

Artigo Original

Recebido em 21/02/2005 e aceito em 08/12/2005

Sistema baseado em conhecimento para suporte à atenção farmacêutica de pacientes portadores do vírus HIV

Knowledge-based system to support the pharmaceutical care to AIDS virus-affected patients

Cícero Ferreira Fernandes Costa Filho

Universidade Federal do Amazonas
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica
Campus Universitário - Setor Norte,
Pavilhão Rio Japurá
Av. Gal. Rodrigo Otávio Jordão Ramos – 3000, Aleixo,
69077-000, Manaus - AM
e-mail: ccosta@ufam.edu.br

Andréia Queiroz de Camargo

Fundação de Medicina Tropical do Amazonas
Av. Pedro Teixeira – 25, Planalto
69040-000, Manaus - AM
e-mail: aqcamargo@yahoo.com.br

Marly Guimarães Fernandes Costa

Universidade Federal do Amazonas
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica
Campus Universitário - Setor Norte,
Pavilhão Rio Japurá
Av. Gal. Rodrigo Otávio Jordão Ramos – 3000, Aleixo,
69077-000, Manaus - AM
e-mail: mcosta@ufam.edu.br

Resumo

Desde 1998, quando o Ministério da Saúde do Brasil criou a Política Nacional de Medicamentos e relacionou, dentre tantas diretrizes, a reorientação da assistência farmacêutica e o incentivo ao uso racional dos medicamentos como prioridades, a atenção farmacêutica, segmento da profissão farmacêutica que se responsabiliza pelo acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em tratamento, vem ganhando espaço e tornando-se instrumento de suma importância para o Sistema de Farmacovigilância Brasileiro. Em busca desta nova conduta frente ao consumo de medicamentos no Brasil, este trabalho propõe um sistema baseado em conhecimento que facilita a prática de atenção farmacêutica no tratamento da AIDS. Esse sistema permite a realização de: consultas a interações medicamentosas, consultas a eventos adversos relacionados a medicamentos e consultas a contra-indicações de medicamentos. A base de conhecimento do mesmo dispõe de 380 regras tipo se-então, a qual é armazenada em um servidor Prolog acessado através da internet. Com vistas a facilitar a utilização do mesmo pelo profissional de saúde, elaborou-se um dicionário com termos relativos a eventos adversos relacionados a medicamentos. Procurou-se ainda dotá-lo de características que permitam o seu uso tanto profissional como para fins de aprendizado por estudantes da área de saúde. Apresenta-se nesse trabalho a construção da base de conhecimento e as estratégias disponíveis para sua implantação.

Palavras-chave: Atenção farmacêutica, Sistema baseado em conhecimento, Tratamento da AIDS

Abstract

Since 1998, when the Health Ministry of Brazil created the National Policy for Drugs and related, among other guidelines, the re-orientation of the drug assistance and the incentive to the rational use of medicines as a priority, the pharmaceutical care, a segment of the pharmaceutical profession which takes care of the pharmaceutical attendance to the patients, has been getting space and becoming scores of great importance to the Brazilian Pharmacovigilance. Aiming to look for this new conduct vis-à-vis the medicine consumption in Brazil, this work proposes a knowledge-based system which should be able to help on the medicine side effects diagnoses included at AIDS therapy and opportunist infections. This system allows an execution of: consultations to drug interactions, side effects and counter-indications related to the medicines. Its knowledge base features 380 if-then-type rules, which are stored in a Prolog server, which can be accessed through the Internet. Aiming to enable its use by health professionals, a dictionary was compiled containing entries relative to side effects related to medical drugs. An attempt was further made to provide it with characteristics allowing the use by both professionals and health students as a learning tool. The system's architecture and modeling, the building of the knowledge base and the explanation subsystem, the Java™-Prolog communication and implementation details of the inference machine are showed.

Keywords: Knowledge-based system, Pharmaceutical care, Treatment of AIDS

Extended Abstract

Introduction

Despite the inclusion of issues related to medical drugs, which are by and large the domain of professionals in the methodology adopted by pharmaceutical care, there is a great difficulty in the exercise of this activity due to the magnitude of the number of substances produced by the Brazilian pharmaceutical industry, the incapacity of professionals in identifying which side effects are related with the medicines, among the problems reported by patients.

In order to contribute towards a better observance of such practice, this work proposes a knowledge-based system that makes the exercise of this new guideline of the pharmaceutical profession easier, both by the professionals and by college students, for, among other functions, it allows for the diagnosis of drugs side effects and drug interactions, two of the most difficult issues of this new activity. Further, the system permits the carrying out of consultations which medicine have counter-indications for special status of health, such as pregnancy and serious mental disease, and which allow investigating the existence of drug interactions between the medicines, food product groups and addictive drugs.

The development of this work demanded an extensive bibliographical survey of medical drugs related to AIDS treatment and associated with opportunistic diseases, which has resulted in a set of 380 if-then-type rules forming the software knowledge base. The choice of AIDS as the protagonist was because of the extensive gamut of side effects that this pathology shown today through a rich published materials on the theme.

Materials and Methods

The proposed system comprises: a module for the diagnosis of medicine side effects; a module for the diagnosis of drug interactions, among food-drugs interactions and addictive drugs interactions; a module for the diagnosis of counter-indications of medicine to special health status, such as, pregnancy and serious mental illness, and a dictionary module of the medical terms used for designating the medicine side effects.

The architecture of the software is made up of a knowledge base, an inference machine, the explanation subsystem and a user interface. The knowledge base, as seen previously, has been coded through the use of facts and if-then rules and contains data on every medical drug officially filed in the official treatment consensus of the Ministry of Health and also for the treatment of AIDS opportunistic diseases. The inference machine is essentially an interpreter of the knowledge base and was built using Prolog instructions.

The explanation subsystem proposed for each rule makes use of tutorials comprising a rationale and bibliographical references. The user interface was built using Java™ programming language. The operation of the system is based on consultation made by the user. For each consultation, Java™ carries out a sequence of standard tasks, namely: requests information required by the consultation, formats the elements of the consultation, forwards consultation to Prolog server, receives the output from the effected consultation, formats the answer to the consultation and displays the results to the user. The Java™-Prolog communication is carried out through TCP/IP connections, where the exchange of messages containing ASCII characters is enabled.

Results

Two examples of consultation to the knowledge base and the results of such consultations through the software exit screen are shown.

Conclusion

The strategy of the Brazilian Pharmacovigilance Program is chiefly based on the spontaneous reporting of adverse events of drugs, directly to ANVISA, through a proper form. Such method essentially tries to identify serious adverse events, whether described or not, caused by medical drugs commercialized in the Brazilian market with the purpose of precautiously identifying the side-effects which can bring risks to public health (OPAS, 2002).

The main motivation for this work was to stimulate the establishment of such strategy among the health professionals, particularly in the Northern region of the country where the number of reports has failed to surpass 3% as compared to the universe of notifications made in the country, even considering this to be an endemic region vis-à-vis some tropical diseases (Freitas, 2002).

The proposed system will contribute towards the setting up of this strategy bearing in mind the AIDS pathology. The frequent use of the system by health professionals will enable the identification of rare adverse events as well as of probable adverse events, making their adequate notification to ANVISA easier.

On the other hand, it is expected that the easy identification of drug-drug interactions the system provides and of the adverse events caused by them will stimulate health professionals to provide a better awareness on part of the patients on such issues, thus contributing to a greater patients' adherence and compliance of the recommended treatment.

Introdução

Os níveis de morbidade e mortalidade nos EUA associados ao uso de medicamentos não param de crescer. Os custos com as doenças relacionadas ao uso de medicamentos triplicaram no período de 1996 a 2000, excedendo em 2000 a cifra de US\$ 175 bilhões (Storpiritis *et al.*, 2000).

No Brasil, a partir de dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas, desde 1996 os medicamentos ocupam a primeira posição entre os três principais agentes causadores de intoxicações em seres humanos, sendo que em 1999 foram responsáveis por 28,3% dos casos registrados e em 2002 por 30,4% (SINITOX, 2002).

Diante deste quadro, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e o Ministério da Saúde do Brasil realizaram no ano de 2001 uma oficina de trabalho em atenção farmacêutica. Foi então gerado um relatório onde se evidencia que o que havia sido realizado em relação à atenção farmacêutica estava longe do desejável, enfatizando-se a necessidade de adoção de medidas urgentes que minimizassem os agravos de saúde da população no que tange ao uso de medicamentos. Foram expostos também os reflexos do mau uso dos medicamentos sobre os custos inerentes às ações desenvolvidas no próprio Sistema Único de Saúde (SUS).

Nesse contexto, um impacto duradouro e positivo sobre os resultados clínicos da farmacoterapia só será sentido se houver um compromisso bem maior dos farmacêuticos em relação ao uso dos medicamentos pelos pacientes. Segundo Hepler e Strand (1990), apenas com a prática da atenção farmacêutica seriamos capazes de aperfeiçoar os resultados da farmacoterapia de forma individual, incentivando a implantação de um processo em grande escala.

Apesar da atenção farmacêutica recomendar em sua metodologia a observância dos problemas relacionados aos medicamentos (PRM) e, entre eles, as interações medicamentosas e os eventos adversos à terapia, há uma grande dificuldade do profissional em segui-la devido à magnitude do número de substâncias produzidas pela indústria farmacêutica brasileira. Para contribuir com a melhor observância dessa prática, neste trabalho se propõe um sistema de alerta baseado em conhecimento, que torna mais fácil o exercício daquela nova diretriz da profissão farmacêutica.

A metodologia aqui desenvolvida é aplicável a qualquer patologia. No entanto, para fins de demonstração, a base de conhecimento utilizada ateuve-se à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – AIDS. Esta escolha deveu-se à extensa gama de eventos colaterais

dessa patologia, evidenciados hoje por uma farta publicação sobre o tema. O desenvolvimento de neuropatia, hepatotoxicidade, pancreatite, lipodistrofia, diabetes, dislipidemia, osteoporose e acidose láctica estão entre as complicações associadas à terapia que podem piorar consideravelmente a qualidade de vida do indivíduo infectado pelo vírus HIV. De forma crítica, a compreensão, o diagnóstico e o manejo abreviado destes eventos poderão trazer uma melhora da qualidade de vida para aqueles que convivem com esta patologia (Brasil, 2003a).

Na literatura internacional muito se tem publicado na área de sistemas baseados em conhecimento, especialmente sistemas especialistas, destinados ao auxílio ao diagnóstico e tratamento da AIDS. Um exemplo é o ART Critic, que foi construído usando o sistema PROTEGÉ, da Universidade de Stanford (Tu *et al.*, 1995; Musen *et al.*, 1995). O ART Critic foi desenvolvido para auxiliar a escolha da combinação de antiretrovirais, ou seja, para responder a cenários que envolvem a seguinte pergunta: qual é o melhor regime de tratamento para as necessidades deste paciente? Assim, para respondê-la, o sistema utiliza o histórico do paciente, sintomas clínicos, achados físicos e parâmetros laboratoriais para definir a terapia. Na AIDS as trocas terapêuticas podem ser necessárias por vários motivos, dentre elas a toxicidade ou perda da atividade antiviral. Em cada caso as estratégias para as substituições são diferentes. Apesar de analisar muitos parâmetros, no ART Critic não visualizamos as interações medicamentosas ou com alimentos, às vezes essenciais ao êxito terapêutico na AIDS. (Smith *et al.*, 1998).

Um outro sistema disponível para decisão terapêutica na AIDS é o Retrogram®, que se destina à escolha da combinação terapêutica após a perda de atividade antiretroviral por mutação do vírus ocorrida com a combinação anterior. Basicamente este sistema interpreta os resultados de exames de genotipagem e consegue sugerir qual a droga mais indicada para aquele estágio de mutação do DNA viral (Tural *et al.*, 2002; Torti *et al.*, 2003). No Brasil, como este tipo de exame só está disponível em algumas grandes metrópoles, um sistema desta natureza ainda tem pouca aplicabilidade. Além disso, informações sobre interações e eventos adversos a medicamentos são ausentes. Nesta mesma linha encontramos outros softwares, tais como: Stanford HIVDB, GuideLines 3.0, Retrogram 1.4, HIVresistanceWeb, e um da Universidade de São Paulo (De Luca *et al.*, 2003).

O Therapy EDGE, que também utiliza o exame de genotipagem e já está em uso em algumas clínicas na

África, funciona praticamente como um Prontuário Eletrônico do Paciente (PEP). Além disso, o sistema dá suporte a interações medicamento-medicamento (Boulmé *et al.*, 2004), mas informações sobre eventos adversos e contra-indicações não estão disponíveis.

Outros sistemas, como o GIDEON (Global Infectious Diseases and Epidemiology Network), não englobam apenas a AIDS, mas outras doenças infecto-contagiosas e, além de auxílio ao diagnóstico, realizam mapeamento epidemiológico. O GIDEON possui um módulo de terapia, onde se encontram várias informações sobre eventos adversos e interações medicamento-medicamento com os medicamentos utilizados nestas patologias, inclusive medicamentos antiretrovirais (Berger, 2005). Não há informações de contra-indicações e nem sobre as interações medicamento-alimento, o que é prejudicial em alguns momentos na terapia ARV, pois na presença de alimentos a absorção dos medicamentos pode ser reduzida, com diminuição do efeito terapêutico. Um exemplo é a didanosina (Brasil, 2003b).

Por fim, comenta-se o sistema TheraSim®, criado para suporte educacional utilizando e-learning. Esse sistema inclui simulação clínica, suporte à decisão via treinamento tecnológico e possui ferramentas que auxiliam o entendimento de necessidade de adesão ao tratamento. Adota um enfoque multidisciplinar, disponibilizando uma interface para a consulta do analista clínico e outra para a consulta farmacêutica. Todas as simulações dentro do TheraSim® são propostas baseadas em casos reais. Não se visualiza, porém, a informação das referências bibliográficas (Hadden, 2004).

Diante dessa avaliação, foi identificada a oportunidade de desenvolvimento de uma ferramenta de amplo escopo, ainda não existente, voltada para a atenção farmacêutica na AIDS, que auxilie o prescritor, esclarecendo e conscientizando a adesão ao tratamento, alertando sobre eventos adversos e contra-indicações, e minimizando interações medicamentosas. Uma ferramenta tecnológica com essa amplitude é, sem dúvida, essencial para prestar um serviço de qualidade ao paciente.

Materiais e Métodos

Ao se lidar com a prescrição médica, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que os seguintes critérios farmacológicos propostos sejam observados: eventos adversos, posologia, nome genérico, interações, indicações, contra-indicações, superdosagem, mecanismo de ação e eventos farmacológicos.

Com o intuito de atender as recomendações sugeridas pela OMS propõe-se a utilização de um sistema

de alerta que permita:

- Pesquisar, na prescrição, a existência de prováveis eventos adversos ou interações medicamentosas;
- Prover informações das doses diárias definidas (DDD) para cálculo da posologia e alerta de superdosagem de medicamentos;
- Pesquisar, na prescrição, possíveis contra-indicações em relação ao estado clínico do paciente.

Pretende-se que um sistema de alerta com as características acima auxilie o profissional de saúde em dois momentos distintos do acompanhamento farmacoterapêutico ao paciente: primeiro, quando o médico prescreve medicamentos ao paciente, possibilitando a pesquisa da existência de possíveis interações, contra-indicações ou superdosagem dos medicamentos associados a essa prescrição; e segundo, quando o paciente retorna ao serviço médico, para o acompanhamento do tratamento, possibilitando a pesquisa da existência de uma relação entre possíveis queixas do paciente e eventos adversos dos medicamentos prescritos previamente.

Um sistema de alerta com estas características demanda a construção de uma ampla base de conhecimento. Nesse trabalho, a base de conhecimento construída contém dados sobre todos os medicamentos oficialmente protocolados no consenso brasileiro de tratamento oficial da AIDS do Ministério da Saúde e também para o tratamento das doenças oportunistas na AIDS (Brasil, 2003b). Todas as referências obtidas a partir do consenso foram resgatadas dos bancos de dados eletrônicos através do Portal CAPES e consultadas em seu formato original e completo, quando disponível. Dentre as referências encontradas, a publicação de Bartlett e Gallant (2003) foi eleita como principal fonte, por ser originada na *Johns Hopkins University School of Medicine*, uma das primeiras universidades dos EUA a possuir uma área exclusivamente dedicada à AIDS. Essa referência é atualizada anualmente. Outras referências foram também consultadas, como as versões eletrônicas do *Physicians' Desk Reference* (PDR, 2003) e do *American Hospital Formulary Service*, (AHFS, 2002), ambas publicadas nos EUA. Evitou-se a utilização de referências bibliográficas como o DEF (Dicionário de Especialidades Farmacêuticas), editado no Brasil que, embora seja a literatura mais consultada pelos profissionais de saúde, possui um percentual de ausência de informações de 65,2% (Barros, 2000).

Na Tabela 1 é mostrado um subconjunto do resultado do levantamento bibliográfico realizado para o critério interações. Através das informações contidas nessa tabela conclui-se que, considerando a natureza

Tabela 1. Resultado do levantamento bibliográfico sobre interações.

Table 1. Result of bibliographic search on interactions

Substância A	Substância B	Explicação	Conduta	Referência
Amprenavir (APV) Agenerase®	Alimentos gordurosos	Refeições ricas em gorduras diminuem a AUC do APV em 21%.	Pode ser ingerido com ou sem alimento, porém devem-se evitar refeições com alto teor de gordura.	Bartlett e Gallant (2003)
Didanosina (DDI) Videx®	Alimentos	Alimentos diminuem a biodisponibilidade em 55%.	As medicações devem ser ingeridas em jejum.	Bartlett e Gallant (2003)
Didanosina (DDI) Videx®	Ribavirina	A FDA adverte para 23 casos de pancreatite e/ou acidose láctica causada pelo uso concomitante destas drogas.	Devem ser usados concomitantemente com cautela.	Bartlett e Gallant (2003)
Didanosina (DDI) Videx®	Álcool	Pode aumentar o risco de pancreatite ou dano hepático. Porém, não há nenhuma evidência que consumo moderado de álcool aumente o risco de pancreatite DDI-induzida ou hepatotoxicidade.	Pacientes que usam DDI deveriam evitar álcool.	PDR (2003); AHFS (2002); American Society of Health-System Pharmacists (2002).

das substâncias envolvidas, a literatura fornece três tipos de interações: medicamento-medicamento, medicamento-alimento e medicamento-droga de abuso (nesse caso álcool); as interações envolvem sempre duas substâncias. Foram identificados 109 medicamentos diferentes nas referências consultadas sobre interações. Os alimentos citados nas referências consultadas são de 4 tipos: alimentos gordurosos, alimentos em geral, bebidas cafeinadas e derivados do leite. A única droga de abuso citada nas referências consultadas foi o álcool.

Na Tabela 2 é mostrado um subconjunto do resultado do levantamento bibliográfico realizado para o critério contra-indicações. Cada linha dessa tabela associa a contra-indicação de um medicamento a um estado clínico. Um mesmo estado clínico pode ser contra-indicado por mais de um medicamento. Os estados clínicos citados nas referências consultadas foram os seguintes: gravidez, doença mental grave, uso de drogas ilícitas, alcoolismo, glaucoma, transtornos compulsivos, doença hepática, insuficiência renal, doença renal, hipersensibilidade medicamentosa, hipocoridria e hemofilia.

Na Tabela 3 é mostrado um subconjunto do resultado do levantamento bibliográfico realizado para os eventos adversos. Cada linha dessa tabela associa um efeito adverso a um medicamento. Um mesmo efeito adverso pode estar associado a mais de um

medicamento. Foram encontrados 64 eventos adversos diferentes na literatura consultada.

Conforme pode ser visto nessas tabelas, a pesquisa bibliográfica realizada procurou enumerar explicações para todos os critérios farmacológicos observados, a conduta a ser adotada (sempre que possível), e as referências bibliográficas utilizadas. No capítulo de resultados são mostrados os números totais de interações, contra-indicações e eventos adversos que compõem a base de conhecimento.

Para realizar pesquisas na base de conhecimento é necessário dispor tanto de informações sobre o paciente como sobre a prescrição médica, para a qual é necessário informar o conjunto de todos os medicamentos prescritos ao paciente. Sobre o paciente, é necessário saber os estados de saúde especiais dos quais o mesmo está acometido e as drogas de abuso consumidas. Por outro lado, três tipos de pesquisa são necessários para verificar os critérios farmacológicos: interações, contra-indicações e eventos adversos.

Descrevem-se a seguir três cenários onde as pesquisas são realizadas. O primeiro deles refere-se à pesquisa de interações: o médico prescreve um conjunto de medicamentos, informa que o paciente consome um tipo de alimento e que o mesmo consome uma droga de abuso e deseja saber se existem interações entre essas substâncias. Como as interações envolvem apenas duas substâncias (dois medicamentos, ou um

Tabela 2. Resultado do levantamento bibliográfico sobre contra-indicações

Table 2. Result of bibliographic search on counter-indications

Estado	Substância	Explicação ou categoria	Conduta	Referência
Gravidez	Abacavir (ABC) Ziagenase®	CATEGORIA C. Riscos não podem ser mensurados por falta de estudos em humanos. Em animais os estudos ou são positivos para risco fetal ou estão faltando. Porém, o risco pode justificar o benefício em potencial.	Testes de teratogenia em roedores mostraram má formação esquelética e anasarca em 35x a dose humana comparável. Atravessou a barreira placentária em ratos (9).	Bartlett e Gallant (2003)
	Amprenavir (APV) Agenerase®	CATEGORIA C. Riscos não podem ser mensurados por falta de estudos em humanos. Em animais os estudos ou são positivos para risco fetal ou estão faltando. Porém, o risco pode justificar o benefício em potencial.	Testes de teratogenia em roedores mostraram má formação esquelética com ossificação incompleta. Houve ainda alongamento tímico e baixo peso ao nascer. Não se sabe se atravessa a barreira placentária (9).	Bartlett e Gallant (2003)
Hemofílico	Amprenavir (APV) Agenerase®	Aumento de hemorragia.		Bartlett e Gallant (2003)
Doença hepática	Amprenavir (APV) Agenerase®	A AUC está aumentada 2,5x em doenças hepáticas e 4,5x na presença de cirrose hepática.	A recomendação da dose é baseada na farmacocinética que prevê 450 mg por dose na doença hepática e 300 mg num quadro de cirrose severa.	Veronesi et al. (1999).
Doença renal	Amprenavir (APV) Agenerase®	Não há pesquisas que informem um guia de doses para pacientes em diálise.	Usar a dose padrão.	Bartlett e Gallant (2003)

medicamento e um alimento, ou um medicamento e uma droga de abuso), é necessário pesquisar na base de conhecimento que interações contêm duas das substâncias informadas.

O segundo cenário refere-se à pesquisa de contra-indicações e está associado também ao momento em que o médico emite a prescrição para o paciente: o médico prescreve um conjunto de medicamentos e informa que o paciente está acometido de alguns estados especiais de saúde. Como as contra-indicações envolvem apenas um medicamento e um estado especial de saúde, é necessário pesquisar na base de conhecimento que contra-indicações contêm um dos medicamentos prescritos e um estado especial de saúde informado.

O terceiro cenário refere-se à pesquisa de eventos adversos e está associado ao momento em que o paciente retorna ao serviço de saúde com queixa de eventos adversos: o médico informa a existência de um ou mais eventos adversos e informa os medicamentos prescri-

tos previamente. Como os eventos adversos envolvem apenas um medicamento, é necessário pesquisar na base de conhecimento quais eventos adversos contêm um dos medicamentos informados.

Cogitaram-se duas representações para essa base de conhecimento: uma utilizando uma base de dados relacional e outra utilizando regras. A representação por meio de base de dados relacional demanda três tabelas, enquanto a representação por meio de regras demanda três conjuntos de regras distintos, um para as interações, outro para as contra-indicações e um terceiro para eventos adversos.

A maneira através da qual uma pesquisa é realizada é função da representação utilizada. Para uma representação por meio de base de dados relacional, o pseudocódigo da Figura 1 ilustra uma pesquisa de interações. Pesquisas semelhantes são definidas para eventos adversos e contra-indicações.

A representação através de regras foi feita utilizando-se a linguagem Prolog (Bratko,2001). A tabela

Tabela 3. Resultado do levantamento bibliográfico sobre eventos adversos

Table 3. Result of bibliographic search on adverse effects

Ram*	Substância	Explicação	Conduta	Referência
Anemia	Aciclovir	Efeitos não são frequentes e raramente severos.		Bartlett e Gallant (2003)
Cefaléia	Abacavir (ABC) Ziagenase®	Pode estar ligada à reação de hipersensibilidade ¹ em 3 a 9% dos pacientes (média de 3,7%). É acompanhado de outras características clínicas como: febre (normalmente 39°C a 40°C), erupção cutânea de pele (maculopapular ou urticarial – 70% dos casos), fadiga, mal estar, outros sintomas GI (náusea, vômito, dor abdominal), artralgias, tosse, ou dispnéia. Acima de 90% ocorrem dentro das 6 semanas de tratamento e a média de início é de 9 dias ^{1,2,3,4,5} .	Re-exposição pode causar uma reação como choque anafilático em 20% com hipotensão, broncoconstrição ou fracasso renal ⁶ . Tratamento feito com fluidos intravenosos, diálise, etc. Esteróides e anti-histamínicos não são efetivos normalmente. Re-exposição foi associada com morte em pelo menos três pacientes. Uma comparação de sintomas de hipersensibilidade ao ABC em 15 pacientes e 30 com gripe por influenza, foi que é menos provável causar que na gripe haja presença de sintomas GI, mas houve uma considerável sobreposição ^{7,8} .	¹ Hewitt (2002); ² Kessler et al. (2002); ³ Carr e Cooper (2000); ⁴ Mallal et al. (2002); ⁵ Telenti et al. (2002); ⁶ Walensky et al. (1999); ⁷ Keiser et al. (2001); ⁸ Bartlett e Gallant (2003)

*O termo RAM nessa tabela (Reação Adversa a Medicamento) é sinônimo de evento adverso.

4 mostra os tipos de regras utilizadas para a representação das interações, eventos adversos e contra-indicações na base de conhecimento.

As explicações, condutas e referências concernentes às interações, eventos adversos e contra-indicações foram associadas à conclusão das regras. Os termos presentes no lado se das metas são denominados de metas. Na linguagem Prolog, uma dessas regras será

verdadeira se as metas do lado se da mesma forem verdadeiras. Isso significa dizer que, para uma regra ser verdadeira, as metas do lado se da mesma devem estar presentes como fatos no programa Prolog.

Para a realização de uma pesquisa é enviada ao Prolog uma consulta com o seguinte formato: *pesquisa([tipo_de_pesquisa(A),meta(x),meta(y)]).\n*. O *functor meta* pode assumir o valor de qualquer uma

Interações (*tabela_interações, medicamentos, estados, drogas*) **retorna** conjunto de registros da *tabela_interações*

Inter, conjunto de registros da *tabela_interações*
conjunto, conjunto de *medicamentos, estados* e *drogas*
i, inteiro

para *i* de 1 até tamanho (*tabela_interações*) **passo** 1 **faça**
se substâncias (*tabela_interações[i]*) \in *conjunto*
Inter \leftarrow *Inter* \cup *tabela_interações[i]*

retorna *Inter*

Figura 1. Pseudocódigo para verificação das interações com representação através de base de dados relacional.

Figure 1. Pseudocode for interactions verification by a relational database representation.

das metas do lado se das regras mostradas na Tabela 4. O conjunto das metas presentes nesse formato representa as informações (medicamentos, ram, estado ou substância consumida pelo paciente) referentes ao paciente necessárias para a realização de uma pesquisa.

O pseudocódigo da máquina de inferência que recupera as respostas a uma pesquisa, mostrado na Figura 2, obedece a seguinte seqüência de operações: criação de fatos temporários correspondentes às metas da consulta, recuperação de todas as regras que satisfazem a essas metas, construção de uma árvore de prova para geração de explicações tipo como, remoção dos fatos temporários. Nesse código o átomo tipo pode assumir os valores interação, efeito e contra. A variável Lista assume o valor $[meta(x), meta(y)]$.

Ambas as representações discutidas anteriormente são equivalentes. Nesse trabalho utilizou-se a representação através do conjunto de regras. A arquitetura utilizada para a implantação do sistema foi a arquitetura cliente servidor. A programação do lado do cliente foi realizada em Java™, enquanto o servidor foi programado com linguagem Prolog. A estrutura

do servidor Prolog que realiza a comunicação com o aplicativo Java™ é semelhante à apresentada por El-Beltagy *et al.* (1997). As solicitações do cliente são encaminhadas através da internet, utilizando conexões do tipo TCP/IP.

No transcorrer do trabalho verificou-se a necessidade de introduzir um dicionário de termos referentes a eventos adversos. Conforme mostrado na Tabela 3, os eventos adversos cadastrados correspondem a doenças ou sintomas. Para as doenças, o resultado de uma consulta ao dicionário é sempre um termo com codificação CID, codificação utilizada no aplicativo. Sinônimos desse termo CID foram procurados em um dicionário de termos médicos e disponibilizados como opções de busca para o profissional de saúde. As regras referentes ao dicionário têm o formato mostrado na Figura 3.

Duas pesquisas adicionais foram incluídas ao programa, com fins educacionais: a primeira informa, para um estado clínico, quais os medicamentos contra-indicados; a segunda informa, para um evento adverso, quais os medicamentos que poderiam estar associados ao mesmo.

Tabela 4. Tipos de regras da base de conhecimento **Table 4.** Rule types of the knowledge base

Tipo de Pesquisa	Regra
Interações	se substância(a) e substância(b) entao interação('explicação'+ 'conduta'+ 'referências').
Eventos adversos	se medicamento(m) e ram(r) entao efeito('explicação'+ 'conduta'+ 'referências').
Contra-indicações	se medicamento(m) e estado(e) entao contra('explicação'+ 'conduta'+ 'referências').

```

recuperar(pesquisa([tipo(P)|Lista]),Resultado):- criar(pesquisa(Lista)),
pesquisar(tipo(P),Resultado), remover(outro(List)).
criar(pesquisa([])).
criar(pesquisa([A|Lista])):-assert(fato_temporario(A)),criar(pesquisa(Lista)).
remover(pesquisa([])).
remover(pesquisa([A|Lista])):-retract(fato_temporario(A)),remover(pesquisa(Lista)).
pesquisar(tipo(P),Resultado):- bagof(tipo(P),Tipo(P)l^verdade(tipo(P),G),Resultado).

:- op(800,fx,se). :- op(700,xfx,entao). :- op(500,xfy,<==). :- op(300,xfy,ou). :- op(200,xfy,e).

verdade(P,P):- fato(P).
verdade(P,P<==CondProof):- se Cond então P, verdade(Cond, CondProof).
verdade(P1 e P2,Proof1 e Proof2):- verdade(P1,Proof1), verdade(P2,Proof2).
verdade(P1 ou P2,Proof):- verdade(P1,Proof); verdade(P2,Proof).

```

Figura 2. Pseudocódigo da máquina de inferência. **Figure 2.** Pseudocode of the inference machine.

```

se
  termo(pele_seca)
entao
  sinônimo(xerodermia).

```

Figura 3. Formato das regras do dicionário.**Figure 3.** Rules format of the dictionary.

Resultados

A quantidade de regras resultante da pesquisa bibliográfica realizada para a constituição da base de conhecimento é mostrada na Tabela 5. Observa-se que o maior número de regras presente na base de conhecimento corresponde àquelas referentes a interações.

Tabela 5. Tipos e quantidades de regras da base de conhecimento. **Table 5.** Types and quantities of the knowledge base rules

Tipo de Regra	Quantidade
Efeitos adversos	142
Interações medicamento x	157
Interações medicamento x	5
Interações medicamento x	10
Contra-indicações	34
Dicionário	32
TOTAL	380

Nas Figuras 4 e 5 são mostradas as respostas de duas consultas feitas no sistema: a primeira referente ao critério contra-indicações e a segunda referente ao critério eventos adversos. As cadeias de consulta enviadas ao Prolog para a obtenção dessas respostas são mostradas na Tabela 6. Nas Figuras 4 e 5 o termo *justificativa* engloba os campos *explicação* e *conduta* mostrados nas Tabelas 1, 2 e 3.

Durante um período inicial de um mês o sistema foi apresentado a treze profissionais da área de saúde, todos com atividades profissionais ligadas ao tratamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS (Pessoa Vivendo com HIV/AIDS – PVHV) no âmbito do SUS. A distribuição de especialidades obedeceu ao mostrado na Tabela 7.

Após esse período de testes foi solicitado aos profissionais que respondessem a um questionário abordando as seguintes questões: grau de dificuldade no manuseio do sistema, demora para realização das

consultas, relevância clínica das informações contidas nas respostas, aplicabilidade das informações contidas na resposta no manejo dos pacientes, capacidade do sistema em auxiliá-lo na notificação de eventos adversos e abrangência da base de conhecimento.

O sistema foi considerado de fácil manuseio por 69% dos profissionais consultados. Apenas um (8%) revelou ter alguma dificuldade no uso, e nenhum revelou ter muita dificuldade. Dez profissionais (85%) consideraram adequado o tempo para a realização das consultas, como também o mesmo percentual considerou as informações contidas nas respostas muito relevantes do ponto de vista clínico. Nenhum profissional considerou as informações irrelevantes segundo esse mesmo critério. Ao analisarem a importância destas informações no manejo de seus pacientes, 12 profissionais (92%) consideraram as informações muito importantes e apenas um (8%) considerou razoavelmente importante. Nenhum respondeu que achava as informações sem importância ou pouco importantes no para o manejo de seus pacientes. Houve unanimidade na avaliação de que o sistema seria eficaz no auxílio de uma notificação de evento adverso. Em relação à abrangência da base de conhecimento, 12 profissionais (92%) consideraram insuficiente a quantidade de informações presentes na base de conhecimento.

Discussão e Conclusões

A estratégia do programa brasileiro de farmacovigilância baseia-se principalmente na notificação voluntária de suspeita de eventos adversos a medicamentos diretamente à ANVISA, por meio de um formulário próprio. Essa estratégia busca, essencialmente, a identificação de eventos adversos graves, descritos ou não, dos medicamentos comercializados no mercado brasileiro, com o objetivo da identificação precoce de eventos que possam trazer riscos à saúde pública (OPAS, 2002).

A principal motivação desse trabalho foi estimular a implantação dessa estratégia entre profissionais da área de saúde, principalmente na região norte onde, segundo dados de Freitas *et al.* (2002), o número de notificações não ultrapassou o valor de 3% em relação a todas as notificações feitas no país, mesmo sendo essa região endêmica em relação a algumas doenças tropicais. De acordo com opinião colhida entre os profissionais, acredita-se que o sistema ora proposto contribuirá para a implantação dessa estratégia tendo em vista a patologia AIDS.

O presente sistema apresenta características singulares diante dos sistemas pesquisados na literatura

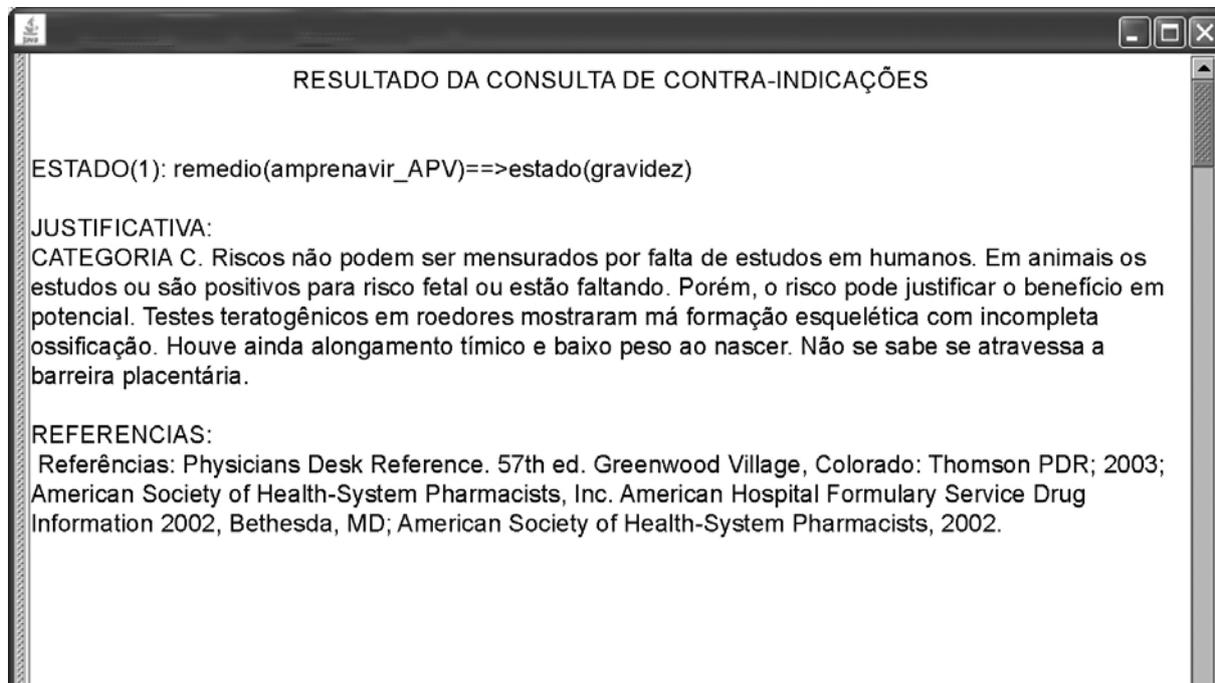


Figura 4. Resultado de uma consulta referente a contra-indicações. **Figure 4.** Result of a query on counter-indications.

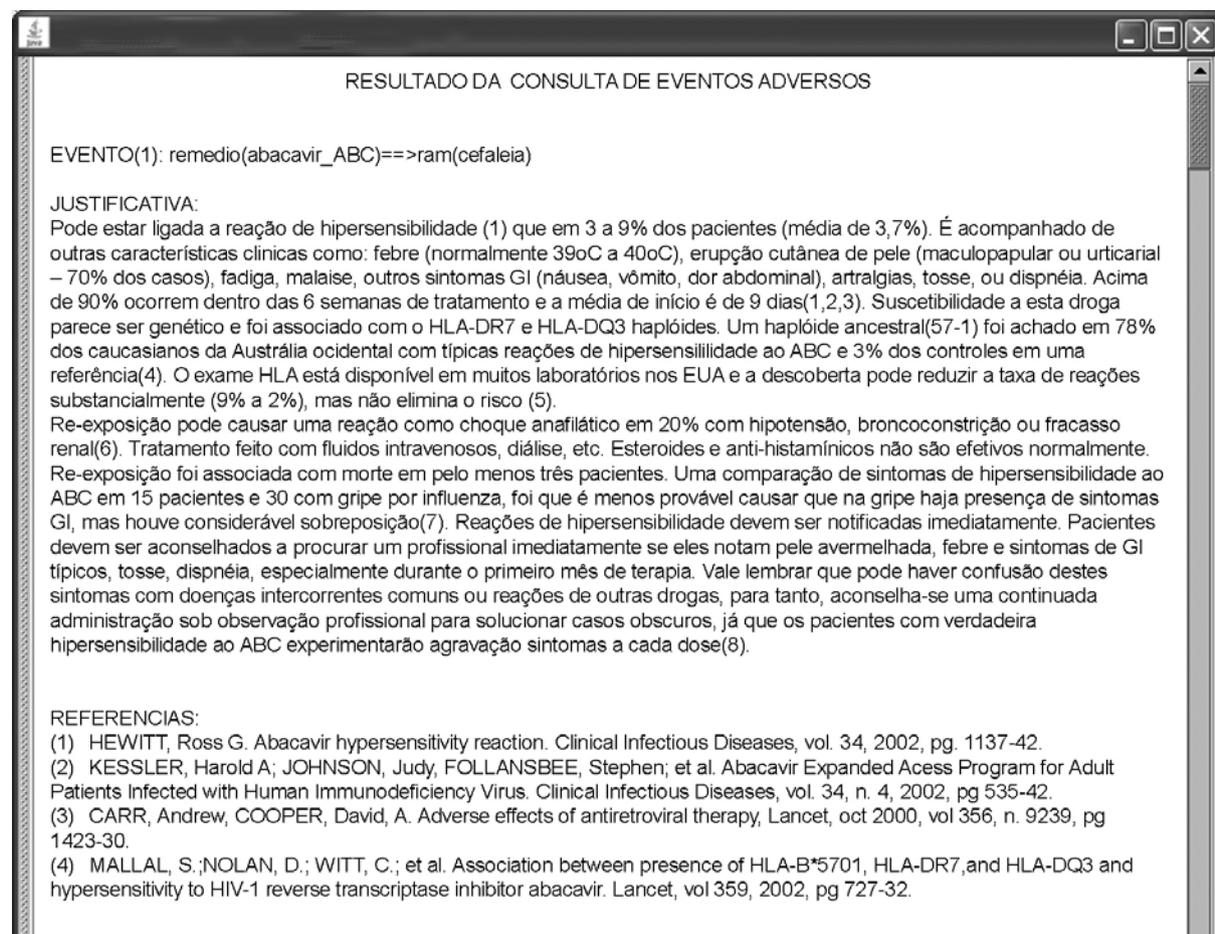


Figura 5. Resultado de uma consulta referente a eventos adversos. **Figure 5.** Result of a query on adverse effects.

Tabela 6. Consultas referentes às saídas mostradas nas Figuras 4 e 5. **Table 6.** Queries on the outputs shown in Figures 4 and 5

Tipos de Pesquisa	Sequência de Caracteres de Consulta
interações	"pesquisa([contra(A),estado(gravidez),remedio(amprenavir_APV)])\n"
efeitos adversos	"pesquisa([efeito(A),medicamento(abacavir_ABC),ram(cefaleia)])\n"
consulta efeitos adversos aprendido	"consulta([efeito(A),ram(cefaleia),remedio(abacavir_ABC)])\n";

Tabela 7. Profissionais que participaram do processo de avaliação do sistema.

Table 7. Professionals that took part of the system evaluation process

Profissão	Especialidade	Quantidade
Médico	Infectologia	6
	Ginecologia	1
	Pediatria	1
	Dermatologia	1
Farmacêutico	Atenção Farmacêutica (atuação)	3
	Vigilância à Saúde	1
TOTAL		13

e comentados na introdução desse trabalho. A preocupação em disponibilizar pesquisas referentes a interações, em particular as interações com alimentos, contra-indicações e eventos adversos é o grande diferencial do mesmo em relação àqueles sistemas.

A orientação inicial desse trabalho de considerar os critérios farmacológicos sugeridos pela OMS foi alcançada quase em sua totalidade. Por meio de trabalhos de pesquisa futuros pretende-se incluir a verificação da dose prescrita com o alerta em caso de superdosagem e ampliar a base de conhecimento com respeito ao aumento do número de drogas de abuso, estados especiais de saúde, tipos de alimentos e o número total de regras referentes a interações, eventos adversos e contra-indicações.

As formas de implantação da base de conhecimento mostraram a adequação das duas estratégias abordadas, uma mais convencional, utilizando uma base de dados relacional, e outra, menos usual, utilizando um conjunto de regras implantadas através da linguagem Prolog.

O desenvolvimento desse sistema de alerta vem ao encontro do Plano Estratégico do Programa Nacional de DST e AIDS (Brasil, 2005) que tem como principais objetivos a introdução de inovação tecnológica e melhoria da tecnologia existente na área de tratamento e prevenção da AIDS e a descentralização do financiamento e gerência das atividades do Programa Nacional de DST e AIDS para estados e municípios.

A interiorização das ações do Programa, com a atuação de pequenos centros de saúde, cria um amplo campo de aplicação para a arquitetura cliente-servidor

implantada com acesso através da internet. A utilização do sistema em unidades hospitalares, acoplado ao Prontuário Eletrônico do paciente exige que sejam feitas as devidas adaptações.

Referências Bibliográficas

- AHFS (2002), "American Hospital Formulary Service Drug Information", Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists.
- AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS (2002), "American Hospital Formulary Service Drug Information", Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists.
- Bartlett, J.G., Gallant, J.E. (2003), *Medical Management of HIV Infection*, Baltimore, Maryland, USA: Johns Hopkins University School of Medicine, Division of Infectious Diseases.
- Berger, S. (2005), "GIDEON: A comprehensive Web-based resource for geographic medicine", *International Journal of Health Geographics*, vol. 4, In: <<http://www.ij-healthgeographics.com/content/4/1/10>>. Acesso em abril de 2005.
- Boulmé, R., Gonzalez, D., Schmit, J.C. (2004), "Genotypic resistance data and linking to other clinical information", *Journal of the International AIDS Society*, In: Abstracts of the XV International AIDS Conference, Abstract #C10694, Bangkok, 11-16 July.
- Brasil (2003a), *Desafios futuros: metas para combate à AIDS 2003 a 2006*, Ministério da Saúde, Coordenação Nacional de DST e AIDS, In: <<http://www.AIDS.gov.br>>. Acesso em 27/12/2003.
- Brasil (2003b), *Guia de Tratamento Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV 2002 – 2003*, Ministério da Saúde, Coordenação Nacional de DST e AIDS, Série Manuais nº 2, In: <<http://www.AIDS.gov.br>>. Acesso em: 27/12/2003.

- Brasil (2005), *Plano Estratégico do Programa Nacional de DST e AIDS*, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS, In: <<http://www.AIDS.gov.br>>. Acesso em 27/06/2005.
- Bratko, I. (2001), *Prolog Programming for Artificial Intelligence*, London: Addison Wesley.
- Carr, A., Cooper, D.A. (2000), "Adverse Effects of Antiretroviral Therapy", *Lancet*, v. 356, p. 1423-1430.
- De Luca, A., Cingolani, A., Giambenedetto, S.D., Trotta, M.P., Baldini, F., Rizzo, M.G., Bertoli, A., Liuzzi, G., Narciso, P., Murri, R., Ammassari, A., Perno, C.F., Antinori, A. (2003), "Variable Prediction of Antiretroviral Treatment Outcome by Different Systems for Interpreting Genotypic Human Immunodeficiency Virus Type 1 Drug Resistance", *The Journal of Infectious Diseases*, v. 187, p. 1934-1943.
- El-Beltagy, S., Rafea, M., Rafea A. (1997), "Practical Development of Internet Prolog Applications using a Java Front End", In: *2nd International Workshop on Logic Programming Tools for Internet Applications [in Conjunction with ICLP'97]*, Leuven (Belgium), 11 July.
- Freitas, M. (2002), "Notificações de suspeitas de reação adversa a medicamento para a Unidade de Farmacovigilância no primeiro semestre de 2002", In: *I Simpósio Brasileiro de Vigilância Sanitária*, São Paulo (Brasil), 2-4 dezembro.
- Hadden, D.D. (2004), "Building Clinical Capacity using the TheraSim® Clinical Simulator (TheraSim CS®)", In: <http://www.therasim.com/TheraSimCS_whitepaper.pdf>. Acesso em março de 2005.
- Hepler, C.D., Strand, L.M. (1990), "Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical Care", *American Journal of Hospital Pharmacy*, v. 47, p. 533-542.
- Hewitt, R.G. (2002), "Abacavir Hypersensitivity Reaction", *Clinical Infectious Diseases*, v. 34, p. 1137-1142.
- Keiser, P., Andrews, C., Yazdani, B., White, A., Hetherington, S., Skiest, D. (2001), "Comparison of Symptoms of Influenza A Infection with Abacavir-Associated Hypersensitivity Reaction", In: *Abstracts of 8^o Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Chicago, abstract #622, 4-8 February.
- Kessler, H.A., Johnson, J., Follansbee, S., Sension, M.G., Mildvan, D., Sepulveda, G.E., Bellos, N.C., Hetherington, S.V. (2002), "Abacavir Expanded Access Program for Adult Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus", *Clinical Infectious Diseases*, v. 34, p. 535-542.
- Mallal, S., Nolan, D., Witt, C., Masel, G., Martin, A., Moore, C., Sayer, D., Castley, A., Mamotte, C., Maxwell, D., James, I., Christiansen, F. (2002), "Association Between Presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and Hypersensitivity to HIV-1 Reverse-transcriptase Inhibitor Abacavir", *The Lancet*, v. 359, p. 727-732.
- Musen, M.A., Gennari, J.H., Tu, E.H., Samson, W., Puerta, A.R. (1995), "PROTEGE-II: computer support for development of intelligent systems from libraries of components", In: *Proceedings of Medinfo'95*, Vancouver, v. 8, p. 766-770, 23-27 July.
- OPAS (2002), *Atenção Farmacêutica no Brasil: "Trilhando Caminhos"*, Organização Pan-americana de Saúde, Brasília, In: <<http://www.opas.gov.br/medicamentos>>. Acesso em: 25/06/2003.
- PDR (2003), *Physicians' Desk Reference*. 57th ed. Greenwood Village, Colorado: Thomson PDR. Abstract 326.
- SINITOX (2002), *Estatística anual de casos de intoxicação e envenenamento: Brasil, 2002*. Sistema Nacional de Informações Tóxico Farmacológicas, Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz/Centro de Informação Científica e Tecnológica.
- Smith, D.S., Park, J.Y., Musen, M.A. (1998), "Therapy Planning as Constraint Satisfaction: A Computer-Based Antiretroviral Therapy Advisor for the Management of HIV", Stanford University School of Medicine, In: <<http://smi-web.stanford.edu/auslese/smi-web/reports/SMI-98-0733.pdf>>. Acesso em abril 2005.
- Storpirtis, S., Ribeiro, E., Marcolongo, R. (2000), "Novas diretrizes para assistência farmacêutica hospitalar: Atenção Farmacêutica/Farmácia Clínica", In: Gomes, M.J.V., Reis, A.M.M., *Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*, São Paulo: Atheneu.
- Telenti, A., Aubert, V., Spertini, F. (2002), "Individualizing HIV treatment – pharmacogenetics and immunogenetics", *The Lancet*, v. 359, p. 722-723.
- Torti, C., Quiros-Roldan, E., Keulen, W., Scudeller, L., Caputo, S. L., Boucher, C., Castelli, F., Mazzota, F., Pierotti, P., Been-Tiktak, A. M., Buccoliero, G., De Gennaro, M., Carosi, G., Tinelli, C. (2003), "Carmine for the GenPhex Study Group of the MaStEr Cohort. Comparison between Rules-Based Human Immunodeficiency Virus Type 1 Genotype Interpretations and Real or Virtual Phenotype: Concordance Analysis and Correlation with Clinical Outcome in Heavily Treated Patients", *The Journal of Infectious Diseases*, v. 188, p. 195-201.
- Tu, S.W., Eriksson, H., Gennari, J.H., Sharar, Y., Musen, M.A. (1995), "Ontology-based configuration of problem-solving methods and generation of knowledge-acquisition tools: application of PROTEGE-II to protocol-based decision support", *Artificial Intelligence in Medicine*, v. 7, p. 257-289.
- Tural, C., Ruiz, L., Holtzer, C., Schapiro, J., Viciano, P., Gonzalez, J., Domingo, P., Boucher, C., Rey-Joly, C., Bonaventura C., Havana Study Group (2002), "Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial", *AIDS*, v. 16, p. 209-218.
- Veronesi, L., Rautureau, J., Sadler, B.M. (1999), "A study to compare the pharmacokinetics of a single, oral, 600-mg dose of amprenavir in healthy volunteers and patients with cirrhosis." Program and abstracts from the 39th ICAAC, San Francisco, California, 26-29 September.
- Walensky, R.P., Goldberg, J.H., Daily, J.P. (1999), "Anaphylaxis after rechallenge with abacavir", *AIDS*, v. 13, p. 999.