

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS  
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA

LUCIENE SANTOS SALLES

**MARCADORES DA FUNÇÃO HEPÁTICA DE PACIENTES INFECTADOS PELO  
HIV PARA APLICAÇÃO NA PESQUISA CLÍNICA E VIGILÂNCIA EM SAÚDE:  
IDENTIFICAÇÃO E MONITORAMENTO ELETRÔNICO**

Rio de Janeiro  
2020

LUCIENE SANTOS SALLES

**MARCADORES DA FUNÇÃO HEPÁTICA DE PACIENTES INFECTADOS PELO  
HIV PARA APLICAÇÃO NA PESQUISA CLÍNICA E VIGILÂNCIA EM SAÚDE:  
IDENTIFICAÇÃO E MONITORAMENTO ELETRÔNICO**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de Mestre em Pesquisa Clínica.

Orientadora: Dra. Marília Santini de Oliveira

Co-orientador: Dr. Hugo Perazzo Pedroso Barbosa

Rio de Janeiro

2020

LUCIENE SANTOS SALLES

**Marcadores da função hepática de pacientes infectados pelo HIV para aplicação na pesquisa clínica e vigilância em saúde: Identificação e monitoramento eletrônico.**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto de Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de mestre.

Orientador (es): Dra. Marília Santini de Oliveira

Dr. Hugo Perazzo Pedroso Barbosa

Aprovada em \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Alexandre Gomes Vizzoni (Presidente e Revisor)  
Doutor em Pesquisa Clínica e Doenças Infecciosas  
Fundação Oswaldo Cruz

---

Dr. Ronaldo Imerio Moreira (Membro)  
Doutor em Epidemiologia  
Fundação Oswaldo Cruz

---

Dra. Flavia Ferreira Fernandes  
Doutora em Ciências Médicas  
Hospital Federal de Bonsucesso

---

Dra. Simone da Costa Cruz Silva (Suplente)  
Doutora em Microbiologia  
Fundação Oswaldo Cruz

Ninguém ignora tudo. Ninguém sabe tudo. Todos nós sabemos alguma coisa. Todos nós ignoramos alguma coisa. Por isso aprendemos sempre.

Paulo Freire

## **AGRADECIMENTOS**

A minha orientadora Marília e ao meu orientador Hugo pela dedicação, apoio, paciência, carinho, atenção e pela oportunidade de aprendizado constante.

A Luana, minha parceira no desenvolvimento do sistema e pela colaboração na revisão desta dissertação.

Ao meu filho e companheiro de jornada Victor que enche minha vida de alegria e amor.

Ao meu marido Zeca, meu irmão Alex e meus pais Creusa e Adolfo, por poder contar com a ajuda, carinho e amor.

Aos meus companheiros de trabalho Diogo, Thiago e Patrícia que me deram apoio no que foi preciso para implantação do sistema.

Ao corpo docente do curso de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica de Doenças Infecciosas por compartilharem seus conhecimentos.

Aos meus colegas de turma que tornaram todas as atividades mais prazerosas e divertidas.

A Deus, que permitiu que tudo acontecesse.

Salles, Luciene Santos. **Marcadores da função hepática de pacientes infectados pelo HIV para aplicação na pesquisa clínica e vigilância em saúde: Identificação e monitoramento eletrônico.** Rio de Janeiro, 2020. Dissertação [Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

## RESUMO

**Introdução:** As doenças hepáticas representam a segunda causa de mortalidade em pacientes infectados pelo HIV. A hepatotoxicidade medicamentosa (DILI, do inglês "drug-induced liver injury"), caracterizada pela inflamação aguda dos hepatócitos em reação à ingestão de medicamentos ou suplementos alimentares, é causa frequente de complicações em pessoas vivendo com HIV/AIDS, podendo estar associada ao uso de antirretrovirais e tuberculostáticos. A elevação aguda dos níveis séricos da enzima hepática alanina aminotransferase (ALT) é o principal elemento para diagnóstico de DILI. Porém, a prevalência de DILI é pouco conhecida no Brasil. O Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz (INI/FIOCRUZ), possui uma base de dados, onde estão armazenados dados clínicos, laboratoriais e dispensação de medicamentos dos pacientes acompanhados na instituição. Contudo, a forma de coleta destes dados, dificulta a identificação de pacientes com elevação aguda das transaminases. Portanto, o desenvolvimento de uma ferramenta automatizada para vigilância em saúde de pacientes de alto risco para injúria hepática, contribui para a identificação precoce de casos de elevação de transaminases em pacientes com HIV sem hepatites virais crônicas visando a prevenção de futuras complicações. **Objetivo:** Desenvolver e implementar módulo de monitoramento da função hepática dos pacientes infectados por HIV em acompanhamento ambulatorial no INI/FIOCRUZ, permitindo apoio à Vigilância em Saúde e à Pesquisa Clínica. Como objetivos específicos: (i) Desenvolver o monitoramento dos níveis séricos de alanina aminotransferase de pacientes de alto risco e (ii) Descrever a prevalência/incidência; medicamentos e fatores associados a toxicidade hepática por medicamentos, dos pacientes infectados por HIV em acompanhamento ambulatorial no INI/FIOCRUZ. **Métodos.** Metodologia de engenharia de software foi utilizada para desenvolvimento do módulo de monitoramento de enzimas hepáticas. Após identificação de elevação dos níveis séricos de ALT, a ferramenta envia um e-mail de alerta para a equipe responsável confirmar o diagnóstico e otimizar o manejo clínico dos pacientes. Os registros de elevação aguda de ALT, foram utilizados para determinar a taxa de incidência dos casos suspeitos de DILI. As informações sobre testes de função hepática e medicamentos dispensados pela farmácia até 6 meses antes do evento foram coletados de forma automatizada. **Resultados:** O módulo de monitoramento foi desenvolvido e incorporado à base de dados do INI. Os exames de ALT de 3906 pacientes foram monitorados entre janeiro/2017-outubro/2019. Entre janeiro/2018 e outubro/2019, o total de 67 pacientes [1,72% (95%IC 1,35-2,17)] que apresentavam transaminases normais/discretamente elevadas no início do monitoramento desenvolveram elevação aguda de níveis séricos de ALT. Destes, 7 pacientes (11%) evoluíram para óbito em uma mediana de 5 dias (range, 0-36). A taxa de incidência da elevação aguda de ALT foi de 0,77 (95%IC 0,61-0,98) por 1.000 pessoas-ano. A taxa de mortalidade foi de 0,76 [95%IC 0,59-0,96] por 1.000-pessoas-ano. **Conclusões:** O sistema de monitoramento eletrônico permitiu a identificação precoce da elevação aguda de níveis séricos da ALT em pacientes infectados pelo HIV. Esta ferramenta pode ser bastante útil tanto para uso na detecção de eventos adversos em Pesquisa Clínica, quanto para a Vigilância em Saúde e pode ser incorporada no manejo de rotina da infecção pelo HIV.

**Palavras-chave:** monitorização da função hepática, DILI, hepatotoxicidade, diagnóstico precoce, infecção pelo HIV.

Salles, Luciene Santos. **Liver function markers in HIV-infected patients for application in clinical research and health surveillance: Electronic identification and monitoring.** Rio de Janeiro, 2020. Dissertation Professional Master's in Clinical Research – National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas.

## ABSTRACT

**Introduction:** Liver disease is the second leading cause of mortality in HIV-infected patients. Besides, drug-induced liver injury (DILI), characterized by acute inflammation of hepatocytes in reaction to the ingestion of medications or dietary supplements is a frequent cause of complications in people living with HIV / AIDS (PLWHA), and may be associated with use of combined antiretroviral therapy (c-ART) or anti-tuberculosis drugs. The acute elevation of serum levels of the liver enzyme alanine aminotransferase (ALT) is the main element for the diagnosis of DILI. However, the prevalence of DILI is underestimated in Brazil. The National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas, of the Oswaldo Cruz Foundation (INI / FIOCRUZ), maintains a database where clinical, laboratory data and medication dispensing of patients monitored at the institution are stored. However, these data have been collected manually and on demand which difficult the early-diagnosis of patients with acute flare of transaminases. Therefore, the development of an automated tool for health surveillance of patients at high risk for liver injury contributes to the early identification of cases of elevated transaminases in PLWHA without chronic viral hepatitis, aiming at the prevention of future complications. **Aims:** The primary aim of this project was To develop and implement a module for monitoring liver function of HIV-infected patients undergoing outpatient monitoring at INI / FIOCRUZ, allowing support for Health Surveillance and Clinical Research. Considering PLWHA, the secondary aims were: (i) Develop the monitoring of serum levels of ALT in high-risk patients and (ii) Describe the prevalence / incidence; medications and factors associated with hepatic drug toxicity of HIV-infected patients undergoing outpatient follow-up at INI / FIOCRUZ. **Methods.** Software engineering methodology was used to develop the liver enzyme monitoring module. After identifying elevated serum ALT levels, the software sends an alert by email to clinicians for diagnosis confirmation and optimization of clinical management of these patients. Acute ALT elevation records were used to determine the incidence rate of liver injury in PLWHA. Data of liver tests and medications delivered by the centralized pharmacy of INI/FIOCRUZ up to six months before the liver injury were automatically collected. **Results:** A total of 3,906 patients with HIV mono-infection had their liver tests monitored from January 2017 to October 2019. A total of 67 patients [1.72% (95% confidence interval (CI) 1.35-2.17] with normal or minimal abnormalities in liver tests at the start of monitoring (baseline) developed an acute elevation of serum ALT levels [ $> 5$  times the upper limit of normal (ULN) for those with normal ALT levels at baseline or  $> 3.6$  times the baseline ALT level for those with abnormal ALT levels at baseline]. The incidence rate of acute ALT elevation was 0.77 (95% CI 0.61-0.98) per 1,000 person years. The mortality rate was 0.76 [95% CI 0.59- 0.96] per 1,000 person years. Seven patients (11%) who had acute ALT elevation died within a median of 5 days (range 0-36) after an episode of elevation of transaminases. **Conclusions:** The electronic monitoring system allowed the early identification of the acute elevation of serum ALT levels in HIV-infected patients. This tool can be very useful for use for surveillance of high-risk patients and it might be incorporated in HIV care to reduce the burden of liver-related complications in these patients.

**Palavras-chave:** monitoring of liver function, DILI, hepatotoxicity, early diagnosis, HIV infection.

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> – Sistema de Banco de Dados. ....	31
<b>Quadro 2</b> - Identificador de segurança para conexão entre o software e os serviços. .....	39
<b>Quadro 3</b> – Lista atributos consultados nas tabelas do banco de dados do SIPEC para geração da planilha na etapa 1. ....	40
<b>Quadro 4</b> - Lista atributos consultados nas tabelas do banco de dados do SIPEC, para geração da planilha “Extraídos”, do arquivo de dados gerado na etapa 3 como parte da coleta de dados que auxiliará na determinação da incidência de pacientes com HIV sem hepatite crônica que tiveram elevação aguda dos níveis séricos de ALT.....	42
<b>Quadro 5</b> – Lista atributos consultados nas tabelas do banco de dados do SIPEC, para geração da planilha "Medicamentos" do arquivo de dados gerado na etapa 3 que relaciona os medicamentos prescritos utilizados pelos pacientes com HIV sem hepatite crônica que tiveram elevação aguda dos níveis séricos de ALT. ....	43

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Tela inicial para acesso ao resultado do exame laboratorial.....	16
Figura 2 – Tela que traz a lista de solicitações de exames do paciente.....	17
Figura 3 – Tela que lista todos os exames da solicitação de exame laboratorial. ....	17
Figura 4 - Tela que mostra o resultado dos exames laboratoriais selecionados na etapa anterior. ....	18
Figura 5 - Tela 1 de acesso ao resultado do exame laboratorial através do histórico do paciente.....	18
Figura 6 - Tela 2 de acesso ao resultado do exame laboratorial através do histórico do paciente.....	19
Figura 7- Tela 3 de acesso ao resultado do exame laboratorial através do histórico do paciente.....	20
Figura 8 - Tela de acesso ao resultado do exame laboratorial através do histórico do paciente.....	21
Figura 9 - Fluxograma geral do sistema de monitoramento eletrônico.....	37
Figura 10 - Tela de execução do DTS para geração de relatório.....	40
Figura 11 – Etapa 1: Fluxo de Geração de arquivos com dados dos pacientes com elevação aguda de ALT. ....	51
Figura 12 – Lista de arquivos gerados na etapa 1 do módulo de monitoramento eletrônico com dados dos pacientes com elevação aguda de ALT.....	51
Figura 13 – Arquivo gerado pelo sistema de monitoramento da elevação aguda dos níveis séricos de ALT. ....	52
Figura 14 – Etapa 2: Fluxo de execução do módulo de monitoramento eletrônico - envio de email para equipe de pesquisa responsável pela avaliação do paciente. ..	53

Figura 15 – Resultado da tela do e-mail com dados do paciente com elevação aguda dos níveis séricos de ALT. ....	54
Figura 16 - Resultado total dos pacientes em acompanhamento ambulatorial no INI/Fiocruz de Janeiro de 2017 a outubro de 2019 (n=4299).....	55
Figura 17 - Gráfico de pacientes vivos em acompanhamento ambulatorial no INI/Fiocruz que apresentaram elevação aguda nos níveis séricos de ALT, do período de janeiro 2018 a outubro de 2019 distribuídos por sexo e faixa etária. ....	56
Figura 18 - Curvas de Kaplan-Meier para incidência de elevação aguda de ALT.....	58
Figura 19 - Curvas de Kaplan-Meier para mortalidade de acordo com desenvolvimento de elevação aguda de ALT.....	59
Figura 20 - Uso de classes de medicamentos até 6 meses antes da detecção da elevação aguda de ALT (n=67). ....	60
Figura 21 - Gráfico dos 10 tipos de medicamentos mais retirados na farmácia do INI pelos pacientes que apresentaram elevação aguda dos níveis séricos de ALT. ....	60
Figura 22 - Prevalência do uso concomitante de classes diferentes de medicamentos (antibióticos, AINEs, Anti-depressivos/anti-convulsivantes ou tuberculostáticos) até 6 meses antes da detecção da elevação aguda de ALT (n=67). ....	61

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sócio-demográficas, clínico-laboratoriais em baseline dos pacientes incluídos no estudo (n= 3.906).....	55
Tabela 2 - Número de pacientes em acompanhamento ambulatorial no INI/Fiocruz que apresentaram elevação aguda nos níveis séricos de ALT, do período de janeiro 2018 a outubro de 2019 distribuídos por sexo e faixa etária.....	56
Tabela 3 - Características sócio-demográficas e clínico-laboratoriais dos pacientes que desenvolveram elevação aguda de ALT (n=67).....	57

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Anti-Inflamatórios Não Esteróides
ALT	Alanina Aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARV	Antirretroviral
AST	Aspartato Aminotransferase
COGETIC/FIOCRUZ	Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologia de Informação da Fundação Oswaldo Cruz
DILI	Drug-Induced Liver Injury
DTS	Data Transformation Services
FA	Fosfatase Alcalina
GGT	Gama-Glutamiltranspeptidase
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HTML	Hypertext Markup Language
HTTP	Hypertext Transfer Protocol
INI/FIOCRUZ	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz
IP	Inibidor de Protease
ISTQB	International Software Testing Qualifications Board
ITRNN	Inibidores da Transcriptase Reversa Não-análogos de Nucleosídeos
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde
PHP	Hypertext Preprocessor
POSIC	Política de Segurança da Informação e Comunicação
PVHA	Pessoas Vivendo com HIV/Aids
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
SERVLAB	Sistema de Controle do Centro Laboratorial
SETIC	Serviço de Tecnologia da Informação e Comunicação
SGBD	Sistema Gerenciador de Banco de Dados
SI	Sistemas de Informação
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SIPEC	Sistema de Prontuário Eletrônico
SIS	Sistemas de Informação em Saúde
SQL	Structured Query Language
STI	Sistemas de Tecnologia da Informação
TARV	Terapia Antirretroviral
TB	Tuberculose
TI	Tecnologia da Informação
UMC	Uppsala Monitoring Centre

# SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	22
2.1	METABOLISMO DO FÍGADO.....	22
2.2	NOÇÕES DE FARMACOLOGIA.....	24
2.3	A FARMACOVIGILÂNCIA E OS SISTEMAS DE INFORMAÇÃO.....	26
2.3.1	Farmacovigilância.....	26
2.3.2	Sistemas de informação.....	28
3	JUSTIFICATIVA.....	31
4	OBJETIVOS.....	33
4.1	OBJETIVO GERAL.....	33
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
5	MÉTODOS.....	33
5.1	TIPO DE PESQUISA.....	33
5.2	DESENHO DO ESTUDO.....	34
5.3	LÓCUS DA PESQUISA.....	35
5.4	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	35
5.5	PROCEDIMENTOS.....	36
5.5.1	Desenvolvimento do Sistema de Monitoramento Eletrônico das Enzimas Hepáticas.....	36
5.5.2	Requisitos do Sistema.....	37
5.5.3	Implantação do sistema.....	39
5.5.4	Tipos de permissão.....	43
5.5.5	Tabelas do sistema.....	44
5.5.6	Manutenção do sistema.....	48
5.6	COLETA DE DADOS.....	49
5.6.1	Cálculo Amostral.....	49
5.6.2	Análise dos dados.....	49
5.7	ASPECTOS ÉTICOS.....	50
6	RESULTADOS.....	50

6.1	RESULTADOS DA ETAPA 1 - GERAÇÃO DE ARQUIVOS COM DADOS DOS PACIENTES COM ELEVAÇÃO AGUDA DE ALT .....	50
6.2	RESULTADO ETAPA 2 - IMPLANTAÇÃO DO MÓDULO DE MONITORAMENTO DAS ENZIMAS HEPÁTICAS .....	52
6.3	RESULTADO DA ETAPA 3.....	54
6.3.1	Resultados da coleta dos dados.....	54
6.3.2	Incidência de pacientes com elevação aguda de ALT.....	55
6.3.3	Medicamentos associados .....	59
7	DISCUSSÃO.....	62
8	CONCLUSÃO .....	67
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	68
	APÊNDICES.....	73
	APÊNDICE A - MEEH_UC01_Gera arquivo de dados de pacientes HIV com ALT elevada.....	73
	APÊNDICE B - MEEH-UC02 – Enviar e-mail para equipe de pesquisa.....	79
	APÊNDICE C - MEEH_ET01_Gera arquivo de dados de pacientes HIV com ALT elevada.....	85
	APÊNDICE D - MEEH-ET02 – Enviar e-mail para equipe de pesquisa .....	96
	APÊNDICE E - MEEH-Dicionario_de_Dados.....	104
	ANEXOS .....	109
	ANEXO A – FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO DE RELATORIO E DADOS.....	109
	ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO CEP.....	110

## 1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um problema de saúde pública, acometendo cerca de 38 milhões de pessoas no mundo (WHO,2018). O Ministério da Saúde (2019), estima que cerca de 734.000 pessoas estejam infectadas pelo vírus (prevalência de 0,4%) no Brasil. O uso e acesso a terapia antirretroviral (TARV), tem sido uma forma eficiente de proporcionar qualidade de vida às pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), até junho de 2019, aproximadamente 24,5 milhões de pessoas estavam recebendo TARV. Embora a mortalidade associada à síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) venha sendo reduzida progressivamente desde a introdução do uso precoce de TARV (GRINSZTEJN et al., 2009, 2013), estima-se a ocorrência de cerca de 800.000 óbitos relacionados à infecção pelo HIV em 2018 (WHO,2018).

Entre os pacientes infectados pelo HIV, as doenças hepáticas representam a segunda causa de morte, na sua maioria relacionadas à co-infecção por hepatites virais. Complicações relacionadas à ingestão alcoólica abusiva e doença hepática gordurosa completam as causas de morbimortalidade de etiologia hepática nesta população. Embora existam várias etiologias para insuficiência hepática aguda, hepatotoxicidade induzida por medicamentos (DILI, do inglês "*drug-induced liver injury*"), é a principal causa, representando 51% dos casos em geral (GOLDBERG et al., 2015).

A DILI corresponde à inflamação aguda dos hepatócitos em reação à ingestão de medicamentos ou suplementos alimentares ou fitoterápicos compostos por ervas ou vitaminas. A incidência de DILI é relativamente rara, com taxas podendo variar entre 1 a 10 / 10.000 pessoas (HAMILTON; COLLINS-YODER; COLLINS, 2016). Sua apresentação clínica pode variar desde quadro assintomático de elevação de transaminases, passando por icterícia, até casos graves de insuficiência hepática fulminante, com indicação de transplante hepático (LEE, 2003). Reações adversas hepatotóxicas são a mais frequente causa de suspensão do desenvolvimento de

novas moléculas pela indústria farmacêutica e de sua não aprovação por parte de agências regulatórias. É também o motivo mais frequente de retirada de drogas do mercado ou de restrição ao seu uso e a primeira causa de mortalidade por reações adversas aos medicamentos. As principais medicações imputadas nos episódios de DILI são: paracetamol, antirretrovirais, anticonvulsivantes, quimioterápicos, antibióticos, agentes anestésicos, tuberculostáticos e anti-inflamatórios (BRAUNWALD et al., 2013).

DILI idiossincrática pode ocorrer em até 23% dos pacientes infectados pelo HIV em uso de TARV. Episódios de DILI podem ocorrer pelo uso de inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), como efavirenz (1-8%) e nevirapina (4-18%) (RIVERO; MIRA; PINEDA, 2007), assim como em até 10% dos pacientes tratados por inibidores de protease (IP) como ritonavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir, saquinavir e fosamprenavir (SULKOWSKI, 2004).

A co-infecção pela tuberculose (TB) é altamente prevalente em PVHA (OLIVEIRA et al., 2013), por isso o início precoce de drogas tuberculostáticos é essencial para tratamento adequado e prevenção de eventos graves (SCHMALTZ et al., 2009). Contudo, tratamento por drogas anti-TB concomitante com antirretrovirais pode estar associado com maior incidência de hepatotoxicidade medicamentosa em PVHA (YIMER et al., 2014).

A associação de antirretrovirais, isoniazida e terapias preventivas indicou um maior risco de psicose, demandando um maior cuidado com pacientes PVHA co-infectados por TB, devido ao maior risco de reações adversas a medicamentos (MASUKA et al., 2018).

A elevação de enzimas hepáticas é utilizada para detecção ou suspeita de DILI (TEMPLE, 2006). Em pacientes não-infectados pelo HIV, a estratégia proativa de avaliação sistemática por hepatologistas de casos com elevação das enzimas hepáticas aumentou significativamente o diagnóstico de DILI (M'KADA et al., 2012).

A partir da década de 90, foram criados registros nacionais de acompanhamento prospectivo dos pacientes em países como a Espanha (Spanish DILI Registry) (ANDRADE et al., 2005) e Estados Unidos da América (DILI Network - DILIN)(FONTANA et al., 2009). Estimativa prospectiva de DILI feita em Delaware (EUA) no ano de 2014, descreveu a incidência de 2,7 casos de DILI por 100.000 adultos, no entanto acredita-se que esse número pode ser maior ao se ampliar o

período de vigilância (VEGA et al., 2017). Até o momento, dados sobre a prevalência de DILI e no Brasil são escassos, especialmente em PVHA.

O Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, da Fundação Oswaldo Cruz (INI/FIOCRUZ), possui um Sistema de Prontuário Eletrônico (SIPEC), onde estão armazenados dados clínicos, laboratoriais e dispensação de medicamentos dos pacientes acompanhados na instituição. A disponibilidade de dados clínicos, demográficos, laboratoriais e testes de imagem, associados com registro de todas as medicações dispensadas ao paciente pela farmácia, torna o SIPEC uma ferramenta importante no auxílio para realização de pesquisa clínica e vigilância em saúde dos indivíduos acompanhados ambulatorialmente ou hospitalizados no INI/FIOCRUZ.

Os dados clínicos, assim como laboratoriais e os medicamentos dispensados aos pacientes em acompanhamento na instituição, são armazenados em um repositório de dados do SIPEC.

O médico/pesquisador pode ter acesso aos dados do paciente pelo sistema de prontuário eletrônico de forma individualizada, executando 4 passos após executar a verificação de permissão de acesso ao sistema, conforme demonstrado através das Figuras 1, 2, 3 e 4.

Figura 1 - Tela inicial para acesso ao resultado do exame laboratorial.



Fonte: SIPEC (2019).

Ao selecionar Resultado, é apresentada a tela com a lista de solicitações de exames do referido paciente, conforme demonstrado na Figura 2.

Figura 2 – Tela que traz a lista de solicitações de exames do paciente.

The screenshot shows the 'SISTEMA DE CONTROLE DO CENTRO LABORATORIAL' interface. At the top, there are logos for FIOCRUZ and INI, along with navigation links like 'Atendimento', 'Manutenção', 'Ver Resultados', etc. Below the header is a search form with fields for 'Código de Barra', 'Data de:' (23/05/2019), 'Data até:' (23/05/2019), 'Prioridade', 'Tipo Solicitação', 'Paciente / Responsável', 'Laboratório', and 'Instituição'. A 'Buscar' button is present. Below the form is a table with the following data:

Id.	Paciente/Responsável	Idem.	Solicitação	Data Sol.	Status
704582	PACIENTE DE USO DO SISTEMA (Nome Social: <b>BYANNKA</b> )	24361	MEDICO TESTE - COH FLAG	23/05/2019	COLETADO

Fonte: SIPEC (2019).

Ao clicar na solicitação e exames do paciente, é mostrado a lista de exames contido na referida solicitação, conforme Figura 3.

Figura 3 – Tela que lista todos os exames da solicitação de exame laboratorial.

The screenshot shows the detailed view of a request for 'MEDICO TESTE - COH FLAG'. It includes fields for 'Paciente', 'Instituição', 'Solicitante', 'Data Solicitação' (23/05/2019 16:22:00), and 'Prior.' (II). Below this is a table of exams with the following data:

Exame/Item	Amostra	Laboratório	Situação (Data)	AB: Situação	Emite Result.	Hist
HEPATOGRAMA/AST (TGO) ( U/L )	1 SANGUE	SERVIÇO DE PATOLOGIA CLÍNICA / BIOQUÍMICA	COLETADO 23/05/2019 16:22:47	📄	📄	📄
HEPATOGRAMA/ALT (TGP) ( U/L )	1 SANGUE	SERVIÇO DE PATOLOGIA CLÍNICA / BIOQUÍMICA	COLETADO 23/05/2019 16:22:47	📄	📄	📄
HEPATOGRAMA/FOSTATASE ALCALINA ( U/L )	1 SANGUE	SERVIÇO DE PATOLOGIA CLÍNICA / BIOQUÍMICA	COLETADO 23/05/2019 16:22:47	📄	📄	📄
HEPATOGRAMA/GAMA GT ( U/L )	1 SANGUE	SERVIÇO DE PATOLOGIA CLÍNICA / BIOQUÍMICA	COLETADO 23/05/2019 16:22:47	📄	📄	📄
HEPATOGRAMA/BIL TOTAL ( mg/dl )	1 SANGUE	SERVIÇO DE PATOLOGIA CLÍNICA / BIOQUÍMICA	COLETADO 23/05/2019 16:22:47	📄	📄	📄
HEPATOGRAMA/BIL DIRETA ( mg/dl )	1 SANGUE	SERVIÇO DE PATOLOGIA CLÍNICA / BIOQUÍMICA	COLETADO 23/05/2019 16:22:47	📄	📄	📄
HEPATOGRAMA/BIL INDIRETA ( mg/dl )	1 SANGUE	SERVIÇO DE PATOLOGIA CLÍNICA / BIOQUÍMICA	COLETADO 23/05/2019 16:22:47	📄	📄	📄

Fonte: SIPEC (2019).

Para ver o resultado, deve selecionar “resultado por laboratório”, selecionar os exames, selecionar o ícone da carta e será mostrado o resultado de cada de exame, conforme Figura 4.

Figura 4 - Tela que mostra o resultado dos exames laboratoriais selecionados na etapa anterior.

**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz  
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANIRO CHAGAS

**SISTEMA DE CONTROLE DO CENTRO LABORATORIAL**

Atendimento | Manutenção | Ver Resultados | Rotinas | Resultado de Miquina | Relatórios | Manual/Help

**Execução de Exames**

**Dados Pessoais**  
Nome: PACIENTE DE USO DO SISTEMA / Nome Social: **RYANICA** (Decreto 43.065/2011) Prof. Núm. Pac. Atend.: 24361  
Data de Nascimento/Idade Aposentada: 01/01/2000 Sexo: F

Instituição: INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANIRO CHAGAS - INIC Origem: 30  
Solicitante: MEDICO TESTE - COM PLAU Data Solicitação - Núm.Sol.: 23/05/2019 16:03:26 - FONDE

**Laudo de Exame**

LABORATÓRIO: SERVIÇO DE PATOLOGIA CLÍNICA / BIQUÍMICA  
EXAME: HEPATOGRAMA - TIPO MATERIAL SANGUE - DATA DE ATENDIMENTO: 23/05/2019 17:04:00  
INDICAÇÃO CLÍNICA: teste

AST (TGO) ( U/L ) - TIPO MATERIAL SANGUE - Data do Resultado: 14/11/2019 13:03:26 Miquina: DIMENSION RXLMAX Metodologia: ENZIMÁTICO/CROMÁTICO	Resultado: 223	Nº Pac: 01x37947en 13x37
ALT (TGP) ( U/L ) - TIPO MATERIAL SANGUE - Data do Resultado: 23/05/2019 17:49:28 Miquina: DIMENSION RXLMAX Metodologia: ENZIMÁTICO/CROMÁTICO	Resultado: 250	Nº Pac: 01x78947en 12x78
FOFATASE ALCALINA ( U/L ) - TIPO MATERIAL SANGUE - Data do Resultado: 14/11/2019 13:03:26 Miquina: DIMENSION RXLMAX Metodologia: ENZIMÁTICO/CROMÁTICO	Resultado: 228	Nº Pac: 01x133947en 41x133
GAMA GT ( U/L ) - TIPO MATERIAL SANGUE - Data do Resultado: 14/11/2019 13:03:26 Miquina: DIMENSION RXLMAX Metodologia: ENZIMÁTICO/CROMÁTICO	Resultado: 223	Nº Pac: 01x03947en 51x03
BIL. TOTAL ( mg/dl ) - TIPO MATERIAL SANGUE - Data do Resultado: 14/11/2019 13:03:26 Miquina: DIMENSION RXLMAX Metodologia: CROMÁTICO	Resultado: 1,50	Nº Pac: 03x133947en 03x133
BIL. DIRETA ( mg/dl ) - TIPO MATERIAL SANGUE - Data do Resultado: 14/11/2019 13:03:26 Miquina: DIMENSION RXLMAX Metodologia: CROMÁTICO	Resultado: 1,2	Nº Pac: 03x03947en 03x133

Fonte: SIPEC (2019).

Uma outra forma de consultar os dados do paciente pelo sistema é através do histórico do paciente, seguindo os passos conforme demonstrados nas telas abaixo de acordo com as figuras 5, 6, 7 e 8.

Na tela do prontuário eletrônico, selecionar filtro de pacientes, selecionar o número do prontuário do paciente, como demonstrado na Figura 5:

Figura 5 - Tela 1 de acesso ao resultado do exame laboratorial através do histórico do paciente.

**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz  
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANIRO CHAGAS

**SISTEMA DE CONTROLE DO CENTRO DE CLÍNICAS**

Manutenção | Consultas | Acesso | Relatórios | Centros de Exa. | Manual/Help | CRIE

**Filtro de Pacientes**

Abri Prontuário  
Filtro de Pacientes  
Revisão de Prontuário  
Aplicação a Prontuário  
Regulação SED  
Gerenciar Fil  
Gua Fora Não Localizada  
Torne de Responsabilidade  
Base de Regulação  
Filtro de Dados Cadastros

Limpar

Prontuário	Núm. de Atendimento	Nome do Paciente	Data do Prontuário
24361	0231.05.2008	(Nome Social: <b>RYANICA</b> )	26/06/2009 10:24:18

Resultados: 1

Fonte: SIPEC (2019).

Após selecionado o número do prontuário do paciente, deve-se clicar na solicitação, observando o nome do solicitante e a data da solicitação (Figura 3) ou clicar no ícone Estatísticas (Figura 6).

Figura 6 - Tela 2 de acesso ao resultado do exame laboratorial através do histórico do paciente.

**Histórico de Consultas**

PACIENTE: PACIENTE DE USO DO SISTEMA (Nome Social: EVANICA) Número do Prontuário: 24361-2

Grupo Sanguíneo: O Laboratório: POSITIVO

Legenda

Consultas Laboratoriais	Procedimentos Analises	Consultas de Qualidade	Laboratório	Digitalização	Internação	Família	Agendamentos Cancelados	Consultas Hospital Dia			
Solicitação	Nome Solicitante			Origem/Instituição			Situação	Data Solicitação			
704591									INE / INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA BIANDRO CHAGAS - IPEC	INICIADO	08/11/2019 10:55:00
704590									INE / INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA BIANDRO CHAGAS - IPEC	COLETADO	08/11/2019 14:30:00
704589									INE / INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA BIANDRO CHAGAS - IPEC	INICIADO	09/11/2019 18:22:00
704588									INE / INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA BIANDRO CHAGAS - IPEC	INICIADO	04/11/2019 10:21:00
704587									INE / INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA BIANDRO CHAGAS - IPEC	COLETADO	23/09/2019 14:39:00
704586									INE / INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA BIANDRO CHAGAS - IPEC	COLETADO	03/07/2019 14:25:00
704583									INE / INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA BIANDRO CHAGAS - IPEC	COLETADO	03/07/2019 13:18:00
704582									INE / INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA BIANDRO CHAGAS - IPEC	FINALIZADO	23/05/2019 16:22:00
704576									INE / INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA BIANDRO CHAGAS - IPEC	INICIADO	21/05/2019 17:17:00
704575									INE / INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA BIANDRO CHAGAS - IPEC	COLETADO	28/03/2019 09:54:00
704573									INE / INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA BIANDRO CHAGAS - IPEC	INICIADO	26/03/2019 09:50:00
704572									INE / INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA BIANDRO CHAGAS - IPEC	SOLICITADO	19/02/2019 11:35:00
704571									INE / INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA BIANDRO CHAGAS - IPEC	INICIADO	11/02/2019 15:47:00
704568									INE / INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA BIANDRO CHAGAS - IPEC	COLETADO	08/02/2019 13:38:00
											04/02/2019

Fonte: SIPEC (2019).

A tela “Acompanhamento de Exames Laboratoriais Finalizados” apresenta a lista de exames solicitados, conforme demonstrado na figura 7.

Figura 7- Tela 3 de acesso ao resultado do exame laboratorial através do histórico do paciente.

MS/FIOCRUZ/INI - Sistema de Controle do Centro de Clínicas - Internet Explorer

Ministério da Saúde  
FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz  
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS

INI  
Instituto Nacional de Saúde  
Evandro Chagas

**Acompanhamento de Exames Laboratoriais Finalizados**

PACIENTE: PACIENTE DE USO DO SISTEMA / Nome Social: **BYANNCA** (Decreto 43.065/2011) Num. Prontuário: 24361-2

Exames
<a href="#">BIOQUÍMICA DO LÍQUIDO PLEURAL</a>
<a href="#">BIOQUÍMICA NA URINA</a>
<a href="#">BIOQUÍMICA NO LÍQUOR</a>
<a href="#">BIOQUÍMICA NO SANGUE</a>
<a href="#">CARGA VIRAL DE HEPATITE B</a>
<a href="#">CARGA VIRAL DE HEPATITE C</a>
<a href="#">CD4</a>
<a href="#">CD8</a>
<a href="#">COAGULOGRAMA</a>
<a href="#">HEMOGRAMA</a>
<a href="#">HEPATOGRAMA</a>
<a href="#">LIPIDOGRAMA</a>

Fechar

Fonte: SIPEC (2019).

Para ver o resultado, deve se selecionar “hepatograma” e será mostrado o resultado de cada de exame, conforme figura 8.

Figura 8 - Tela de acesso ao resultado do exame laboratorial através do histórico do paciente.

**Acompanhamento de Exames Laboratoriais Finalizados**

PACIENTE: PACIENTE DE USO DO SISTEMA / Nome Social: **BYANNCA** (Decreto 43.065/2011) Num. Prontuário: 24361-2

Itens de Exames			
<b>HEPATOGRAMA</b>			
BIL. TOTAL ( mg/dl )	0	1.58	
BIL. DIRETA ( mg/dl )	0	1.2	
BIL. INDIRETA ( mg/dl )	0	0.38	
AST (TGO) ( U/L )	15	223	
ALT (TGP) ( U/L )	12	250	
FOSFATASE ALCALINA ( U/L )	46	329	
GAMA GT ( U/L )	55	723	

[Voltar](#)

Fonte: SIPEC (2019).

Como demonstrado acima, os dados não estão disponíveis de forma consolidada, sendo obrigatória a intervenção manual de analista de sistemas/desenvolvedor do Serviço de Tecnologia da Informação e Comunicação (SETIC/INI) para gerar relatórios utilizando dados disponíveis no SIPEC.

A solicitação de geração de relatório junto à equipe de desenvolvimento do Serviço de Tecnologia da Informação e Comunicação (SETIC/INI) é uma forma de aquisição de conjunto de informações de pacientes (dados demográficos, clínicos e/ou laboratoriais) seguindo critérios previamente definidos. Porém a geração deste relatório necessita obrigatoriamente da intervenção manual de analista de sistemas/desenvolvedor do SETIC/INI em todos os casos de necessidade de dados padronizados.

Atualmente, para a solicitar a geração de relatórios consolidados a partir do banco de dados do SIPEC é necessário que o coordenador da equipe responsável pelo projeto de pesquisa clínica, leve um formulário de solicitação de dados à Seção de Desenvolvimento de Sistemas. O formulário de solicitação de relatório de dados

(Anexo A), deve estar preenchido, datado, assinado e carimbado pelo responsável do relatório e, posteriormente, aguardar a priorização de atendimento da solicitação. A alta demanda por solicitações de relatórios, associada à necessidade de intervenção manual, resulta no retardo na disponibilização dos dados para os pesquisadores e profissionais de saúde, podendo impactar no cronograma dos projetos de pesquisa. Além disso, após a disponibilização dos dados em planilha eletrônica, o solicitante analisa e corrige os dados manualmente, tornando o processo ineficaz e passível de geração de informações inconsistentes.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 METABOLISMO DO FÍGADO**

O fígado é um órgão do trato gastrointestinal, com alta capacidade regenerativa, capaz de armazenar nutrientes e modular a disponibilidade destes no corpo humano. Localizado abaixo do diafragma, no centro de inúmeras vias metabólicas, se divide anatomicamente em 4 lobos: direito, esquerdo, quadrado e caudado. Histologicamente, este órgão é formado por hepatócitos, canálculos bilíferos (ductos biliares) e sinusóides hepáticos e sua principal vascularização ocorre pela veia porta e pela artéria hepática.

O parênquima hepático é composto pelos hepatócitos, células funcionais responsáveis pelo metabolismo lipídico, dos carboidratos, de proteínas e hormonal; armazenamento de vitaminas (A, D e B12) e minerais (ferro, cobre) e produção de fatores de coagulação sanguínea. Estas células também possuem, ação no metabolismo de hormônios, fármacos e outras substâncias, como amônia e etanol (HALL; GUYTON, 2011).

Segundo Feldman, Friedman e Brandt (2013), existem diferentes de doenças hepáticas agudas ou crônicas:

- Hepatites virais pelos vírus hepatotróficos - A, B, C, D, E;
- Hepatites virais pelos vírus não-hepatotróficos – Ebstein-Bar, CMV;

- Hepatite autoimune;
- Doenças vasculares;
- Doença hepática alcoólica;
- Doença hepática gordurosa não alcoólica;
- Doenças hepáticas induzidas por medicamentos - DILI (incluindo fitoterápicos, vitaminas e fármacos);
  - Doenças colestáticas - cirrose biliar primária e colangite esclerosante primitiva.

As patologias supracitadas podem ser classificadas clinicamente como hepatocelulares, colestáticas (obstrutivas) ou mistas. Nas doenças do tipo hepatocelular, há a predominância da lesão dos hepatócitos com atividade necro-inflamatória, como ocorre nas hepatites virais e na hepatopatia alcoólica. As doenças do tipo colestática possuem como característica predominante a obstrução do fluxo biliar e nas doenças de padrão misto, pode-se observar tanto lesões características de doenças colestáticas e hepatocelular, como ocorre nas hepatites induzidas por medicamentos (BRAUNWALD et al., 2013).

DILI é a inflamação aguda dos hepatócitos relacionada a ingestão de medicamentos ou suplementos vitamínicos ou fitoterápicos. Sua apresentação clínica pode variar desde casos assintomáticos ou presença de sintomas inespecíficos, até a presença de icterícia, prurido, distúrbios de coagulação e encefalopatia hepática, caracterizando insuficiência hepática aguda. A DILI pode ser classificada como idiossincrática, quando ocorre na ingestão da dose terapêutica do medicamento, ou dose-dependente, quando ocorre pelo uso de doses supra-terapêuticas. A lesão hepática idiossincrática induzida por drogas é um dos diagnósticos mais desafiantes na hepatologia, principalmente em pacientes que fazem uso de diversos medicamentos simultaneamente (BENESIC et al., 2018).

Algumas formas de DILI são tão raras que os testes realizados nas fases pré-clínicas/clínicas do desenvolvimento do fármaco, podem não ser suficientes para identificar uma possível hepatotoxicidade, fazendo com que as reações adversas só sejam detectadas a partir do momento em que este medicamento esteja no mercado, sendo utilizado por milhares de pacientes (BESSONE et al., 2016).

Um exemplo dessa hepatotoxicidade medicamentosa idiossincrática rara, grave, aconteceu com a troglitazona, agente da família das tiazolidinedinas,

sensibilizador da insulina, lançada em 1997 nos EUA, e que foi retirada semanas após sua chegada no mercado Europeu, devido a toxicidade hepática. Nos EUA, o resultado da comercialização do medicamento, que durou até março de 2000, foi de mais de US\$ 2 bilhões, com o registro de, no mínimo, 90 casos de insuficiência hepática, 70 deles ocasionando óbito ou transplante (GALE, 2001). Este é um exemplo de DILI idiossincrásica que reforça a importância da realização da vigilância mesmo após a autorização para comercialização de medicamentos, visando a eventual identificação de efeitos adversos que provoquem a suspensão de sua utilização.

Nas reações idiossincrásicas, o medicamento pode apresentar um padrão de lesão (hepatocelular ou colestático), conhecido como “assinatura de lesão hepática” deste componente ou provocar diversos tipos de lesões dificultando o diagnóstico. Por exemplo, o diagnóstico diferencial da hepatotoxicidade por halotano com hepatites virais e doenças colestáticas pode ser complexo pela toxicidade medicamentosa simular clinicamente a obstrução dos duetos biliares extra-hepáticos (BRAUNWALD et al., 2013; FELDMAN; FRIEDMAN; BRANDT, 2013).

## 2.2 NOÇÕES DE FARMACOLOGIA

A farmacologia é a ciência que trata de fármacos, seus mecanismos de ação, respostas fisiológicas, suas propriedades químicas ou características, e seus usos clínicos.

Em 1941, Brunton et al (2012) definiram que:

O objeto da farmacologia é amplo e compreende o conhecimento da origem das propriedades físicas e químicas, sua composição, ação fisiológica, absorção, destino, excreção e uso terapêutico dos fármacos. O fármaco pode ser definido, grosseiramente como qualquer substância química que afeta o protoplasma vivo, sendo suas poucas substâncias excluídas por esta definição (p.26).

Segundo Rang (2016), para que haja um entendimento sobre quais são as formas de ação de um fármaco sobre o organismo (farmacodinâmica), é necessário primeiramente entender como nosso organismo age diante da administração de um

fármaco (farmacocinética). Ele destaca os mecanismos dos fármacos considerando níveis de atuação celular, molecular, fisiológico e patológico.

O corpo processa os fármacos respeitando 4 etapas principais: absorção, distribuição, metabolismo e excreção (eliminação). A absorção é a primeira etapa, quando ocorre a passagem do fármaco para o sangue. Este atravessa a membrana plasmática, que é formada por uma bicamada lipídica, através de difusão passiva, ou seja, sem que haja gasto energético. Os fármacos lipofílicos têm uma maior e melhor absorção no intestino, devido às vilosidades intestinais. A distribuição é caracterizada pela passagem do fármaco para o tecido destino, que se dá pela irrigação sanguínea do órgão. Sendo assim, quanto mais irrigado for o órgão, maior será a recepção deste fármaco. Na etapa do Metabolismo, o fármaco que está disponível na circulação passa por uma fase de biotransformação, saindo da forma lipofílica para a forma hidrofílica. Essa biotransformação acontece no citocromo P450, ocorrendo a redução, oxidação e hidrólise do fármaco. Caso a fase anterior não seja suficiente para o aproveitamento do fármaco, este passará por reações de conjugação para que ocorra a sua eliminação. Na etapa de excreção, o fármaco é eliminado do organismo, ou reabsorvido (RANG et al., 2016).

Ainda segundo Rang (2016), um dos fundamentos basilares da farmacologia declara que para que se produza uma resposta farmacológica, é necessário que as moléculas dos fármacos exerçam alguma influência química sobre um ou mais constituintes das células, ou seja, é preciso haver uma conexão entre as moléculas, principalmente entre as proteínas das membranas. Essa influência química que os fármacos exercem sobre as células funciona da mesma forma com algumas substâncias endógenas, ou seja, cada órgão possui células específicas, com receptores moleculares específicos, para que haja uma interação (ligação) com o fármaco. Esse receptor possui a capacidade de reconhecer o mediador químico que responde sempre que estiver ativado.

A proteína plasmática mais abundante sintetizada nos hepatócitos é a albumina, que desempenha papel relevante na manutenção da pressão osmótica plasmática normal. As demais proteínas sintetizadas pelo fígado são glicoproteínas que atuam, entre outras funções, no transporte, homeostasia e na síntese de protease (SMITH et al., 2005). Proteases têm atuação em diversos processos biológicos, como, por exemplo: na diferenciação do tecido celular; na coagulação sanguínea; na morte celular; no processo de invasões tumorais, no ciclo de infecção de diversos vírus e

microrganismos patogênicos. Geralmente, os fármacos atuam sobre proteínas-alvo, no entanto existem algumas exceções como os que atuam diretamente nas enzimas, nos carregadores, canais iônicos ou receptores. (RANG et al., 2016).

Primordial para um primeiro diagnóstico de distúrbios das funções hepáticas, os testes bioquímicos hepáticos, também conhecidos como hepatograma, medem algumas funções bioquímicas do fígado. Eles permitem identificar e a mensurar a gravidade e evolução das disfunções hepáticas, além de acompanhar as respostas às terapias propostas, no entanto raramente apontam diagnóstico específico (BRAUNWALD et al., 2013). A elevação acentuada e aguda dos níveis plasmáticos das enzimas hepáticas corresponde ao principal critério para suspeita de DILI. No entanto, para um diagnóstico adequado, além da interpretação dos testes bioquímicos, é necessário que haja um exame físico, uma avaliação da história do paciente e, caso seja necessária, a solicitação de exames complementares. Nos testes bioquímicos, estão contemplados os testes de bilirrubina total e direta, albumina, tempo de protrombina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA) e, ocasionalmente, gama-glutamiltanspeptidase (GGT) (FELDMAN; FRIEDMAN; BRANDT, 2013).

## 2.3 A FARMACOVIGILÂNCIA E OS SISTEMAS DE INFORMAÇÃO

### 2.3.1 Farmacovigilância

Problemas com medicamentos são relatados desde o final do século XIX, no entanto, o evento mais importante para a história da farmacovigilância no mundo ficou conhecido como o “desastre da Talidomida”. Entre os anos 50 e 60, o uso da Talidomida por mulheres grávidas ocasionou milhares de casos de malformação congênita rara, com posterior registro de óbito (ANVISA, 2019).

Após implementação do piloto da OMS - Programa Internacional de Monitorização de Reações Adversas a Medicamento, em 1972, que defendeu a criação de centros nacionais para monitorização de medicamentos, a farmacovigilância avançou e se mantém como disciplina científica e clínica ativa

(ANVISA; OPAS, 2005). Atualmente, o Programa está sob a responsabilidade do Uppsala Monitoring Centre (UMC), que tem a função de gerenciar o banco de dados internacional de RAM, recebendo informações dos centros nacionais distribuídos em 150 países, dos quais 131 são membros efetivos e 29 estão iniciando a instalação do sistema de farmacovigilância (UMC, 2018).

No Brasil, a legislação sanitária, que surgiu em meados das décadas de 60 e 70, encontra-se em vigor até hoje e passa por constantes atualizações. No final dos anos 90, ocorreu a institucionalização da responsabilidade de criar, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância farmacológica e toxicológica, em decorrência da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e da aprovação da Política Nacional de Medicamentos. Tal fato propiciou a implantação de um programa nacional de farmacovigilância, permitindo regular, monitorar e fiscalizar medicamentos de uso humano que oferecem risco à saúde pública (ANVISA, 2019).

Conforme definição da Organização Mundial de Saúde (OMS), a farmacovigilância é “a ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos”. Seu objetivo principal é garantir que os benefícios do uso dos medicamentos sejam maiores que o risco de danos causados por eles. Monitorar as interações medicamentosas, a falta de eficácia, ocorrência de eventos adversos, incluindo os sintomas indesejáveis, alterações em resultados de exames laboratoriais ou clínicos e outros eventos inesperados também fazem parte dos objetivos. Outras atribuições não menos importantes, como fazer a divulgação de informações, quantificar incidência e gravidade das reações adversas medicamentosas, a partir da análise criteriosa de dados coletados durante o processo de desenvolvimento do medicamento, estão incluídas nessa disciplina (ANVISA; OPAS, 2005).

Um sistema de farmacovigilância bem organizado é aquele que possui mecanismos que permitem avaliar e controlar o grau de segurança do uso clínico de medicamentos, colaborando para a melhoria da saúde pública e, por consequência, com a prevenção e redução dos efeitos nocivos dos medicamentos sobre os pacientes (OPAS, 2011).

No Brasil, todo medicamento deve ser registrado junto à ANVISA para então ser comercializado. As condutas de farmacovigilância são suportadas por legislações gerais, e por diversos instrumentos legais complementares, como portarias, resoluções e instruções normativas (ANVISA, 2019). A partir de 2005, observou-se

em diversos países um progresso na regulação dos medicamentos, considerando mais efetivamente as questões de segurança, particularmente quanto à regulação de medicamentos para HIV/AIDS e câncer (ANVISA; OPAS, 2005).

Geralmente, a forma de monitorização de reações adversas causadas por medicamentos (RAM) desenvolvida nos países mantém a mesma estrutura de notificações espontâneas concentradas em um Centro nacional. No entanto, as notificações espontâneas não se restringem à suspeita de RAM, mas incluem também eventos adversos causados por uso abusivo, intoxicações, interações medicamentosas, erros na administração dos medicamentos, uso indevido de medicações sem registro, falta de efetividade terapêutica e desvios na qualidade dos medicamentos (ROZENFELD; RANGEL, 1988).

Souza (2018), identificou que o desconhecimento da população em reconhecer o surgimento de uma reação adversa a um medicamento associado ao seu uso, talvez seja causado pela falta de discernimento entre o que seria uma reação ao uso do medicamento e complicações decorrentes da patologia, o que pode inibir os registros de notificações espontâneas.

### **2.3.2 Sistemas de informação**

A informação é o resultado de um conjunto de dados coletados, organizados e processados de forma que tenham algum significado relevante, entendida por muitos como o bem mais valioso de qualquer organização, seja ela uma instituição pública ou privada, uma vez que é fator determinante na geração de conhecimentos e no apoio a tomada de decisões. As informações podem ser classificadas de acordo com a aplicabilidade nos diferentes níveis institucionais, com a fonte de onde se origina, ou de acordo com o ponto de vista. Segundo Beal (2004), os sistemas de informação podem ser manuais ou baseados em tecnologia da informação. O termo tecnologia da informação (TI) faz alusão a solução ou conjunto de soluções sistematizadas. Os Sistemas de Tecnologia da Informação (STI) vêm sofrendo muitas mudanças ao longo de décadas e se tornando, cada dia mais, importantes e essenciais para diversos setores da economia moderna, assim como para a sobrevivência dos seres humanos.

Presentes em diversos setores, como saúde, economia, produção etc., os STIs prometem maior facilidade, confiabilidade e produtividade laboral.

Benito e Licheski consideram que os sistemas de informação:

...que disponibilizam as informações de forma organizada e de fácil acessibilidade tornam-se recursos tecnológicos capazes de potencializar a busca, o acesso e principalmente a efetividade das ações dos profissionais de saúde, tornando-se uma ferramenta de apoio às atividades, auxiliando na tomada de decisão e aquisição de conhecimento, e como resultado, tem-se profissionais mais capacitados, criativos, capazes de mudar a realidade e melhorar o atendimento dos serviços de saúde através de ações de inovação de processos de saúde, potencializando assim suas competências pessoais e coletivas no trabalho em saúde. (BENITO; LICHESKI, 2009).

Os Sistemas de Informação em Saúde (SIS) são recursos utilizados como forma de contribuição na geração de conhecimento, se entendidos como instrumentos para adquirir, organizar e analisar dados necessários à definição de problemas e riscos para a saúde. Também podem ser utilizados para avaliar a eficácia, eficiência e a influência que os serviços prestados possam ter no estado de saúde da população, além de contribuírem para a produção de conhecimento sobre saúde.

Nesse aspecto, Costa e Orlovski (2014) ressaltam a importância dos softwares de sistemas de informação como produtos de amplo espectro. Eles trazem benefícios para a população em geral, direta ou indiretamente, graças à organização dos dados disponibilizados de forma rápida e segura. Tal disponibilidade pode viabilizar o acesso de informações necessárias ao pronto atendimento, facilitando o processo, melhorando a qualidade do diagnóstico de doenças e auxiliando na escolha dos recursos terapêuticos a ser empregados.

Considerando que os sistemas de informação em saúde servem de base ao processo decisório dos profissionais de Saúde, o retorno do investimento neles poderá ser percebido, no aumento do número de pacientes atendidos, na redução do custo de medicamentos dispensados ou na diminuição dos desperdícios de insumos, além de outros benefícios em processos técnico-administrativos.

Um recurso tecnológico que teve uma grande expansão do seu uso nas últimas décadas foi a Internet. As facilidades proporcionadas pela internet permitem que haja uma maior integração entre pesquisadores que estejam em qualquer lugar do mundo, o que conseqüentemente amplia a interação entre organizações, propiciando a troca

de experiências entre pessoas interessadas, a um custo monetário reduzindo e em menor tempo. Este instrumento se tornou primordial na divulgação da informação, derrubando as barreiras da distância ao atingir dimensões internacionais, de forma ágil, oportunizando a cooperação na área da pesquisa e do ensino.

Sommerville (2011), preconiza que o desenvolvimento do software, siga os fundamentos da engenharia de software, respeitando um processo gerenciado, planejado, obedecendo o acordado na especificação de requisitos, com ideias claras do produto que será entregue, respeitando prazo e orçamento acordados com os clientes e usuários. Deve também respeitar os princípios de disponibilidade, confiabilidade e segurança dos dados, além de usabilidade adequada, contemplando o desempenho esperado e sem apresentar falhas.

Para que haja a garantia de proteção da informação, Beal(2004) descreveu que a área de segurança da informação deve ser respeitada e estruturada assegurando minimamente os seguintes requisitos: autenticidade, disponibilidade, integridade e sigilo das informações.

O COMITÊ DE SEGURANÇA DA INFORMAÇÃO E COMUNICAÇÕES (2018), recomenda o respeito aos critérios mínimos de segurança da informação sejam assegurados, as organizações formalizam e divulgam diretrizes e regras através de uma Política de Segurança da Informação e Comunicação (Posic), permitindo que seus usuários estejam cientes de seus limites e suas responsabilidades. Na Fiocruz, as ações de segurança da informação são conduzidas pelos princípios do alinhamento estratégico, da diversidade das atividades institucionais e da propriedade da informação, descritas em portaria própria, com diretrizes para as seguintes questões: tratamento das informações; tratamento de incidentes de redes; gestão de continuidade; gestão de risco; auditoria e conformidade; controles de acesso; segurança de recursos humanos; segurança física e do ambiente; gerenciamento de operações e comunicações; aquisição, desenvolvimento e manutenção de sistemas.

#### 2.3.2.1 Sistema de Banco de Dados

Um sistema de banco de dados é composto por: Sistema Gerenciador de Banco de Dados (SGBD), banco de dados, hardware e usuários. As características e funções estão descritas a seguir no quadro 1.

**Quadro 1** – Sistema de Banco de Dados.

Componente	Descrição
Sistema de Gerenciamento de Banco de Dados	Conjunto de softwares que trabalham de forma integrada, responsáveis por criar, ler, alterar e apagar objetos; inserir, ler, alterar, apagar, transformar, importar e exportar dados; administrar informações e dados dos usuários, entre outras atividades.
Banco de dados	Conjunto de arquivos relacionados, procedimentos, tabelas, que armazenam dados que relacionados entre si.
Hardware	Conjunto de dispositivos de entrada e saída como processador, monitor, teclado e impressora. Juntos recebem dados e informações, processa-os e apresenta-os.
Usuários	Indivíduos que usam o sistema de banco de dados. Dependendo do tipo de permissão de acesso que estes necessitem ter ao sistema, podem ser administradores, projetistas, programadores ou mesmo usuários finais.

Elaborado pela autora.

Fonte: Adaptado de *STAIR; REYNOLDS, (2009)*.

Lançado pela Microsoft em parceria com a Sybase, em 1988, o SQL Server é um gerenciador de bancos de dados relacional que possui diversos programas integrados (PACIEVITCH, 2019). Um dos programas integrados ao SQL Server é o Data Transformation Services (DTS) que é uma ferramenta de transformações de dados (SOUZA, 2019). Além da transformação de dados, pode ser utilizado para importação e exportação de dados, podendo converter de e para diversos tipos de formatos, como por exemplo, de SQL Server para excel.

### 3 JUSTIFICATIVA

As reações adversas hepatotóxicas são a mais frequente causa de suspensão do desenvolvimento de novas moléculas pela indústria farmacêutica e de sua falta de aprovação por parte de agências regulatórias. A apresentação clínica da DILI, pode variar desde casos assintomáticos ou presença de sintomas inespecíficos até presença de icterícia, distúrbios de coagulação e encefalopatia hepática,

caracterizando insuficiência hepática aguda. A elevação acentuada e aguda dos níveis plasmáticos ALT corresponde ao principal critério para suspeita de DILI.

Grupos internacionais na Espanha (Spanish DILI Registry) e Estados Unidos da América (DILI Network - DILIN), vêm descrevendo a prevalência de DILI através da criação de projetos para registros de casos. Porém, essa prevalência pode estar subestimada pela alta taxa de casos oligossintomáticos associada à dificuldade de monitorização das enzimas hepáticas e controle da ingestão de medicamentos na população geral. A estratégia de busca ativa de casos, através da monitorização das enzimas hepáticas com avaliação clínica por especialistas, pode aumentar em mais de 10 vezes a taxa de detecção de casos de DILI na população geral (ANDRADE et al., 2005; FONTANA et al., 2009).

Pacientes infectados pelo HIV correspondem a uma população de alto risco para desenvolvimento de DILI, devido ao uso crônico de antirretrovirais e alta prevalência de co-infecção por tuberculose. Estudos descreveram que DILI pode ocorrer em até 23% dos pacientes infectados pelo HIV em uso de terapia antirretroviral, especialmente nos pacientes em tratamento por tuberculostáticos TARV (KOVARI et al., 2010). A prevalência de DILI ainda é pouco conhecida no Brasil, especialmente em pessoas vivendo com HIV/AIDS. Portanto, torna-se essencial a criação de módulo automatizado eletrônico para monitorização de enzimas hepáticas em pacientes infectados pelo HIV, visando o diagnóstico precoce de DILI, o registro da prevalência/incidência de casos e o encaminhamento para acompanhamento por especialista para otimização do manejo do HIV e suas complicações.

Ao desenvolver um módulo automatizado para monitorização das enzimas hepáticas [aminotransferases, gama-glutamiltanspeptidase, fosfatase alcalina e bilirrubina total e frações] de pacientes infectados pelo HIV acompanhados no INI/FIOCRUZ, a equipe de especialistas do Instituto receberá um alerta por e-mail com a identificação dos pacientes que apresentaram elevação dos níveis séricos de ALT em pacientes com HIV sem hepatite viral crônica, considerados como suspeitos de DILI. Esta ferramenta vai auxiliar na vigilância em saúde desses pacientes, permitindo o diagnóstico precoce de reações adversas hepatotóxicas e otimização do manejo clínico para redução da morbimortalidade e prevenção de complicações graves. Além disso, o desenvolvimento do módulo automático de monitorização da função hepática vai contribuir para melhorias na realização de projetos de pesquisa clínica, permitindo

a determinação da incidência de DILI por busca ativa e criação de registro de casos de DILI em hospital terciário do Rio de Janeiro.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

- Desenvolver e implementar módulo de monitoramento da função hepática dos pacientes infectados por HIV em acompanhamento ambulatorial no INI/FIOCRUZ, permitindo apoio à Vigilância em Saúde e à Pesquisa Clínica.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Desenvolver o monitoramento dos níveis séricos de ALT de pacientes de alto risco;
- Descrever a prevalência/incidência; medicamentos e fatores associados a toxicidade hepática por medicamentos, dos pacientes infectados por HIV em acompanhamento ambulatorial no INI/FIOCRUZ.

## **5 MÉTODOS**

### **5.1 TIPO DE PESQUISA**

Trata-se de uma pesquisa descritiva, pois descreve as características do módulo desenvolvido e implementado, é também exploratória, pois identifica o problema por meio das referências encontradas na literatura.

## 5.2 DESENHO DO ESTUDO

Para alcançar o primeiro objetivo específico foi realizado um estudo descritivo, pois descreve as características do módulo de monitoramento de função hepática desenvolvido e implementado e, também exploratório pois identifica o problema por meio das referências encontradas na literatura. Para o segundo objetivo foi realizado estudo retrospectivo longitudinal.

O método de levantamento e análise de requisitos utilizados em engenharia de software foi utilizado tanto para o desenvolvimento do módulo de monitoramento de vigilância sistemática da hepatotoxicidade, quanto para o levantamento dos dados de pacientes que apresentaram elevação dos níveis séricos da ALT.

Com base na abordagem sociotécnica feita por Berg (1999), que considera a participação ativa do usuário desde a fase de levantamento de requisitos, desenvolvimento e implantação do sistema, uma forma de estimulação à utilização e melhoria do sistema, de forma complementar, nas atividades de compreensão do domínio e da coleta de requisitos, foi utilizada a técnica de “entrevista” (nome dado à conversa entre o analista de requisitos e o usuário para entendimento de suas necessidades). Esta técnica permitiu que os parâmetros clínicos e laboratoriais encontrados na revisão da literatura fossem ratificados por hepatologista experiente, contribuindo para atingir bons resultados na fase inicial de obtenção de dados.

A partir de parâmetros pré-estabelecidos e disponíveis no SIPEC para identificação dos casos de injúria hepatocelular aguda e suspeitos de DILI, identificados na etapa anterior (levantamento de requisitos), foi desenvolvido o módulo de monitoramento de vigilância sistemática da hepatotoxicidade por analista desenvolvedor em informática.

Este módulo foi desenvolvido na linguagem PHP 5.6 (PHP: Hypertext Preprocessor - linguagem de programação aberta, gratuita e de uso livre), seguindo os padrões, normas e políticas de desenvolvimento de software vigentes estabelecidos pela Coordenação de Geral de Tecnologia da Informação e Comunicação – COGETIC/FIOCRUZ e acessando as informações do banco de dados padrão SQL server 2008, já utilizados pelo SETIC-INI/Fiocruz, minimizando riscos de

acesso, custos de infraestrutura, manutenção do software e facilitando melhorias futuras.

Para garantia da qualidade do módulo de monitoramento, durante o ciclo de vida do desenvolvimento, foram realizados testes, conforme preconizado pelas normas do International Software Testing Qualifications Board (ISTQB (SPILLNER et al.,2011)). O Teste de aceitação foi realizado juntamente com o usuário final, que é o solicitante e responsável pelo projeto, considerando-o “Implementado”.

Para a determinação da incidência dos pacientes com HIV sem hepatite viral crônica que tiveram elevação aguda dos níveis séricos de ALT, foi realizada extração dos dados de todos pacientes participantes dos programas de pesquisa PEPES AIDS e História Natural HIV que possuem registro de acompanhamento no INI/Fiocruz desde janeiro de 2017.

### 5.3 LÓCUS DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), instituição pertencente à Fundação Oswaldo Cruz. Situado no estado do Rio de Janeiro, é voltado para o desenvolvimento de projetos na área de pesquisa, ensino e assistência direta da população. O INI é um hospital especializado em doenças infecciosas que realiza exames clínicos, de imagem e laboratoriais, além de consultas ambulatoriais. Atende aos pacientes portadores de diversas patologias, como por exemplo: HIV/Aids, tuberculose, hepatites virais, infecções sexualmente transmissíveis (IST), HTLV, doenças febris agudas, doença de Chagas, leishmaniose, micoses, entre outras.

### 5.4 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Os participantes do estudo relacionado ao segundo objetivo desse trabalho são os pacientes infectados pelo HIV em acompanhamento ambulatorial em projetos de

pesquisa, que se submetem a consultas e exames laboratoriais regulares (a cada 6 meses), no período de 01 de janeiro de 2017 até 31 de outubro de 2019.

## 5.5 PROCEDIMENTOS

Para atendimento aos objetivos propostos neste estudo, foram realizadas 3 etapas de desenvolvimento:

1. Geração da planilha com os dados dos pacientes HIV sem hepatite viral crônica e com elevação aguda dos níveis séricos de ALT, disponibilizada em área da Rede INI/Fiocruz, para verificação pela equipe responsável, conforme critérios de inclusão descritos no documento de especificação de caso de uso de nome: *“UC01 – Gera arquivo de dados de pacientes HIV com ALT elevada”* (Apêndice 02);
2. Desenvolvimento do módulo automatizado para envio de e-mail para a equipe responsável pela verificação;
3. Geração da planilha com os dados de todos os pacientes selecionados para determinação da incidência dos casos de pacientes HIV sem hepatite viral crônica, com elevação aguda dos níveis séricos de ALT, e quais medicamentos estão associados.

### 5.5.1 Desenvolvimento do Sistema de Monitoramento Eletrônico das Enzimas Hepáticas

O desenvolvimento do módulo de monitoramento de vigilância sistemática da hepatotoxicidade, foi possível realizando a busca das informações no sistema de banco de dados, utilizando-se de mecanismos de engenharia de software e da tecnologia Web.

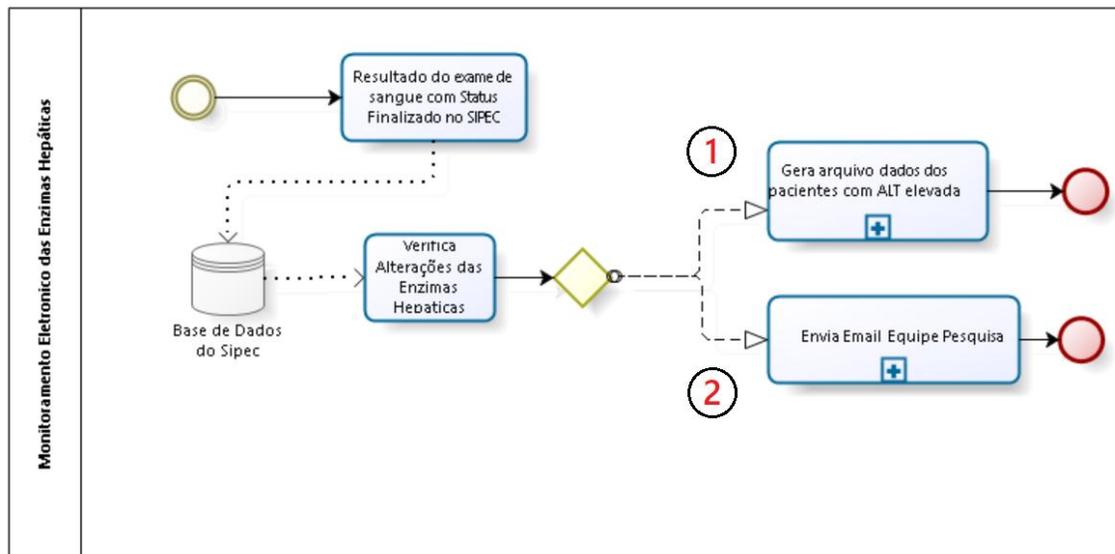
### 5.5.1.1 Fluxograma Geral do Sistema

O Sistema de monitoramento eletrônico de alteração das enzimas hepáticas, foi desenvolvido em 2 primeiras etapas, conforme descrição a seguir e demonstrado na Figura 9:

Etapa 1 - Geração da planilha com os dados dos pacientes HIV sem hepatite viral crônica e com elevação aguda dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT);

Etapa 2 - Envio de e-mail para equipe responsável.

Figura 9 - Fluxograma geral do sistema de monitoramento eletrônico.



Fonte: Elaborado pela autora.

As etapas são executadas em background e de maneira independente.

### 5.5.2 Requisitos do Sistema

O módulo de monitoramento eletrônico foi construído com base nos requisitos levantados durante algumas reuniões ao longo do projeto, que contou com a

participação da equipe de desenvolvimento de sistemas e o Pesquisador responsável pela avaliação dos dados e ratificação dos casos suspeitos de DILI.

Os requisitos funcionais e não funcionais do sistema estão declarados no Apêndice A e B, neles também estão declaradas as regras para seleção dos pacientes conforme abaixo:

#### 5.5.2.1 Critérios de inclusão

Pacientes maiores de 18 anos, com HIV positivo, sem co-infecção por hepatites virais, em acompanhamento ambulatorial em projetos de pesquisa e que se submetem a exames laboratoriais a cada 6 meses no INI/Fiocruz;

Os pacientes infectados pelo HIV que apresentaram pelo menos um critério dos descritos abaixo foram considerados como caso suspeito de DILI: critério de hepatotoxicidade grave em paciente infectados pelo HIV (SERVOSS et al.,2006):

- Dosagem de alanina aminotransferase (ALT) > 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) se transaminases normais no início do acompanhamento prospectivo em janeiro de 2017;
- Dosagem de alanina aminotransferase (ALT) > 3,6 vezes o nível de baseline se transaminases anormais no início do acompanhamento prospectivo em janeiro de 2017.

Para este estudo, foi considerado o limite superior da normalidade dos níveis séricos de ALT = 40 U/l (WILLIAMSON; SNYDER, 2016).

#### 5.5.2.2 Critérios de exclusão

Pacientes apresentando alguma das seguintes condições abaixo foram excluídos:

- Hepatite viral aguda pelos vírus A, B, C;
- Hepatite viral crônica pelos vírus B, C.

### 5.5.3 Implantação do sistema

O módulo automatizado foi desenvolvido na linguagem PHP5 (PHP: Hypertext Preprocessor - linguagem de programação aberta, gratuita e de uso livre), seguindo os padrões, normas e políticas de desenvolvimento de software vigentes estabelecidos pela Coordenação de Geral de Tecnologia da Informação e Comunicação – COGETIC/FIOCRUZ e acessa as informações do banco de dados padrão SQL Server 2008, já utilizados pelo SETIC-INI/Fiocruz.

O módulo foi instalado no servidor que hospeda o Sistema SIPEC com 16 processadores Intel® Xeon® CPU E5-2660 v2 @2.20Ghz, disco rígido de 2 terabytes e memória RAM de 16 gigabytes. O SQL server 2008 e o PHP também foram instalados no servidor.

Para a geração da planilha de dados, foi utilizado o Data Transformation Services (DTS) que foi utilizado para exportação de dados, e conversão de formato de SQL Server para excel.

Para a execução do DTS é necessário que exista identificador de segurança ativo para conexão no sistema operacional e uma conta para conexão ao serviço de rede conforme explicitado no quadro 3.

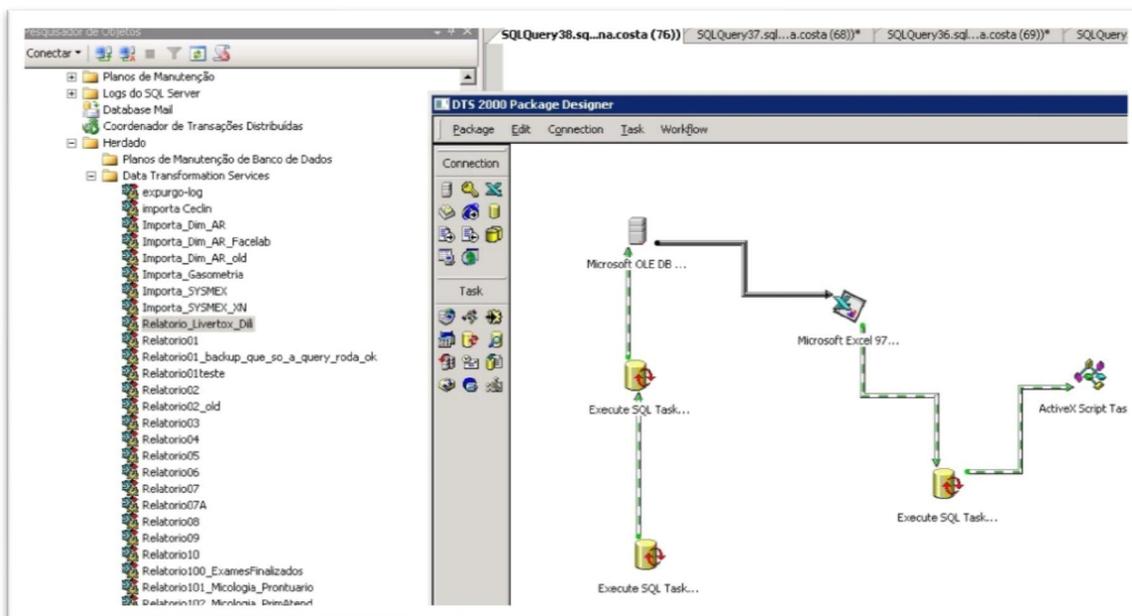
**Quadro 2** - Identificador de segurança para conexão entre o software e os serviços.

USUÁRIO	DESCRIÇÃO
Autoridade NT	Serviço de rede
Sistema Local	Identificador de serviço usada pelo sistema operacional

Fonte: Elaborado pela autora.

Foi determinado que a execução do DTS, para a verificação e geração do arquivo com os dados dos pacientes que preenchem os critérios de para verificação de elevação aguda dos níveis de ALT, seja diária e ocorra em background, (Figura 10).

Figura 10 - Tela de execução do DTS para geração de relatório.



Fonte: Banco de dados SIPEC (2019).

Após a certificação de cumprimento das regras de negócio estabelecidas, utilizando a linguagem SQL, foi feita consulta direta no banco de dados de Homologação do SIPEC. A query seleciona os dados que estão nos atributos apresentados no quadro 4 e, seguindo os critérios de inclusão e exclusão, apresenta os resultados no formato de planilha eletrônica.

**Quadro 3** – Lista atributos consultados nas tabelas do banco de dados do SIPEC para geração da planilha na etapa 1.

TÍTULO DA COLUNA	DESCRIÇÃO
NUMPRONTUARIO	Número do Prontuário do paciente
DATA_NASC	Data de nascimento do paciente (DD-MM-AAAA)
SEXO	Sexo do paciente: - Feminino - Masculino
CID	Número de CID (Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde)
PEPES	Texto com código do projeto de pesquisa
DATASOLEXAME	Data da solicitação do Exame
DATACOLETA	Data da coleta da amostra
DATARESULTADO	Data de emissão do resultado do exame

SOLICITACAOEXAME	Número da solicitação do Exame
ORIGEM_PEDIDO	Origem da solicitação do pedido - CECLIN - INTERNAÇÃO - HOSPITAL DIA
ALT	Valor do resultado encontrado no Exame de ALT (UI/L)
FOSTATASEALCALINA	Valor do resultado encontrado no Exame de Fosfatase Alcalina (UI/L)
ASTTGP	Valor do resultado encontrado no Exame de AST (UI/L)
BILINDIRETA	Valor do resultado encontrado no Exame de Bilirrubina Indireta (mg/dL)
BILDIRETA	Valor do resultado encontrado no Exame de Bilirrubina Direta (mg/dL)
BILTOTAL	Valor do resultado encontrado no Exame de Bilirrubina Total (mg/dL)
GAMAGT	Valor do resultado encontrado no Exame de Gama GT(UI/L)
PLAQUETAS	Valor do resultado encontrado no Exame de Contagem de Plaquetas

Fonte: Elaborado pela autora.

A planilha eletrônica é gerada e disponibilizada na intranet do INI, no diretório “[sipec.ini.fiocruz.br/relatorios/relatorio/Prospec\\_livertox](http://sipec.ini.fiocruz.br/relatorios/relatorio/Prospec_livertox)”.

Para a determinação da incidência dos casos de pacientes HIV sem hepatite viral crônica, com elevação aguda dos níveis séricos de ALT, quais medicamentos estão associados e respectiva quantidade prescrita, a seleção dos dados foi feita a partir do número do prontuário do paciente que apresentou alteração de ALT na etapa 1 do processo do sistema.

Os dados coletados para essa avaliação, foram disponibilizados em 2 planilhas eletrônicas, em um mesmo arquivo, organizados da seguinte forma: Extraídos e Medicamentos.

A planilha “Extraídos”, deve apresentar os principais dados dos pacientes e os resultados dos exames de hepatograma. Para a geração desta planilha, a query seleciona os dados que estão nos atributos apresentados no quadro 5 e, seguindo os critérios de inclusão e exclusão, apresenta os resultados no formato de planilha eletrônica excel seguindo a mesma ordem da sua seleção.

**Quadro 4** - Lista atributos consultados nas tabelas do banco de dados do SIPEC, para geração da planilha “Extraídos”, do arquivo de dados gerado na etapa 3 como parte da coleta de dados que auxiliará na determinação da incidência de pacientes com HIV sem hepatite crônica que tiveram elevação aguda dos níveis séricos de ALT.

TITULO DA COLUNA	DESCRIÇÃO
CodPessoa	Identificação única do paciente
NumProntuario	Número de prontuário do paciente
DtNasc	Data de nascimento do paciente (DD-MM-AAAA)
Sexo	Sexo do paciente: - Feminino - Masculino
obito	S = se o paciente faleceu
dt_extracao	Data que o relatório foi gerado
ID_SOL_BASELINE	código da solicitação considerada data base para cálculo dos níveis de transaminases
DT_COLETA_BASELINE	data da coleta considerada base para cálculo dos níveis de transaminases
ALT_BASELINE	Valor do resultado encontrado no exame de ALT na database
FOSTATASEALCALINA_BASELINE	Valor do resultado encontrado no exame de Fosfatase na database
ASTTGP_BASELINE	Valor do resultado encontrado no exame de AST na database
BILDIRETA_BASELINE	Valor do resultado encontrado no exame de Bilirubina direta na database
BILTOTAL_BASELINE	Valor do resultado encontrado no exame de Bilirubina total na database
GAMAGT_BASELINE	Valor do resultado encontrado no Exame de Gama GT na database
PLAQUETAS_BASELINE	Valor do resultado encontrado no Exame de Plaquetas na database
ID_SOL_EXTRACAO	Código da solicitação quando foi encontrada elevação aguda de ALT.
DT_COLETA_EXTRACAO	Data da coleta quando foi encontrada elevação aguda de ALT.
ALT_EXTRACAO	Valor do resultado encontrado no exame com elevação aguda de ALT.
FOSTATASEALCALINA_EXTRACAO	Valor do resultado do exame de Fosfatase Alcalina quando foi encontrada elevação aguda de ALT.
ASTTGP_EXTRACAO	Valor do resultado do exame de AST quando foi encontrada elevação aguda de ALT.
BILINDIRETA_EXTRACAO	Valor do resultado do exame de Bilirubina Indireta quando foi encontrada elevação aguda de ALT.
BILDIRETA_EXTRACAO	Valor do resultado do exame de Bilirubina Direta quando foi encontrada elevação aguda de ALT.
BILTOTAL_EXTRACAO	Valor do resultado do exame de Bilirubina Total quando foi encontrada elevação aguda de ALT.
GAMAGT_EXTRACAO	Valor do resultado do Exame de Gama GT quando foi encontrada elevação aguda de ALT.
PLAQUETAS_EXTRACAO	Valor do resultado do Exame de Plaquetas quando foi encontrada elevação aguda de ALT.
ID_SOL_ULTIMO	Código da última solicitação de exame registrada no Servlab

DT_ULTIMO	Data da coleta da última solicitação de exame registrada no Servlab
ALT_ULTIMO	Valor do resultado do último no exame de ALT.
FOSTATASEALCALINA_ULTIMO	Valor do resultado do último no exame de Fosfatase Alcalina.
ASTTGP_ULTIMO	Valor do resultado do último no exame de AST.
BILINDIRETA_ULTIMO	Valor do resultado do último no exame de Bilirubina Indireta.
BILDIRETA_ULTIMO	Valor do resultado do último no exame de Bilirubina Direta.
BILTOTAL_ULTIMO	Valor do resultado do último no exame de Bilirubina Total.
GAMAGT_ULTIMO	Valor do resultado do último no exame de Gama GT
PLAQUETAS_ULTIMO	Valor do resultado do último no exame de Plaquetas.

Fonte: Elaborado pela autora.

A planilha “Medicamentos”, deve apresentar os dados dos pacientes, e informações dos medicamentos retirados na farmácia. Para a geração desta planilha, a query seleciona os dados que estão nos atributos apresentados no Quadro 6 e, a partir do NUMPRONTUARIO, apresenta os resultados no formato de planilha eletrônica excel seguindo a mesma ordem da sua seleção.

**Quadro 5** – Lista atributos consultados nas tabelas do banco de dados do SIPEC, para geração da planilha “Medicamentos” do arquivo de dados gerado na etapa 3 que relaciona os medicamentos prescritos utilizados pelos pacientes com HIV sem hepatite crônica que tiveram elevação aguda dos níveis séricos de ALT.

TITULO DA COLUNA	DESCRIÇÃO
NUMPRONTUARIO	Número de prontuário do paciente.
NU_NATURAL_PRESCRIÇÃO	Número da prescrição do medicamento
DE_PRODUTO	Nome do medicamento
OBSERVAÇÃO	Campo de preenchimento livre retirado do comentário
DT_PRESCRIÇÃO	Data em que o medicamento foi prescrito para o paciente
DT_RETIRADA	Data da retirada do medicamento pelo paciente
QT_MOVIMENTADA	Quantidade de medicamento retirada pelo paciente

Fonte: Elaborado pela autora.

#### 5.5.4 Tipos de permissão

O módulo de monitoramento eletrônico é executado de forma automatizada, sem a visibilidade de sua execução por parte do usuário final. No entanto, para que o sistema de monitoramento funcione existem diversos usuários nativos de sistema que

tem a permissão para criar, ler, alterar e apagar dados no banco de dados e na Rede INI/Fiocruz, descritos no item 5.5.2.

### 5.5.5 Tabelas do sistema

As tabelas consultadas foram classificadas em três categorias: Informações Pessoais, Informações Laboratoriais/Ambulatoriais e Medicamentos. Na categoria informações pessoais temos as tabelas: “pessoas”, “pacientes” e “obito”. Na categoria Informações Laboratoriais/Ambulatoriais temos as tabelas: “sol\_exame”, “sol\_item\_exame”, “situacao\_exame”, “resultado\_exame”, “cid” e “pepes”. E na categoria Medicamentos as tabelas, “prescricao”, “prescrição\_produto”, “produto” e “movimentacoes”.

Foi criada tabela “extracao” para armazenar as informações dos pacientes com ALT elevada.

#### 5.5.5.1 Pessoas

A tabela “pessoas” registra os dados pessoais, demográficos e sociais dos pacientes atendidos no INI. O atributo CodPessoa é a chave primária e identificador único da tabela paciente, esse atributo é armazenado na tabela “extracao”. Os atributos DtNasc e Sexo são apresentados no relatório diário e na extração geral.

#### 5.5.5.2 Pacientes

A tabela “pacientes” apresenta informações da inclusão do paciente no INI, exemplo, de onde veio referenciado, qual o tipo de vínculo que tem com a instituição (Primeiro Atendimento ou Número de Prontuário), entre outros. É apresentado para todas as planilhas eletrônicas e para o envio do e-mail o atributo NumProntuario,

sendo nosso objeto de estudo apenas pacientes que possuem prontuário na instituição.

#### 5.5.5.3 Obito

A tabela “obito” traz o registro das informações respectivas ao obituário do paciente. Caso exista um registro do paciente na tabela “obito”, o campo óbito recebe o valor “S” no arquivo de dados gerado na etapa 3. Para a extração é validado se os pacientes na data da extração constam registro na tabela em questão ou não.

#### 5.5.5.4 CID

A tabela “cid” apresenta todas as cids que o paciente possui. Para a extração é verificado se o atributo CodCid, sigla da CID, de cada paciente atende aos critérios de inclusão e exclusão do projeto. Todas as Cids dos pacientes são apresentadas no relatório pelo atributo Nome, descrição da CID, da tabela “cid”. Através campo CodCid avaliamos se o paciente pertence aos critérios de inclusão e exclusão do projeto.

#### 5.5.5.5 PEPES

A tabela “PEPES” armazena o código do projeto de pesquisa existente no hospital, onde o paciente foi inserido. O atributo Titulo é representado no relatório diário através da coluna PEPES. Onde trazemos concatenando todos os PEPES que um paciente possui. Um dos critérios para inclusão do paciente na extração dos dados é ele possuir o atributo Titulo: AIDS E OUTRAS DST.

#### 5.5.5.6 Sol\_Exame

Na tabela “sol\_exame” está registrado todas as solicitações de exames do INI. O atributo id\_sol\_exame, é o número da solicitação que é a chave primária e identificador único da tabela paciente. Esse atributo é armazenado na tabela “extracao” e apresentado em todos os relatórios e no envio do e-mail. O atributo dt\_sol\_exame é apresentado no relatório diário. Os atributos fk\_cd\_cons, fk\_cod\_internacao, fk\_codCons\_hospital\_dia correspondem a origem do pedido “CECLIN”, “INTERNAÇÃO” ou “HOSPITAL DIA” e é apresentado no relatório diário como origem\_pedido.

#### 5.5.5.7 Sol\_Item\_Exame

A tabela “sol\_item\_exame” contém os itens de exames solicitados pelo SIPEC. Para o projeto foram consultados os itens de exames com o atributo fk\_id\_item\_exame correspondente aos itens do hepatograma: ALT, AST, Bilirrubina Direta, Bilirrubina Indireta, Bilirrubina Total, Gama GT e Fosfatase Alcalina.

#### 5.5.5.8 Situacao

A tabela “situacao” armazena todos os status que a solicitação de um item de exame pode se apresentar: Solicitado, coletado, iniciado, finalizado e cancelado. Foi extraído para o projeto apenas solicitações com o atributo fk\_id\_situacao finalizado. O atributo dt\_inicio é apresentado como DataColeta em todos os relatórios quando o atributo fk\_id\_situacao é coletado.

#### 5.5.5.9 Resultado

A tabela contém os resultados de cada um dos itens de exame solicitados. O atributo nu\_resultado, resultados, é apresentado em todos os relatórios para cada atributo fk\_id\_item\_exame correspondente aos itens do hepatograma, objeto de estudo.

#### 5.5.5.10 Prescricao

A tabela “prescricao” registra as informações da prescrição de medicamentos dos pacientes solicitadas em todos os módulos do SIPEC. No relatório de medicamentos apresentamos o atributo nu\_natural\_prescricao, chave primária e identificador único da tabela “paciente” e o atributo dt\_prescricao. O atributo cod\_paciente é utilizado para verificar as prescrições dos pacientes da tabela de “extraídos”, assim como o atributo dt\_prescricao é utilizado para atender os critérios do período desejado.

#### 5.5.5.11 Prescricao\_Produto

A tabela “prescricao\_produto” armazena as informações individuais dos itens solicitados. Para o relatório de medicamentos utilizamos o atributo observacao onde consta a posologia do medicamento prescrito.

#### 5.5.5.12 Produto

Na tabela encontramos as informações de cadastro dos produtos disponibilizados pelo hospital. O atributo de\_produto, onde consta a descrição dos produtos prescritos é apresentado no relatório de medicamentos.

#### 5.5.5.13 Movimentacoes

A tabela “movimentacoes” armazena as informações sobre as entradas e saídas de medicamentos do hospital. Para o relatório de medicamentos foram utilizados os atributos dt\_retirada, data quando o medicamento foi dispensado e o atributo qt\_movimentada que representa a quantidade de medicamento recebida pelo paciente.

### 5.5.6 **Manutenção do sistema**

Faz parte da manutenção do módulo de monitoramento eletrônico das enzimas hepáticas, a alteração, inclusão e exclusão de permissão de usuários, para o recebimento do e-mail que contém as informações do paciente que apresentou alguma alteração enzimática. Também é considerado manutenção do sistema, qualquer alteração, inclusão ou exclusão de dados do relatório gerado.

Para solicitar qualquer manutenção no sistema de monitoramento eletrônico, o responsável pela aplicação deverá criar uma solicitação via GLPI >> SETIC, descrevendo sua necessidade. Ao confirmar a criação da solicitação, o usuário receberá um número que servirá para acompanhar a mudança de status conforme a execução do processo da solicitação. A equipe responsável pela manutenção avaliará a possibilidade de atendimento e, registrará na mesma solicitação, se há necessidade de mais informações e/ou qual foi a solução adotada. As atualizações de status

ocorrerão até que a mesma seja considerada concluída, tendo seu status modificado para “Fechada”.

## 5.6 COLETA DE DADOS

### 5.6.1 Cálculo Amostral

Para cálculo de amostra, foi levado em consideração a conveniência do perfil metodológico da pesquisa, do tempo disponível para cumprimento da mesma e o tamanho total do objeto da pesquisa.

Foi realizado uma verificação dos dados após a implementação, para verificação de possíveis erros de consolidação, como valores inconsistentes, perdas e duplicidade dos dados.

### 5.6.2 Análise dos dados

Os dados coletados foram disponibilizados em uma planilha eletrônica, em diretório da rede para a avaliação do médico hepatologista da equipe. As análises estatísticas foram realizadas com software STATA (versão 15; 2017; StataCorp, TX, EUA), e o nível de significância estatística foi considerado quando encontrado o valor de  $p \leq 0.05$  ( $\alpha=5\%$ ) em testes bilaterais.

Os dados das características dos pacientes foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (mínimo-máximo) para variáveis numéricas e número absoluto e proporção para as variáveis categóricas. A comparação de médias / medianas de variáveis contínuas entre dois grupos independentes foram realizadas pelo teste t de student ou teste de Mann-Whitney, caso apresentassem distribuição normal ou não-normal, respectivamente. A comparação das proporções entre as variáveis categóricas foi realizada pelo teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Curvas de Kaplan-Meier foram plotadas e modelos tempo-dependente (Cox-models)

foram realizados para identificação de fatores de risco (hazard ratio, HR) associados com incidência de DILI.

## 5.7 ASPECTOS ÉTICOS

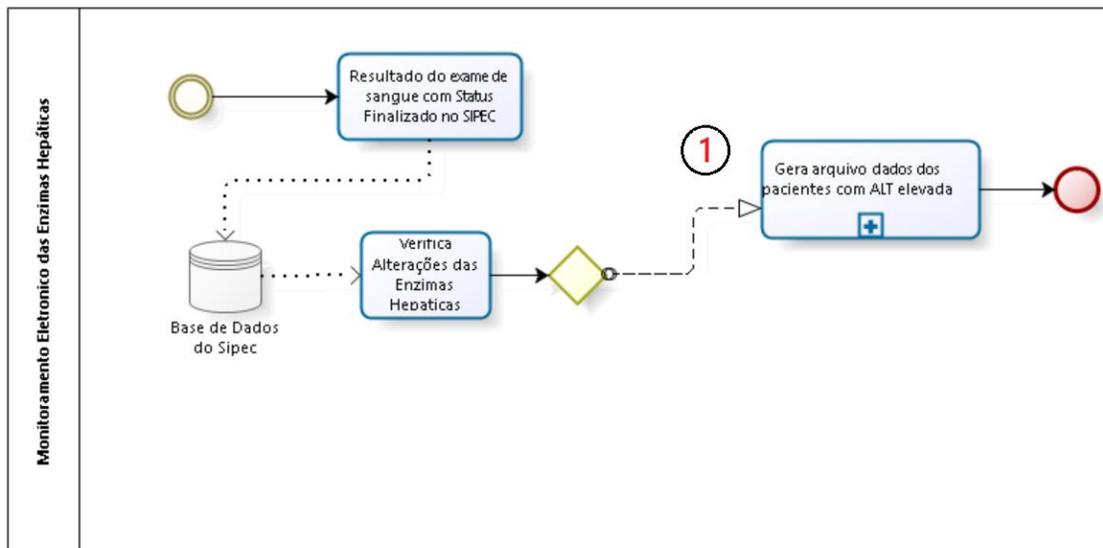
O projeto desta dissertação está aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INI, parecer 1.60.420 datado de 19 de Julho de 2016, intitulado “Registro de Toxicidade Hepática por estato-hepatite não-alcóolica (NASH) e Hepatotoxicidade por medicamentos (DILI) em pacientes mono-infectados por HIV (Liver-Tox-HIV)”, CAAE: 56989316.3.0000.5262, cujo pesquisador responsável é Hugo Perazzo Pedroso Barbosa. Foi aprovada uma emenda, parecer: 2.890.468 datado de 12 de setembro de 2018, para inclusão deste projeto de dissertação de Mestrado Profissional no projeto primário e inclusão da mestranda na equipe (ANEXO 2).

## 6 RESULTADOS

### 6.1 RESULTADOS DA ETAPA 1 - GERAÇÃO DE ARQUIVOS COM DADOS DOS PACIENTES COM ELEVAÇÃO AGUDA DE ALT

A etapa 1 do módulo de monitoramento eletrônico da elevação aguda da ALT, foi desenvolvida seguindo o fluxo apresentado na figura 11.

Figura 11 – Etapa 1: Fluxo de Geração de arquivos com dados dos pacientes com elevação aguda de ALT.



Fonte: Elaborado pela autora.

Após a execução do DTS, a planilha eletrônica é gerada e disponibilizada na intranet do INI, no diretório “[sipec.ini.fiocruz.br/relatorios/relatorio/Prospec\\_livertox](https://intranet.ini.fiocruz.br/relatorios/relatorio/Prospec_livertox)”, conforme apresentado nas figuras 12 e 13.

Figura 12 – Lista de arquivos gerados na etapa 1 do módulo de monitoramento eletrônico com dados dos pacientes com elevação aguda de ALT.



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 13 – Arquivo gerado pelo sistema de monitoramento da elevação aguda dos níveis séricos de ALT.

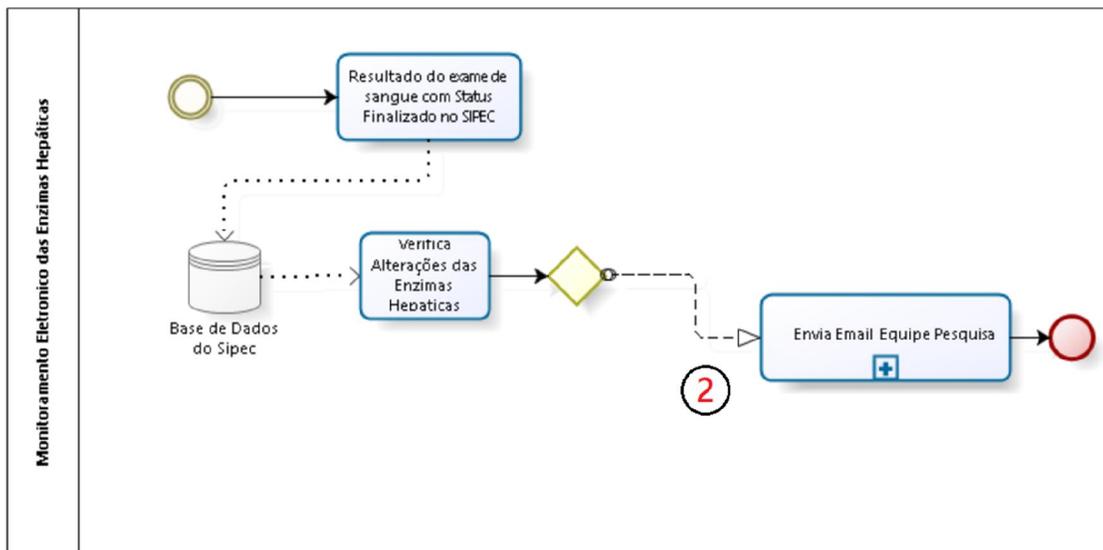
1	NumPron	Data_Nas	Sexo	CID	PEPES	DataSol	DataCole	DataResu	Solicitaca	origem_p	ALT	FOSTAT	AS	TTGP	BILINDIR	BILDIRET	BILTOTA	GAMAGT	PLA
2	11090	03/06/1981	Masculino		AIDS E OUTRAS DST DOEN	21/03/2011	2017-03-2	21/03/2011	584585	CECLIN	25	130	27	2,25	0,34	2,6	119	27	
3	11080	03/06/1981	Masculino		AIDS E OUTRAS DST DOEN	09/02/2011	2017-07-1	17/07/2011	577885	CECLIN	43	69	46	1,52	0,28	1,8	35	31	
4	11080	03/06/1981	Masculino		AIDS E OUTRAS DST DOEN	25/06/2011	2018-06-0	08/05/2011	816319	CECLIN	38	123	32	0,73	0,2	0,93	99	28	
5	11080	03/06/1981	Masculino		AIDS E OUTRAS DST DOEN	04/06/2011	2019-02-1	11/02/2011	661005	CECLIN	311	106	132	0,75	0,32	1,07	314	31	
6	21836	13/10/1981	Feminino		AIDS E OUTRAS DST	15/06/2011	2017-08-2	29/03/2011	609218	CECLIN	42	83	0	1,17	0,24	1,41	19	26	
7	21836	13/10/1981	Feminino		AIDS E OUTRAS DST	19/10/2011	2019-01-2	23/01/2011	687290	CECLIN	257	99	126	2,2	0,3	2,5	36	25	
8	23831	05/04/1971	Feminino		AIDS E OUTRAS DST	18/01/2011	2017-03-0	08/03/2011	574664	CECLIN	55	97	32	1,07	0,19	1,26	43	32	
9	23831	05/04/1971	Feminino		AIDS E OUTRAS DST	18/12/2011	2018-01-2	24/01/2011	630774	CECLIN	186	84	72	0,94	0,2	1,14	67	32	
10	23831	05/04/1971	Feminino		AIDS E OUTRAS DST	06/06/2011	2018-08-0	06/09/2011	672721	CECLIN	47	95	29	0,54	0,14	0,68	42	31	
11	23831	05/04/1971	Feminino		AIDS E OUTRAS DST	29/11/2011	2019-02-0	06/02/2011	693859	CECLIN	323	120	207	0,25	0,07	0,33	138	30	
12	23831	05/04/1971	Feminino		AIDS E OUTRAS DST	12/02/2011	2019-02-1	12/02/2011	705744	CECLIN	356	126	156	0,19	0,07	0,26	128		

Fonte: Elaborado pela autora.

## 6.2 RESULTADO ETAPA 2 - IMPLANTAÇÃO DO MÓDULO DE MONITORAMENTO DAS ENZIMAS HEPÁTICAS

Conforme descrito no *Apendice A – “MEEH\_UC01\_gera arquivo de dados de Pacientes HIV com ALT elevada”*, o resultado do exame de transaminase e demais enzimas é preenchido no SERVLAB e, posteriormente, armazenado do Banco de dados. O módulo de monitoramento, que é executado diariamente em background, acessa o banco de dados e verifica se algum dos resultados inseridos atende aos critérios de inclusão e exclusão, seguindo o fluxo de execução conforme demonstrado na figura 14.

Figura 14 – Etapa 2: Fluxo de execução do módulo de monitoramento eletrônico - envio de email para equipe de pesquisa responsável pela avaliação do paciente.



Fonte: Elaborado pela autora.

Caso o paciente preencha todos os critérios de inclusão e exclusão, através do usuário que estiver conectado no SIPEC, se conecta ao servidor de e-mail do INI e envia o e-mail da conta criada "[livertox@ini.fiocruz.br](mailto:livertox@ini.fiocruz.br)" para a lista de e-mail da equipe responsável pela análise [livertox-l@lista.ipec.fiocruz.br](mailto:livertox-l@lista.ipec.fiocruz.br).

Todos os profissionais cadastrados nessa lista receberão e-mail com a seguinte mensagem:

**Origem:** [livertox@ini.fiocruz.br](mailto:livertox@ini.fiocruz.br)

**Destino:** [livertox-l@lista.ipec.fiocruz.br](mailto:livertox-l@lista.ipec.fiocruz.br)

**Campo Assunto:** "[LIVERTOX] Paciente com elevação aguda de transaminase ALT"

**Corpo do email:**

*"Número do prontuário: xxxxxx.*

*Número da solicitação: yyyyyy.*

*O paciente acima apresenta elevação aguda importante nos níveis séricos de ALT"*

Os dados são consultados nas tabelas: "pacientes" e "sol\_exame". Utilizando os atributos: "NumProntuario" e "id\_sol\_exame", respectivamente. Onde: xxxxxx é o

número do prontuário e yyyyyy é o número da solicitação de pedido de exame do paciente.

O resultado final desta etapa é o e-mail enviado, conforme apresentado abaixo na figura 15.

Figura 15 – Resultado da tela do e-mail com dados do paciente com elevação aguda dos níveis séricos de ALT.



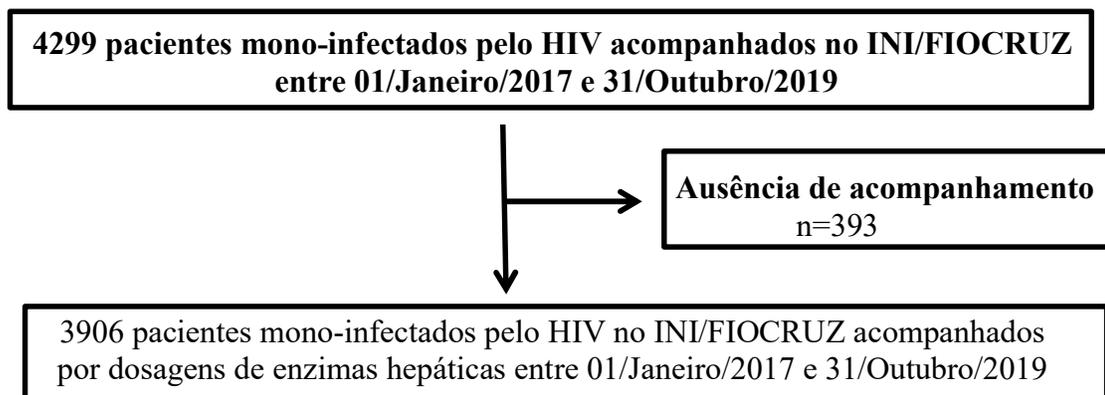
Fonte: Elaborado pela autora.

## 6.3 RESULTADO DA ETAPA 3

### 6.3.1 Resultados da coleta dos dados

Para esse estudo longitudinal retrospectivo, foram selecionados um total de 4.299 pacientes que estão cadastrados para acompanhamento ambulatorial no INI/Fiocruz de 01 de janeiro de 2017 a 31 de outubro de 2019, no entanto, 393 foram desconsiderados por não permanecer em acompanhamento no INI/Fiocruz, conforme detalhado na figura 16.

Figura 16 - Resultado total dos pacientes em acompanhamento ambulatorial no INI/Fiocruz de Janeiro de 2017 a outubro de 2019 (n=4299).



Fonte: Elaborado pela autora.

As características sócio-demográficas, clínico-laboratoriais dos 3.906 pacientes que foram incluídos nesse estudo, estão descritas na tabela 1.

Tabela 1 - Características sócio-demográficas, clínico-laboratoriais em baseline dos pacientes incluídos no estudo (n= 3.906).

<b>Características</b>	<b>n=3.906</b>
<b>Sexo – n (%)</b>	
Feminino	1.303 (33)
Masculino	2.603 (67)
<b>Idade, anos</b>	
Média	42
Mediana (IQR)	42 (33 – 52)
<b>Exames Laboratoriais - Mediana (IQR)</b>	
ALT, UI/L	31 (24 – 42)
AST, UI/L	25 (20 – 32)
Fosfatase alcalina, UI/L	91 (75 – 115)
Bilirrubina total, mg/dL	0,41 (0,28 - 0,70)
GGT, UI/L	50 (34 – 78)

Fonte: Elaborado pela autora.

### 6.3.2 Incidência de pacientes com elevação aguda de ALT

Do período de janeiro de 2018 a outubro de 2019, o total de 67 pacientes [1,72% (95%IC 1,35-2,17)] apresentaram elevação aguda de níveis séricos de ALT.

A taxa de incidência da elevação aguda de ALT foi de 0,77 (95%IC 0,61-0,98) por 1.000 pessoas-ano. Desses 17 eram do sexo feminino e 50 do sexo masculino. Tanto a média de idade quanto a mediana foi de 42 anos. Os dados demográficos dos pacientes que tiveram elevação aguda nos níveis séricos de ALT estão descritos na tabela 2 e na figura 17.

Tabela 2 - Número de pacientes em acompanhamento ambulatorial no INI/Fiocruz que apresentaram elevação aguda nos níveis séricos de ALT, do período de janeiro 2018 a outubro de 2019 distribuídos por sexo e faixa etária.

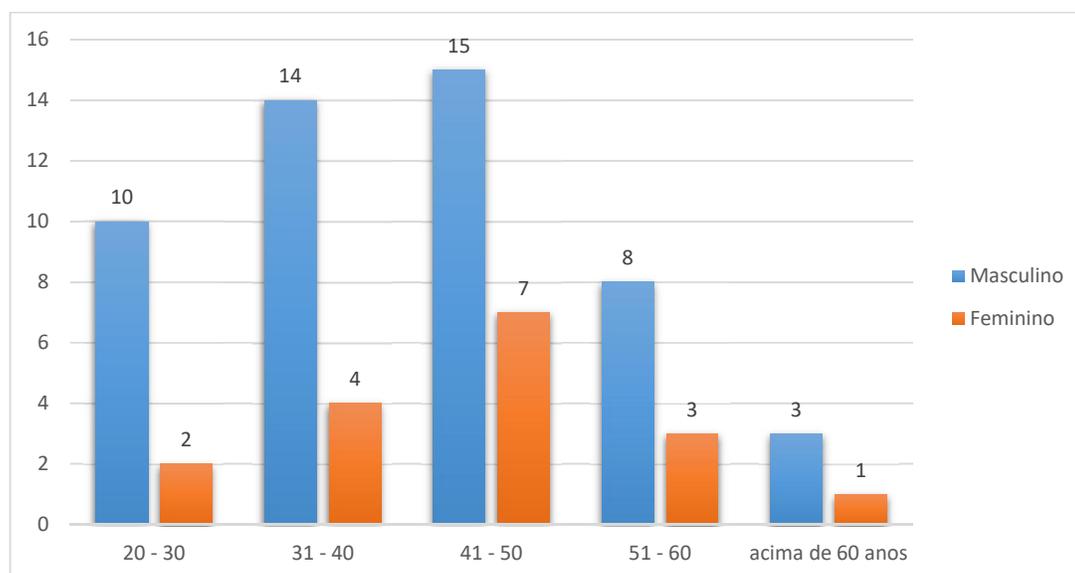
<b>Sexo</b>	<b>N = 67</b>	<b>%</b>
Feminino	17	28
Masculino	50	72

<b>Idade</b>	<b>Feminino n = 17</b>	<b>Masculino n = 50</b>
20 a 30	2	10
31 a 40	4	14
41 a 50	7	16
51 a 60	3	7
Acima de 60	1	3

Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 17 - Gráfico de pacientes vivos em acompanhamento ambulatorial no INI/Fiocruz que apresentaram elevação aguda nos níveis séricos de ALT, do período de janeiro 2018 a outubro de 2019 distribuídos por sexo e faixa etária.



Fonte: Elaborado pela autora.

As características sócio-demográficas, clínico-laboratoriais dos 67 pacientes que apresentaram elevação aguda de ALT no período de janeiro de 2018 a outubro de 2019, estão descritas na tabela 3.

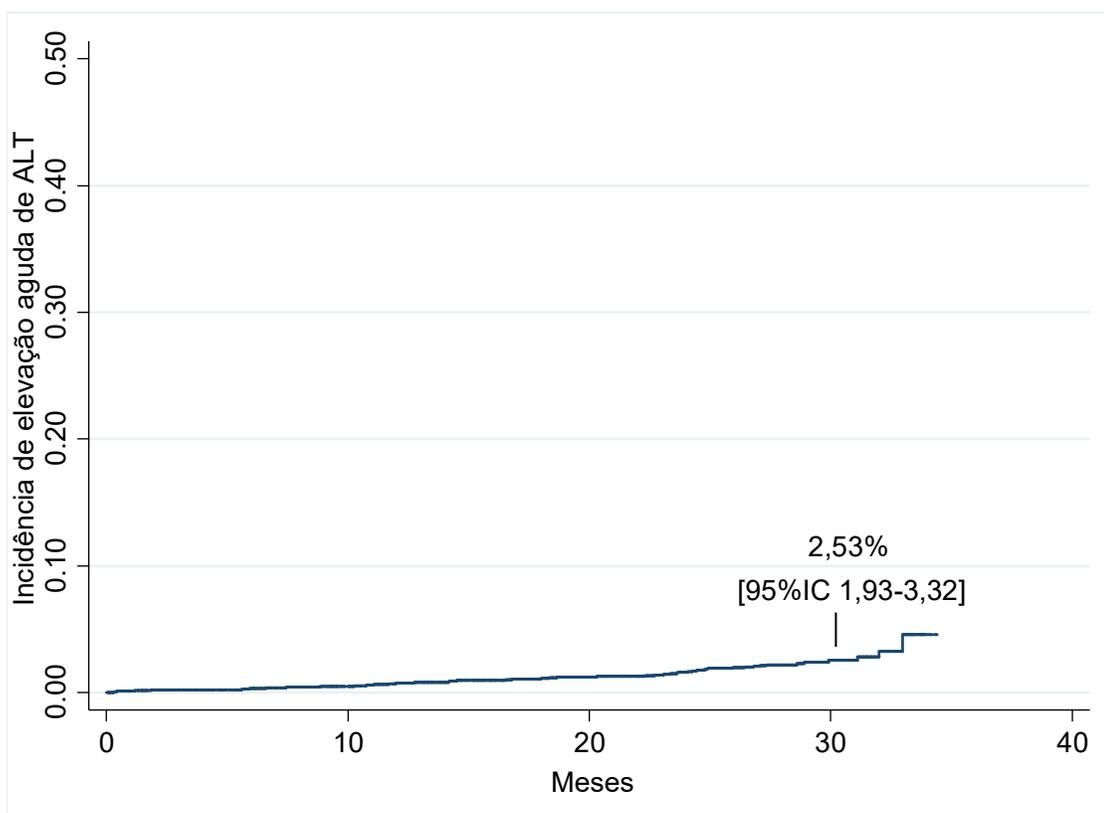
Tabela 3 - Características sócio-demográficas e clínico-laboratoriais dos pacientes que desenvolveram elevação aguda de ALT (n=67).

<b>Características</b>		<b>n=67</b>
<b>Sexo – (%)</b>		
	Feminino	17 (25)
	Masculino	50 (75)
<b>Idade, anos</b>		
	Mediana (IQR)	42 (31 – 49)
<b>Tratamento ARV – n (%)</b>		
	Sim	63 (94)
<b>Exames Laboratoriais - Mediana (IQR)</b>		
	ALT, UI/L	250 (207 - 344)
	AST, UI/L	133 (91 - 345)
	Fosfatase alcalina, UI/L	108 (90 - 345)
	Bilirrubina total, mg/dL	0,77 (0,48 - 1,98)
	GGT, UI/L	115 (67 - 298)

Fonte: Elaborado pela autora.

A incidência de elevação aguda de ALT em Pacientes HIV em 30 meses de acompanhamento foi de 2,53% (95%IC 1,93-3,32);  $p < 0,001$ ], como demonstrado na figura 18.

Figura 18 - Curvas de Kaplan-Meier para incidência de elevação aguda de ALT.

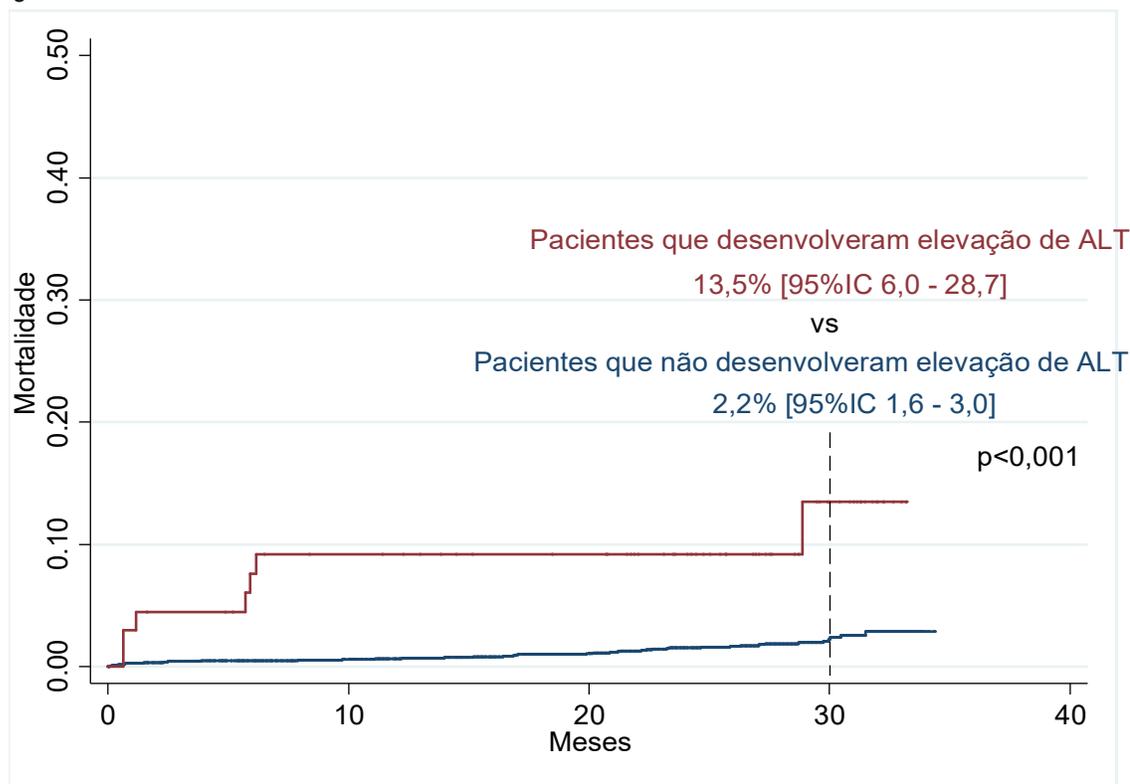


Fonte: Elaborado pela autora.

O total de 66 pacientes faleceram durante o acompanhamento entre 01 de janeiro de 2017 até 31 de outubro de 2019. A taxa de mortalidade foi de 0,76 [95%IC 0,59-0,96] por 1.000-pessoas-ano. Sete pacientes (11%) que apresentaram elevação aguda de ALT evoluíram para óbito em uma mediana de 5 dias (range, 0-36) após episódio de elevação de transaminases. Todos do sexo masculino, a média de idade de 58 anos, idade entre 31 e 74 anos.

A incidência de mortalidade foi significativamente maior nos pacientes que apresentaram elevação aguda de ALT comparados com aqueles que não apresentaram em 30 meses de acompanhamento [13,5% (95%IC 6,0-28,7) vs 2,2% (95%IC 1,6-3,0);  $p < 0,001$ ], conforme demonstrado na figura 19. O desenvolvimento de elevação aguda de ALT foi um fator fortemente associado com mortalidade [Hazard Ratio = 6,48 (95%IC 2,96-14,21);  $p < 0,001$ ].

Figura 19 - Curvas de Kaplan-Meier para mortalidade de acordo com desenvolvimento de elevação aguda de ALT.



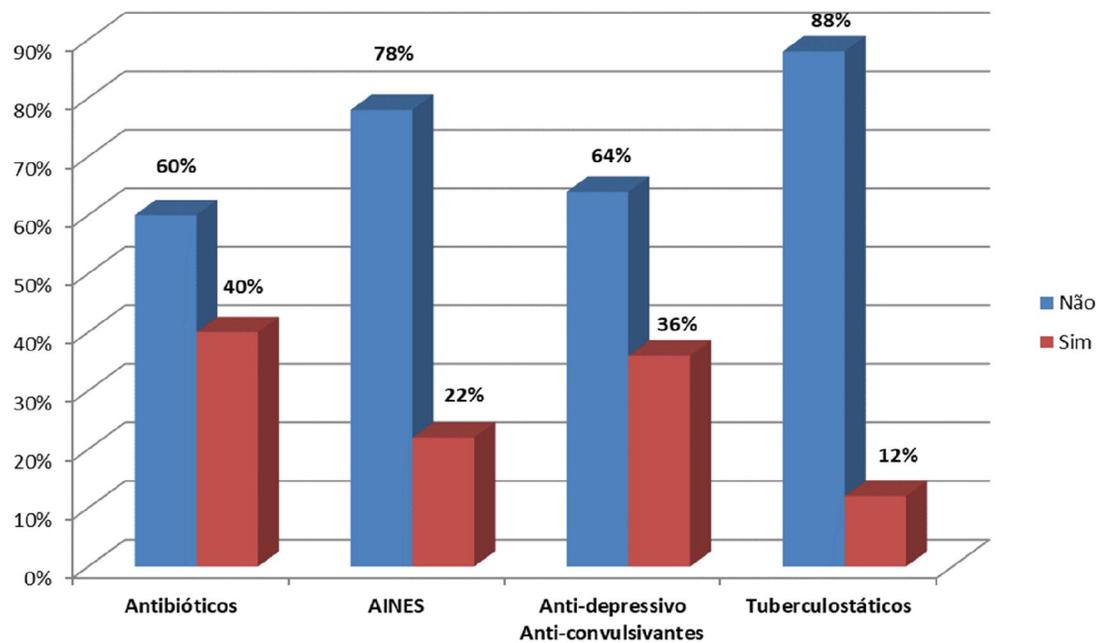
Fonte: Elaborado pela autora.

### 6.3.3 Medicamentos associados

Gerados os dados dos pacientes com HIV sem hepatite viral crônica que tiveram elevação a níveis séricos de ALT, foram selecionados os medicamentos prescritos e retirados na farmácia do INI nos 6 meses anteriores à identificação da elevação da transaminase. Foram excluídos os itens prescritos considerados como não medicamentos, como por exemplo, fitas reagentes para determinação de glicemia, óleo mineral, bicarbonato de sódio, entre outros.

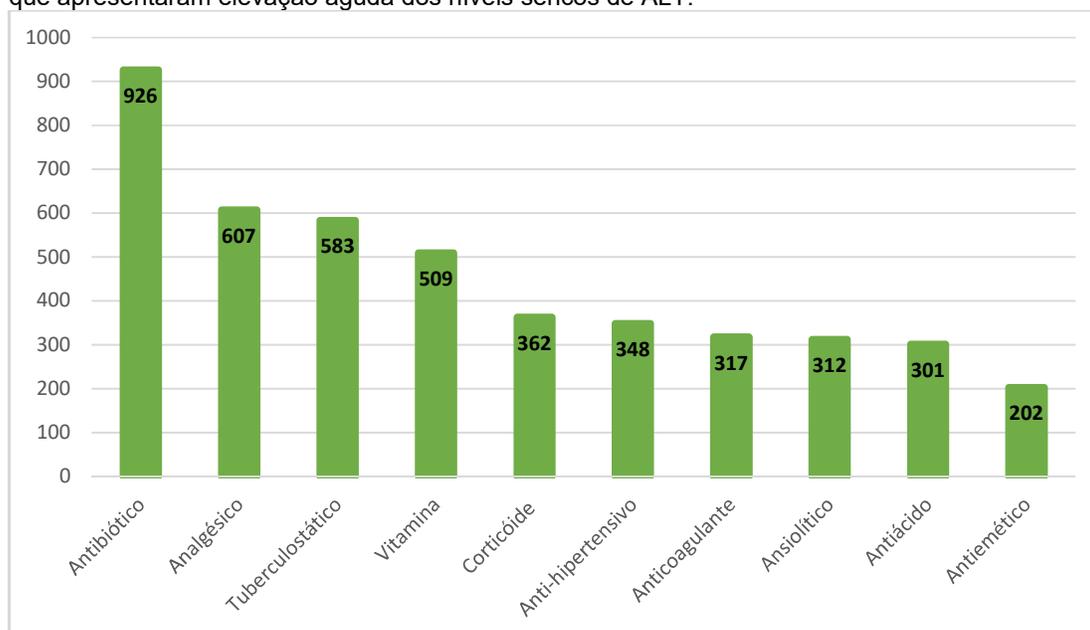
Considerando o período de avaliação o início do acompanhamento até o dia em que o paciente apresentou a elevação aguda da transaminase, a classe de antibióticos foi a classe de medicamentos mais retirados na farmácia do INI, seguidos de anti-depressivos/anti-convulsivantes, anti-inflamatórios e tuberculostáticos, conforme demonstrado nas figuras 20 e 21.

Figura 20 - Uso de classes de medicamentos até 6 meses antes da detecção da elevação aguda de ALT (n=67).



Fonte: Elaborado pela autora.

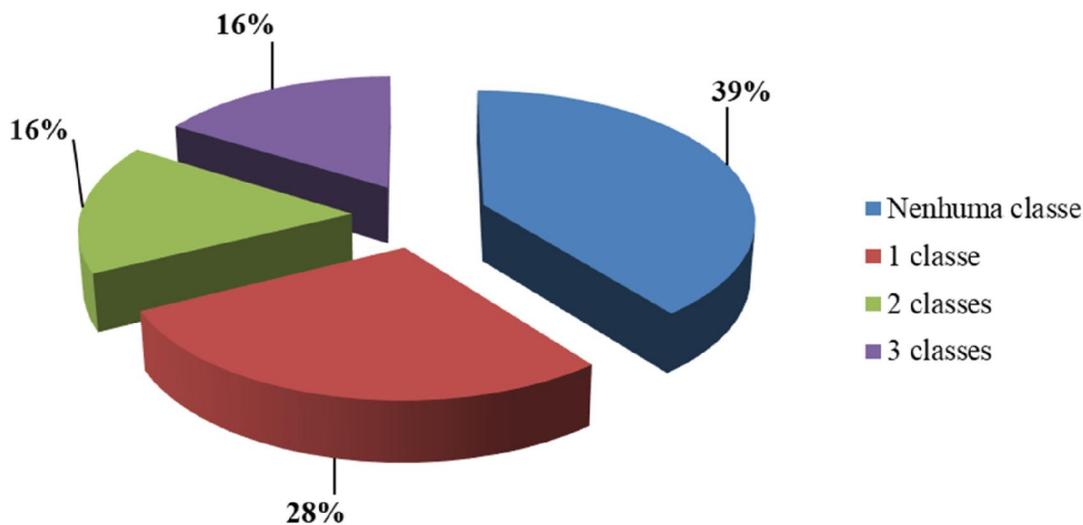
Figura 21 - Gráfico dos 10 tipos de medicamentos mais retirados na farmácia do INI pelos pacientes que apresentaram elevação aguda dos níveis séricos de ALT.



Fonte: Elaborado pela autora.

Classificamos os medicamentos dispensados pela farmácia para indivíduos que apresentaram elevação de níveis séricos de ALT nas seguintes classes: antibióticos, anti-inflamatórios (AINEs), anti-depressivos/anti-convulsivantes ou tuberculostáticos. A figura 22 descreve a prevalência do uso concomitante destas diferentes classes de medicamentos até 6 meses antes da detecção da elevação aguda da ALT nos pacientes identificados pelo sistema de monitoramento. Nota-se que 32% dos pacientes que desenvolveram elevação de ALT faziam uso de mais de uma classe destes medicamentos, fato este que pode dificultar a caracterização do agente relacionado com esta condição clínica. Por outro lado, 39% dos pacientes não faziam uso de nenhuma destas classes de medicamentos podendo representar outras causas de elevação de transaminases sem relação com hepatotoxicidade medicamentosa.

Figura 22 - Prevalência do uso concomitante de classes diferentes de medicamentos (antibióticos, AINEs, Anti-depressivos/anti-convulsivantes ou tuberculostáticos) até 6 meses antes da detecção da elevação aguda de ALT (n=67).



Fonte: Elaborado pela autora.

## 7 DISCUSSÃO

Este projeto destacou a importância da necessidade do desenvolvimento de ferramentas automatizadas para vigilância em saúde de pacientes de alto risco para desenvolvimento de elevação aguda de enzimas hepáticas. O sistema de monitoramento eletrônico desenvolvido permitiu a identificação da elevação aguda dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) gerando valor agregado a pesquisa clínica e à vigilância em saúde, principalmente no INI, podendo ser reproduzidos em outros hospitais ou laboratórios de análises clínicas.

Este dispositivo eletrônico foi desenvolvido para atender ao INI/FIOCRUZ, considerando as características da instituição, como centro de referência para doenças infecciosas e público-alvo de atendimento, além da estrutura de hardware e software disponíveis na instituição. Porém, consideramos que este sistema poderá ser reproduzido para utilização em outras instituições ou centros de saúde. Para implementação da solução de monitoramento em outro local, é requerido que este possua algum sistema de registro dos resultados dos exames laboratoriais em operação. No caso do INI/FIOCRUZ, o sistema utilizado é o SIPEC e o subsistema de registro dos resultados laboratoriais é o SERVLAB. Ainda que a outra unidade hospitalar se sirva do mesmo sistema de prontuário eletrônico, ou seja, o SIPEC com todos os subsistemas instalados, por se tratar de um sistema altamente customizável, é mandatório realizar uma verificação da necessidade de integração dos dados com o dispositivo em questão. No entanto estamos cientes que uma avaliação da infraestrutura de hardware e software torna-se necessária para implementação deste dispositivo eletrônico em outras instituições ou unidades hospitalares.

Considerando a adaptabilidade técnica, foi utilizada na solução em tela a linguagem de programação PHP5, no entanto é possível desenvolvê-la em diversas outras linguagens de programação, como por exemplo Python ou Java Web, contanto que a integração dos dados, os requisitos e regras de negócio, devidamente documentados nos anexos do projeto, sejam respeitados.

O INI/FIOCRUZ dispõe de uma plataforma de infraestrutura composta por servidores com 16 processadores Intel® Xeon® CPU E5-2660 v2 @2.20Ghz, disco rígido de 2 terabytes e memória RAM de 16 gigabytes, onde está instalado o servidor de banco de dados SQL server 2008. Além disso, o Instituto possui uma equipe de

profissionais capacitados na linguagem de programação PHP5, que é uma linguagem de script open source, ou seja, que não gera custos de licenciamento. Com essa estrutura física e técnica de TI (tecnologia da informação) já montada e disponível, o investimento necessário ficou limitado à carga de trabalho dos profissionais envolvidos no desenvolvimento do sistema e implementação da solução. Para o INI, portanto, o baixo custo para o desenvolvimento e implementação do dispositivo de monitoramento corroborou a viabilidade da solução. O servidor de banco de dados utilizado foi o SQL Server, mas a popular linguagem PHP permite conexão com outros bancos de dados, como, por exemplo, o Oracle, MySQL ou PostgreSQL, caso necessário.

No desenvolvimento de dispositivos que envolvam o manejo de informações de pacientes, existe uma constante preocupação em garantir a segurança dos dados dos indivíduos. No presente projeto, as duas etapas do sistema de monitoramento são executadas em “Background”, ou seja, sem que haja necessidade da interação “homem-máquina”, o que minimiza significativamente os riscos de violação da segurança dos dados.

É fundamental considerar que a metodologia de engenharia de software preconizada por Sommerville (2011) foi escolhida para o desenvolvimento do sistema, considerando a disponibilidade dos usuários, o tempo disponível para a conclusão do projeto e a infraestrutura de hardware, software, banco de dados e rede existentes no INI/FIOCRUZ. A escolha desta metodologia permitiu que o usuário final participasse de todo o processo de desenvolvimento, no qual foi preservado o seu fluxo usual de trabalho. O envolvimento ativo do usuário no desenvolvimento do sistema permite a todos os envolvidos uma visão mais prática e mais ampla das possibilidades de melhoria da aplicação, garantindo a utilidade, a usabilidade e a escalabilidade do produto entregue (BERG, 1999). Além disso o envolvimento ativo do usuário no desenvolvimento do sistema, permite ter uma visão ampla das possibilidades de melhoria para aplicação no seu dia a dia.

A utilização deste sistema de monitoramento eletrônico das transaminases na instituição, implicará em mudanças nas atividades dos setores diretamente envolvidos neste processo. Torna-se necessário o acompanhamento/monitorização do funcionamento do dispositivo, além de intervenções esporádica em necessidade de correções por parte da equipe do setor de informática da instituição. Por sua vez, existirá a necessidade de adaptação da equipe multidisciplinar da instituição

(recepcionistas, enfermeiras, médicos e residentes) para atendimento em caráter de urgência para avaliação do risco do indivíduo que vier a ser identificado pelo sistema, visando complementar o quanto antes avaliação do risco de evolução da sua condição. Cabe ressaltar que o sistema desenvolvido neste projeto identifica o paciente com elevação aguda e importante dos níveis de ALT, porém não determina o agente etiológico desta condição.

A elevação aguda de transaminases pode estar associada com hepatotoxicidade por drogas, mas também relacionada com outras causas como hepatites virais agudas, hepatite auto-imune, doenças biliares e isquemia hepática (por choque hipovolêmico). O diagnóstico destas condições descritas pode ser realizado por exame clínico, avaliação laboratorial e exames de imagem. A elevação de enzimas hepáticas é um sinal de lesão hepática aguda que pode evoluir para insuficiência hepática com necessidade de internação hospitalar e eventual transplante hepático. Portanto, é essencial a realização de avaliação clínica e laboratorial para identificação de sinais de gravidade como icterícia, encefalopatia hepática e distúrbios de coagulação, e também para diagnóstico da causa e prevenção de potenciais complicações ou desfechos graves do indivíduo identificado.

A adaptação da lógica utilizada neste sistema para outras condições clínicas e seus respectivos biomarcadores seria apenas uma questão de adequada parametrização. Neste projeto, utilizamos a ferramenta para identificar casos de elevação das transaminases, visando a vigilância de doenças hepáticas; Mas este mesmo sistema poderia ser utilizado no rastreamento dos níveis séricos de creatinina, como critério para identificação de insuficiência renal aguda, provocando uma avaliação mais detalhada por nefrologista; Ou, ainda, na detecção de múltiplos fatores metabólicos (intolerância à glicose/diabetes a partir dos níveis de glicemia e alterações no perfil lipídico) relevantes para o monitoramento e prevenção de eventos cardiovasculares. Como benefício adicional, o dispositivo desenvolvido neste projeto pode ser utilizado para facilitar a identificação da elegibilidade de potenciais participantes em projetos de pesquisa ou ensaios clínicos. Alguns projetos apresentam critérios de inclusão complexos, cujos parâmetros laboratoriais são configuráveis neste dispositivo eletrônico, da mesma maneira que os parâmetros atuais.

Em conformidade com estudos prévios de Andrade et al. (2005) e Fontana et al. (2009), que descreveram a maior taxa de detecção de DILI por busca ativa de

elevação de transaminases na população geral, a partir da implementação deste dispositivo no INI/FIOCRUZ viabiliza-se a detecção precoce de complicações relacionadas com uso de TARV e outros medicamentos em PVHA.

Neste projeto foi testada a utilização do dispositivo entre janeiro/2018-outubro/2019 e foram identificados 67 casos de elevação aguda de enzimas hepáticas. Na amostra avaliada, 39% dos casos de elevação aguda de níveis de ALT não estavam associados à utilização de qualquer das principais classes de medicamentos relacionados com DILI (antibiótico, AINEs, anticonvulsivantes, anti-TB). Considerando que o local da pesquisa é um centro de referência de doenças infecciosas vale ressaltar a possibilidade de hepatite viral aguda como agente etiológico, reforçando a necessidade de uma avaliação clínica e laboratorial posterior. Além disso, o diagnóstico definitivo de DILI necessita da utilização de escalas, como RUCAM score, e avaliação dos dados clínicos, laboratoriais e exames de imagem por mais de um avaliador (adjudication committee).

Os resultados desse estudo demonstraram que a taxa de mortalidade foi maior nos pacientes com elevação de níveis de ALT comparado com àqueles que permaneceram com níveis séricos de ALT normais/minimamente alterados. Este fato sugere que alteração dos níveis da transaminase pode ser um marcador de mau prognóstico. Porém, torna-se necessário ajuste do modelo para fatores confundimento como comorbidades ou doenças associadas. Apesar disso, o uso do deste dispositivo pode auxiliar na redução da morbi-mortalidade de pacientes infectados pelo HIV, caso os pacientes sejam identificados precocemente e encaminhados para atendimento médico. É importante ressaltar que novos biomarcadores estão em desenvolvimento para identificar mais precocemente injúria hepática que podem auxiliar no diagnóstico de DILI (MEUNIER; LARREY, 2019).

Estamos cientes que o dispositivo eletrônico desenvolvido e nossa análise da sua implementação apresentam algumas limitações. O dispositivo eletrônico leva em consideração apenas exames laboratoriais realizados no INI/FIOCRUZ, baseado em condições pré-definidas pelos desenvolvedores/usuários. Exames realizados pelos pacientes em laboratórios externos, portanto não registrados pelo laboratório centralizado da instituição, não são considerados para critérios de identificação dos casos de elevação de transaminases. Geralmente, esses exames são registrados pelo médico assistente na evolução médica e não sendo captados pelo dispositivo eletrônico. Como descrito anteriormente, este dispositivo identifica o paciente, mas

não auxilia no diagnóstico etiológico, sendo necessária avaliação médica e laboratorial posterior. O sistema coleta os dados de todos os medicamentos dispensados pela farmácia do INI/FIOCRUZ nos 6 meses anteriores ao evento de elevação de transaminases. Porém, existe a necessidade de verificação “manual” e a reclassificação das classes dos medicamentos dispensados por operador para a análise dos dados. Em pacientes com diversas comorbidades, este processo pode ser extremamente trabalhoso e sujeito ao erro.

Em relação à análise dos dados, trata-se de um estudo retrospectivo. Avaliamos a incidência de injúria hepática em período curto (12 meses) e as condições clínicas ou comorbidades dos pacientes não foram avaliadas por revisão do prontuário para identificação do agente etiológico para elevação de transaminases. Apesar desses pontos limitantes, o objetivo desta análise foi realizar a testagem do dispositivo em projeto piloto dentro do período de 24 meses referente à pós-graduação de Mestrado. Estes fatos reforçam a necessidade da avaliação da utilidade do dispositivo eletrônico em estudo prospectivo com avaliação clínica e laboratorial dos pacientes selecionados pelo sistema de monitorização.

Em relação aos medicamentos potencialmente envolvidos na elevação aguda das transaminases, torna-se necessária uma avaliação mais detalhada dos tipos de drogas e associação temporal entre uso e alteração laboratorial. Segundo Braunwald et al (2013), os anti-inflamatórios estão entre os principais medicamentos associados a episódios de DILI. Neste estudo a classe de anti-inflamatórios foi a terceira classe de medicamentos mais dispensada pela farmácia nos 6 meses antes da identificação da elevação da enzima hepática. Porém, o uso de anti-inflamatórios pode ser feito de forma indiscriminada uma vez que não há necessidade de prescrição médica para sua aquisição em farmácias fora do INI. Portanto, podemos ter pacientes que fizeram uso destes medicamentos sem apresentar registro no sistema de prontuário eletrônico do instituto.

O uso deste dispositivo eletrônico pode ser de grande utilidade para identificação precoce de condições clínicas potencialmente graves e para prevenção de complicações futuras. O dispositivo pôde identificar elevação de enzimas hepática a partir de exames laboratoriais de rotina sem necessidade da intervenção de operadores humanos. O sistema pode ser programado para realizar a busca na periodicidade desejada pelo usuário (diária, semanal ou mensal), e enviar alerta para médico assistente ou equipe de urgência em caso de alterações significativas nos

exames laboratoriais pré-determinadas. Este dispositivo pode ser utilizado na prática clínica de acompanhamento de pacientes de alto risco para desenvolvimento de injúria hepática como clínicas de tratamento de tuberculose ou indivíduos em uso de quimioterapia para tratamento de neoplasias. A análise dos dados confirmou a incidência de elevação de transaminases em PVHA e possibilitou a geração da hipótese da associação entre injúria hepática e maior risco de desfechos graves/mortalidade.

## **8 CONCLUSÃO**

O sistema de monitoramento eletrônico de elevação dos níveis séricos de ALT desenvolvido e implementado neste projeto permitiu a identificação precoce de injúria hepática em pacientes infectados pelo HIV. O uso deste sistema de monitoramento eletrônico parece ser viável e de grande relevância para Vigilância em Saúde de condições clínicas potencialmente graves e para identificação de participantes em projetos de Pesquisa Clínica. Esta ferramenta pode otimizar o manejo clínico de pacientes e prevenir desfechos graves e deveria ser incorporada no manejo de infecção pelo HIV.

As análises realizadas de forma retrospectiva pelo uso do dispositivo eletrônico desenvolvido, evidenciaram a relativa alta incidência de injúria hepática em pacientes mono-infectados pelo HIV, a potencial relação da elevação de transaminases e uso de medicamentos, além da geração da hipótese da associação entre elevação de transaminases e risco de mortalidade em pessoas vivendo com HIV/AIDS.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, R. J. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. **Gastroenterology**, v. 129, n. 2, p. 512–521, ago. 2005.

ANVISA. **O que é Farmacovigilância?** - Anvisa. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/saiba-mais>>. Acesso em: 3 dez. 2019.

ANVISA; OPAS. **A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos**, 2005. Disponível em: <<http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>>. Acesso em: 3 dez. 2019

BEAL, A. **Gestão estratégica da informação: como transformar a informação e a tecnologia da informação em fatores de crescimento e de alto desempenho nas organizações**. São Paulo: Atlas, 2004.

BENESIC, A. et al. Development and Validation of a Test to Identify Drugs That Cause Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury. **Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association**, 30 abr. 2018.

BENITO, G. A. V.; LICHESKI, A. P. Sistemas de Informação apoiando a gestão do trabalho em saúde. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 62, n. 3, p. 447–450, jun. 2009.

BERG, M. Patient care information systems and health care work: a sociotechnical approach. **International Journal of Medical Informatics**, v. 55, n. 2, p. 87–101, ago. 1999.

BESSONE, F. et al. The Latin American DILI Registry Experience: A Successful Ongoing Collaborative Strategic Initiative. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 3, 29 fev. 2016.

BRAUNWALD, E. et al. **Medicina Interna de Harrison v.2**. 18. ed. Brasil: McGraw Hill, 2013. v. 1 e 2

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, BJÖRN C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman (12a. ed.)**. São Paulo: Grupo A - AMGH, 2012.

COMITÊ DE SEGURANÇA DA INFORMAÇÃO E COMUNICAÇÕES, F. Política de Segurança da Informação e Comunicações. p. 57, 2018.

COSTA, K. C.; ORLOVSKI, R. A Importância da Utilização do Software na Área da Saúde. p. 21, 10 jan. 2014. Disponível em : <https://semanaacademica.org.br/artigo/importancia-da-utilizacao-do-software-na-area-da-saude>. Acesso em: 30 jun. 2018

FELDMAN, M.; FRIEDMAN, L. S.; BRANDT, L. J. **Tratado Gastrointestinal e Doenças do Fígado**. 9. ed. [s.l.] Elsevier, 2013.

FONTANA, R. J. et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. **Drug Safety**, v. 32, n. 1, p. 55–68, 2009.

GALE, E. A. Lessons from the glitazones: a story of drug development. **Lancet (London, England)**, v. 357, n. 9271, p. 1870–1875, 9 jun. 2001.

GOLDBERG, D. S. et al. Population-representative incidence of drug-induced acute liver failure based on an analysis of an integrated health care system. **Gastroenterology**, v. 148, n. 7, p. 1353- 1361.e3, jun. 2015.

GRINSZTEJN, B. et al. Early mortality and cause of deaths in patients using HAART in Brazil and the United States. **AIDS (London, England)**, v. 23, n. 16, p. 2107–2114, 23 out. 2009.

GRINSZTEJN, B. et al. Changing mortality profile among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: shifting from AIDS to non-AIDS related conditions in the HAART era. **PloS One**, v. 8, n. 4, p. e59768, 2013.

HALL, J. E. J. E.; GUYTON, A. C. **Tratado de fisiologia medica**. Rio de Janeiro (RJ): ELSEVIER, 2011.

HAMILTON, L. A.; COLLINS-YODER, A.; COLLINS, R. E. Drug-Induced Liver Injury. **AACN Advanced Critical Care**, v. 27, n. 4, p. 430–440, 1 out. 2016.

KOVARI, H. et al. Incidence and risk factors for chronic elevation of alanine aminotransferase levels in HIV-infected persons without hepatitis b or c virus co-infection. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 50, n. 4, p. 502–511, 15 fev. 2010.

LEE, W. M. Drug-induced hepatotoxicity. **The New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 5, p. 474–485, 31 jul. 2003.

MASUKA, J. T. et al. A Comparison of Adverse Drug Reaction Profiles in Patients on Antiretroviral and Antitubercular Treatment in Zimbabwe. **Clinical drug investigation**, v. 38, n. 1, p. 9–17, jan. 2018.

MEUNIER, L.; LARREY, D. Drug-Induced Liver Injury: Biomarkers, Requirements, Candidates, and Validation. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, 11 dez. 2019.

M'KADA, H. et al. Real time identification of drug-induced liver injury (DILI) through daily screening of ALT results: a prospective pilot cohort study. **PloS One**, v. 7, n. 8, p. e42418, 2012.

OLIVEIRA, G. P. DE et al. Tuberculosis in Brazil: last ten years analysis - 2001-2010. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 17, n. 2, p. 218–233, abr. 2013.

OPAS. **Boas práticas de farmacovigilância para as Américas**OPAS, , 2011. Disponível em: <<http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/28455>>. Acesso em: 26 jun. 2018

PACIEVITCH, Y. **SQL Server**. Disponível em: <<https://www.infoescola.com/informatica/sql-server/>>. Acesso em: 17 out. 2019.

RANG, H. P. et al. **Rang & Dale - Farmacologia**. 8a. ed. St. Louis: Elsevier Mosby, 2016.

RIVERO, A.; MIRA, J. A.; PINEDA, J. A. Liver toxicity induced by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 59, n. 3, p. 342–346, mar. 2007.

ROZENFELD, S.; RANGEL, I. T. M. A farmacovigilância. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 4, n. 3, p. 336–341, set. 1988.

SCHMALTZ, C. A. S. et al. Influence of HIV infection on mortality in a cohort of patients treated for tuberculosis in the context of wide access to HAART, in Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)**, v. 52, n. 5, p. 623–628, dez. 2009.

SMITH, C. M. et al. **Marks' basic medical biochemistry: a clinical approach**. 2nd ed ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

SOMMERVILLE, I. **Engenharia de software**. 9. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2011.

SOUSA, L. A. O. DE et al. Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 4, 29 mar. 2018.

SOUZA, A. **Data Transformation Services (DTS) por Anderson Ferreira Souza - PDF**. Disponível em: <<https://docplayer.com.br/848552-Data-transformation-services-dts-por-anderson-ferreira-souza.html>>. Acesso em: 17 nov. 2019.

STAIR, R. M.; REYNOLDS, G. W. **Princípios de sistemas de informação uma abordagem gerencial**. São Paulo: Cengage Learning, 2009.

SULKOWSKI, M. S. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 38 Suppl 2, p. S90-97, 1 mar. 2004.

TEMPLE, R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 15, n. 4, p. 241–243, abr. 2006.

UMC. **UMC | Members**. Disponível em: <<https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/members/>>. Acesso em: 30 jun. 2018.

VEGA, M. et al. The Incidence of Drug- and Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury: Preliminary Findings from Gastroenterologist-Based Surveillance in the Population of the State of Delaware. **Drug Safety**, v. 40, n. 9, p. 783–787, 1 set. 2017.

WHO. **Dados da ONU HIV/AIDS**, 2019. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>> Acesso em: 17 dez. 2019

WILLIAMSON, M. A.; SNYDER, L. M. **Wallach: interpretação de exames laboratoriais**. 10. Ed. ed. Rio de Janeiro: Grupo Gen - Guanabara Koogan, 2016.

YIMER, G. et al. Evaluation of patterns of liver toxicity in patients on antiretroviral and anti-tuberculosis drugs: a prospective four arm observational study in ethiopian patients. **PloS One**, v. 9, n. 4, p. e94271, 2014.

## APÊNDICES

APÊNDICE A - MEEH\_UC01\_Gera arquivo de dados de pacientes HIV com ALT elevada



Projeto MPPC-MEEH - Monitoramento  
Eletrônico das Enzimas Hepáticas

Documento de Caso de Uso  
UC01 – Gera arquivo de dados de  
pacientes HIV com ALT elevada

### Histórico da Versão

Data	Versão	Descrição	Autor(es)
03.09.2019	V.0	Criação do documento	Luciene Santos Salles

## Índice

1	Breve Descrição.....	4
2	Referências.....	4
3	Atores.....	4
4	Pré-condições.....	4
5	Fluxo Básico.....	4
6	Fluxos Alternativos.....	4
7	Fluxos de Exceção.....	4
8	Pós-condições.....	5
9	Estrutura de Informação do Caso de Uso.....	5
	o Regras de negócio.....	5
10	Documentos.....	5
11	Arquivos.....	5

## 1 Breve Descrição

O objetivo deste documento é descrever o passo a passo do desenvolvimento e implementação módulo informatizado para geração da planilha com os dados dos pacientes HIV sem hepatite viral crônica e com elevação aguda dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

## 2 Referências

- MPPC-MEEH\_Documento\_de\_Visao\_v\_01.docx

## 3 Atores

Emissor do laudo  
Equipe de pesquisadores

## 4 Pré-condições

Emissor do laudo preenche o resultado dos exames no Servlab.  
Os exames deverão estar registrados e com status de "finalizado" no Sistema de Prontuário Eletrônico.

## 5 Fluxo Básico

1. O agente SQL programado para execução noturna acessa o Banco de dados do SIPEC;
2. Verifica se os dados dos pacientes que atendem às regras de negócios;
3. Seleciona e armazena os dados dos pacientes identificados com alteração de ALT;
4. Gera planilha eletrônica com os dados dos pacientes;
5. Grava arquivo no diretório da rede na área de relatórios da intranet.

## 6 Fluxos Alternativos

N/A

## 7 Fluxos de Exceção

N/A

## 8 Pós-condições

N/A

## 9 Estrutura de Informação do Caso de Uso

### Regras de negócio

- **Condição1:**

Excluir pacientes que apresentem alguma das condições abaixo:

- Hepatite viral aguda pelos vírus A, B, C, Delta, E, CMV, EBV ou Herpes;
- Hepatite viral crônica pelos vírus B, C ou Delta;

- **Condição 2**

Incluir os pacientes que apresentaram pelo menos um critério dos descritos abaixo foram considerados como caso suspeito de DILI:

- Dosagem de alanina aminotransferase (ALT) > 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) se transaminases normais no início do acompanhamento prospectivo em janeiro de 2017;
- Dosagem de alanina aminotransferase (ALT) > 3,6 vezes o nível de baseline se transaminases anormais no início do acompanhamento prospectivo em janeiro de 2017.

## 10 Documentos

N/A

## 11 Arquivos

Local onde é disponibilizado o arquivo com os dados dos pacientes. [sipc.ini.fiocruz.br/relatorios/relatorio/Prospec\\_livertox](http://sipc.ini.fiocruz.br/relatorios/relatorio/Prospec_livertox).

Conteúdo do arquivo:

Título da Coluna	Descrição
NumProntuario	Número do Prontuário do paciente
Data_Nasc	Data de nascimento do paciente (DD-MM-AAAA)
Sexo	Sexo do paciente:

	- Feminino - Masculino
CID	Número de CID (Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde )
PEPES	Texto com código do projeto de pesquisa
DataSolExame	Data da solicitação do Exame
DataColeta	Data da coleta da amostra
DataResultado	Data de emissão do resultado do exame
SolicitacaoExame	Número da solicitação do Exame
Origem_pedido	Origem da solicitação do pedido - CECLIN - INTERNAÇÃO - HOSPITAL DIA
ALT	Valor do resultado encontrado no Exame de
FOSTATASEALCALINA	Valor do resultado encontrado no Exame de Fosfatase
ASTTGP	Valor do resultado encontrado no Exame de
BILINDIRETA	Valor do resultado encontrado no Exame de Bilirrubina Indireta
BILDIRETA	Valor do resultado encontrado no Exame de Bilirrubina Direta
BILTOTAL	Valor do resultado encontrado no Exame de Bilirrubina Total
GAMAGT	Valor do resultado encontrado no Exame de Gama GT
PLAQUETAS	Valor do resultado encontrado no Exame de Plaquetas

APÊNDICE B - MEEH-UC02 – Enviar e-mail para equipe de pesquisa



## Projeto MPPC-MEEH - Monitoramento Eletrônico das Enzimas Hepáticas

Documento de Caso de Uso  
UC02 – Enviar e-mail para equipe de  
pesquisa

### Histórico da Versão

<b>Data</b>	<b>Versão</b>	<b>Descrição</b>	<b>Autor(es)</b>
03.09.2019	V.0	Criação do documento	Luciene Santos Salles

## Índice

1	Breve Descrição .....	4
2	Referências .....	4
3	Atores .....	4
4	Pré-condições.....	4
5	Fluxo Básico .....	4
6	Fluxos Alternativos .....	4
7	Fluxos de Exceção .....	4
8	Pós-condições .....	4
9	Estrutura de Informação do Caso de Uso .....	5
	Regras de negócio.....	5
	Configuração corpo Email.....	5
10	Documentos .....	6
11	Arquivos .....	6

## 1 Breve Descrição

O objetivo deste documento é descrever o passo a passo do desenvolvimento e implementação módulo de monitoramento eletrônico que envia e-mail com os dados dos pacientes HIV sem hepatite viral crônica e com elevação aguda dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

## 2 Referências

MPPC-MEEH\_Documento\_de\_Visao\_v\_01.docx

## 3 Atores

Emissor do laudo  
Equipe de pesquisadores

## 4 Pré-condições

Emissor do preenche o resultado dos exames no SIPEC.  
Exames registrados e com status de "finalizado" no Sistema de Prontuário Eletrônico.

## 5 Fluxo Básico

1. Sistema acessa o Banco de dados do SIPEC
2. Verifica se os dados do paciente atendem às regras de negócios
3. Enviar e-mail para a equipe de pesquisadores

## 6 Fluxos Alternativos

N/A

## 7 Fluxos de Exceção

N/A

## 8 Pós-condições

N/A



## 10 Documentos

N/A

## 11 Arquivos

N/A



## 9 Estrutura de Informação do Caso de Uso

### Regras de negócio

#### Condição1:

Excluir pacientes que apresentem alguma das condições abaixo:

- Hepatite viral aguda pelos vírus A, B, C, Delta, E, CMV, EBV ou Herpes;
- Hepatite viral crônica pelos vírus B, C ou Delta;

#### Condição 2

Incluir os pacientes que apresentaram pelo menos um critério dos descritos abaixo foram considerados como caso suspeito de DILI:

- Dosagem de alanina aminotransferase (ALT) > 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) se transaminases normais no início do acompanhamento prospectivo em janeiro de 2017;
- Dosagem de alanina aminotransferase (ALT) > 3,6 vezes o nível de baseline se transaminases anormais no início do acompanhamento prospectivo em janeiro de 2017.

### Configuração corpo Email

Origem:	livertox@ini.fiocruz.br
Destino:	livertox-l@listas.ipecc.fiocruz.br
CC:	
Assunto:	[LIVERTOXX] Paciente com elevação aguda de transaminase ALT
Anexos:	N/A

#### Mensagem

"Número do prontuário: xxxxxx.

Número da solicitação: yyyyyy.

O paciente acima apresenta elevação aguda importante nos níveis séricos de ALT"

APÊNDICE C - MEEH\_ET01\_Gera arquivo de dados de pacientes HIV com ALT elevada



## Projeto MPPC-MEEH - Monitoramento Eletrônico das Enzimas Hepáticas

Especificação Técnica  
ET01 – Gera arquivo de dados de  
pacientes HIV com ALT elevada

### Histórico da Versão

Data	Versão	Descrição	Autor(es)
14.01.2020	V.0	Criação do documento	Luciene Santos Salles

## Índice

1	Breve Descrição .....	4
2	Referências .....	4
3	Query de criação das Tabelas .....	4
4	Códigos .....	5
4.1	AMBULATORIO.DBO.SP_EXTRAI_PACIENTE_DILI .....	5
4.2	DTS - RELATORIO_LIVERTOX_DILI .....	7
5	Arquivos .....	10

## 1 Breve Descrição

O objetivo deste documento é descrever o passo a passo do desenvolvimento e implementação módulo informatizado para geração da planilha com os dados dos pacientes HIV sem hepatite viral crônica e com elevação aguda dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

## 2 Referências

- MPPC-MEEH\_Documento\_de\_Visao\_v\_01.docx
- MEEH\_UC01\_Gera arquivo de dados de pacientes HIV com ALT elevada

## 3 Query de criação das Tabelas

```
USE [ambulatorio]
GO

/***** Object: Table [dbo].[cectb134_participantes_projeto_extracao]
Script Date: 01/21/2020 16:06:29 *****/
SET ANSI_NULLS ON
GO

SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO

SET ANSI_PADDING ON
GO

CREATE TABLE [dbo].[cectb134_participantes_projeto_extracao] (
    [id] [int] IDENTITY(1,1) NOT NULL,
    [CodPessoa] [int] NOT NULL,
    [dt_cadastro] [datetime] NOT NULL,
    [ic_inclusao] [char] (1) NULL,
    [motivo_exclusao] [varchar] (250) NULL,
    [obs] [varchar] (250) NULL,
    [CodProj] [int] NULL,
    [diagnostico] [varchar] (100) NULL,
    [id_sol_exame_extracao] [int] NULL,
    CONSTRAINT [FK_cectb134_participantes_projeto_extracao] PRIMARY KEY
    CLUSTERED
    (
        [id] ASC
    ) WITH (PAD_INDEX = OFF, STATISTICS_NORECOMPUTE = OFF, IGNORE_DUP_KEY =
    OFF, ALLOW_ROW_LOCKS = ON, ALLOW_PAGE_LOCKS = ON) ON [PRIMARY]
) ON [PRIMARY]

GO

SET ANSI_PADDING OFF
GO
```

## 4 Códigos

### 4.1 AMBULATORIO.DBO.SP EXTRAI PACIENTE DILI

```

-----
OBJETIVO: SELECIONAR PACIENTES QUE ATENDAM OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E
EXCLUSÃO DA PESQUISA
-----
--CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:--
  * Com exames "ALT (TGP) ( U/L )" coletados a partir de janeiro de
2017
  * Sem óbito cadastrado no sistema
  * Com número de Prontuário
  * Incluído no PEPES AIDS ou Com uma das CIDs ('B20%', 'B21%', 'B22%',
'B23%', 'B24')
  * Possuir um exame "ALT (TGP) ( U/L )" no último 1 mês
--CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:--
  * Com uma das CIDs ('B15%', 'B16%', 'B17%', 'B19%')
  * Exames Positivados:
      HBsAg v1 - ID:104
      ANTI-HCV - ID:110
      Teste rápido HBsAG - ID:569
      HBsAg - ID:823
      TESTE RAPIDO HBsAg (ENSCLI) - ID:884

SELEÇÃO DO PRIMEIRO E ÚLTIMO EXAMES DO PACIENTE
ALT (ATUAL- ULTIMO) > = 200 E ALT(INICIAL - A PARTIR DE JANEIRO DE
2017)<=40
OU
ALT(ATUAL) >= ALT(INICIAL) * 3,6 E ALT(INICIAL) > 40
-----

USE [ambulatorio]
GO
/***** Object: StoredProcedure [dbo].[sp_extrai_paciente_DILI]
Script Date: 12/23/2019 15:56:24 *****/
SET ANSI_NULLS OFF
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER OFF
GO

ALTER PROCEDURE [dbo].[sp_extrai_paciente_DILI]

AS
--SETANDO NULL NOS CAMPOS VAZIOS
*****
INSERT dbo.cestb134_participantes_projeto_extracao
(CodPessoa,dt_cadastro,CodProj,diagnostico)
(SELECT Z.fk_cd_pessoa_dona_material, GETDATE(),191,'DILI' FROM
(SELECT
x.fk_cd_pessoa_dona_material , PAC.NumProntuario,
(SELECT top 1 vw1.nu_resultado
FROM cenlab.dbo.vw_ultimosresultadoitemexame_por_solexame2 vw1
WHERE vw1.pessoa_dona_material = x.fk_cd_pessoa_dona_material

```



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

Fundação Oswaldo Cruz

```

AND convert(datetime,vw1.data_coleta,120) >= '20170101' AND
vw1.nu_resultado IS NOT NULL AND vw1.nu_resultado <> 0 and
vw1.id_item_exame = 317
order by vw1.pessoa_dona_material , vw1.data_coleta asc
)as primeiro,
(SELECT top 1 vw1.nu_resultado
FROM cenlab.dbo.vw_ultimosresultadoitemexame_por_solexame2 vw1
WHERE vw1.pessoa_dona_material = x.fk_cd_pessoa_dona_material
AND convert(datetime,vw1.data_coleta,120) >= '20170101' AND
vw1.nu_resultado IS NOT NULL AND vw1.nu_resultado <> 0 and
vw1.id_item_exame = 317
order by vw1.pessoa_dona_material , vw1.data_coleta desc
)as ultimo
FROM
(select
DISTINCT sol.fk_cd_pessoa_dona_material
from
cenlab.dbo.tb_SolExame sol
JOIN cenlab.dbo.tb_SolItemExame SIE ON SOL.id_sol_exame =
SIE.fk_id_sol_exame
JOIN
cenlab.dbo.vw_ultimosresultadoitemexame_por_solexame2 VW ON VW.id_sol_exame
= sol.id_sol_exame AND VW.id_sol_item_exame = SIE.id_sol_item_exame AND
VW.id_item_exame = 317
JOIN ambulatorio.dbo.cectb43_paciente PAC ON
PAC.CodPessoa = sol.fk_cd_pessoa_dona_material
where
SIE.fk_id_item_exame = 317
AND SIE.fk_ultima_situacao = 4
AND PAC.NumProntuario IS NOT NULL
AND nu_resultado IS NOT NULL
AND VW.nu_resultado <> 0
AND VW.pessoa_dona_material NOT IN (SELECT
ob.CodPessoa from ambulatorio.dbo.cectb40_obito ob where ob.CodPessoa =
VW.pessoa_dona_material)
AND convert(datetime,VW.data_coleta,120) >=
convert(datetime,DATEADD(month, -1, GETDATE()),120)
AND (sol.fk_cd_pessoa_dona_material IN
(SELECT CID.CodPessoa FROM
ambulatorio.dbo.cectb10_cid_x_paciente AS CID
WHERE CID.CodCid IN ('B20%', 'B21%', 'B22%', 'B23%',
'B24' ))
or
(ambulatorio.dbo.ret_todos_pepes_paciente(sol.fk_cd_pessoa_dona_material )
like '%aids%'))
and sol.fk_cd_pessoa_dona_material NOT IN (SELECT
CID.CodPessoa FROM ambulatorio.dbo.cectb10_cid_x_paciente AS CID WHERE
CID.CodCid IN ('B15%', 'B16%', 'B17%', 'B19%' ))
AND NOT EXISTS (select * from
cenlab.dbo.vw_ultimosresultadoitemexame_por_solexame2 res
join cenlab.dbo.tb_SolExame sol2 on res.id_sol_exame =
sol2.id_sol_exame
where id_item_exame IN (110,104,823,884,569) and
RES.fk_id_tipo_resultado IN (129,214,301,304)
AND RES.id_pergunta_resultado = 59 AND
RES.id_valor_tipo_resultado = 1

```



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

Fundação Oswaldo Cruz

```

AND SOL2.fk_cd_pessoa_dona_material =
sol.fk_cd_pessoa_dona_material)
AND VW.pessoa_dona_material NOT IN (select ppe.CodPessoa
from ambulatorio.dbo.cectb134_participantes_projeto_extracao ppe where
ppe.CodPessoa = sol.fk_cd_pessoa_dona_material and ppe.diagnostico =
'DILI')
) AS X
JOIN ambulatorio.dbo.cectb43_paciente PAC ON
X.fk_cd_pessoa_dona_material = PAC.CodPessoa
) as Z
where (primeiro <=40 and ultimo >=200) or
(primeiro > 40 and ultimo >= (primeiro + 3.6) ))

```

## 4.2 DTS - RELATORIO LIVERTOX DILI

-----  
OBJETIVO: SELECIONAR RESULTADOS DOS EXAMES DE HEPATOGRAMA E DAS PLAQUETAS DOS PACIENTES EXTRAIDOS, A ORIGEM DA SOLICITAÇÃO DOS PEDIDOS E DADOS BÁSICOS DO PACIENTE (NUMERO DE PRONTUARIO , DATA DE NASCIMENTO, SEXO AO NASCER, CIDS E PEPS)  
-----

```

-- FOSFATASE ALCALINA - ID:318
-- ALT - ID:317
-- AST - ID:316
-- BIL INDIRETA - ID:315
-- BIL DIRETA - ID:314
-- GAMA GT - ID:319
-- PLAQUETAS - ID:375

```

ORIGENS: CECLIN, SERVLAB, HOSPITAL DIA OU INTERNAÇÃO  
-----

```
declare @dtatual datetime
```

```
set @dtatual = GetDate()
```

```
declare @dtinicio datetime, @dtfim datetime
```

```
Declare @temp char(15), @mes int, @ano int
```

```
set @mes = month(@dtatual) - 1
```

```
set @ano = year(@dtatual)
```

```
if @mes = 0
```

```
begin
```

```
set @mes = 12
```

```
set @ano = @ano - 1
```

```
end
```

```
declare @AnoaVerificar int
```

```
declare @EAnoBissexto bit
```

```

set @AnoaVerificar=@ano

if ((@AnoaVerificar % 4 = 0) And (Not(@AnoaVerificar % 100 = 0))) Or
(@AnoaVerificar % 400 = 0)
select @EAnoBissexto = 1
else
select @EAnoBissexto = 0

set @temp = ltrim( str(@mes)) + '/01/' +
ltrim( str(@ano))

set @dtinicio = cast(@temp as datetime)

if @mes = 04 or
@mes = 06 or
@mes = 09 or
@mes = 11
begin
set @temp = ltrim( str(@mes)) + '/30/' + ltrim( str(@ano))
end
if @mes = 02
begin
--Adicionada verificação de ano BISEXTO para o mes de fevereiro
if @EAnoBissexto=1
begin
set @temp = ltrim( str(@mes)) + '/29/' +
ltrim( str(@ano))
end
else
begin
set @temp = ltrim( str(@mes)) + '/28/' +
ltrim( str(@ano))
end
end

if @mes = 01 or
@mes = 03 or
@mes = 05 or
@mes = 07 or
@mes = 08 or
@mes = 10 or
@mes = 12
begin
set @temp = ltrim( str(@mes)) + '/31/' +
ltrim( str(@ano))

```



end

```

-----
set @dtfim = convert(datetime, cast(convert(date, @temp, 110) as varchar) + '
23:59:59', 120)

SELECT
PAC.NumProntuario,
Convert(varchar(10), PE.DtNasc, 103) as Data_Nasc,
(CASE pe.Sexo WHEN '0' THEN 'Ignorado'
  WHEN 'M' THEN 'Masculino'
  WHEN 'F' THEN 'Feminino'
  WHEN 'I' THEN 'Indeterminado'
  WHEN 'N' THEN 'Não sabe'
END) as Sexo,
ambulatorio.dbo.ret_todos_cids_paciente(PAC.CodPessoa)as CID,
ambulatorio.dbo.ret_todos_pepes_paciente(PAC.CodPessoa)as PEPES,
Convert(varchar(10), SOL.dt_sol_exame, 103) as Dt_Sol_Exame,
-- Convert(varchar(10), VW.data_coleta, 103) as dt_coleta,
VW.data_coleta,
Convert(varchar(10), VW.data_resultado, 103) as data_resultado,
VW.id_sol_exame,
(CASE WHEN fk_cd_cons IS NOT NULL THEN 'CECLIN' WHEN fk_cod_internacao
IS NOT NULL THEN 'INTERNACAO' WHEN fk_codCons_hospital_dia IS NOT NULL THEN
'HDIA' ELSE 'SERVLAB' END) as origem_pedido,
VW.nu_resultado as ALT,
(SELECT TOP 1 nu_resultado from cenlab.dbo.tb_Resultado R JOIN
cenlab.dbo.tb_SolItemExame SIE on R.fk_id_sol_item_exame = sie.id_sol_item_exame
WHERE SIE.fk_id_sol_exame= VW.id_sol_exame and R.fk_id_item_exame = 318) as
FOSTATASEALCALINA,
(SELECT TOP 1 nu_resultado from cenlab.dbo.tb_Resultado R JOIN
cenlab.dbo.tb_SolItemExame SIE on R.fk_id_sol_item_exame = sie.id_sol_item_exame
WHERE SIE.fk_id_sol_exame= VW.id_sol_exame and R.fk_id_item_exame = 316) as
ASTTGP,
(SELECT TOP 1 nu_resultado from cenlab.dbo.tb_Resultado R JOIN
cenlab.dbo.tb_SolItemExame SIE on R.fk_id_sol_item_exame = sie.id_sol_item_exame
WHERE SIE.fk_id_sol_exame= VW.id_sol_exame and R.fk_id_item_exame = 315) as
BILINDIRETA,
(SELECT TOP 1 nu_resultado from cenlab.dbo.tb_Resultado R JOIN
cenlab.dbo.tb_SolItemExame SIE on R.fk_id_sol_item_exame = sie.id_sol_item_exame
WHERE SIE.fk_id_sol_exame= VW.id_sol_exame and R.fk_id_item_exame = 314) as
BILDIRETA,
(SELECT TOP 1 nu_resultado from cenlab.dbo.tb_Resultado R JOIN
cenlab.dbo.tb_SolItemExame SIE on R.fk_id_sol_item_exame = sie.id_sol_item_exame
WHERE SIE.fk_id_sol_exame= VW.id_sol_exame and R.fk_id_item_exame = 313 ) as
BILTOTAL,
(SELECT TOP 1 nu_resultado from cenlab.dbo.tb_Resultado R JOIN
cenlab.dbo.tb_SolItemExame SIE on R.fk_id_sol_item_exame = sie.id_sol_item_exame
WHERE SIE.fk_id_sol_exame= VW.id_sol_exame and R.fk_id_item_exame = 319) as
GAMAGT,

```



```
(SELECT TOP 1 nu_resultado from cenlab.dbo.tb_Resultado R JOIN
cenlab.dbo.tb_SolItemExame SIE on R.fk_id_sol_item_exame = sie.id_sol_item_exame
WHERE SIE.fk_id_sol_exame= VW.id_sol_exame and R.fk_id_item_exame = 375 ) as
PLAQUETAS
FROM
cenlab.dbo.vw_ultimosresultadoitemexame_por_solexame2 VW
JOIN cenlab.dbo.tb_SolExame SOL ON VW.id_sol_exame = SOL.id_sol_exame
JOIN ambulatorio.dbo.cectb43_paciente PAC ON PAC.CodPessoa =
SOL.fk_cd_pessoa_dona_material
JOIN ambulatorio.dbo.cectb49_pessoa PE ON PE.CodPessoa = PAC.CodPessoa
JOIN cenlab.dbo.tb_SolItemExame SIE ON SOL.id_sol_exame =
SIE.fk_id_sol_exame
JOIN ambulatorio.dbo.cectb134_participantes_projeto_extracao PPE ON
PPE.CodPessoa = SOL.fk_cd_pessoa_dona_material
WHERE
SIE.fk_id_item_exame = 317
AND VW.id_item_exame = 317
AND nu_resultado IS NOT NULL
AND SIE.fk_ultima_situacao = 4
AND VW.data_coleta IS NOT NULL
AND convert(datetime,VW.data_coleta,120) >= '20170101'
AND PAC.NumProntuario IS NOT NULL
AND VW.nu_resultado <> 0
AND VW.pessoa_dona_material NOT IN (SELECT ob.CodPessoa from
ambulatorio.dbo.cectb40_obito ob where ob.CodPEessoa = VW.pessoa_dona_material)
and cast(PPE.dt_cadastro as date) = cast(getdate() as date)
AND PPE.diagnostico = 'DILI'
GROUP BY
PAC.NumProntuario,
PE.DtNasc,
pe.Sexo ,
PE.Status_pessoa,
PAC.CodPessoa,
SOL.dt_sol_exame,
VW.data_coleta,
VW.data_resultado,
VW.id_sol_exame,
VW.nu_resultado,
fk_cd_cons,
fk_cod_internacao,
fk_codCons_hospital_dia
ORDER BY
PAC.NumProntuario,
VW.data_coleta,
VW.id_sol_exame
```

## 5 Arquivos

Local onde é disponibilizado o arquivo com os dados dos pacientes.  
[sipec.ini.fiocruz.br/relatorios/relatorio/Prospec\\_livertox](http://sipec.ini.fiocruz.br/relatorios/relatorio/Prospec_livertox).

Conteúdo do arquivo:

<b>Título da Coluna</b>	<b>Descrição</b>
NumProntuario	Número do Prontuário do paciente
Data Nasc	Data de nascimento do paciente (DD-MM-AAAA)
Sexo	Sexo do paciente: - Feminino - Masculino
CID	Número de CID (Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde )
PEPES	Texto com código do projeto de pesquisa
DataSolExame	Data da solicitação do Exame
DataColeta	Data da coleta da amostra
DataResultado	Data de emissão do resultado do exame
SolicitacaoExame	Número da solicitação do Exame
Origem_pedido	Origem da solicitação do pedido - CECLIN - INTERNAÇÃO - HOSPITAL DIA
ALT	Valor do resultado encontrado no Exame de
FOSTATASEALCALINA	Valor do resultado encontrado no Exame de Fosfatase
ASTTGP	Valor do resultado encontrado no Exame de
BILINDIRETA	Valor do resultado encontrado no Exame de Bilirrubina Indireta
BILDIRETA	Valor do resultado encontrado no Exame de Bilirrubina Direta
BILTOTAL	Valor do resultado encontrado no Exame de Bilirrubina Total
GAMAGT	Valor do resultado encontrado no Exame de Gama GT
PLAQUETAS	Valor do resultado encontrado no Exame de Plaquetas

APÊNDICE D - MEEH-ET02 – Enviar e-mail para equipe de pesquisa



## Projeto MPPC-MEEH - Monitoramento Eletrônico das Enzimas Hepáticas

Especificação Técnica  
ET02 – Enviar e-mail para equipe de  
pesquisa

### Histórico da Versão

<b>Data</b>	<b>Versão</b>	<b>Descrição</b>	<b>Autor(es)</b>
03.09.2019	V.0	Criação do documento	Luciene Santos Salles

## Índice

1	Breve Descrição.....	4
2	Referências.....	4
3	Query de criação das Tabelas.....	4
4	Códigos.....	4

## 1 Breve Descrição

O objetivo deste documento é descrever o passo a passo do desenvolvimento e implementação módulo informatizado para envio de e-mail com os dados dos pacientes HIV sem hepatite viral crônica e com elevação aguda dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

## 2 Referências

MPPC-MEEH\_Documento\_de\_Visao\_v\_01.docx  
 MEEH\_UC02 – Enviar e-mail para equipe de pesquisa.docx

## 3 Query de criação das Tabelas

N/A

## 4 Códigos

### 4.1 Verifica\_paciente\_extracao\_dili.asp

O arquivo abaixo verifica se o paciente atende aos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa. Caso afirmativo, retorna o número do prontuário do paciente e caso negativo retorna 0.

```
<!--
Segurança - usar o include valida usuário
#include virtual="/fc_inc_servlab/ConexaoBanco.asp"
-->
<%
Dim CodPessoa
Dim Resultado
Dim Retorno
call abrirConexao()
' Busca os campos enviados pela requisição
CodPessoa = Request("CodPessoa")
```



Resultado = Request("Resultado")

Dim QListaExtracao, QListaExtracao2

Dim ListaExtracao, ListaExtracao2

```

QListaExtracao = " select DISTINCT sol.fk_cd_pessoa_dona_material from " &_
    " cenlab.dbo.tb_SolExame sol " &_
    " JOIN cenlab.dbo.tb_SolItemExame SIE ON SOL.id_sol_exame = " &_
    " SIE.fk_id_sol_exame " &_
    " JOIN cenlab.dbo.vw_ultimosresultadoitemexame_por_sol exame2 VW ON " &_
    " VW.id_sol_exame= sol.id_sol_exame AND VW.id_sol_item_exame = " &_
    " SIE.id_sol_item_exame AND VW.id_item_exame = 317 " &_
    " JOIN ambulatorio.dbo.cectb43_paciente PAC ON PAC.CodPessoa = " &_
    " sol.fk_cd_pessoa_dona_material " &_
    " where " &_
    " SIE.fk_id_item_exame = 317 " &_
    " AND SIE.fk_ultima_situacao = 4 " &_
    " AND PAC.NumProntuario IS NOT NULL " &_
    " AND nu_resultado IS NOT NULL " &_
    " AND VW.nu_resultado <> 0 " &_
    "AND VW.pessoa_dona_material NOT IN (SELECT ob.CodPessoa from " &_
    " ambulatorio.dbo.cectb40_obito ob where ob.CodPEessoa = " &_
    " VW.pessoa_dona_material) " &_
    " AND convert(datetime,VW.data_coleta,120) >= '20170101' " &_
    " AND (sol.fk_cd_pessoa_dona_material IN " &_
    " (SELECT CID.CodPessoa FROM ambulatorio.dbo.cectb10_cid_x_paciente " &_
    " AS CID " &_
    " WHERE CID.CodCid IN ('B20%', 'B21%', 'B22%', 'B23%', 'B24' )) " &_
    "or " &_
    " (ambulatorio.dbo.ret_todos_pepes_paciente(sol.fk_cd_pessoa_dona_material " &_
    " ) like '%aids%')) " &_
    "and sol.fk_cd_pessoa_dona_material NOT IN (SELECT CID.CodPessoa " &_
    " FROM ambulatorio.dbo.cectb10_cid_x_paciente AS CID WHERE CID.CodCid " &_
    " IN ('B15%', 'B16%', 'B17%', 'B19%' )) " &_
    "AND NOT EXISTS (select * from " &_
    " cenlab.dbo.vw_ultimosresultadoitemexame_por_sol exame2 res " &_
    " join cenlab.dbo.tb_SolExame sol2 on res.id_sol_exame = sol2.id_sol_exame " &_
    " &_
    " where id_item_exame IN (110,104,823,884,569) and " &_
    " RES.fk_id_tipo_resultado IN (129,214,301,304) " &_

```



```

"AND RES.id_pergunta_resultado = 59 AND RES.id_valor_tipo_resultado = 1
" &_
"AND SOL2.fk_cd_pessoa_dona_material = sol.fk_cd_pessoa_dona_material)
" &_
"AND VW.pessoa_dona_material NOT IN (select ppe.CodPessoa from
ambulatorio.dbo.cectb134_participantes_projeto_extracao ppe where
ppe.CodPessoa = sol.fk_cd_pessoa_dona_material and ppe.diagnostico =
'DILI') " &_
" and sol.fk_cd_pessoa_dona_material = " & CodPessoa
set ListaExtracao = objConn.execute(QListaExtracao)

```

Retorno = ""

if not ListaExtracao.EOF then

```

QListaExtracao2 = " SELECT DISTINCT PAC.CodPessoa , PAC.NumProntuario, " &_
" (SELECT top 1 vw1.nu_resultado " &_
"FROM cenlab.dbo.vw_ultimosresultadoitemexame_por_solexame2 vw1
WHERE vw1.pessoa_dona_material = PAC.CodPessoa " &_
" AND convert(datetime,vw1.data_coleta,120) >= '20170101' AND
vw1.nu_resultado IS NOT NULL AND vw1.nu_resultado <> 0 and
vw1.id_item_exame = 317 " &_
" order by vw1.pessoa_dona_material , vw1.data_coleta asc )as primeiro
FROM " &_
" ambulatorio.dbo.cectb43_paciente PAC " &_
" JOIN ambulatorio.dbo.cectb49_pessoa PE ON PE.CodPessoa =
PAC.CodPessoa " &_
" where PAC.CodPessoa = " & ListaExtracao("fk_cd_pessoa_dona_material")

```

```
set ListaExtracao2 = objConn.execute(QListaExtracao2)
```

```

if (Resultado >= 200 and ListaExtracao2("primeiro") <= 40 ) or
(ListaExtracao2("primeiro") > 40 and Resultado >= (ListaExtracao2("primeiro") *3.6))
then
    response.write ListaExtracao2("NumProntuario")
End if
else
    response.write 0
end if
%>

```

#### 4.2 EstruturaCadResultadoItemExameComKit.asp

O arquivo abaixo recebe o retorno do arquivo "Verifica\_paciente\_extracao\_dili.asp". Caso o retorno seja diferente de 0, o programa de envio de e-mail "disparaEmailDili.php" é acionado.

```
function VerificaPacienteExtracaoDili(){
    var CodPessoa = form1.CodPessoa.value;
    var Resultado = form1.txtResultado.value;

    var oHttpRequest = createXMLHTTP();

    oHttpRequest.open("get","Verifica_paciente_extracao_dili.asp?CodPessoa="+CodPessoa+"&Resultado="+Resultado, false);
    oHttpRequest.send(null);
    var serverResponse = oHttpRequest.responseText;
    var Retorno = serverResponse

    if(serverResponse!="0"){
        window.open("../ceclin/disparaEmailDili.php?prontuario="+Retorno+'&CodSol='+<%=CodSol%>);
    }
}
```

#### 4.3 DisparaEmailDili.php

O programa abaixo é responsável pelo o envio do e-mail para equipe de pesquisa. Nesse programa é configurado o servidor de envio de e-mail, o remetente, o destinatário, a mensagem a ser enviada e, dispara o envio do e-mail caso nenhum erro seja encontrado.

```
<?
// Trata Erros
error_reporting(E_ALL & ~ E_NOTICE);
ini_set('SMTP','lp_servidor_envio');
include_once("class.Conn.php");
Projeto MPPC-MEEH-ET02 – Enviar e-mail para equipe de pesquisa
```



```

$nome_admin = "SGR";
$email_admin = "livertox@ini.fiocruz.br";

$prontuario = $_REQUEST['prontuario'];
$CodSol = $_REQUEST['CodSol'];

if ($prontuario!=""):
    if(strtolower($_SERVER['SERVER_NAME'])=='setic-luanan'){
        $email = '<livertox@ini.fiocruz.br>';
        $assunto = "[LIVERTOX] Paciente com elevação aguda de transaminase ALT";
        $mensagem = 'Número do prontuário '.$prontuario.';
        $mensagem .= '<br>Número da solicitação:'.$CodSol.';
        $mensagem .= '<br>O paciente acima apresenta elevação aguda importante nos
níveis séricos de ALT';

        $headers = "MIME-Version: 1.0\r\n";
        $headers .= "Content-type: text/html; charset=iso-8859-1\r\n";
        $headers .= "From: ".$email_admin."\r\n";

/* Dispara o email */
        $headers .= "To: Luciene Salles <luciene.salles@ini.fiocruz.br> \r\n";
        $para = "luciene.salles@ini.fiocruz.br";
        mail($para, $assunto, $mensagem, $headers) or die('<p align="center"><font
color="red"><b>Ocorreu um erro! Contate o webmaster!</b></font></p><br><br>');
    }
endif;
?>
<script>
window.close();
</script>

```

## APÊNDICE E - MEEH-Dicionario\_de\_Dados



# Projeto MPPC-MEEH - Monitoramento Eletrônico das Enzimas Hepáticas

## Dicionário de Dados



### Histórico da Versão

<b>Data</b>	<b>Versão</b>	<b>Descrição</b>	<b>Autor(es)</b>
10.12.2019	V.0	Criação do documento	Luciene Santos Salles



## Índice

1	Objetivo .....	4
2	Referências .....	4
3	Tabelas .....	4
3.1	Extração .....	4



## 1 Objetivo

Este documento tem como principal objetivo registrar de forma clara e consistente todas as informações dos objetos a serem criados no banco de dados do sistema de **“Monitoramento Eletrônico das Enzimas Hepáticas”**, seguindo as diretrizes definidas para padronizar a nomenclatura dos itens da futura base de dados.

## 2 Referências

- MEEH\_UC01\_Gera arquivo de dados de pacientes HIV com ALT elevada. docx
- MEEH\_UC02 – Enviar e-mail para equipe de pesquisa.docx

## 3 Tabelas

### 3.1 Extração

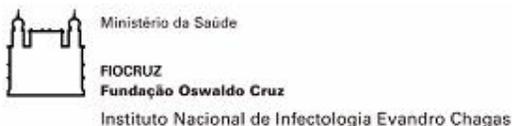
TABELA								
Descrição	Tabela criada para armazenar as informações dos pacientes com ALT elevada.							
CAMPOS								
Nome	PK?	FK?	Auto incrementado?	Tipo	Valor Padrão	Obrigatório?	Restrições	Descrição
id	S	S	S	int	Not null	S	N	Identificação única do paciente.
CodPessoa	N	S	N	int	Not null	S	N	Número de prontuário do paciente.
dt_cadastro	N	N	N	datetime	Not null	S	N	Data de cadastramento do paciente (DD-MM-AAAA).
ic_inclusao	N	N	N	char(1)	Null	N	N	Identifica se foi incluído como suspeito de Dili ou não.
motivo_exclusao	N	N	N	varchar(250)	Null	N	N	Texto com motivo para exclusão.
obs	N	N	N	varchar(250)	Null	N	N	Campo para inserção de alguma observação.
CodProj	N	S	N	int	Null	S	N	Código do projeto de pesquisa no Iní.
diagnostico	N	N	N	varchar(100)	Null	N	N	diagnóstico do Paciente.



id_sol_exame_extracao	N	S	N	Int	Null	S	N	Cod da Solicitação do exame do paciente
-----------------------	---	---	---	-----	------	---	---	---

## ANEXOS

### ANEXO A – FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO DE RELATORIO E DADOS



#### SOLICITAÇÃO DE RELATÓRIO/DADOS

Ao  
 Serviço de Tecnologia da Informação e Comunicação

Encaminho a Vossa Senhoria solicitação de relatório gerencial à base de dados do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

**NOME DO PROFISSIONAL:** \_\_\_\_\_

**LOTAÇÃO:** \_\_\_\_\_ **RAMAL:** \_\_\_\_\_

**EMAIL:** \_\_\_\_\_

**PERFIL:**  Médico / Especialidade: \_\_\_\_\_

Outras Profissões / Qual: \_\_\_\_\_

**BASE DE DADOS:**  CECLIN  SERVLAB  Farmácia  Almoarifado

Impressão  Acesso Internet

Outros: \_\_\_\_\_

**INFORMAÇÃO:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**CRITÉRIOS:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**JUSTIFICATIVA:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Autorizado por :** \_\_\_\_\_

Carimbo e Assinatura

**OBS.:** A previsão de entrega do relatório após autorização é de no máximo 20 dias.

Uso do SETIC:

MANTIS nº:	Atribuído a:	Data abertura: / /
------------	--------------	--------------------

Finalizado por:	Data de Execução: / /
-----------------	-----------------------

## ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO CEP

INSTITUTO NACIONAL DE  
INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Registro de toxicidade hepática por esteato-hepatite não-alcoólica (NASH) e hepatotoxicidade por medicamentos (DILI) em pacientes mono-infectados pelo HIV

**Pesquisador:** Hugo Perazzo Pedroso Barbosa

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 56989316.3.0000.5262

**Instituição Proponente:** INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.890.468

**Apresentação do Projeto:**

Nos últimos anos, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e hepatotoxicidade por medicamentos (DILI, do inglês "drug-induced liver injury") vêm sendo descritas como causas prevalentes de morbi-mortalidade de etiologia hepática em pacientes mono-infectados pelo HIV. A DHGNA caracteriza-se pelo acúmulo anormal de gordura nos hepatócitos e apresenta forma grave conhecida como esteatohepatite não alcoólica (NASH, do inglês "non-alcoholic steato-hepatitis") caracterizada pela progressão da fibrose hepática e evolução para cirrose. Esta doença está intimamente relacionada com fatores metabólicos (obesidade, dislipidemia, diabetes), podendo associar-se com disfuncionamento do controle glicêmico e do metabolismo lipídico, redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia), insulino-resistência e toxicidade mitocondrial relacionada à terapia antirretroviral. Perda de peso corporal e controle dos fatores metabólicos parecem ser as opções terapêuticas até o presente momento, porém diversas moléculas antifibrósicas vêm sendo validadas em ensaios clínicos internacionais. Além disso, a microbiota intestinal do indivíduo parece apresentar papel importante na patogênese da DHGNA e progressão para NASH. Historicamente a biópsia hepática tem sido utilizada como método de referência para avaliação de DHGNA/NASH. Porém, diversos métodos não invasivos, incluindo biomarcadores e exames de imagem, têm sido desenvolvidos como alternativa à biópsia hepática e necessitam de validação na DHGNA em pacientes infectados pelo HIV. A DILI corresponde à inflamação aguda dos hepatócitos

**Endereço:** Avenida Brasil 4365

**Bairro:** Manguinhos

**CEP:** 21.040-360

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3865-9585

**E-mail:** cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE  
INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.890.468

em reação à ingestão de medicamentos. As reações adversas hepatotóxicas são a mais frequente causa de suspensão do desenvolvimento de novas moléculas pela indústria farmacêutica e de sua falta de aprovação por parte de agências regulatórias. Estudos descreveram que a DILI pode ocorrer em até 23% dos pacientes infectados pelo HIV em uso de terapia antirretroviral, especialmente nos pacientes em tratamento por tuberculostáticos. Grupos internacionais vêm descrevendo novos biomarcadores para diagnóstico e prognóstico de DILI que ainda precisam de validação por equipe independente.

No Brasil, torna-se essencial a criação de um registro de casos associados à toxicidade hepática nos pacientes mono infectados pelo HIV. A validação de métodos não invasivos de estimação das lesões hepáticas (fibrose, esteatose ou inflamação), a avaliação do papel da microbiota intestinal e do impacto da orientação dietética especializada serão essenciais para o melhor manejo clínico-terapêutico e prevenção de complicações dos pacientes infectados pelo HIV. Este estudo de coorte prospectiva tem como objetivo principal avaliar o impacto da toxicidade hepática por NASH e DILI em pacientes mono infectados pelo HIV.

As hipóteses, a metodologia proposta e os critérios de inclusão e exclusão são os mesmos descritos no Parecer Consubstanciado n. 1.640.420, aprovado por este CEP em 19 de Julho de 2016.

**Objetivo da Pesquisa:**

Os mesmos descritos no Parecer Consubstanciado n. 1.640.420, aprovado por este CEP em 19 de Julho de 2016.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

A mesma avaliação relatada no Parecer Consubstanciado n. 1.640.420, aprovado por este CEP em 19 de Julho de 2016.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A presente Emenda tem como objetivo incluir as seguintes investigadoras ao Protocolo: Marília Santini de Oliveira, Doutora em Pesquisa Clínica em Doenças Infeciosas pela FIOCRUZ (2012) e Luciene Santos Salles, aluna inscrita no Programa de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do INI/FIOCRUZ com projeto "Marcadores da função hepática de pacientes infectados pelo HIV para aplicação na pesquisa clínica e vigilância em saúde: identificação e monitoramento eletrônico no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - FIOCRUZ", sob orientação dos investigadores

**Endereço:** Avenida Brasil 4365

**Bairro:** Manguinhos

**CEP:** 21.040-360

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3865-9585

**E-mail:** cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE  
INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.890.468

Hugo Perazzo e Marília Santini de Oliveira.

Consta ainda, na Carta enviada a este CEP pelo pesquisador principal, que as investigadoras incluídas no protocolo HIVLiver-Tox por meio desta Emenda participaram das atividades para desenvolvimento da plataforma eletrônica para monitoramento da função hepática dos pacientes de alto risco para NASH e DILI, e que foram realizadas as seguintes modificações no protocolo: (1) Inclusão dos investigadores Marília Santini de Oliveira e Luciene Santos Salles no item Identificação de todos os participantes do projeto; e (2) modificação da versão e data do protocolo. Tais modificações constam no documento PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1197247\_E1 anexado à Plataforma Brasil.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequados.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há óbice ético à aprovação da Emenda.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1197247_E1.pdf	09/08/2018 10:16:30		Aceito
Outros	Emenda_1_Liver_Tox_07_08_2018.pdf	09/08/2018 10:15:03	Hugo Perazzo Pedroso Barbosa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_anuencia_INI_LiverTox.pdf	09/06/2016 15:48:39	Hugo Perazzo Pedroso Barbosa	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_LiverTox_biorrepos_assinada.pdf	09/06/2016 15:47:59	Hugo Perazzo Pedroso Barbosa	Aceito

**Endereço:** Avenida Brasil 4365

**Bairro:** Manguinhos

**CEP:** 21.040-360

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3865-9585

**E-mail:** cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE  
INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.890.468

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_LiverTox_v1_03_06_2016_HP.doc	09/06/2016 15:47:15	Hugo Perazzo Pedroso Barbosa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_LiverToxicity_NASH_DILI_CEP_v1_03_06_2016_HP.doc	09/06/2016 15:45:44	Hugo Perazzo Pedroso Barbosa	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_LiverTox_assinada.pdf	09/06/2016 15:44:33	Hugo Perazzo Pedroso Barbosa	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 12 de Setembro de 2018

---

**Assinado por:**  
**Léa Ferreira Camillo Coura**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Avenida Brasil 4365

**Bairro:** Manguinhos

**CEP:** 21.040-360

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3865-9585

**E-mail:** cep@ini.fiocruz.br