAM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A equipe de enfermagem informou verbalmente sobre ocorrência ou suspeita de RAM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
O paciente relatou sintomas ou sinais que podem significar uma RAM?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CHAVE:	Não determinado	<input type="checkbox"/> -
	Ausente	<input type="checkbox"/> N
	Presente	<input type="checkbox"/> +

SE ASSINALOU QUALQUER RESPOSTA,
PREENCHER FORMULÁRIO "REAÇÕES
ADVERSAS"

PRMIH	Centro _ _	Nº do Pesquisador _ _	Paciente nº _ _ _
DESCRIÇÃO DA REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO			
DATA DA RAM			
_ _ dia	_ _ mês	_ _ ano	_ _ dia
_ _ dia	_ _ mês	_ _ ano	_ _ dia
REAÇÃO ADVERSA			
MEDICAMENTO(S) SUSPEITO(S)			
MODO DE DETECÇÃO DA RAM			
<input type="checkbox"/> Prontuário	<input type="checkbox"/> Equipe clínica	<input type="checkbox"/> Prontuário	<input type="checkbox"/> Equipe clínica
<input type="checkbox"/> Gatilhos	<input type="checkbox"/> Paciente	<input type="checkbox"/> Gatilhos	<input type="checkbox"/> Paciente
<input type="checkbox"/> Prontuário	<input type="checkbox"/> Equipe clínica	<input type="checkbox"/> Prontuário	<input type="checkbox"/> Equipe clínica
<input type="checkbox"/> Gatilhos	<input type="checkbox"/> Paciente	<input type="checkbox"/> Gatilhos	<input type="checkbox"/> Paciente
CATEGORIA DE DANO			
<input type="checkbox"/> Temporário sem necessidade de intervenção.	<input type="checkbox"/> Temporário e necessidade de intervenção.	<input type="checkbox"/> Temporário e necessidade de prolongar hospitalização.	<input type="checkbox"/> Dano permanente ao paciente.
<input type="checkbox"/> Necessidade de intervenção para manter a vida.	<input type="checkbox"/> Morte do paciente.	<input type="checkbox"/> Temporário sem necessidade de intervenção.	<input type="checkbox"/> Temporário e necessidade de intervenção.
<input type="checkbox"/> Temporário e necessidade de intervenção.	<input type="checkbox"/> Temporário e necessidade de prolongar hospitalização.	<input type="checkbox"/> Dano permanente ao paciente.	<input type="checkbox"/> Necessidade de intervenção para manter a vida.
<input type="checkbox"/> Morte do paciente.	<input type="checkbox"/> Temporário sem necessidade de intervenção.	<input type="checkbox"/> Temporário e necessidade de intervenção.	<input type="checkbox"/> Temporário e necessidade de prolongar hospitalização.
<input type="checkbox"/> Dano permanente ao paciente.	<input type="checkbox"/> Necessidade de intervenção para manter a vida.	<input type="checkbox"/> Morte do paciente.	<input type="checkbox"/> Temporário e necessidade de intervenção.
<input type="checkbox"/> Temporário e necessidade de intervenção.	<input type="checkbox"/> Temporário e necessidade de prolongar hospitalização.	<input type="checkbox"/> Dano permanente ao paciente.	<input type="checkbox"/> Necessidade de intervenção para manter a vida.
<input type="checkbox"/> Morte do paciente.	<input type="checkbox"/> Temporário sem necessidade de intervenção.	<input type="checkbox"/> Temporário e necessidade de intervenção.	<input type="checkbox"/> Temporário e necessidade de prolongar hospitalização.
<input type="checkbox"/> Dano permanente ao paciente.	<input type="checkbox"/> Necessidade de intervenção para manter a vida.	<input type="checkbox"/> Morte do paciente.	<input type="checkbox"/> Temporário e necessidade de intervenção.
CAUSALIDADE E SEVERIDADE (consultar o Manual)			
Algoritmo de Liverpool:			
<input type="checkbox"/> Improvável	<input type="checkbox"/> Possível	<input type="checkbox"/> Improvável	<input type="checkbox"/> Possível
<input type="checkbox"/> Provável	<input type="checkbox"/> Definitiva	<input type="checkbox"/> Provável	<input type="checkbox"/> Definitiva
<input type="checkbox"/> Improvável	<input type="checkbox"/> Possível	<input type="checkbox"/> Improvável	<input type="checkbox"/> Possível
<input type="checkbox"/> Provável	<input type="checkbox"/> Definitiva	<input type="checkbox"/> Provável	<input type="checkbox"/> Definitiva
Algoritmo de Naranjo:			
<input type="checkbox"/> ≤ 0 Duvidosa	<input type="checkbox"/> 1-4 Possível	<input type="checkbox"/> ≤ 0 Duvidosa	<input type="checkbox"/> 1-4 Possível
<input type="checkbox"/> 5-8 Provável	<input type="checkbox"/> ≥ 9 Definitiva	<input type="checkbox"/> 5-8 Provável	<input type="checkbox"/> ≥ 9 Definitiva
<input type="checkbox"/> ≤ 0 Duvidosa	<input type="checkbox"/> 1-4 Possível	<input type="checkbox"/> ≤ 0 Duvidosa	<input type="checkbox"/> 1-4 Possível
<input type="checkbox"/> 5-8 Provável	<input type="checkbox"/> ≥ 9 Definitiva	<input type="checkbox"/> 5-8 Provável	<input type="checkbox"/> ≥ 9 Definitiva
Escala de Hartwig:			
<input type="checkbox"/> 1-2 Leve	<input type="checkbox"/> 3-4 Moderado	<input type="checkbox"/> 1-2 Leve	<input type="checkbox"/> 3-4 Moderado
<input type="checkbox"/> 5-6 Grave	<input type="checkbox"/> 7 Letal	<input type="checkbox"/> 5-6 Grave	<input type="checkbox"/> 7 Letal
<input type="checkbox"/> 1-2 Leve	<input type="checkbox"/> 3-4 Moderado	<input type="checkbox"/> 1-2 Leve	<input type="checkbox"/> 3-4 Moderado
<input type="checkbox"/> 5-6 Grave	<input type="checkbox"/> 7 Letal	<input type="checkbox"/> 5-6 Grave	<input type="checkbox"/> 7 Letal
PREVENTIBILIDADE (consultar o Manual)			
Escala de Shumock & Thornton:			
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Provável	<input type="checkbox"/> Definitiva	<input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Provável	<input type="checkbox"/> Definitiva	<input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Provável	<input type="checkbox"/> Definitiva	<input type="checkbox"/> Não

PRMIH	Centro	Nº do Pesquisador	Paciente nº						
	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>			<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>			<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>		

COMPLICAÇÕES DA DOENÇA DURANTE INTERNAÇÃO

óbito	<input type="checkbox"/>	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>dia</td><td>mês</td><td>ano</td></tr> </table>				dia	mês	ano
dia	mês	ano						
discrasia hemorrágica	<input type="checkbox"/>	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>dia</td><td>mês</td><td>ano</td></tr> </table>				dia	mês	ano
dia	mês	ano						
Ligadura de varizes profilática	<input type="checkbox"/>	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>dia</td><td>mês</td><td>ano</td></tr> </table>				dia	mês	ano
dia	mês	ano						
hemorragia digestiva por varizes esofágicas	<input type="checkbox"/>	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>dia</td><td>mês</td><td>ano</td></tr> </table>				dia	mês	ano
dia	mês	ano						
icterícia	<input type="checkbox"/>	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>dia</td><td>mês</td><td>ano</td></tr> </table>				dia	mês	ano
dia	mês	ano						
peritonite bacteriana espontânea	<input type="checkbox"/>	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>dia</td><td>mês</td><td>ano</td></tr> </table>				dia	mês	ano
dia	mês	ano						
infecção nosocomial	<input type="checkbox"/>	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>dia</td><td>mês</td><td>ano</td></tr> </table>				dia	mês	ano
dia	mês	ano						
insuficiência renal, síndrome hepatorenal	<input type="checkbox"/>	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>dia</td><td>mês</td><td>ano</td></tr> </table>				dia	mês	ano
dia	mês	ano						
trombose da veia porta	<input type="checkbox"/>	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>dia</td><td>mês</td><td>ano</td></tr> </table>				dia	mês	ano
dia	mês	ano						
ascite	<input type="checkbox"/>	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>dia</td><td>mês</td><td>ano</td></tr> </table>				dia	mês	ano
dia	mês	ano						
edemas generalizados	<input type="checkbox"/>	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>dia</td><td>mês</td><td>ano</td></tr> </table>				dia	mês	ano
dia	mês	ano						
encefalopatia hepática (grau III nos critérios de West Haven)	<input type="checkbox"/>	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>dia</td><td>mês</td><td>ano</td></tr> </table>				dia	mês	ano
dia	mês	ano						
coma hepático (grau IV nos critérios de West Haven)	<input type="checkbox"/>	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>dia</td><td>mês</td><td>ano</td></tr> </table>				dia	mês	ano
dia	mês	ano						
falência hepática aguda sobre crônica (acute-on-chronic liver failure), definida como falência de 2 ou mais órgãos: rim (necessidade de diálise ou outra forma de terapêutica de substituição renal), cérebro (encefalopatia hepática grau III (sonolência, semi-estupor, confusão, desorientação evidente, comportamento bizarro) ou IV (coma) dos critérios de West Haven), circulação (shock, pressão arterial média <60 mmHg ou redução de 40 mmHg na pressão sistólica desde o valor basal, apenas de reposição adequada de líquidos e do débito cardíaco), respiração (necessidade de ventilação mecânica).	<input type="checkbox"/>	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>dia</td><td>mês</td><td>ano</td></tr> </table>				dia	mês	ano
dia	mês	ano						
hipoalbuminemia (albumina séria <3 g/dl)	<input type="checkbox"/>	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>dia</td><td>mês</td><td>ano</td></tr> </table>				dia	mês	ano
dia	mês	ano						
hiponatremia (sódio < 130 mmol/l)	<input type="checkbox"/>	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>dia</td><td>mês</td><td>ano</td></tr> </table>				dia	mês	ano
dia	mês	ano						

PRMIH	Centro	Nº do Pesquisador	Paciente nº
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

FIM DE ESTUDO

O paciente completou o estudo? Sim Não

Se sim, qual a data da alta hospitalar?
dia mês ano

Se não, qual o motivo?

- Retirou consentimento para participar no estudo
- Foi transferido para outro hospital
- Foi transferido para cuidados paliativos na data
dia mês ano
- Outro motivo: _____

Paciente teve readmissão não planejada até 30 dias após a alta?

Não

Sim Data
dia mês ano