



GUILHERME DEL FIOL

Sistema de Apoio à Prescrição:  
Prevenindo Eventos Adversos Relacionados ao  
Uso de Medicamentos

Dissertação apresentada à Pontifícia  
Universidade Católica do Paraná para a  
obtenção do título de Mestre em  
Informática Aplicada.

Área de Concentração:  
Informática em Saúde

Orientador:  
Prof. Dr. Percy Nohama  
Co-orientadora:  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Beatriz H.S.C. Rocha



**ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE DISSERTAÇÃO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFORMÁTICA APLICADA DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.**

**Exame de dissertação nº 017**

Aos 20 dias do mês de dezembro de 1999, realizou-se a sessão pública de defesa de dissertação “**SISTEMA DE APOIO À PRESCRIÇÃO: PREVENINDO EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AO USO DE MEDICAMENTOS**”, apresentada por Guilherme Del Fiol, ano de ingresso 1997, para obtenção do título de Mestre em Ciências. A Banca Examinadora foi composta pelos seguintes professores:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Presidente: Prof. Dr. Percy Nohama (PUCPR)	
Prof. Dr. João da Silva Dias (PUCPR)	
Prof. Dr. Beatriz HSC Rocha (UFPR)	
Prof. Dr. Daniel Sigulem (EPM)	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem atribuídos e que foram os seguintes:

MEMBROS DA BANCA	CONCEITOS
Presidente: Prof. Dr. Percy Nohama (PUCPR)	APROVADO
Prof. Dr. João da Silva Dias (PUCPR)	APROVADO
Prof. Dr. Beatriz HSC Rocha (UFPR)	APROVADO
Prof. Dr. Daniel Sigulem (EPM)	APROVADO
<b>Conceito Final</b>	

Observações da Banca Examinadora

*EXCELENTE TRABALHO*

**Prof. Júlio Cesar Nievola**  
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Informática Aplicada-PUC-PR

Dedico este trabalho à minha amada esposa  
Cristiane, fonte inestimável de auxílio e inspiração.

## Agradecimentos

Agradeço a todos que, de alguma forma, me auxiliaram no desenvolvimento deste projeto, principalmente:

Ao meu orientador Prof. Percy Nohama e à minha co-orientadora Profa. Beatriz H.S.C. Rocha que, com rigor e dedicação, contribuíram para meu aprendizado científico e, conseqüentemente, para a realização deste trabalho;

À Pontifícia Universidade Católica do Paraná por ter fornecido os recursos necessários para a realização do projeto;

Ao Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), mais especificamente ao Prof. Roberto de Almeida Rocha, pela cessão dos dados utilizados no experimento de validação do sistema desenvolvido;

A todos os colegas de turma do PPGIA, especialmente Omero e Renata, pelo apoio, responsabilidade e dedicação durante os trabalhos em equipe;

Ao amigo Marcelo Fiszman pelas sugestões e auxílio na localização de referências bibliográficas;

À Dra Marta Francisca de Fátima Fragoso e à farmacêutica Yoshie Marice Sbalqueiro, especialistas que forneceram sugestões para o conteúdo da base de conhecimento e auxiliaram na validação das regras do sistema;

Aos Drs. Gilad Kuperman e David Bates, pela cessão das regras do sistema de prescrição do Brigham Women's Hospital;

Ao meu pai, Raul, pelo inestimável auxílio nos tortuosos caminhos de minha formação profissional;

À minha mãe, Marta, por toda a sabedoria e amor com que me criou e me educou;

À minha esposa Cristiane que sempre me acompanhou, apoiou e me compreendeu durante todo o período de desenvolvimento deste projeto.

## Publicações

- [1] FIOL, G.D.; NOHAMA, P. Sistema de Apoio à Prescrição: Prevenindo Eventos Adversos Relacionados ao Uso de Medicamentos. **Anais do IV Forum Nacional de Ciência e Tecnologia em Saúde**, p.573-574, 1998.
- [2] FIOL, G.D.; ROCHA, B.H.S.C.; NOHAMA, P. Modeling a Decision Support System to Prevent Adverse Drug Event. **Proceedings of the 13<sup>th</sup> IEEE Symposium on Computer Based Medical Systems** (aceito para publicação).
- [3] FIOL, G.D.; ROCHA, B.H.S.C.; NOHAMA, P. Design, Implementation and Evaluation of a Clinical Decision Support System to Prevent Adverse Drug Events. **Proceedings of MIE2000 and GMDS2000** (aceito para publicação).
- [4] FIOL, G.D.; ROCHA, B.H.S.C.; NOHAMA, P. Comparison of Two Knowledge Bases on the Detection of Drug-Drug Interactions. **AMIA 2000** (aceito para publicação).

# Sumário

<b>Capítulo 1</b>	<b>Introdução</b>	<b>1</b>
1.1	Objetivos.....	6
1.1.1	Objetivo geral.....	6
1.1.2	Objetivos específicos.....	6
1.2	Estrutura do trabalho.....	6
<b>Capítulo 2</b>	<b>Estado da Arte</b>	<b>8</b>
2.1	Sistemas Especialistas.....	8
2.2	Sistemas de Apoio à Decisão Médica.....	11
2.3	Sistemas de Apoio à Prescrição de Medicamentos.....	16
<b>Capítulo 3</b>	<b>Materiais e Métodos</b>	<b>23</b>
3.1	Modelagem do sistema.....	23
3.1.1	Base de conhecimento.....	24
a)	Base de Medicamentos.....	24
b)	Árvore de categorias.....	26
c)	Regras de produção.....	27
3.1.2	Motor de Inferência.....	31
3.1.3	Camada de Interface com o Cliente.....	32
3.2	Conteúdo da base de conhecimento.....	33
3.2.1	Alimentação do vocabulário.....	33
3.2.2	Regras de interações medicamentosas.....	36
3.3	Sistema de manutenção da base de conhecimento.....	37

3.4 Experimento de validação .....	39
<b>Capítulo 4 Resultados</b>	<b>40</b>
4.1 Conteúdo da base de conhecimento .....	40
4.2 Resultados do experimento .....	42
<b>Capítulo 5 Discussão</b>	<b>48</b>
5.1 Limitações .....	54
5.2 Estudos futuros .....	55
5.3 Conclusões .....	58
<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>60</b>

## Lista de Figuras

- Figura 1 – Exemplo de regra de produção que testa se um determinado paciente está em estado de hipoglicemia. .... 10
- Figura 2 – Esquema geral do sistema representando suas três camadas..... 24
- Figura 3 – Fragmento da árvore de categorias indicando os medicamentos genéricos gentamicina e amicacina com seus antecessores. ....27
- Figura 4 – Exemplo de uma regra genérica: todos os medicamentos nefrotóxicos interagem com cefalosporinas..... 30
- Figura 5 – Exemplo de uma regra específica utilizando dois medicamentos genéricos: aspirina e warfarina. ....30

## Lista de Tabelas

Tabela 1 – Exemplos de medicamentos representados em três níveis de descrição (granularidade). .....	26
Tabela 2 – Comparação entre as bases de medicamentos avaliadas. ....	36
Tabela 3 – Distribuição das interações segundo a categoria do medicamento principal da interação. Os medicamentos cardiovasculares são representados pelas três últimas categorias da tabela. ....	40
Tabela 4 – Distribuição das interações de acordo com o tipo da regra. ....	41
Tabela 5 – Exemplos de interações representadas através de categorias de medicamentos e o número de elementos que seriam necessários para representar essas interações se este recurso não tivesse sido utilizado. ....	41
Tabela 6 – Distribuição das interações segundo a gravidade das possíveis conseqüências provocadas pelas interações. ....	42
Tabela 7 – Total de interações encontradas, número de prescrições e interações com uma ou mais interações e duração média, mínima e máxima das interações no período estudado. ....	43
Tabela 8 – Distribuição das prescrições com interações segundo o número de interações concomitantes. ....	43
Tabela 9 – Tipos de interações encontradas e suas freqüências. ....	43
Tabela 10 – Distribuição das interações segundo a gravidade de suas possíveis conseqüências. ....	45
Tabela 11 – Interações mais freqüentes e a duração média de cada uma. ....	46
Tabela 12 – Duração média das interações detectadas segundo o nível de gravidade das mesmas. ....	46

Tabela 13 – Distribuição das interações encontradas segundo a categoria dos medicamentos envolvidos.....	47
--	----

## Lista de Símbolos

- ADE – Adverse drug event ou evento adverso relacionado ao uso de medicamentos.
- JAMA – Journal of the American Medical Association.
- SADEM – Sistema de Apoio à Decisão Médica.
- SQL – Structured Query Language.
- HL7 – Health Level 7.
- UMLS – Unified Medical Language System.
- ATC – Anatomical Therapeutical Codes.
- NDC – National Drug Codes.
- BWH – Brigham Women’s Hospital.
- SIH – Sistema de Informações Hospitalares.
- HC-UFPR – Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.
- FDA – Food and Drug Administration.
- CORBA – Common Object Request Broker Architecture.

## Resumo

Eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos são considerados um sério problema de saúde em todo o mundo. Estima-se que os custos anuais relacionados a esses eventos nos Estados Unidos sejam superiores aos custos para o tratamento de doenças cardiovasculares.

Os sistemas de apoio à prescrição de medicamentos têm sido descritos como poderosas ferramentas para a prevenção de erros de prescrição e eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos. Por outro lado, alguns fatores, relacionados ao desenvolvimento, implementação, manutenção e avaliação desses sistemas, ainda precisam ser aprimorados.

O objetivo deste projeto foi o desenvolvimento, implantação e avaliação de um protótipo de sistema de apoio à decisão que atuasse na prevenção de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos através da verificação de interações medicamentosas em prescrições médicas. A estrutura do sistema desenvolvido apresenta soluções para alguns dos problemas descritos na literatura, tais como capacidade de integração com sistemas hospitalares, adaptação às necessidades específicas de cada local onde for utilizado e possibilidade de atualização de sua base de conhecimento por especialistas.

Através de uma análise retrospectiva de 37.237 prescrições realizadas em um hospital de nível terciário, o sistema foi capaz de detectar 10.044 (27,0%) prescrições apresentando interações medicamentosas. Entre as interações detectadas, 50,6% eram de gravidade moderada e 6,4% graves.

Os resultados do estudo reforçam a necessidade do uso de sistemas de apoio à prescrição de medicamentos integrados às informações clínico-laboratoriais dos pacientes. Futuramente, pretende-se aplicar o sistema em um ambiente *real-time on-line* e avaliar os benefícios neste tipo de ambiente.

## Abstract

Adverse drug events are known to be a major health problem worldwide. It is estimated that the annual costs related to these events in the United States are greater than the total costs with cardiovascular disease care.

Decision support systems that assist drug ordering have demonstrated to be a powerful tool to prevent prescription errors and adverse drug events. On the other hand, some issues related to the development, implementation, configuration, and evaluation of these decision support systems still need improvement.

The objective of this project was the development and evaluation of a decision support system prototype that helps with the prevention of adverse drug events by detecting drug interactions in drug prescriptions. The structure of the developed system tries to solve some of the problems described in the literature, such as integration with hospital information systems, adaptability to specific local needs, and knowledge base editing by specialists.

In a retrospective study of 37.237 drug prescriptions ordered in a tertiary hospital, the system detected 10.044 (27,0%) orders containing one or more drug interactions. Among the interactions detected, 50,6% had moderate severity and 6,4% high severity. In a future study, it is intended to apply the developed system in a real-time on-line environment, evaluating the benefits obtained in terms of improvement in medical practice and patient outcomes.

# Capítulo 1

## Introdução

A prescrição de medicamentos é uma das etapas mais importantes da assistência médica, representando a ação mais freqüentemente tomada pelo profissional após a conclusão do(s) diagnóstico(s) do paciente. Uma série de fatores, tais como a grande variedade de fármacos e apresentações comerciais disponíveis no mercado, a freqüência com que novos lançamentos são realizados e a vasta quantidade de interações e efeitos indesejáveis produzidos pelos medicamentos, faz com que essa etapa seja muito susceptível a erros (Bates et al., 1995). Estima-se que os custos de morbidade e mortalidade relacionados ao uso de medicamentos nos Estados Unidos estejam em torno de 136 bilhões de dólares ao ano, superando os gastos anuais para tratamento de todas as patologias cardiovasculares (Johnston e Bootman, 1995) e que os eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos sejam a quarta causa de morte naquele país (Lazarou et al., 1998).

Define-se eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos (do inglês *adverse drug events*, ou, simplesmente, ADEs) como efeitos indesejáveis, observados no paciente, provocados pelo uso de um ou mais medicamentos. Os ADEs podem ser divididos em dois grandes grupos: os preveníveis e os não preveníveis. Os ADEs preveníveis são aqueles que resultaram de algum erro ou que poderiam ter sido evitados por meio de qualquer medida disponível (Bates et al., 1995). Os ADEs preveníveis resultam, na sua maior parte, de erros na prescrição de medicamentos. Alguns exemplos de ADEs preveníveis são: insuficiência renal aguda, provocada pelo uso concomitante de dois

medicamentos nefrotóxicos, e reação alérgica, provocada pelo uso de penicilina em um paciente sabidamente alérgico a esta substância. Os ADEs não preveníveis são aqueles provenientes de erros que não poderiam ter sido previstos ou evitados. Um exemplo de ADE não prevenível é a ocorrência de efeitos colaterais, como náuseas e vômitos, provocados pelo uso correto de amoxicilina no tratamento de infecções do ouvido (Gilman et al., 1987).

Vários trabalhos têm sido publicados abordando erros no uso de medicamentos e seus efeitos adversos (Dambro e Kallgren, 1988; Classen et al., 1997; Lesar et al., 1997). Lesar et al. detectaram um índice de 39 erros a cada 1.000 medicamentos prescritos na unidade de internação de um hospital de nível terciário nos EUA<sup>1</sup> (Lesar et al., 1997). Os erros foram relacionados, principalmente, à existência de problemas renais ou hepáticos, que exigiam correção da dose do medicamento; alergia ao medicamento e erros na escolha da apresentação do medicamento ou na sua posologia. A maior parte dos erros detectados (59,2%) foi classificada em dois grupos de causas: o primeiro foi relacionado ao conhecimento de características específicas dos medicamentos, tais como efeitos colaterais, interações medicamentosas, indicações de uso, contra-indicações e doses ideais. O segundo grupo foi relacionado a condições clínicas do paciente que pudessem alterar a ação dos medicamentos no organismo, mais notadamente, problemas renais e hepáticos (Lesar et al., 1997).

Estudos de Bates et al., 1995 e Leape et al., 1995, avaliaram, retrospectivamente, a incidência de ADEs, em um período de 6 meses, em dois hospitais da Universidade de Harvard<sup>2</sup>. Nas 4.031 admissões hospitalares estudadas, foram detectados efeitos adversos em 6,5% e potenciais efeitos adversos (interceptados antes da administração do medicamento) em 5,5% delas. Os efeitos adversos resultaram em óbito em 1% das admissões, ofereceram risco de vida em 12% e 30% dos ADEs foram considerados graves. Vale notar que os resultados obtidos poderiam ser ainda mais pronunciados em outros locais, pois os hospitais onde o estudo foi realizado encontram-se

---

<sup>1</sup> Brigham Women's Hospital, da Universidade de Harvard.

<sup>2</sup> Brigham Women's Hospital Hospital e Massachusetts General, respectivamente, ambos da Universidade de Harvard.

entre os serviços de maior renome dos Estados Unidos (Bates et al., 1995). Destaca-se o fato que, dentre os eventos adversos, 28% foram considerados passíveis de prevenção em etapas precoces do processo, tais como a prescrição dos medicamentos. Após uma análise sistemática dos erros responsáveis por tais eventos, concluiu-se que boa parte deles (47%) ocorreu por conhecimento inadequado sobre o uso do medicamento (erros na dose ou escolha do mesmo, periodicidade da administração e interação de drogas) ou falta de informações sobre o paciente que pudessem evitar o erro, tais como diagnósticos anteriores, parâmetros clínico-laboratoriais e medicamentos em uso (Leape et al., 1995).

Um aprofundamento desse estudo abordou as conseqüências dos efeitos adversos provocados por medicamentos em termos de acréscimo no tempo de permanência do paciente no hospital e nos custos hospitalares. A pesquisa concluiu que cada evento adverso passível de prevenção trazia um aumento médio de 4,6 dias no tempo de permanência do paciente no hospital, representando um custo adicional de US\$ 4.685,00 à internação. Esse custo seria equivalente a uma estimativa de US\$ 5,6 milhões ao ano para um hospital-escola de 700 leitos. Tal estimativa foi considerada conservadora pelo estudo, já que não foram considerados custos indiretos da internação e possíveis processos jurídicos movidos contra o hospital (Bates et al., 1995). Reforça ainda mais a importância dos estudos dos grupos de Leape e Bates, o destaque que receberam de um editorial do *Journal of the American Medical Association* (JAMA). Segundo o editorial, “computadores podem fornecer grande auxílio através da redução da incidência e do impacto de erros em Medicina através da coleta, organização e recuperação de dados...” e “intervenções computacionais em erros associados a medicamentos devem continuar a ser desenvolvidas, implementadas e testadas. A avaliação dessas intervenções é crítica, pois, assim, podemos descobrir o que realmente funciona e o que é economicamente efetivo” (KAHN, 1995).

Um estudo realizado com 1.200 prescrições de pacientes internados em clínicas da cidade de Curitiba relatou uma incidência de 37,9% de interações medicamentosas, entre elas, 57,6% de gravidade moderada e 8,1% severas. O estudo concluiu sobre a existência de um grande número de interações, grande parte das quais potencialmente prejudiciais aos pacientes (OLIVEIRA et al.,

1981).

Os estudos mencionados foram praticamente unânimes quanto à necessidade do uso de sistemas computacionais que auxiliem o profissional na prescrição de medicamentos. Essa necessidade ampara-se, principalmente, na constatação de que a maior parte dos erros em prescrições deve-se à falta de informações relevantes no momento da tomada de decisão (Leape et al., 1995; Lesar et al., 1997). Apesar dessa necessidade, o uso de sistemas informatizados na prescrição de medicamentos ainda é muito incipiente. Estima-se que nos Estados Unidos somente 1% das prescrições foram feitas pelos médicos utilizando computadores no ano de 1998 (Schiff e Rucker, 1998).

A prescrição médica informatizada chegou a ser referida como um “sonho antigo e quase obsoleto” (Zegher et al., 1994). Outros autores citam que “os médicos jamais deveriam fazer uma prescrição à mão, dada a explosão de informações científicas e avanços na tecnologia de informática...” (Schiff e Rucker, 1998).

Vários tipos de aplicação podem ser desenvolvidos no sentido de avaliar, detectar e prevenir eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos. De modo geral, o desenvolvimento dessas aplicações envolve duas etapas básicas: a estruturação e alimentação de uma base de conhecimento sobre medicamentos e a criação de uma interface que integre o sistema de apoio à prescrição com o sistema hospitalar, onde as prescrições são realizadas. Várias bases de medicamentos estão disponíveis no mercado, entre elas, ABDA®, da Alemanha; Thériaque®, da França; Martindale®, da Inglaterra e First Data Bank®, Multum® e Micromedex®, dos Estados Unidos. Essas bases podem ser aproveitadas no desenvolvimento de sistemas de apoio à prescrição de medicamentos, porém, algumas são pobremente estruturadas e não possuem flexibilidade suficiente para o desenvolvimento de sistemas de apoio à decisão (Milstein et al., 1995).

Além disso, os sistemas comerciais de apoio à prescrição atualmente disponíveis tendem a enviar um número excessivo de alertas falsos ou de pouco significado clínico, fazendo com que a credibilidade e a adesão do médico aos mesmos diminua ao longo do tempo (Soumerai e Lipton, 1995; Cavuto et al., 1996; Bates e Leape, 1996; Bates et al., 1998; Poikonen e

Leventhal, 1999). Mais especificamente, Soumerai e Lipton enfatizaram a pequena quantidade de estudos avaliando a eficácia e o custo-benefício do uso de sistemas de apoio à prescrição, questionando os métodos utilizados na avaliação dos mesmos e, com grande ênfase, a eficácia do programa de “Revisão da Utilização de Medicamentos” (*Drug-Utilization Review*), implantado pelo governo americano em 1990. Esse programa consiste na revisão das prescrições através de sistemas de apoio à prescrição comerciais implantados nas farmácias. A principal deficiência do programa estaria na falta de validação das regras e critérios utilizados pelas bases de conhecimento comerciais. Essa deficiência foi demonstrada pela grande discordância entre as regras dos diversos sistemas e pelo envio de um grande número de alertas falso-positivos, gerando um custo substancial, tanto pelo tempo gasto na avaliação dos alertas quanto pela queda da credibilidade (menor que 25% após a conclusão do estudo) dos usuários no sistema. O estudo finaliza sugerindo maior ênfase na avaliação dos sistemas de revisão de uso de medicamentos (Soumerai e Lipton, 1995).

Por outro lado, alguns estudos têm demonstrado a capacidade dos sistemas de prescrição, desenvolvidos e customizados por equipes internas de hospitais universitários, em reduzir eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos e, conseqüentemente, os custos dos cuidados médicos (Tierney et al., 1993; Haug et al., 1994; Bates et al., 1998; Anderson JG et al., 1998; Raschke et al., 1998; Bates et al., 1999). Mais notadamente, o Brigham Women’s Hospital, um dos hospitais da Universidade de Harvard, relatou uma economia de US\$ 10 milhões anuais graças à informatização da prescrição de medicamentos (Glaser e Kuperman, 1996).

Os estudos demonstram que o uso de sistemas de prescrição medicamentosa com componentes de apoio à decisão é claramente indicado mas inúmeros fatores, relacionados ao desenvolvimento, implementação, manutenção e avaliação, ainda precisam ser abordados para que a implantação desses sistemas seja o mais eficiente possível e torne-se viável em larga escala, extrapolando os limites do ambiente universitário.

## 1.1 Objetivos

### 1.1.1 Objetivo geral

O trabalho descrito nessa dissertação visa o desenvolvimento, implantação e avaliação de um protótipo de sistema de apoio à decisão que atue na prevenção de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos através da verificação de interações medicamentosas em prescrições médicas.

### 1.1.2 Objetivos específicos

A estrutura do sistema procura apresentar soluções para alguns dos problemas descritos na literatura, oferecendo as seguintes características:

- a) capacidade de se integrar com sistemas de informação hospitalar;
- b) possibilidade de uso em diversos tipos de aplicação, como sistemas de alertas *on-line* para interações medicamentosas, análise retrospectiva de prescrições realizadas em um serviço de saúde e referência de consulta para profissionais de saúde;
- c) capacidade de adaptação às necessidades específicas de cada local onde for utilizado;
- d) possibilidade de atualização e configuração de seu conteúdo pela própria equipe de especialistas do serviço de saúde.

## 1.2 Estrutura do trabalho

Esta dissertação está organizada em 5 capítulos. No capítulo 1, apresenta-se a motivação que levou ao desenvolvimento deste projeto. O problema é descrito juntamente com os sistemas desenvolvidos a fim de solucioná-lo, indicando seus aspectos positivos e negativos. Ao final, os objetivos gerais e específicos deste projeto são delineados.

O capítulo 2 narra uma revisão básica sobre sistemas especialistas e o estado da arte dos sistemas de apoio à decisão na área da saúde, com enfoque para os sistemas de apoio à prescrição de medicamentos.

O capítulo 3 trata da metodologia de trabalho, do modelo do sistema desenvolvido e da metodologia do experimento realizado para validação do sistema.

O capítulo 4 descreve os resultados do experimento de validação e do conteúdo final da base de conhecimento.

Finalizando, o capítulo 5 discute o modelo desenvolvido, os resultados do experimento e avalia o conteúdo da base de conhecimento desenvolvida. O capítulo finaliza com as conclusões do trabalho.

## Capítulo 2

### Estado da Arte

Este capítulo consiste em uma revisão da literatura sobre sistemas de apoio à decisão na área médica. Sua estrutura está subdividida em três assuntos. O primeiro aborda conceitos básicos sobre sistemas especialistas. O segundo item apresenta alguns dos principais sistemas de apoio à decisão desenvolvidos na área médica. O terceiro apresenta sistemas de apoio à prescrição de medicamentos, os resultados obtidos com a aplicação prática dos mesmos e as principais dificuldades encontradas no desenvolvimento desses sistemas.

#### 2.1 Sistemas Especialistas

Segundo Parsaye e Chignell, “sistema especialista é um programa de computador que utiliza conhecimento e raciocínio para resolver um problema normalmente solucionado somente por especialistas humanos” (Parsaye e Chignell, 1988). Os sistemas especialistas são compostos de pelo menos dois componentes: uma base de conhecimento e um mecanismo de inferência (Warner et al., 1997).

A base de conhecimento representa o conjunto de conhecimento que o sistema utiliza. Ela é composta por uma base de fatos, estruturas e regras relevantes ao domínio do problema (Parsaye e Chignell, 1988). Inicialmente, o conhecimento pode ser obtido através de consulta a fontes na literatura. Posteriormente, pode ser aprimorado através de consulta a especialistas,

utilizando técnicas de Engenharia do Conhecimento, tais como entrevistas e observações da rotina do especialista (Elson e Connelly, 1995). Em alguns casos, o engenheiro do conhecimento e o especialista podem ser a mesma pessoa. O processo de aquisição de conhecimento é altamente iterativo, portanto, a obtenção de informações a respeito do desempenho do sistema pode auxiliar muito no seu aprimoramento (Elson e Connelly, 1995).

O motor de inferência é o mecanismo que dirige o processamento dos dados de entrada do sistema com os dados da base de conhecimento gerando conclusões. É esperado que um sistema especialista possua ao menos algum grau de capacidade de raciocínio. Esta capacidade implica em que, uma vez adquirido conhecimento genérico sobre um problema, o sistema possa chegar a conclusões, sem que tenha sido explicitamente informado sobre elas (Schutzer, 1986).

A estrutura de representação do conhecimento mais utilizada na área da saúde é a de regras de produção (Elson e Connelly, 1995; Warner et al., 1997). Em um sistema baseado em regras, o conhecimento é representado sob a forma de um conjunto de assertivas condicionais do tipo IF-THEN (Figura 1). O motor de inferência gera, a partir das regras, decisões intermediárias até chegar à conclusão final. Esse processo pode ser realizado por meio de duas estratégias de inferência: encadeamento progressivo (*forward-chaining*) ou encadeamento regressivo (*backward-chaining*). No primeiro caso, o motor de inferência parte dos dados de entrada e analisa as regras até encontrar a decisão final. No segundo caso, estipula uma hipótese inicial e procura comprovar a validade da hipótese com dados da base de conhecimento (Parsaye e Chignell, 1988). O encadeamento regressivo é adequado nos casos onde o número de conclusões possíveis é significativamente menor que o universo de fatos (Elson e Connelly, 1995).

As regras de produção são intuitivas, de entendimento simples e normalmente seguem o paradigma de inferência humana sobre o que fazer em uma determinada situação. Por outro lado, as regras adequam-se mais a domínios específicos, onde a natureza do conhecimento é categorizada e não muito complexa e há pouco encadeamento entre elas, como ocorre nos sistemas de alertas e lembretes (Elson e Connelly, 1995; Bartels et al., 1995).

```
glicemiaMinima = 50
IF glicemia < glicemiaMinima
THEN condicaoClinica = "hipoglicemia"
Return condicaoClinica
```

Figura 1 – Exemplo de regra de produção que testa se um determinado paciente está em estado de hipoglicemia.

Provavelmente, o sistema baseado em regras de produção mais conhecido na área médica seja o MYCIN. O MYCIN foi desenvolvido para fornecer auxílio ao diagnóstico e à terapia em casos de bacteremias (Warner et al., 1997). Muitas das características do MYCIN representaram um impacto importante no desenvolvimento de outros sistemas especialistas (Parsaye e Chignell, 1988).

Além da base de conhecimento e do motor de inferência, fazem parte dos sistemas especialistas ferramentas para aquisição, edição, compilação e validação do conhecimento; interfaces para que o usuário final ou sistemas externos possam interagir com o sistema, fornecendo dados, realizando solicitações e recebendo conclusões; e um banco de dados para armazenar as conclusões geradas pelo sistema especialista (Parsaye e Chignell, 1988; Elson e Connelly, 1995). As conclusões fornecem dados para avaliação do desempenho do sistema, permitindo que ele seja aprimorado ao longo do tempo (Elson e Connelly, 1995).

A interface do usuário é uma parte essencial de um sistema especialista. A impressão do usuário sobre o sistema especialista depende muito da forma como as informações são apresentadas pelo sistema (Parsaye e Chignell, 1988). Mais especificamente na área da saúde, quanto maior a necessidade de alimentação manual de dados, menor a probabilidade do sistema ter sucesso em ambientes práticos (Miller, 1994). Dessa forma, a probabilidade de sucesso de um Sistema de Apoio à Decisão Médica (SADEM) está fortemente atrelada à sua capacidade de integração com sistemas que efetuem a captura dos dados dos pacientes de modo automático e não redundante (Miller, 1994; Elson e Connelly, 1995). Outro aspecto importante no uso dos SADEMs é a

acessibilidade do sistema, que deve fornecer informações precisas ao responsável pela decisão, no momento da tomada de decisão (Miller, 1994).

## 2.2 Sistemas de Apoio à Decisão Médica

Um Sistema de Apoio à Decisão Médica (SADEM) pode ser definido como qualquer sistema informatizado cujo objetivo é auxiliar profissionais de saúde na tomada de decisões (Shortliffe et al., 1990). Shortliffe classifica os SADEMs em dois grandes grupos: aqueles que determinam o que é verdadeiro a respeito do paciente (o diagnóstico correto, por exemplo) e os que auxiliam o médico na decisão sobre a conduta a ser tomada para o paciente (escolha do tratamento ou exame complementar, por exemplo).

Segundo Degoulet, os SADEMs podem ser classificados, de acordo com o seu modo de intervenção, como passivos, semi-ativos ou ativos. Os sistemas passivos são aqueles em que o médico explicitamente faz uma solicitação ao sistema. Boa parte dos sistemas de apoio ao diagnóstico trabalham dessa forma, pois exigem que o profissional de saúde forneça, por iniciativa própria, informações ao sistema para tirar suas conclusões. Os semi-ativos são invocados automaticamente, porém, a decisão sobre a conduta final é do médico. Um bom exemplo de sistema semi-ativo é o envio de alertas para situações de risco. Os alertas são enviados automaticamente, mas cabe ao profissional de saúde a decisão final de seguir ou não as sugestões do alerta. Os sistemas ativos são iniciados automaticamente e possuem a capacidade de tomar decisões sem a presença do médico, como ocorre no controle inteligente de parâmetros de um respirador (Degoulet e Fieschi, 1997).

De um modo mais específico, os SADEMs podem ser classificados em sistemas de alertas, lembretes, críticas, interpretação, prognóstico, diagnóstico e assistência (Randolph et al., 1999). Os sistemas de alertas chamam atenção do médico quanto à ocorrência de situações que oferecem risco ao paciente, como hipoglicemia ou uso de um medicamento ao qual o paciente é alérgico. Os lembretes procuram notificar o profissional para a necessidade de medidas preventivas. Os lembretes podem, por exemplo, garantir que um paciente adulto receba um reforço de vacinação antitetânica a cada 10 anos. Já os

sistemas de críticas analisam e criticam a tomada de decisão do médico, direcionando, por exemplo, a escolha de antibióticos. Os sistemas de interpretação, podem, por exemplo, fornecer interpretação automática de eletrocardiogramas. Sistemas de prognóstico avaliam os dados dos pacientes fornecendo o grau de severidade que sua situação representa. Os sistemas de apoio ao diagnóstico fornecem, a partir de dados clínico-laboratoriais do paciente, uma lista de diagnósticos mais prováveis. Os sistemas de apoio ao diagnóstico podem ter um escopo genérico, procurando abordar o maior número de diagnósticos possíveis, ou específico, com ênfase em um determinado grupo de patologias. Um dos sistemas de apoio ao diagnóstico mais conhecidos e comprovadamente eficazes é o desenvolvido por De Dombal e colaboradores. Auxiliando no diagnóstico de abdome agudo<sup>3</sup> em unidades de emergência, o sistema aumentou o índice de diagnósticos corretos, diminuiu as complicações (apendicites perfuradas) e reduziu o número de laparotomias desnecessárias (De Dombal, 1979). Os sistemas assistentes fornecem apoio, passo a passo, à conduta médica em determinadas patologias. Sistemas que auxiliam o seguimento de protocolos clínicos, tais como o protocolo de tratamento de infarto do miocárdio, são exemplos de assistentes (Randolph et al., 1999).

Durante os anos 70, as previsões relacionadas ao uso de SADEMs eram notadamente otimistas, particularmente com o advento de sistemas clássicos como o MYCIN e o desenvolvido por De Dombal e colaboradores (Heathfield e Wyatt, 1993). Apesar da aparente precisão de muitos SADEMs, poucos estão em uso rotineiro e a eficácia de muitos deles em fornecer melhorias na qualidade dos serviços de saúde não foi comprovada. Levanta-se como possíveis causas do baixo índice de sucesso o enfoque nos modelos teóricos e pouca atenção aos aspectos práticos relacionados à aceitação do usuário, avaliação e manutenção do sistema (Heathfield e Wyatt, 1993; Musen, 1993). Adicionalmente, os problemas clínicos selecionados pelos desenvolvedores de SADEMs não necessariamente refletem as necessidades dos profissionais de

---

<sup>3</sup> Quadro de dor abdominal aguda e intensa que pode ser provocado por uma grande variedade de patologias abdominais, como apendicite aguda e perfuração de úlcera gástrica.

saúde. Mais especificamente, enquanto o diagnóstico tem sido o objetivo de boa parte dos SADEMs, por outro lado, a maior parte das consultas dos médicos ao MEDLINE<sup>4</sup> refere-se a terapêutica (Heathfield e Wyatt, 1993).

Conforme a revisão de literatura conduzida por Johnston e colaboradores, a maior parte dos SADEMs desenvolvidos dedica-se ao diagnóstico mas, paradoxalmente, este tipo de sistema é o que vem gerando os resultados menos significativos. Por outro lado, sistemas que fazem críticas à conduta médica e emitem alertas ou lembretes, têm apresentado os melhores resultados (Johnston et al., 1994). Uma possível explicação para a diferença encontrada está no fato que, na maior parte das vezes, o médico procura respostas sobre o que fazer, caso dos alertas e lembretes, e não sobre “verdades” a respeito dos pacientes, como ocorre com os sistemas de apoio ao diagnóstico (Shortliffe et al., 1990). Outra vantagem dos sistemas de alertas e lembretes é a capacidade de fornecer assistência sem a necessidade de entrada adicional de dados, já que tais sistemas são integrados com sistemas de informação hospitalar, responsáveis pela aquisição de dados clínico-laboratoriais dos pacientes. Além disso, os alertas e lembretes apresentam uma postura mais ativa, fornecendo assistência sem a necessidade de uma solicitação explícita do profissional de saúde (Shortliffe et al., 1990).

Mais recentemente, Hunt e colaboradores conduziram outra revisão de Sistemas de Apoio à Decisão Médica, com enfoque na capacidade desses sistemas em aprimorar a conduta médica e a resposta dos pacientes ao tratamento. Foram avaliados 68 estudos publicados entre 1992 e 1998, sendo 28% referentes a sistemas de lembretes para condutas preventivas, 15% de sistemas para auxílio à obtenção de dosagem ótima de medicamentos, 7% de sistemas de auxílio ao diagnóstico e 43% abordando outros aspectos dos cuidados em saúde (Hunt et al., 1998). Tais dados indicam uma inversão da tendência dos SADEMs de se concentrarem mais no apoio ao diagnóstico, provavelmente devido aos resultados práticos desapontadores obtidos por esses sistemas no passado, principalmente no que se refere à capacidade de

---

<sup>4</sup> Base de dados bibliográfica da área da saúde, desenvolvida e mantida pela Biblioteca Nacional de Medicina nos Estados Unidos.

alterar a conduta médica e melhorar a resposta dos pacientes. Quanto à qualidade dos métodos de avaliação utilizados, detectou-se uma melhora significativa ao longo do tempo. A análise também concluiu que 66% dos estudos demonstraram algum tipo de melhora na conduta clínica e 43% mostraram melhora também na resposta dos pacientes ao tratamento. Novamente, os tipos de sistema que obtiveram os melhores resultados foram os lembretes preventivos e alertas (Hunt et al., 1998).

Entre os aspectos decisivos no sucesso de um SADEM estão aqueles relacionados à interface homem-computador. Estudos demonstram que o bom desempenho de um SADEM, quando comparado ao de especialistas humanos, é apenas uma parcela da fórmula para o sucesso (Shortliffe et al., 1990). Muitos usuários de SADEMs diminuíram seu entusiasmo por eles graças a fatores como dificuldade de acesso, lentidão na resposta, dificuldade de aprendizado e exigência de reentrada de dados já disponíveis em outro sistema do hospital (Shortliffe et al., 1990).

Alguns autores citam que os SADEMs que obtiveram maior sucesso possuem normalmente os seguintes atributos (Pestotnik, 1996; Garibaldi, 1998):

- a) facilitam o trabalho do médico;
- b) utilizam informações específicas dos pacientes em seus algoritmos;
- c) funcionam em tempo-real, integrados ao sistema hospitalar;
- d) fornecem realimentação para avaliação de custo-benefício;
- e) fornecem ao médico a possibilidade de escolha para que ele possa aplicar seu próprio julgamento;
- f) possuem regras customizadas por uma equipe interna acessível, confiável e reconhecida pelos profissionais do hospital e que garanta o direcionamento das regras e do funcionamento do sistema para as preferências e necessidades locais;
- g) uso de terminais à beira do leito;
- h) possibilidade de interação dos usuários com os alertas.

A capacidade de customização, permitindo que um sistema de apoio à

decisão na área médica se adapte às necessidades de cada local, utilizando regras que surjam de um consenso entre especialistas e a equipe médica do hospital, é um dos aspectos mais ressaltados pela literatura (Pestotnik, 1996; Garibaldi, 1998; Poikonen e Leventhal, 1999).

O sucesso de um SADEM no local onde foi desenvolvido não implica na repetição dos resultados em outras instituições, pois o corpo clínico desses locais pode não concordar totalmente com a lógica implementada pelos especialistas que auxiliaram no desenvolvimento do sistema (Garibaldi, 1998). Para contornar essa dificuldade, o desenvolvimento do sistema deve basear-se em protocolos amplamente aceitos e permitir algum grau de configuração, para que sejam adaptados às necessidades locais (Garibaldi, 1998). A existência de evidências científicas que demonstrem a capacidade do sistema em melhorar o tratamento dos pacientes é outro ponto importante a ser considerado para garantir o sucesso de um SADEM (Randolph et al., 1999).

A disponibilidade e o uso de SADEMs vêm crescendo substancialmente nos últimos anos em virtude do aumento de sistemas disponíveis no mercado. Atualmente, existe uma grande variabilidade na validação desses sistemas, exigindo que instituições de saúde conduzam avaliações próprias antes de adquirir um desses produtos. A ausência de mecanismos reguladores, associada à pressão do mercado, pode fazer com que sistemas sem eficácia comprovada sejam comercializados (Hunt et al., 1998). Tal possibilidade pode contribuir negativamente para a disseminação do uso dos SADEMs, pois, para que eles sejam aceitos pelos médicos, precisam demonstrar segurança, precisão e efetividade (Heathfield e Wyatt, 1993).

Por outro lado, a necessidade de aprimoramento nos métodos de avaliação dos SADEMs, tanto a nível local quanto nacional, vem ganhando força nos últimos anos (Classen, 1998). Essa tendência pode ser demonstrada pela sugestão do FDA<sup>5</sup> (Food and Drug Administration) para que os SADEMs sejam controlados como qualquer outro dispositivo médico (Miller e Gardner, 1997). Se por um lado vem sendo observada uma tendência de melhora na qualidade das avaliações dos SADEMs (Hunt et al., 1998), por outro, ainda não

---

<sup>5</sup> Órgão responsável pela regulamentação de medicamentos e dispositivos médicos nos EUA.

existe consenso sobre o modo como essas avaliações devam ser conduzidas e interpretadas. Surge, assim, uma necessidade cada vez maior de aprimoramento e divulgação desses métodos aos profissionais de saúde, tornando-os capazes de avaliar rigorosamente a eficácia de um sistema antes que sejam utilizados em larga escala (Classen, 1998; Hunt et al., 1998; Randolph et al., 1999). Deve-se levar em conta, porém, que os custos e as dificuldades na realização das avaliações são grandes. Há múltiplos critérios de avaliação, normalmente difíceis de quantificar, e uma série de fatores podem balizar os resultados (Degoulet e Fieschi, 1997).

### **2.3 Sistemas de Apoio à Prescrição de Medicamentos**

O impacto negativo em termos de aumento de custos e redução da qualidade da assistência à saúde provocado pela alta incidência de ADEs vem contribuindo para que os sistemas de apoio à prescrição de medicamentos tenham importância cada vez maior (BATES et al., 1995; LEAPE et al., 1995, CLASSEN et al., 1997). Abordagens para cada tipo de erro de prescrição, passíveis de prevenção, vêm sendo desenvolvidas. Entre os tipos de erro mais importantes pode-se citar:

- a) erros na via de uso, forma de apresentação ou posologia de um medicamento: via de uso é o modo pelo qual o medicamento deve ser administrado, ou seja, uso oral, tópico, intramuscular, entre outros. Forma de apresentação é o modo como o medicamento é disponibilizado, ou seja, comprimido, ampola, pomada, gel, entre outros. Posologia refere-se aos horários e intervalos em que o medicamento deve ser administrado. Um antibiótico, por exemplo, pode ser administrado de 8 em 8 hs durante dez dias. Esses erros são os mais comuns e podem ser quase totalmente eliminados através do uso de sistemas simples de prescrição, com entrada de dados parametrizada através de menus e listas. Esses sistemas podem, por exemplo, impedir a prescrição de um determinado medicamento utilizando-se uma periodicidade não indicada (Bates et al., 1999);
- b) interações droga-droga: ocorrem quando o uso de um medicamento

- provoca alterações na absorção, distribuição, ação ou excreção de outro medicamento, que podem resultar em efeitos colaterais, antagonismo ou sinergismo de um medicamento em relação ao outro (Fonseca, 1994; Gilman et al., 1987). Por exemplo, a cimetidina<sup>6</sup> diminui os efeitos dos glicosídeos cardíacos<sup>7</sup> (Fonseca et al., 1994) ;
- c) interações droga-condição clínico-laboratorial: a ação de um medicamento pode sofrer alterações na presença de certas condições clínicas, como insuficiência renal e hepática<sup>8</sup>; ou laboratoriais, como níveis anormais de potássio, sódio ou cálcio<sup>9</sup>. Essas condições também podem potencializar os efeitos provocados por uma interação medicamentosa (Gilman et al., 1987);
- d) interações droga-alimentos e droga-álcool: o funcionamento de diversos medicamentos no organismo pode ser alterado quando associados com determinados alimentos ou álcool (Gilman et al., 1987);
- e) alergias: o organismo de alguns pacientes pode desenvolver rejeição a um grupo de substâncias. O uso dessas substâncias nesses casos pode causar desde reações leves até gravíssimas, levando o paciente ao óbito. A rejeição pode ser específica a um grupo de medicamentos, porém, em alguns casos, existe a possibilidade de alergia cruzada. Por exemplo, pacientes alérgicos à penicilina, freqüentemente também serão alérgicos às cefalosporinas (Gilman et al., 1987);
- f) erros de dose: algumas condições clínico-laboratoriais, interações droga-

---

<sup>6</sup> A cimetidina é uma droga utilizada para o tratamento de patologias gástricas como úlcera e gastrite.

<sup>7</sup> Os glicosídeos cardíacos são medicamentos utilizados no tratamento de insuficiência cardíaca. O antagonismo da ação deste medicamento pela cimetidina pode desencadear uma descompensação do quadro clínico do paciente.

<sup>8</sup> Como o fígado e o rim são responsáveis pelo metabolismo e excreção da maior parte dos medicamentos, alterações no funcionamento desses órgãos podem produzir alterações na ação dos medicamentos, conseqüentemente produzindo ADEs.

<sup>9</sup> Alguns sais minerais, como sódio, potássio e cálcio, influenciam na ação de vários medicamentos no organismo.

droga e idade do paciente podem trazer a necessidade de correção da dose de determinados medicamentos, particularmente aqueles cuja faixa terapêutica é estreita e muito próxima dos níveis de toxicidade<sup>10</sup>. A dificuldade no uso desses medicamentos é evidenciada pela alta incidência de toxicidade ou de níveis subterapêuticos em pacientes que utilizam esses medicamentos. Por outro lado, alguns SADEMs foram capazes de auxiliar o profissional a manter as concentrações destes medicamentos em níveis terapêuticos (Lenert et al. 1988; Walton et al., 1999).

Cada tipo de erro de prescrição vem sendo abordado utilizando diversas técnicas de inteligência artificial. Sistemas para detecção de interações droga-droga, droga-condições clínicas e alergias, geralmente utilizam regras de produção (Bartels et al., 1995). Já os sistemas para correção de doses, normalmente utilizam regras de produção ou Redes Bayseanas (Lenert et al., 1988).

Em 1986, Evans apresentou um dos primeiros sistemas para monitoração de doenças infecciosas integrado a um sistema hospitalar denominado HELP, do LDS Hospital, situado na cidade de Salt Lake City, nos Estados Unidos. O sistema utilizava dados laboratoriais de pacientes e uma base de conhecimento com o objetivo de detectar casos suspeitos de infecção hospitalar, antibioticoterapia inadequada, uso de antibióticos mais caros quando havia possibilidade de substituição por um de menor custo e uso prolongado de antibióticos com fins profiláticos. Em 2 meses de avaliação, o sistema foi capaz de detectar 37 pacientes recebendo antibióticos inadequados, 31 recebendo antibióticos que poderiam ser substituídos por similar de menor custo e 142 recebendo antibioticoterapia profilática por um período além do necessário (Evans et al., 1986).

Atualmente, nenhum antibiótico é prescrito no LDS Hospital sem que

---

<sup>10</sup> Faixa terapêutica é o intervalo de concentração que a droga deve ter no sangue para que o paciente obtenha a melhor resposta possível, com a menor probabilidade de efeitos tóxicos. Glicosídeos cardíacos e anticoagulantes são dois exemplos de drogas com faixa terapêutica estreita.

haja avaliação pelo sistema de apoio à decisão. O sistema, aprimorado ao longo do tempo, foi alvo, em 1994, de uma avaliação de 7 anos de uso (Pestotnik et al., 1996). A avaliação detectou uma redução de 22,8% no uso proporcional de antibióticos no hospital, um aumento de 40% para 99,1% no uso correto de antibióticos profiláticos para cirurgias e um aumento de 30% para 99,9% na concordância dos médicos com relação aos alertas emitidos. A incidência de ADEs relacionados ao uso de antibióticos sofreu um decréscimo de 26,9% para 18,8% no mesmo período (Pestotnik et al., 1996).

O sistema de apoio para escolha de antibióticos citado é apenas um dos sistemas de apoio à decisão que fazem parte do HELP. Outros módulos desse sistema de informação hospitalar comprovadamente contribuíram para a melhoria na qualidade da prática médica, como o sistema para verificação de interações adversas, o de solicitação de componentes ao banco de sangue, entre outros. Dentre os resultados mais expressivos, destaca-se a redução de aproximadamente 50% no índice de infecção hospitalar (Haug et al., 1994). Não só os recursos do HELP mas, principalmente, a sistemática utilizada pelo LDS Hospital no desenvolvimento e avaliação do HELP, foram destacados por um editorial do *New England Journal of Medicine* (Garibaldi, 1998). Shortliffe referiu-se ao HELP como “um exemplo soberbo de como a integração de suporte à decisão com sistemas hospitalares podem aumentar a aceitação do SADEM e encorajar o seu uso” (Shortliffe et al., 1990).

Rind e seus colaboradores desenvolveram um sistema que emitia alertas aos médicos cujos pacientes estivessem recebendo medicamentos nefrotóxicos ao mesmo tempo que exames laboratoriais evidenciavam lesão renal. Ao final do estudo, o sistema mostrou-se capaz de influenciar o comportamento dos médicos diante da situação, cancelando a prescrição ou corrigindo a dose dos medicamentos face à nova situação (Rind et al., 1994).

Kirking e colaboradores avaliaram a capacidade de um sistema de apoio à decisão em facilitar a detecção de interações medicamentosas. Farmacêuticos equipados com o sistema avaliado mostraram uma maior capacidade na detecção de interações quando comparados aos do grupo de controle, sem acesso a recursos de informática (Kirking et al., 1986).

Um outro estudo avaliou a capacidade dos médicos em detectar

interações medicamentosas quando comparado a um sistema informatizado. Os resultados mostraram que 63% das interações encontradas pelo sistema informatizado não foram detectadas pelos médicos (Braverman et al., 1996).

Uma comparação entre oito sistemas de apoio à prescrição, disponíveis comercialmente, levantou requisitos importantes a serem levados em conta no desenvolvimento desses sistemas e os possíveis benefícios que tais sistemas podem trazer, entre eles: redução da exposição de pacientes ao risco de efeitos adversos, redução de processos jurídicos relacionados à imperícia médica, maior capacidade de monitoração do uso de medicamentos, permitindo a obtenção de indicadores de qualidade e a possibilidade de fornecer materiais educativos ao paciente. O estudo concluiu que nenhum dos oito sistemas preencheu totalmente os requisitos levantados (Goldberg et al., 1994).

Analisando o impacto da utilização de um sistema informatizado de prescrição de medicamentos e solicitação de exames laboratoriais em um hospital público americano<sup>11</sup>, Tierney e colaboradores verificaram uma redução de US\$ 887,00 (12,1%) por internação. O sistema oferecia uma série de informações visando a redução de custos, como entrada padronizada de dados, custo do recurso solicitado, sugerindo opções de menor custo, alertas contra alergias e interações medicamentosas, informações sobre quando não utilizar determinados medicamentos de alto custo, entre outros. Extrapolando os resultados do estudo para todo o país, obter-se-ia uma economia anual na ordem de dezenas de bilhões de dólares (Tierney et al., 1993).

Sistemas informatizados também foram aplicados na análise retrospectiva de prescrições médicas, com a finalidade de avaliar e promover a qualidade e o uso racional de medicamentos. Coste e colaboradores avaliaram 23.000 prescrições realizadas por médicos do sistema de saúde da França. Utilizando uma base de conhecimento comercial (Theriaque), foram detectadas interações medicamentosas em 25% das prescrições, contra-indicações em 4% e uso não indicado de pelo menos um medicamento em 55% das prescrições (Coste et al., 1998).

Raschke et al. desenvolveram um sistema capaz de detectar e emitir

---

<sup>11</sup> Wishard Memorial Hospital, da cidade de Indianapolis, EUA.

alertas para situações capazes de produzir ADEs, principalmente interações entre medicamentos e exames laboratoriais (Raschke et al., 1998). O sistema detectou 64 situações de risco clínico para os pacientes em cada 1.000 internações hospitalares. Em 44% dos casos, os médicos não tinham conhecimento de tais situações (Raschke et al., 1998).

Bates e colaboradores avaliaram a incidência de ADEs antes e depois da implantação de um sistema informatizado de prescrição de medicamentos (Bates et al., 1999). A implantação de um sistema de prescrição simples, com entrada parametrizada de dados, verificação rudimentar de 80 interações medicamentosas e alergias produziu uma redução de 55% no índice de erros graves de prescrição. Quanto ao tipo de erro, obteve-se uma redução de 23% nos erros de dose utilizada, 56% no uso de medicamentos aos quais os pacientes eram alérgicos e 40% nas interações medicamentosas. O estudo concluiu que até mesmo um modesto sistema de prescrição de medicamentos seria útil na redução de erros de prescrição (Bates et al., 1998). O mesmo sistema, quando acrescido de um número maior de regras para a detecção de alergias e interações medicamentosas, produziu uma redução aproximada de 80% nos erros de prescrição, se comparado ao período inicial, ainda não informatizado (Bates et al., 1999).

Outros tipos de sistemas de apoio à prescrição que vêm se mostrando eficazes são os que auxiliam na obtenção de concentrações ótimas de medicamentos. Uma meta-análise de 18 experimentos concluiu que o uso desses sistemas promoveu a diminuição do tempo para a obtenção de concentrações séricas ideais, a redução da incidência de efeitos colaterais, e uma melhor resposta dos pacientes à terapêutica adotada (Walton et al., 1999).

A capacidade de customização do modo de funcionamento de sistemas de apoio à prescrição é um dos pontos importantes no desenvolvimento destes sistemas (POIKONEN e LEVENTHAL, 1996). Destacam-se nesse ponto: a configuração do modo de exibição e envio de alertas, levando em conta o risco ao qual o paciente está sendo submetido, e a possibilidade de tratamento das conclusões do motor de inferência, mediante o acoplamento de componentes lógicos adicionais. Tais requisitos não impedem que bases comerciais sejam utilizadas, desde que as mesmas possuam arquitetura aberta, permitindo

alteração e filtragem do conteúdo e acoplamento de módulos lógicos adicionais, recursos ainda não disponíveis até o momento, em nenhum desses produtos (Poikonen e Leventhal, 1996).

Dentre os modos possíveis de emissão de alertas pode-se citar: mensagens no monitor com níveis de destaque diferenciados de acordo com o risco ao qual o paciente é submetido, mensagem enviada ao profissional responsável pelo paciente através de correio eletrônico ou *pager*, nos casos em que o sistema de prescrição não é utilizado diretamente pelo médico, e aviso em um dos terminais da enfermaria onde o paciente está internado. Entre as formas de apresentação de alertas, é importante destacar que a melhor delas é o envio da mensagem ao médico responsável, no momento em que elabora a prescrição médica. Esta afirmação baseia-se no princípio que a informação precisa seja fornecida ao profissional com poder de tomada de decisão e no momento da tomada de decisão, ou seja, durante a prescrição do medicamento (Bates et al., 1999).

## Capítulo 3

### Materiais e Métodos

Este capítulo descreve o modelo do sistema de apoio à prescrição médica desenvolvido e a metodologia empregada na sua validação. O projeto foi executado em três etapas: modelagem e implementação do sistema, alimentação da base de conhecimento e execução e análise do experimento de validação.

A fim de garantir o cumprimento dos objetivos geral e específicos do projeto, definiu-se como requisitos do sistema:

- a) arquitetura aberta, facilitando a integração com sistemas hospitalares;
- b) estrutura flexível, permitindo que seja utilizado por diversos tipos de aplicação;
- c) desenvolvimento de um aplicativo que permitisse a manutenção do conteúdo da base de conhecimento pelos próprios especialistas.

#### 3.1 Modelagem do sistema

O modelo do sistema foi dividido em três camadas: interface com o cliente, motor de inferência e base de conhecimento (Figura 2). A separação nessas três camadas fornece ao sistema flexibilidade, expansibilidade e capacidade de integração com outros sistemas. A camada de interface com o cliente é responsável pela integração com sistemas externos (sistemas de prescrição, por exemplo). A camada de inferência é responsável pela análise da

base de conhecimento gerando conclusões. A camada de conhecimento representa o conhecimento, propriamente dito, no domínio de interações medicamentosas.

Mais especificamente, a clara separação entre o motor de inferência e a base de conhecimento permite que o sistema possa ser aperfeiçoado através de dois modos independentes: adicionando conhecimento explícito à base de conhecimento ou aprimorando o mecanismo de inferência (Schutzer, 1986). As camadas do sistema são apresentadas a seguir, em maior detalhe.

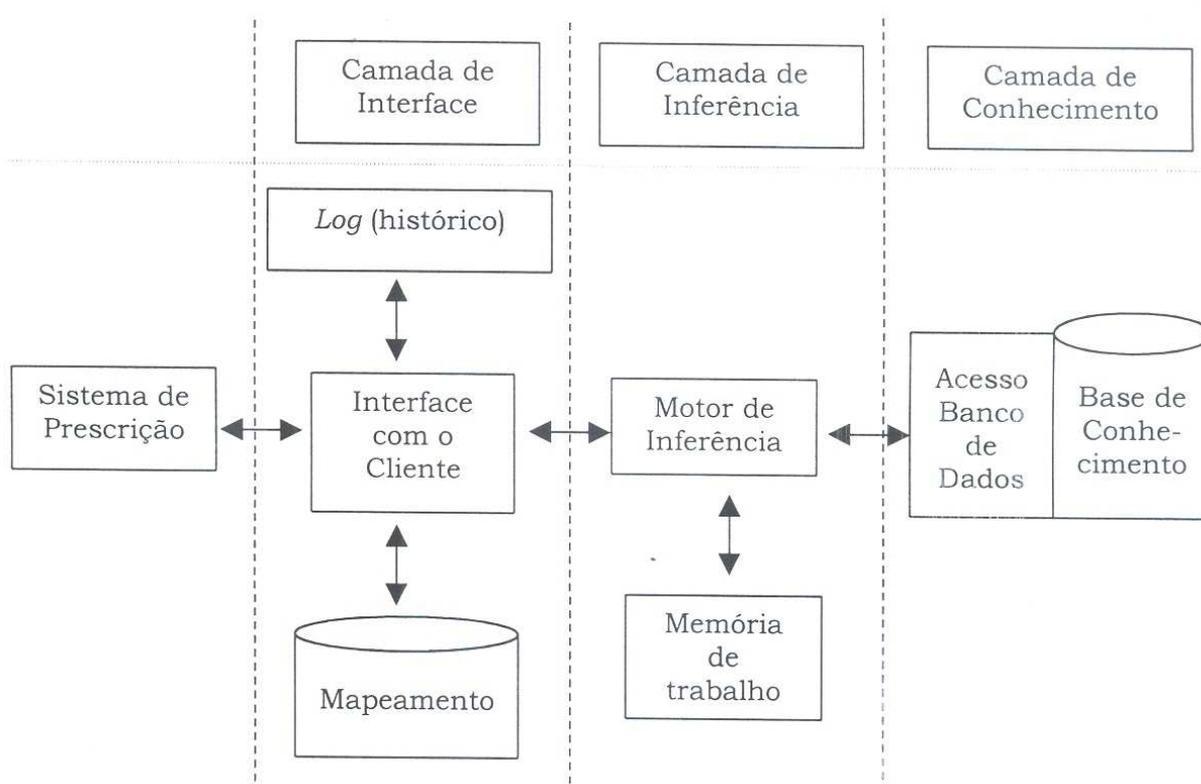


Figura 2 – Esquema geral do sistema representando suas três camadas.

### 3.1.1 Base de conhecimento

A estrutura da base de conhecimento é dividida em três módulos: base de medicamentos ou vocabulário, árvore de categorias e base de regras.

#### a) Base de Medicamentos

A base de medicamentos corresponde ao vocabulário do sistema

propriamente dito. Ela representa os medicamentos em seus diversos níveis de granularidade. A granularidade de um termo é inversamente proporcional à quantidade de informação que ele traz consigo. Assim, quanto mais informação um termo representa, menor a sua granularidade (Sperzel et al., 1998).

Na base de medicamentos, os níveis de granularidade são: substâncias ativas, nomes genéricos e drogas clínicas. As substâncias ativas são os elementos químicos que compõem um medicamento. Os nomes genéricos são a forma como os medicamentos são conhecidos no meio médico. As drogas clínicas são a forma exata como o medicamento é prescrito, isto é, além do nome genérico, acrescenta-se forma de apresentação, concentração e via de uso.

Na base de medicamentos, as drogas clínicas possuem menor granularidade, pois trazem várias informações em um só elemento, já os medicamentos genéricos, possuem maior granularidade. A importância da representação do vocabulário de medicamentos em níveis de granularidade está no fato que diferentes aplicações exigem informações em diferentes níveis de granularidade (Sperzel et al., 1998).

Por exemplo, o nome genérico é o nível que possui melhor granularidade para representação de interações medicamentosas. A droga clínica é o nível mais adequado para o mapeamento entre o vocabulário interno da base de conhecimento e sistemas de prescrição, ou para sistemas que atuam na determinação de doses ótimas. A Tabela 1 mostra exemplos de medicamentos em cada um dos níveis de granularidade da base de medicamentos.

Outros níveis de granularidade, como apresentação comercial e produto manufaturado são importantes para a dispensação<sup>12</sup> de medicamentos, controle de estoque, compras e controle de preços. Como esses processos não fazem parte do escopo do projeto desenvolvido, estes níveis de granularidade não foram incluídos na base de medicamentos.

---

<sup>12</sup> Processo realizado pela farmácia hospitalar que consiste na separação e envio dos medicamentos solicitados às enfermarias para que sejam administrados aos pacientes.

Tabela 1 – Exemplos de medicamentos representados em três níveis de descrição (granularidade).

<b>Substância ativa</b>	<b>Medicamento genérico</b>	<b>Droga clínica</b>
Cloridrato de tetraciclina	Tetraciclina	Tetraciclina cápsula 500mg Via oral
Ácido acetil salicílico	Aspirina	Aspirina 100mg comprimido Via Oral
Diclofenaco de sódio	Diclofenaco	Diclofenaco 100mg ampola Via intramuscular

A representação de medicamentos em diversos níveis de granularidade também abre espaço para que outros tipos de interação possam ser definidos futuramente. Dessa forma, cada tipo de interação pode ser representado no nível de granularidade mais adequado às suas características. Assim, interações medicamentosas podem ser definidas ao nível de medicamento genérico. Por outro lado, indicações de uso devem ser definidas a nível de droga clínica, já que um mesmo medicamento pode ter indicações diferentes dependendo de sua concentração, forma de apresentação ou via de uso (por exemplo, a clonidina 0,45mg é usada como anti-hipertensivo e 0,10mg como tratamento para enxaqueca).

#### b) **Árvore de categorias**

Hierarquias são freqüentemente utilizadas na representação e organização de conhecimento em termos de conceitos relacionados. A vantagem do uso de hierarquias está na possibilidade de organizar conceitos e expressar o conhecimento em uma forma mais compacta (Parsaye e Chignell, 1988). Qualquer característica válida para um conceito localizado em um nível superior da hierarquia também será válida para conceitos equivalentes, localizados em um nível inferior (Parsaye e Chignell, 1988).

A árvore de categorias é uma hierarquia onde os medicamentos genéricos são classificados de acordo com características comuns. Características de uma determinada categoria são herdadas por todos os seus constituintes, facilitando a alimentação e a manutenção da base de conhecimento.

A árvore de categorias possui uma estrutura de grafo acíclico, onde cada

medicamento ou categoria pode ter mais de um pai, mas uma categoria não pode ser ao mesmo tempo descendente e antecessora de outra categoria. Assim, um medicamento pode herdar características de várias categorias simultaneamente. Por exemplo, o medicamento genérico gentamicina é, ao mesmo tempo, um antibiótico, um aminoglicosídeo e um antibiótico nefrotóxico (Figura 3).

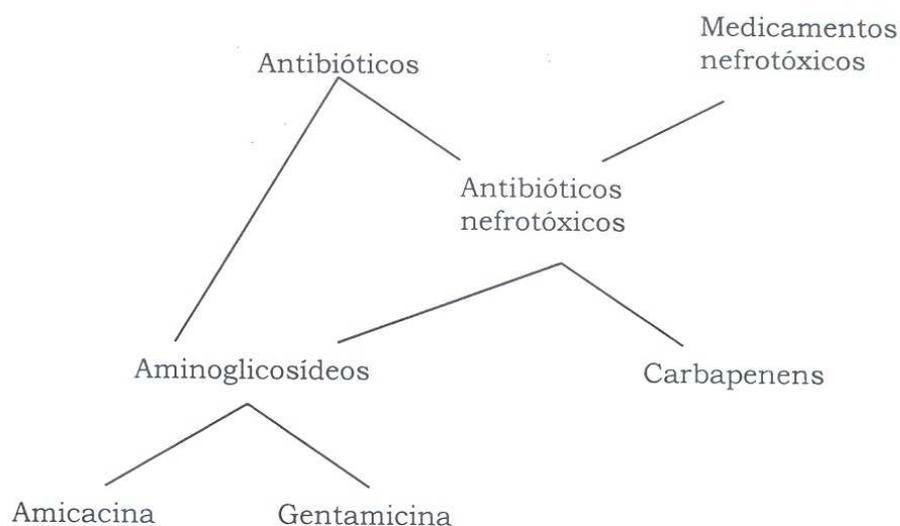


Figura 3 – Fragmento da árvore de categorias indicando os medicamentos genéricos gentamicina e amicacina com seus antecessores.

A estrutura da árvore de categorias é também interessante pela sua aplicabilidade em outros domínios do conhecimento médico, já que boa parte do conhecimento médico se encaixa neste formato (Blois, 1986). Assim, outras informações, tais como diagnósticos e procedimentos, poderão ser representadas, futuramente, utilizando a mesma estrutura da árvore de categorias.

### c) Regras de produção

O conhecimento na área de interações medicamentosas possui as seguintes características:

- a) o raciocínio é tipicamente booleano, pois, dados dois medicamentos, pretende-se concluir se existe ou não a ocorrência de uma interação

- medicamentosa entre eles;
- b) o grau de incerteza é baixo;
  - c) a conclusão final pode ser obtida através de, no máximo, três níveis de encadeamento, como será visto na descrição da camada de inferência.

Tendo em vista as características apresentadas, optou-se pela representação do conhecimento em regras de produção. As regras de produção são descritas como a técnica mais adequada para SADEMs que enviam alerta ou lembretes ao profissional de saúde (Bartels et al., 1995; Elson e Connelly, 1995).

Cada regra do sistema possui sete atributos: o par de elementos do vocabulário que interagem entre si, gravidade, frequência, método, texto do alerta e status.

O par de elementos que compõe a interação pode ser formado por dois medicamentos genéricos, um medicamento genérico e uma categoria de medicamento ou duas categorias. O atributo gravidade indica o grau de severidade dos eventos adversos provocados por esta interação. O atributo frequência indica a frequência com que os efeitos adversos ocorrem na presença da interação. O atributo método indica o nome de uma regra específica, necessária para que a interação seja confirmada. O texto do alerta contém a informação que deve ser mostrada ao médico na ocorrência da interação. O texto do alerta procura indicar a justificativa da interação, as prováveis conseqüências e eventuais medidas que possam ser tomadas a fim de evitar eventos adversos. O status indica se a regra está ativa ou não.

Os atributos gravidade e frequência são indicadores do grau de risco ao qual o paciente está sendo submetido na presença da interação e podem ser utilizados na configuração do sistema para preenchimento de requisitos do ambiente onde está sendo utilizado. Deste modo, torna-se possível disparar alertas somente para interações que representem risco acima de um limiar pré-determinado.

O grau de risco da interação também pode ser utilizado para determinar o modo de envio de um alerta. Por exemplo, alertas de interações graves poderiam ser apresentados de maneira mais destacada para o usuário,

exigindo que o mesmo confirmasse sua intenção. Por outro lado, detalhes sobre alertas de interações leves seriam acessados somente se o usuário desejasse.

As regras ativadas pelo atributo método realizam a verificação de condições adicionais específicas para a confirmação de uma determinada interação. Essas regras específicas são implementadas externamente ao banco de dados, fornecendo-lhes maior flexibilidade mas exigindo implementação de código de programação. O uso do encadeamento através do atributo método pode ser necessário em alguns tipos de interação que ocorrem somente em determinadas situações. Por exemplo, o dipiridamol aumenta o efeito dos anticoagulantes somente quando a dose administrada for superior a 400mg/dia. Já os anti-ácidos reduzem a absorção da digoxina somente quando o intervalo entre a administração dos medicamentos é inferior a 2 hs (Fonseca, 1994).

Os elementos da interação podem ser definidos utilizando qualquer elemento da árvore de categorias, gerando representações em diversos níveis de especialização. Assim, quanto mais genéricos os elementos utilizados, mais genérica a regra (Figura 4) e, quanto mais específicos os elementos, mais específica a regra (Figura 5).

A possibilidade de representação de interações genéricas é extremamente adequada, pois exige um número bem menor de regras, facilitando a alimentação e a manutenção da base de conhecimento. Por outro lado, essa abordagem traz um problema, já que as interações genéricas podem possuir exceções. As cefalosporinas, por exemplo, aumentam a nefrotoxicidade dos antibióticos nefrotóxicos, com exceção da cefonicida e da ceforanida, que não produzem tais efeitos de maneira significativa (Fonseca, 1994). Este problema foi contornado através do mecanismo de sobrecarga. A sobrecarga faz com que, na presença de interações equivalentes, prevaleça sempre a mais específica. No exemplo citado, foram criadas regras para representar interações entre cefalosporinas e antibióticos nefrotóxicos, de gravidade moderada, e ceforanida e antibióticos nefrotóxicos, sem significado clínico. Na prescrição de ceforanida e gentamicina (um aminoglicosídeo) prevalece a segunda regra, por ser mais específica do que a primeira.

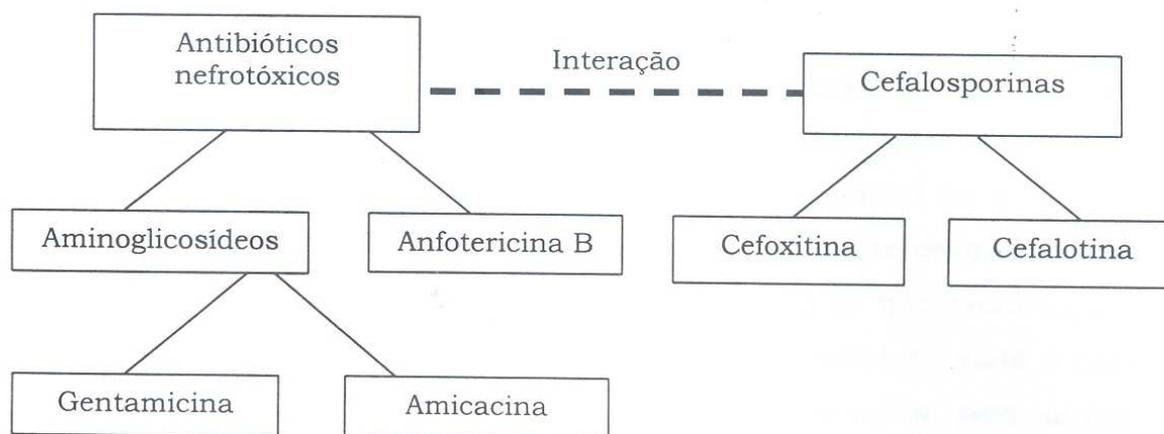


Figura 4 – Exemplo de uma regra genérica: todos os medicamentos nefrotóxicos interagem com cefalosporinas.

A base de conhecimento foi implementada em um banco de dados relacional padrão SQL (Structured Query Language)<sup>13</sup>. Esta abordagem permite que a atualização e a inclusão de novas regras possam ser feitas sem que haja necessidade de recompilação do código, pois os parâmetros das regras são valores de campos de uma tabela do banco de dados. Adicionalmente, o uso de um banco de dados padrão permite que o sistema seja integrado ou portado para outros produtos semelhantes no mercado, garantindo sua escalabilidade.

A base de conhecimento é acessada através da camada de acesso a banco de dados, desenvolvida em linguagem SQL. Esta camada é utilizada tanto pela camada de inferência quanto pelo sistema de manutenção da base de conhecimento. O uso de uma linguagem padrão nesta camada reforça a portabilidade do sistema para outros bancos de dados do mercado.



Figura 5 – Exemplo de uma regra específica utilizando dois medicamentos genéricos: aspirina e warfarina.

<sup>13</sup> Microsoft Visual FoxPro versão 5.0®.

### 3.1.2 Motor de Inferência

O motor de inferência é responsável pela aplicação das regras a fim de chegar a uma conclusão, isto é, se existe ou não interação entre o par de medicamentos analisados. Ele recebe o par de medicamentos da interface com o cliente e, partindo da hipótese que existe interação entre os medicamentos, procura na base de conhecimento uma ou mais regras que confirmem esta hipótese. Ao final do processo, as conclusões são enviadas de volta à camada de interface com o cliente. Todos os dados processados pelo motor de inferência, isto é, dados de entrada, conclusões intermediárias e a conclusão final, são armazenados na memória de trabalho.

Os limites entre a camada de inferência e as demais são bem definidos, fazendo com que ela seja totalmente isolada do “meio externo”. Dessa forma, o motor de inferência possui somente o código necessário para a realização da inferência propriamente dita, ficando o código de acesso a banco de dados, implementado em, linguagem SQL, restrito ao módulo de acesso a banco de dados. Esta estrutura reforça ainda mais a portabilidade do sistema, pois permite que o motor de inferência seja implementado em outras linguagens, sem que haja necessidade de substituição das outras camadas<sup>14</sup>.

O processo de inferência é executado através dos seguintes passos:

- a) o motor de inferência é ativado pela camada de interface com o cliente, recebendo da mesma o par de medicamentos genéricos que deve ser verificado (elemento A e elemento B);
- b) busca na árvore de categorias todas as categorias antecedentes do elemento A (categorias A);
- c) busca na árvore de categorias todas as categorias antecedentes do elemento B (categorias B);
- d) busca na base de interações todas as interações que contêm o elemento A ou um de seus antecessores, guardando-as em uma lista (listaInteracoes A). Em outras palavras, este passo consiste na exclusão das regras que não fazem referência ao elemento A ou um de seus

---

<sup>14</sup> O motor de inferência foi implementado em Visual FoxPro versão 5.0®.

- antecessores;
- e) verifica na lista `Interacoes A` se existem interações que contêm o elemento `B` ou um dos elementos de categorias `B`;
  - f) se mais de uma interação for encontrada, verifica se as mesmas são equivalentes, eliminando a mais genérica (sobrecarga);
  - g) retorna as interações encontradas para a camada de interface com o cliente.

O universo de possíveis conclusões do motor de inferência é pequeno, pois, dados dois medicamentos, ou existe interação entre eles ou não existe interação entre eles. Tendo em vista que o número de conclusões possíveis é muito menor que o universo de regras e fatos, optou-se pela estratégia inferência do tipo encadeamento regressivo. Assim, o motor de inferência parte da hipótese que existe interação entre os dois medicamentos e procura regras e fatos que possam comprovar esta hipótese.

### **3.1.3 Camada de Interface com o Cliente**

A camada de interface com o cliente é responsável pela integração do sistema de apoio à prescrição com sistemas externos, tais como sistemas de informação hospitalares. A camada de interface com o cliente fornece meios para que os sistemas externos ativem o motor de inferência, transmitindo os dados de entrada, e recebam as conclusões da análise realizada pelo sistema de apoio à prescrição. A ativação do motor de inferência é realizada somente através de métodos da camada de interface. Essa abordagem permite, por exemplo, que um sistema de prescrição comunique-se com a camada de interface de modo customizado, sem a necessidade de modificações no motor de inferência ou na base de conhecimento. Por outro lado, como o motor de inferência é encapsulado (não é acessado diretamente pelos sistemas externos), sua implementação pode ser modificada de modo transparente para os sistemas externos, sem necessidade de alterações nos mesmos.

A camada de interface com o cliente também é responsável pelo mapeamento de medicamentos utilizados pelo sistema de prescrição (códigos externos) para o vocabulário interno da base de conhecimento.

A camada de interface recebe as conclusões que o motor de inferência obteve em sua consulta à base de conhecimento. Desta forma, pode-se incrementá-la com componentes adicionais, com ou sem inteligência, customizados para o tipo de aplicação e local onde o sistema será utilizado. Como exemplos, pode-se citar:

- a) histórico de alertas emitidos (*log* de interações): permite a avaliação retrospectiva de interações detectadas pelo sistema e pode servir como auxiliar de componentes adicionais de conhecimento evitando, por exemplo, que um mesmo alerta seja repetidamente enviado a um médico que já esteja ciente do problema;
- b) componentes adicionais de conhecimento para tomada de decisões finais como filtragem de alertas e a forma como devem ser enviados (*e-mail*, mensagem no monitor, *pager*).

No projeto desenvolvido, o único componente adicional utilizado foi o *log* de interações, responsável pelo registro das interações encontradas no experimento de validação.

## 3.2 Conteúdo da base de conhecimento

A alimentação do conteúdo da base de conhecimento foi dividida em duas etapas: alimentação da base de medicamentos (vocabulário) e implementação das regras de produção.

### 3.2.1 Alimentação do vocabulário

Para a alimentação do vocabulário de medicamentos foram levantadas as seguintes possibilidades: utilização do vocabulário de uma base comercial, uso de vocabulários de domínio público e, em último caso, alimentação manual. Os seguintes requisitos foram considerados na avaliação dos vocabulários existentes, tendo em vista as necessidades da base de conhecimento:

- a) granularidade em pelo menos três níveis (substância ativa, medicamento genérico e droga clínica) com associação entre eles;
- b) árvore de categorias, baseada em medicamentos genéricos e com a maior

- ramificação e especificidade possível;
- c) baixo custo, preferencialmente de domínio público;
  - d) arquitetura aberta permitindo acesso e alteração dos dados;
  - e) disponibilidade em meio digital, em formato de banco de dados ou capaz de ser importado por bancos de dados;
  - f) disponibilidade e frequência de atualizações.

É importante citar que a padronização dos vocabulários de medicamentos é uma das menos avançadas na área médica. "...Apesar dos medicamentos serem finitos, contáveis e identificáveis, não existe nenhum vocabulário universalmente aceito para nomeá-los" (Cimino et al., 1998). Por outro lado, esse assunto tem sido um dos mais discutidos pelo comitê de vocabulários da organização que define o padrão HL7 (Health Level 7)<sup>15</sup>. O comitê conta com a participação de empresas desenvolvedoras de bases de medicamentos e usuários e tem como objetivo o desenvolvimento de um vocabulário de domínio público a partir de um modelo unificado das bases comerciais. Espera-se também que o resultado final possa ser integrado ao conteúdo da UMLS (Unified Medical Language System) (Humphreys et al., 1998 ; Huff et al., 1998).

Algumas bases comerciais foram avaliadas através de informações nos *sites* das empresas na Internet e folhetos de divulgação dos produtos<sup>16</sup>. Fatores como alto custo, conteúdo fechado para outras aplicações e a existência de poucos estudos na literatura a respeito dessas bases inviabilizou o uso das mesmas, principalmente no que se refere às regras de interações medicamentosas. Esta dificuldade também foi descrita em outros trabalhos anteriores (Soumerai e Lipton, 1995).

Os vocabulários de domínio público avaliados visavam prioritariamente a representação de produtos comerciais dentro de cada país, como o NDC<sup>17</sup> (National Drug Codes), nos Estados Unidos, e o Brasíndice, no Brasil. O NDC,

---

<sup>15</sup> <http://www.hl7.org>

<sup>16</sup> Multum®, First Data Bank® e Micromedex®

<sup>17</sup> <http://www.fda.gov>

por exemplo, tem controle descentralizado (cada fabricante inclui livremente seus novos produtos), possui uma hierarquia não relevante do ponto de vista clínico e emprega reutilização de códigos (Cimino et al., 1998). O Brasíndice contém apenas uma relação de produtos comerciais, não especifica o medicamento genérico e a droga clínica e não possui árvore de categorias.

O único vocabulário encontrado com objetivos clínicos e espectro internacional foi o ATC<sup>18</sup> (Anatomical Therapeutical Codes) da Organização Mundial da Saúde<sup>19</sup>. A estrutura do ATC possui cinco níveis hierárquicos e dois níveis de granularidade (medicamento genérico e droga clínica). Por outro lado, o ATC não é gratuito (apesar de ser de domínio público), sua árvore de categorias possui uma estrutura fixa, não permitindo a entrada de novos níveis hierárquicos, e utiliza códigos com conhecimento embutido. Essa abordagem dificulta a manutenção e inclusão de novos itens na árvore de categorias.

Entre todos os vocabulários avaliados, o que mais atendeu aos requisitos deste projeto foi o Multum Lexicon<sup>20</sup>, um vocabulário de domínio público, desenvolvido e mantido pela empresa americana Multum®, que faz parte do comitê de vocabulários do padrão HL7. O Multum Lexicon possui granularidade em 4 níveis: substâncias ativas, medicamentos genéricos, drogas clínicas, produtos comerciais. Sua árvore de categorias é representada através de medicamentos genéricos e a estrutura da árvore é flexível, permitindo a inclusão de infinitos níveis hierárquicos. As atualizações do Multum Lexicon são feitas semanalmente e disponibilizadas gratuitamente na Internet. Outro ponto forte do Multum Lexicon está na participação da empresa no processo de padronização de um vocabulário de medicamentos a ser incorporado pelo padrão HL7. Esta participação indica que o Multum Lexicon será futuramente mapeado para o vocabulário padrão desenvolvido. Atualmente o Multum Lexicon já está mapeado para o vocabulário NDC. As características de cada base de medicamentos avaliada estão na Tabela 2.

---

<sup>18</sup> <http://www.whocc.nmd.no/>

<sup>19</sup> <http://www.who.org>

<sup>20</sup> <http://www.multum.com>

Tabela 2 – Comparação entre as bases de medicamentos avaliadas.

	<b>Granularidade</b>	<b>Árvore de Categorias</b>	<b>Conteúdo aberto</b>	<b>Atualizações</b>
NDC	Inadequada	Não	Sim	Inadequadas
ATC	Inadequada	Sim	Sim	Sim
Brasíndice	Inadequada	Não	Sim	Inadequadas
Multum	Adequada	Sim	Sim	Sim

### 3.2.2 Regras de interações medicamentosas

Entre as bases de medicamentos avaliadas, somente os produtos comerciais continham regras de interações medicamentosas. Como não foi possível o uso dessas bases devido aos fatores citados, optou-se pela alimentação manual das regras através da consulta a especialistas e à literatura específica sobre o assunto (Gilman et al., 1987; Fonseca, 1994). O grande número de medicamentos e interações associado à alta frequência com que novas informações são geradas impediu que o escopo deste projeto incluísse a criação de uma base de conhecimento completa, que representasse todas as interações existentes. Deste modo, para que o modelo pudesse ser testado e aplicado, o domínio do conhecimento foi reduzido para algumas categorias de medicamentos responsáveis pela maior parte das interações significativas na prática clínica, isto é, antibióticos e medicamentos que atuam no sistema cardiovascular (Lesar et al., 1997). Procurou-se, ainda, dar preferência às interações com alguma importância clínica<sup>21</sup>. Desta forma, foram descartadas interações com pouca ou nenhuma importância clínica, com pouco consenso na literatura ou aquelas cujo efeito é desejável e utilizado propositadamente com fins terapêuticos.

As interações foram classificadas no sistema de acordo com seu grau de risco. O grau de risco de cada interação foi classificado segundo os atributos gravidade e frequência. O grau de risco de uma interação é fundamental para a implantação deste sistema em um módulo de prescrição *on-line*, pois permitem a seleção dos alertas que devem ser enviados e como eles devem ser

<sup>21</sup> Interações que produzem efeitos clínicos significativos nos pacientes. Boa parte das interações medicamentosas não têm importância clínica.

apresentados ao usuário.

O domínio do atributo gravidade foi composto de 4 níveis. Devido à falta de uma referência objetiva para classificação destas interações, os níveis de gravidade foram obtidos subjetivamente a partir das descrições de Fonseca (Fonseca, 1994):

- a) interação leve: suas conseqüências não constituem em ameaça para o paciente;
- b) interações que exigem precauções: interações que são aceitáveis mas exigem que sejam tomados cuidados como monitoração clínico-laboratorial e/ou ajuste da dose de um dos medicamentos. Este tipo de interação é muito comum na presença de medicamentos cuja concentração sanguínea não deve sofrer variações, como os antiarrítmicos, anti-hipertensivos e cardiotônicos;
- c) interação moderada: interações aceitáveis desde que o custo-benefício do tratamento seja justificado. Ainda assim, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado para a presença de efeitos adversos;
- d) interação grave: interações que devem ser evitadas devido ao alto risco ao qual os pacientes são submetidos.

O atributo freqüência foi previsto e incluído no sistema mas não foi alimentado devido à dificuldade na coleta deste tipo de informação junto à literatura. Espera-se que trabalhos futuros, envolvendo a implantação *on-line* deste sistema, permitam que este atributo seja alimentado, aprimorando a classificação das interações.

### **3.3 Sistema de manutenção da base de conhecimento**

A fim de facilitar manutenção da base de conhecimento, foi desenvolvido um aplicativo com interface gráfica padrão Windows™. O aplicativo permite consulta, inclusão, alteração e exclusão de qualquer elemento da base de conhecimento, isto é, medicamentos genéricos, drogas clínicas, categorias e interações medicamentosas. Todas as regras da base de conhecimento foram alimentadas através desse sistema, além da inclusão de novos itens do

vocabulário e alterações na árvore de categorias.

Novas categorias foram incluídas na árvore de categorias do Multum Lexicon a fim de que as regras do sistema fossem as mais genéricas possíveis. A árvore de categorias original do Multum Lexicon possui 212 categorias. Durante a alimentação da base de conhecimento, foi necessário adicionar somente 11 novas categorias (5,2%).

A inclusão de interações ocorreu em duas fases: na primeira, um pequeno número de interações foi selecionado para que o motor de inferência pudesse ser testado. Para esta fase, foram escolhidas interações entre dois medicamentos genéricos, entre duas categorias de medicamentos, entre categorias e medicamentos genéricos e interações que utilizam o recurso de sobrecarga. Desta forma, o sistema pôde ser testado com todos os tipos de regras antes da execução final do experimento. Na segunda fase, foram alimentadas as demais interações previstas para a realização do experimento de validação.

Devido à dificuldade de contato com especialistas durante o desenvolvimento do sistema e alimentação da base de conhecimento, as regras foram validadas após a realização do experimento, de duas maneiras. A primeira consistiu na comparação das regras do sistema desenvolvido com as regras de uma base de conhecimento desenvolvida e fornecida por pesquisadores do Brigham Women's Hospital (BWH) da Universidade de Harvard<sup>22</sup>. Essa base é utilizada no sistema de apoio à prescrição de medicamentos do BWH e permitiu a realização de um dos estudos citados (Bates et al., 1999). As regras do BWH foram fornecidas em modo texto e foram comparadas, uma a uma, às regras do sistema desenvolvido.

A segunda forma de validação consistiu no preenchimento de um questionário (vide Anexo A), por dois especialistas<sup>23</sup>. O questionário solicitou a confirmação das regras, uma a uma, cujas interações foram detectadas pelo experimento.

---

<sup>22</sup> As regras foram gentilmente cedidas para o projeto pelo Dr. Gilad Kuperman e pelo Dr. David Bates, ambos pesquisadores da Universidade de Harvard, EUA.

<sup>23</sup> Um médico especialista em infecções hospitalares e um farmacêutico, ambos do Hospital de Clínicas da UFPR, Curitiba, PR.

### 3.4 Experimento de validação

O sistema foi validado através de uma análise retrospectiva de dados de prescrições. Os dados foram obtidos de 37.237 prescrições registradas no Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) nos meses de janeiro a março de 1999. Os dados fornecidos pelo histórico do SIH continham todas as informações necessárias para a realização do experimento, com exceção do horário de administração dos medicamentos. Como um medicamento pode ser cancelado ou prescrito durante qualquer momento do dia, não existe garantia de que houve uso concomitante de dois medicamentos em interações com duração de um dia. Essa garantia só poderia ser obtida avaliando-se o horário de administração dos medicamentos.

O experimento foi executado em um microcomputador Pentium 300MHz, levando cerca de 36 horas para ser completado. Ao final, os resultados do experimento foram extraídos do *log* do sistema e os dados compilados em uma planilha eletrônica (Microsoft Excel®).

## Capítulo 4

### Resultados

O capítulo de resultados está dividido em duas partes: a primeira cita dados relacionados ao conteúdo da base de conhecimento e de sua validação com os especialistas da área. A segunda parte refere-se aos resultados obtidos por meio da análise retrospectiva de prescrições.

#### 4.1 Conteúdo da base de conhecimento

Ao final da alimentação da base de conhecimento obteve-se um total de 207 regras, sendo que 26 (12,5%) delas envolveram antibióticos e 181 (87,4%) envolveram medicamentos cardiovasculares (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição das interações segundo a categoria do medicamento principal da interação. Os medicamentos cardiovasculares são representados pelas três últimas categorias da tabela.

<b>Categoria</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Percentual</b>
Antibióticos	26	12,5%
Antiarrítmicos	41	19,8%
Anti-hipertensivos	111	53,6%
Cardiotônicos	29	14,0%

Quanto ao tipo da regra, 107 (51,7%) representam interações utilizando dois medicamentos genéricos, 16 (7,73%) empregando duas categorias e 84 (40,6%) utilizando um medicamento genérico e uma categoria (Tabela 4). Assim, o recurso da árvore de categorias foi utilizado em 100 regras (48,3%). O

recurso de sobrecarga foi utilizado em 11 regras (0,05%).

Tabela 4 – Distribuição das interações de acordo com o tipo da regra.

<b>Tipo da regra</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Percentual</b>
Medicamento genérico com medicamento genérico	26	12,5%
Categoria com categoria	41	19,8%
Categoria com medicamento genérico	111	53,6%

O recurso de representação de interações através de regras que utilizaram a árvore de categorias de medicamentos possibilitou uma grande redução na base de conhecimento. Como exemplo, pode-se citar a interação entre cefalosporinas e medicamentos nefrotóxicos. A base de dados utilizada no sistema possui 26 cefalosporinas e 13 antibióticos nefrotóxicos. Caso fosse necessário representar cada combinação possível entre estes medicamentos, seria necessário incluir 338 interações na base de conhecimento (este e outros exemplos semelhantes encontram-se na Tabela 5).

Tabela 5 – Exemplos de interações representadas através de categorias de medicamentos e o número de elementos que seriam necessários para representar essas interações se este recurso não tivesse sido utilizado.

<b>Categoria A</b>	<b>Categoria B</b>	<b>Número de medicamentos de A e B</b>	<b>Número de regras que seriam necessárias</b>
Cefalosporinas	Antibióticos nefrotóxicos	26 x 13	338
Anti-hipertensivos	Corticosteróides	79 x 14	1106
Glicosídeos cardíacos	Poupadores de potássio	2 x 34	68

Quanto à gravidade das interações representadas na base de conhecimento, 8 (3,86%) são leves, 68 (32,8%) exigem que precauções sejam tomadas, 109 (52,7%) moderadas e 17 (8,21%) graves (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição das interações segundo a gravidade das possíveis conseqüências provocadas pelas interações.

<b>Gravidade</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Percentual</b>
Leve	8	3,86%
Exige precauções	68	32,8%
Moderada	109	52,7%
Grave	17	8,21%

A comparação entre as regras do sistema desenvolvido e as regras utilizadas no Brigham Women's Hospital (BWH) indicou que 22% das interações representadas no sistema desenvolvido estavam representadas na base do BWH e 33% das interações detectadas pelo experimento de validação estavam também representadas na base do BWH.

As respostas dos especialistas ao questionário de validação também foram avaliadas. O primeiro especialista avaliou somente as regras relacionadas com antibióticos, concordando com 100% de um total de 12 regras. O segundo especialista concordou com 53 (91,4%) de um total de 58 regras avaliadas e não apresentou resposta em 5 regras (10,7%).

## 4.2 Resultados do experimento

Foram analisadas 37.237 prescrições, realizadas entre os meses de janeiro a março de 1999, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR). Analisando o *log* do sistema, detectou-se um total de 16.880 interações. Das prescrições analisadas, 10.044 apresentaram uma ou mais interações medicamentosas, representando uma taxa de 27,0%. Com relação às internações, 1.197 apresentaram uma ou mais interações, representando uma taxa de 22,7%. O tempo médio que um paciente ficou submetido a uma mesma interação medicamentosa foi de 6,6 dias com duração mínima de 1 dia e duração máxima de 72 dias (Tabela 7).

Tabela 7 – Total de interações encontradas, número de prescrições e interações com uma ou mais interações e duração média, mínima e máxima das interações no período estudado.

<b>Indicador</b>	<b>Valor</b>
Total de prescrições analisadas	37.237
Total de interações encontradas	16.880
Prescrições com interação(ões)	10.044 (27,0%)
Interações com interação(ões)	1.197 (22,7%)
Duração média das interações	6,6 dias
Duração mínima de uma interação	1 dia
Duração máxima de uma interação	72 dias

Quanto ao número de interações detectadas por prescrição, foram encontradas 6.636 (63,1%) prescrições com apenas uma interação, 1.998 (19,9%) com duas interações, 973 (9,69%) com três interações, 376 (3,74%) com quatro interações e 361 (3,59%) com 5 ou mais interações (Tabela 8).

Tabela 8 – Distribuição das prescrições com interações segundo o número de interações concomitantes.

<b>Número de interações</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Percentual</b>
1 interação	6336	63,1%
2 interações	1998	19,9%
3 interações	973	9,69%
4 interações	376	3,74%
5 ou mais interações	361	3,59%
<b>Total</b>	10.044	100,0%

As interações mais freqüentes foram as associações de cefalosporinas com antibióticos nefrotóxicos (19,2% das interações), anti-hipertensivos com corticosteróides (14,2%), cefalosporinas com furosemide (9,5%) e glicosídeos cardíacos e medicamentos depletors de potássio (8,1%). A Tabela 9 ilustra uma listagem completa das interações detectadas e suas freqüências. Destaca-se que 10% das regras contribuíram para mais de 90% das ocorrências de interações.

Tabela 9 – Tipos de interações encontradas e suas freqüências.

<b>Elemento 1</b>	<b>Elemento 2</b>	<b>Ocorrências</b>	<b>Percentual</b>
Cefalosporinas	Antibióticos nefrotóxicos	3241	19,2%

Anti-Hipertensivos	Adrenocorticosteróides	2400	14,2%
Cefalosporinas	Furosemide	1594	9,44%
Glicosídeos Cardíacos	Depletore de potássio	1376	8,15%
Nifedipina	Inibidores da ECA	999	5,92%
Captopril	Cimetidina	978	5,79%
Anti-Hipertensivos	Antidepressivos Tricíclicos	692	4,10%
Captopril	Antidiabéticos	562	3,33%
Inibidores da ECA	Poupadores de potássio	532	3,15%
Nifedipina	Metildopa	529	3,13%
Nifedipina	Antidiabéticos	519	3,07%
Captopril	Antiinflamatórios não esteróides	404	2,39%
Penicilinas	Cefalosporinas	373	2,21%
Digoxina	Nifedipina	261	1,55%
Anti-Hipertensivos	Haloperidol	243	1,44%
Amiodarona	Digoxina	219	1,30%
Antiarrítmicos	Cimetidina	198	1,17%
Penicilinas	Antiinflamatórios não esteróides	178	1,05%
Digoxina	Espironolactona	167	0,99%
Captopril	Diuréticos poupadores de potássio	145	0,86%
Captopril	Antiácidos	132	0,78%
Verapamil	Digoxina	125	0,74%
Glicosídeos cardíacos	Sais de cálcio	109	0,65%
Digoxina	Diltiazem	107	0,63%
Enalapril	Antidiabéticos	104	0,62%
Penicilinas	Salicilatos	99	0,59%
Bloqueadores de canais de cálcio	Carbamazepina	77	0,46%
Amiodarona	Warfarina	76	0,45%
Digoxina	Fenitoína	67	0,40%
Propranolol	Antidiabéticos	48	0,28%
Nifedipina	Hidralazina	45	0,27%
Metildopa	Digoxina	37	0,22%
Carbapenens	Cefalosporinas	33	0,20%
Cefalosporinas	Macrolídeos	31	0,18%
Metildopa	Antidepressivos Tricíclicos	30	0,18%
Lidocaína	Cimetidina	29	0,17%
Digoxina	Sulfametoxazol-Trimetoprim	18	0,11%
Digoxina	Eritromicina	14	0,08%
Propranolol	Warfarina	11	0,07%
Metildopa	Sulfoniluréias	11	0,07%
Digoxina	Drogas Tiroidianas	10	0,06%
Glicosídeos Cardíacos	Laxantes Estimulantes	9	0,05%
Lidocaína	Bloqueadores Beta-Adrenérgicos	7	0,04%
Digoxina	Anticolinérgicos / Antiespasmódicos	7	0,04%
Colestiramina	Diuréticos tiazídicos	5	0,03%
Digoxina	Antineoplásicos	4	0,02%
Digoxina	Neomicina	4	0,02%
Penicilinas	Macrolídeos	3	0,02%

Colestiramina	Propranolol	3	0,02%
Digoxina	Indometacina	3	0,02%
Penicilinas	Methotrexate	2	0,01%
Carbapenens	Penicilinas	2	0,01%
Quinidina	Cimetidina	2	0,01%
Quinidina	Depletors de potássio	2	0,01%
Propafenona	Digoxina	1	0,01%
Metildopa	Antipsicóticos Fenotiazídicos	1	0,01%
Metoprolol	Digoxina	1	0,01%
Propranolol	Clorpromazina	1	0,01%

As interações detectadas pelo sistema foram avaliadas não somente quanto à quantidade mas também em relação ao risco ao qual o paciente foi submetido com a ocorrência da interação. Este risco pode ser avaliado basicamente através de quatro fatores: gravidade dos efeitos provocados pela interação, período de tempo em que o paciente é submetido à interação, frequência com que estes efeitos de fato ocorrem na presença da interação e fatores clínico-laboratoriais do paciente (patologias, função renal e hepática, concentração de eletrólitos como potássio e cálcio no sangue, entre outros). Os dois primeiros fatores, gravidade e duração, puderam ser avaliados através dos dados produzidos pelo sistema. A frequência não foi avaliada devido à dificuldade de obtenção desta informação na literatura. Os fatores clínico-laboratoriais, não foram avaliados devido à indisponibilidade de acesso a estes dados no experimento e necessidade de revisão de prontuário.

Quanto à gravidade das interações detectadas, observou-se uma frequência de 1.588 (9,4%) interações leves, 5.651 (33,5%) interações que exigem precauções, 8.553 (50,6%) interações moderadas e 1.088 (6,4%) interações graves (Tabela 10).

Tabela 10 – Distribuição das interações segundo a gravidade de suas possíveis conseqüências.

<b>Gravidade da interação</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Percentual</b>
Leve	1.588	9,40%
Exige precauções	5.651	33,5%
Moderada	8.553	50,6%
Grave	1.088	6,40%
<b>Total</b>	16.880	100,0%

As interações também foram distribuídas de acordo com o número de dias em que os pacientes foram submetidos às mesmas. Entre as interações mais freqüentes, as de maior média de duração foram entre captopril e cimetidina (8,4 dias) e cefalosporinas e antibióticos nefrotóxicos (7,9 dias). A Tabela 11 apresenta a duração média das interações mais freqüentes.

Tabela 11 – Interações mais freqüentes e a duração média de cada uma.

<b>Elemento 1</b>	<b>Elemento 2</b>	<b>Duração média (em dias)</b>
Captopril	Cimetidina	8,4
Cefalosporinas	Antibióticos nefrotóxicos	7,9
Glicosídeos cardíacos	Depletors de Potássio	7,8
Anti-hipertensivos	Antidepressivos tricíclicos	7,7
Anti-hipertensivos	Adrenocorticosteroides	7,2
Nifedipina	Inibidores da ECA	6,6
Cefalosporinas	Furosemide	6,1

A duração média das interações também foi calculada e agrupada de acordo com o nível de gravidade das interações. As interações leves tiveram duração média de 6 dias, as que exigem precauções, 6,7 dias, as moderadas, 7,1 dias e as graves, 5 dias (Tabela 12).

O número de interações com duração de um dia foram levantadas a fim de se estimar a ocorrência de possíveis falso-positivos. Detectou-se que, se todas as interações com duração de um dia fossem excluídas dos resultados do experimento, o número de prescrições com uma ou mais interações teria uma redução de 1,6%.

Tabela 12 – Duração média das interações detectadas segundo o nível de gravidade das mesmas.

<b>Gravidade da interação</b>	<b>Duração média (em dias)</b>
Leve	6,0
Exige precauções	6,7
Moderada	7,1
Grave	5,0

Quanto à categoria dos medicamentos envolvidos nas interações destacam-se os anti-hipertensivos, presentes em 51,2% das interações, e os antibióticos, presentes em 33,0% (vide Tabela 13). Apesar da alimentação da base de conhecimento ter se concentrado em antibióticos e medicamentos

cardiovasculares, outras categorias de medicamentos foram indiretamente utilizadas devido à existência de diversas interações entre medicamentos de categorias diferentes. Vale notar que os glicosídeos cardíacos, apesar de estarem presentes em apenas 15,0% das interações detectadas, são representados por apenas dois medicamentos no sistema (digoxina e digitoxina), ao contrário de outras categorias que possuem um número bem maior de medicamentos. Portanto, os medicamentos digoxina e digitoxina representam uma parcela significativa das interações detectadas.

Tabela 13 – Distribuição das interações encontradas segundo a categoria dos medicamentos envolvidos.

<b>Categoria</b>	<b>Número de interações</b>	<b>Percentual</b>
Anti-hipertensivos	8.649	51,2%
Antibióticos	5.563	33,0%
Glicosídeos cardíacos	2.539	15,0%
Corticosteróides	2.400	14,2%
Diuréticos	1.956	11,7%
Antidiabéticos	1.140	6,75%
Medicamentos do sistema nervoso central	1.111	6,58%
Antiarrítmicos	660	3,91%
Antiinflamatórios não-hormonais	585	3,47%

O sistema detectou 30 (0,17%) ocorrências de interações que utilizaram o recurso de sobrecarga. Todas as ocorrências foram ocasionadas pela sobrecarga da interação entre metildopa (um anti-hipertensivo) e antidepressivos tricíclicos, que é mais específica, sobre anti-hipertensivos e antidepressivos tricíclicos, mais genérica. Os efeitos dessas interações são opostos, isto é, os anti-hipertensivos associados aos antidepressivos tricíclicos têm seu efeito hipotensor aumentado, enquanto a metildopa associada aos antidepressivos tricíclicos tem seu efeito hipotensor reduzido.

## Capítulo 5

### Discussão

O modelo do sistema de apoio à prescrição médica desenvolvido teve como requisitos principais a capacidade de customização e a arquitetura aberta. A capacidade de customização foi garantida por meio dos seguintes recursos:

- a) implantação das regras da base de conhecimento em banco de dados. Essa abordagem permitiu a inclusão de novas regras ou modificação das existentes sem que houvesse necessidade de programação e recompilação do código;
- b) estruturação do sistema em camadas, permitindo o acoplamento de componentes lógicos de conhecimento responsáveis pelo pós-tratamento das conclusões do motor de inferência. Como exemplo, as interações detectadas poderiam ser submetidas a um filtro de saída customizado para atender às necessidades locais. Esse filtro permitiria, entre outros, selecionar o modo de envio do alerta, verificar a interação encontrada frente a outra lista de interações específicas para cada unidade do hospital, verificar a ocorrência de envio recente de um mesmo alerta, evitando assim o excesso de informações repetitivas sobre as quais já se tomou conhecimento, indicar referências bibliográficas complementares ou até mesmo disparar outros módulos de apoio à decisão, para correção de dosagens ou protocolos clínicos a serem seguidos na ocorrência da interação detectada. Adicionalmente, o registro das interações detectadas pode ser utilizado como fonte para outras aplicações como

controle de qualidade ou até mesmo a avaliação de uso do sistema, permitindo que uma sintonia fina de seu comportamento seja realizada. A customização, levando em conta o perfil da unidade prestadora de saúde, é particularmente importante, pois o estado dos pacientes, a riqueza dos dados coletados e os medicamentos prescritos em uma Unidade de Terapia Intensiva, por exemplo, são muito distintos de uma unidade de internação obstétrica ou de um ambulatório de atenção primária (Kahn, 1995);

- c) classificação das interações em níveis de gravidade que podem ser utilizados como parâmetros na diferenciação do comportamento do sistema (modo de exibição de alertas diferenciado de acordo com a gravidade, por exemplo).

A importância da capacidade de customização dos sistemas de apoio à prescrição de medicamentos foi destacada por vários autores (Pestotnik, 1994; Kuhn et al., 1995; Garibaldi, 1998; Raschke et al., 1998), contrariando algumas empresas que vêm divulgando seus produtos como sistemas *plug-and-play* (Classen, 1997). A customização deve ser feita continuamente por uma equipe do serviço de saúde, acessível e reconhecida pela equipe clínica do serviço, baseando-se em avaliações periódicas e estatísticas epidemiológicas locais, a fim de que se garanta o bom funcionamento do sistema e, conseqüentemente, auxiliando a instituição na redução de erros de prescrição. Idealmente, o serviço de saúde deve ter uma política bem definida, claramente apoiada pela direção, sobre o uso dos sistemas de apoio à decisão, a fim de garantir sua aceitação pelo corpo clínico do serviço (Pestotnik, 1994; Kuhn et al., 1995; Garibaldi, 1998; Raschke et al., 1998).

A arquitetura aberta foi obtida através das seguintes abordagens:

- a) implantação da base de conhecimento em um banco de dados relacional e camada de acesso desenvolvida em linguagem SQL. Esta abordagem permite que a base de conhecimento seja facilmente transportada para outros produtos de maior porte do mercado;
- b) camada de interface com o cliente fornecendo os recursos necessários para acoplamento do sistema de apoio à prescrição a sistemas

hospitalares.

O recurso de representação de regras utilizando elementos da árvore de categorias mostrou-se útil em dois aspectos: permitindo uma grande redução no número de regras da base de conhecimento e facilitando a inclusão de novas regras. A interação entre antibióticos nefrotóxicos e cefalosporinas, caso representada através de medicamentos genéricos, exigiria 338 regras, ilustrando o primeiro aspecto. Além disso, a simples inclusão de um medicamento em uma ou mais categorias faz com que ele herde todas as regras relacionadas a estas categorias. A não utilização deste recurso dificultaria a manutenção da base, inviabilizando o uso do sistema em um ambiente real. Assim, a representação de interações droga-droga utilizando uma árvore de categorias mostrou-se a forma mais eficaz de representação do conhecimento nesta área, conforme já demonstrado na literatura (Paterno et al., 1996). O mesmo raciocínio pode ser aplicado com relação à opção de representar as interações utilizando medicamentos genéricos, e não drogas clínicas ou produtos comerciais, pois cada medicamento genérico é utilizado sob a forma de dezenas de drogas clínicas, produtos e apresentações comerciais disponíveis no mercado.

O sistema de manutenção permitiu a alimentação de todas as regras do sistema e a inclusão de novos itens no vocabulário e na árvore de categorias. Por outro lado, esse sistema exige aprimoramentos e avaliações para que possa ser utilizado diretamente por especialistas na manutenção da base de conhecimento. Os aprimoramentos referem-se, principalmente, à necessidade de garantia da integridade das regras e da árvore de categorias.

A razoável discrepância encontrada entre as regras do sistema e as do BWH pode ser explicada pela diferença de escopo entre elas. Enquanto o protótipo desenvolvido concentrou-se em duas grandes famílias de medicamentos, procurando esgotá-las, a base do BWH foi mais genérica, procurando trabalhar com todas as famílias de medicamentos e concentrando-se nas mais graves. Outro possível fator relaciona-se ao fato de que cada uma das bases foi desenvolvida procurando focar os medicamentos mais utilizados nos seus respectivos serviços. A discrepância encontrada não invalida o conteúdo utilizado neste projeto, pois o conhecimento em interações

medicamentosas é vasto, o grau de consenso com relação ao significado clínico das mesmas é baixo e diferenças ainda mais significativas entre diversas bases de sistemas comerciais foram descritas (Soumerai e Lipton, 1995).

Quanto à validação das regras por especialistas, destaca-se a alta concordância da opinião dos especialistas com as regras desenvolvidas (100%, de acordo com o primeiro especialista, e 91,4%, de acordo com o segundo). Vale lembrar que os especialistas consultados não discordaram do conteúdo de nenhuma das regras, reforçando a validade das mesmas.

O experimento teve por objetivos a validação do sistema e a avaliação do potencial impacto da sua aplicação em um ambiente *on-line*. Algumas das principais interações medicamentosas em ambiente hospitalar foram identificadas, fornecendo retorno para ajustes futuros da base de conhecimento. Desta forma, dar-se-ia preferência às interações com significado clínico, evitando o excesso de “ruído” demonstrado pelos sistemas disponíveis no mercado (Soumerai e Lipton, 1995; Cavuto et al., 1996; Bates e Leape, 1996; Bates et al., 1998; Poikonen e Leventhal, 1999). É importante ressaltar que não foram encontrados na literatura trabalhos que tenham realizado uma análise extensiva do perfil das prescrições em hospitais brasileiros. De fato, este parece ser o primeiro estudo desenvolvido no Brasil que avaliou interações medicamentosas em ambiente hospitalar utilizando um sistema computadorizado.

Como demonstrado pelo experimento, o sistema foi capaz de detectar uma grande quantidade de interações medicamentosas (27,0% das prescrições), mantendo-se no intervalo descrito na literatura, onde 9,2% a 37,9% das prescrições apresentaram interações medicamentosas (Oliveira et al., 1981; Dambro e Kallgren, 1988; Coste et al., 1998; Braverman et al., 1996). A grande variabilidade dos dados na literatura deve-se, provavelmente, a diferenças na metodologia de detecção das interações, conteúdo da base de conhecimento e característica do ambiente e dos pacientes estudados. O presente estudo utilizou prescrições realizadas em unidades de internação de um hospital terciário e concentrou-se em interações com maior significado clínico. No extremo inferior, Dambro e Kallgren obtiveram uma incidência de 9,2% de prescrições com interações. Contribuem para a menor incidência os

fatos de que o estudo concentrou-se em interações moderadas e graves e que o ambiente de estudo era um ambulatório de saúde de família, onde a gravidade dos casos e a complexidade das prescrições é bem menor que em um ambiente de internação (Dambro e Kallgren, 1988). Oliveira e equipe, no extremo superior, detectaram uma incidência de 37,9% em prescrições de pacientes internados, entretanto, uma grande parcela das interações detectadas (34,3%) era de gravidade leve (Oliveira et al., 1981). Já a equipe de Coste obteve uma incidência intermediária de 25%, avaliando prescrições realizadas em ambiente ambulatorial, por clínicos gerais de toda a França (Coste et al., 1998). O número mais elevado de interações detectadas no estudo de Coste et al., atribui-se, provavelmente, ao uso de uma base de conhecimento comercial (Theryaque), com a tendência de detectar um grande número de interações leves, de pouca importância clínica. Braverman et al, obtiveram a incidência de 22% em prescrições de pacientes de uma clínica de reabilitação. Destaca-se que os pacientes atendidos pela clínica são predominantemente idosos, normalmente com prescrições mais complexas e com um número maior de medicamentos (Braverman et al., 1996).

Uma comparação direta entre os resultados obtidos no presente estudo e os levantados na literatura deve ser feita com cuidado. O escopo da base de conhecimento e, principalmente, o ambiente do presente estudo não se equivalem aos de nenhum dos estudos levantados. Além disso, não foi feita uma análise caso a caso das interações encontradas com o intuito de certificar a validade a importância de cada uma delas. Tal avaliação não foi realizada por exigir uma disponibilidade maior de especialistas capazes de revisar, um a um, os prontuários dos pacientes.

O período pelo qual o paciente é submetido a uma interação é um dos indicadores de gravidade de uma interação, pois pacientes expostos a interações por um período prolongado estão sob um risco maior que pacientes submetidos à mesma interação por um período menor (Fonseca et al., 1994). No experimento, a duração das interações variou de 1 a 72 dias, com média de 6,6 dias.

Apesar da preocupação quanto à possibilidade de falsos-positivos nas interações com duração de um dia, concluiu-se que o impacto das mesmas nos

resultados do experimento não foi significativo. Se todas essas interações fossem excluídas dos resultados, o número de prescrições com uma ou mais interações teria uma redução de apenas 1,6%.

Observou-se uma duração levemente inferior das interações graves (5,0 dias, enquanto a média geral foi de 6,6 dias), que pode ser um indício da ocorrência de efeitos adversos ou da detecção da interação, gerando, em ambos os casos, intervenção médica e suspensão da medicação. A confirmação destas hipóteses exigiria uma cuidadosa revisão dos prontuários dos pacientes por especialistas, procedimento considerado inviável para este projeto, tendo em vista os recursos necessários para tal avaliação.

Algumas considerações devem ser feitas com relação aos medicamentos digoxina e digitoxina (glicosídeos cardíacos). Esses medicamentos caracterizam-se por uma faixa terapêutica estreita, exigindo manutenção constante de sua concentração no sangue. Assim, pequenas variações na concentração dos mesmos podem trazer conseqüências indesejáveis ao paciente. Como o mecanismo da maior parte das interações consiste na redução ou aumento da concentração sérica de um elemento, a elevada freqüência de interações envolvendo digoxina e digitoxina era esperada. O experimento demonstrou que 15,0% das interações envolveram um desses medicamentos. Paralelamente, o grupo de Haumschild detectou uma incidência de 31,9% de interações envolvendo glicosídeos cardíacos (Haumschild et al., 1987). Esses dados demonstram que uma atenção especial deve ser dada aos glicosídeos cardíacos na alimentação das bases de conhecimento de sistemas de apoio à prescrição de medicamentos.

O pequeno número de ocasiões em que o recurso de sobrecarga foi acionado, provavelmente, deve-se às poucas ocorrências de uso deste recurso na base de conhecimento (11 vezes). Acredita-se que esse recurso seria mais utilizado caso houvesse uma estruturação prévia das interações a serem cadastradas de modo que, sempre que possível, fossem representadas através de categorias de medicamentos. Desta forma, o número de exceções seria maior, exigindo um uso mais freqüente do recurso de sobrecarga.

Quanto ao conteúdo da base de conhecimento, destaca-se o fato que, de acordo com o experimento, 10% das regras foram suficientes para detectar 93%

das interações. Estes dados demonstram que as bases de conhecimento comerciais, que procuram representar todas as interações conhecidas, devem ser filtradas para que detectem somente interações significativas para o ambiente local de uso do sistema. Evitar-se-ia, deste modo, o ruído excessivo que leva à diminuição da confiabilidade no sistema como demonstrado na literatura (Soumerai e Lipton, 1995; Cavuto et al., 1996; Bates e Leape, 1996; Bates et al., 1998; Poikonen e Leventhal, 1999). Sugere-se que o grau de importância de uma interação seja levantado de acordo com a incidência da interação, gravidade dos efeitos adversos e frequência com que estes efeitos ocorrem na presença da interação.

## 5.1 Limitações

Pode-se citar como limitações do sistema desenvolvido e do experimento realizado:

- a) a validação das regras do sistema por especialistas foi realizada somente após o experimento. O apoio de especialistas foi discreto, fazendo com que as regras fossem criadas fundamentalmente mediante consulta à literatura. Entretanto, acredita-se na validade da maior parte das interações, principalmente pela formação médica do autor deste projeto, responsável pela elaboração das regras. Esta hipótese pode ser reforçada pela parcial concordância entre as regras do sistema e as utilizadas pelo sistema do BWH (33%), mesmo com a grande diferença de escopo entre as duas bases. Por outro lado, enfatiza-se a importância do trabalho com especialistas em projetos futuros, utilizando como ponto de partida as regras desenvolvidas neste projeto;
- b) a determinação da gravidade dos eventos adversos foi realizada de modo subjetivo por meio de consultas à literatura, pois não se encontrou nenhuma referência que fornecesse esses dados de modo objetivo;
- c) o possível impacto das interações detectadas em termos clínicos, isto é, ocorrência de eventos adversos, não foi avaliado. Normalmente, este tipo de avaliação é complexo e exige uma carga adicional de recursos humanos capazes de revisar manualmente os prontuários dos pacientes;

- d) não foi possível analisar detalhadamente as bases de conhecimento disponíveis no mercado, principalmente devido ao custo elevado para aquisição das mesmas. Entretanto, foi possível levantar dados gerais a respeito dessas bases utilizando dados da literatura e prospectos dos fabricantes;
- e) a capacidade dos especialistas em manter a base de conhecimento utilizando o sistema de manutenção não foi testada.

## 5.2 Estudos futuros

As interações representadas na base de conhecimento e os resultados do experimento indicam a necessidade freqüente de acesso a dados clínico-laboratoriais do paciente para que uma interação seja ou não confirmada. Uma interação pode, por exemplo, ter um risco atribuído aumentado na presença de determinada condição clínica, mais notadamente insuficiência renal, insuficiência hepática ou idade avançada. Um bom exemplo desse caso é a interação de cefalosporinas e antibióticos nefrotóxicos que se torna mais grave na presença de insuficiência renal. Por outro lado, a ausência de determinada condição clínica pode anular uma interação. Por exemplo, a associação de beta-bloqueadores e hidralazina causa hipertensão pulmonar somente em pacientes com uremia. Vale lembrar que o modo como o sistema foi concebido permite que um módulo lógico distinto seja encadeado a cada regra da base de conhecimento. Dessa forma, os módulos lógicos fariam a verificação das condições adicionais necessárias para a confirmação da interação.

Boa parte das interações exigem que precauções, como o aumento ou redução da dose do medicamento afetado, sejam tomadas. Tais condutas freqüentemente devem ser desfeitas após a descontinuação do uso do medicamento causador da interação. Nesses casos, também é desejável que o sistema envie alertas. Essa situação poderá ser facilmente tratada através da inclusão de um monitor de interações individual para cada paciente. O monitor registrará as interações a que o paciente está sendo submetido, sendo capaz de verificar a descontinuação das mesmas, enviando o alerta apropriado.

Outros tipos de verificações podem ser adicionadas ao sistema utilizando

parte da estrutura desenvolvida, entre elas: alergias, terapia duplicada, indicações, contra-indicações e auxílio no ajuste de dosagens, muitas vezes exigido na presença de certas interações medicamentosas ou condições clínicas, como insuficiência renal e hepática. Foi demonstrado que a adição de cada um destes recursos pode, potencialmente, aumentar a sensibilidade do sistema e, conseqüentemente, aumentar a taxa de prevenção de ADEs (Bates, 1994).

Para a adição de qualquer destes recursos, uma das modificações que devem ser levadas em conta, e também das mais importantes, é o desenvolvimento de uma interface com o cliente mais flexível, capaz de receber, de modo aberto, todos os parâmetros clínicos necessários para o funcionamento da lógica de inferência (idade, diagnósticos, alergias, resultados de exames laboratoriais e outros). Essa abordagem permitirá que o sistema mantenha sua arquitetura aberta e integrável com os sistemas hospitalares.

Do ponto de vista técnico, a implantação de cada um dos recursos citados possui requisitos particulares. A verificação de alergias exige o acesso ao histórico de alergias do paciente e, de preferência, a inclusão de informações sobre alergias cruzadas na base de conhecimento (por exemplo, cefalosporinas de primeira geração e penicilinas são medicamentos diferentes, mas boa parte dos pacientes alérgicos às penicilinas também o serão às cefalosporinas).

A verificação de terapia duplicada poderia ser facilmente adicionada ao sistema deste projeto, com pouquíssimas modificações no motor de inferência, pois a equivalência entre dois medicamentos poderia ser detectada pela comparação entre seus compostos genéricos.

A verificação quanto à presença de contra-indicações exigiria a implementação de uma base de condições clínico-laboratoriais e regras que indicassem os medicamentos que são contra-indicados na presença de cada condição. A mesma estrutura poderia ser utilizada no auxílio à correção de doses, acrescentada de lógicas individuais para cada tipo de correção.

Frente ao grande número de interações que exigem a tomada de medidas preventivas, levantou-se a hipótese de que o impacto da aplicação do sistema pode ser tanto quanto ou até mais importante na sugestão de medidas preventivas contra os efeitos da interação do que evitá-las. Esta hipótese

poderia ser testada se os médicos, ao receberem alertas, pudessem indicar qual a sua conduta: suspender uma das medicações, tomar as medidas preventivas sugeridas pelo sistema ou ignorar o alerta. A maior parte dos trabalhos publicados limitou-se a avaliar a capacidade dos sistemas em reduzir a incidência de interações medicamentosas; por outro lado, mudanças positivas na conduta do médico que não envolvessem necessariamente o cancelamento de um dos medicamentos (adoção de medidas preventivas, por exemplo) também deveriam ser consideradas. A exigência de que os médicos forneçam realimentação sobre os alertas também foi demonstrada como uma estratégia capaz de aumentar a aderência às recomendações (Litzelman et al., 1993; Lombach, 1996).

Por outro lado, é importante salientar que todo incremento de funcionalidade, apesar de desejável, pode sempre produzir um aumento na complexidade do sistema e, conseqüentemente, na dificuldade para a manutenção da base de conhecimento. Assim, qualquer adição de funcionalidade ao sistema deve implicar em uma avaliação prévia do custo-benefício que esta funcionalidade trará.

Outra linha importante de atuação para projetos futuros certamente é a implantação do sistema em ambiente *real-time on-line*. Esta implantação permitirá, entre outros, a realização de um experimento que teste a capacidade do sistema em influenciar a conduta médica. Segundo sugerido por Randolph e colaboradores, o experimento deve, idealmente, trabalhar com dois grupos de pacientes, sendo um deles o grupo intervenção e o outro, o grupo controle. Tais grupos são formados randomicamente (alocação randômica) a fim de evitar que tendências seculares influenciem os resultados do estudo (Randolph et al., 1999).

Algumas abordagens podem aumentar a capacidade do sistema de se integrar com sistemas hospitalares. A implementação de uma interface de comunicação adotando o padrão HL7 facilitará a integração com sistemas que adotem este padrão. A implantação do sistema na linguagem Java fará com que seja capaz de ser executado em vários sistemas operacionais sem necessidade de alterações no código. A implantação de interfaces CORBA (Common Object Request Broker Architecture) na camada de interface com o cliente tornaria o

sistema distribuído, escalável e capaz de ser utilizado em ambientes baseados na Internet.

Como mencionado, o aprimoramento do sistema de manutenção da base de conhecimento e a possibilidade de utilização do mesmo diretamente por especialistas também são assuntos merecedores de investigações futuras.

### 5.3 Conclusões

Os resultados do experimento indicam que o sistema foi capaz de detectar uma grande quantidade de interações e, se utilizado para gerar alertas no momento da prescrição, poderá contribuir na prevenção de uma série de interações.

Com relação à estrutura do sistema desenvolvido, atingiu-se os objetivos propostos. A possibilidade de integração com sistemas externos e de uso do sistema em diversos tipos de aplicação foram obtidas graças à camada de interface com o cliente. A capacidade de adaptação às necessidades específicas do local onde o sistema for utilizado e a possibilidade de manutenção da base de conhecimento pelos especialistas foram alcançadas por meio da implementação da base de conhecimento em banco de dados relacional e do sistema de manutenção.

O uso da árvore de categorias é uma forma eficaz para a representação de interações droga-droga. Esta abordagem permite uma substancial redução no número de regras do sistema, facilitando sua manutenção futura.

O bom funcionamento de um sistema de apoio à decisão para prescrição de medicamentos exige uma manutenção contínua da base de conhecimento tendo em vista sempre as necessidades do ambiente local. Os indícios de que uma pequena quantidade de regras seria responsável pela detecção da maior parte das interações demonstra a importância de uma análise, pela equipe de especialistas do hospital, a fim de identificar quais seriam tais regras neste ambiente, ao invés de utilizar o conteúdo integral de uma base de conhecimento disponível no mercado.

Os resultados do experimento, associados a uma série de evidências na literatura, indicam a necessidade de contínua avaliação e customização dos

sistemas de apoio à decisão, tanto a nível local quanto nacional. Tudo indica que os SADEMs terão importância cada vez maior na prática médica, exigindo avaliações e regulamentações mais rigorosas e padronizadas. As avaliações devem envolver não somente o desempenho clínico dos SADEMs, mas também a capacidade dos mesmos em melhorar a resposta dos pacientes.

Finalizando, os resultados do projeto desenvolvido reforçam os dados da literatura indicando a importância do uso de recursos de informática no auxílio à prescrição de medicamentos.

## Referências Bibliográficas

1. ANDERSON, J.G.; JAY S.J.; ANDERSON. M.; HUNT, T.J. Evaluating the Potential Effectiveness of Using Computerized Information Systems to Prevent Adverse Drug Events. **Proceedings of the AMIA 97 Annual Symposium**, p. 228-232, 1997.
2. BARTELS, P.H.; THOMPSON D.; WEBER, J.E. Diagnostic and prognostic decision support systems. **Pathologica**, v.87, p.221-236, 1995.
3. BATES, D.W.; O'NEIL, A.C.; BOYLE, D.; TEICH, J.; CHERTOW, G.M.; KOMAROFF, A.L.; BRENNAN, T.A. Potential Identifiability of Adverse Drug Events Using Information Systems. **J Am Med Informatics Assoc**, v.1, p.404-411, 1994.
4. BATES, D.W.; CULLEN, D.J.; LAIRD, N.; PETERSEN, L.A.; SMALL, S.D.; SERVI, D.; LAFFEL, G.; SWEITZER, B.J.; SHEA, B.F.; HALLISEY, R.; VLIET, M.V.; NEMESKAL, R.; LEAPE L.L. Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Events. **JAMA**, v.274, p.29-34, 1995.
5. BATES, D.W.; LEAPE, L.L. Pharmacies and Prevention of Potentially Fatal Drug Interactions (letter to the editor). **JAMA**, v.275(14), p.1086-1087, 1996.
6. BATES, D.W.; SPELL N.; CULLEN, D.J.; BURDICK, E.; LAIRD, N.; PETERSON, L.A.; SMALL, S.D.; SWEITZER, B.J.; LEAPE, L.L. The Costs of Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. **JAMA**, v.277, p.307-311, 1997.
7. BATES, D.W.; LEAPE, L.L.; CULLEN, D.J.; LAIRD, N.; PETERSEN, L.A.; TEICH, J.M.; BURDICK, E.; HICKEY, M.; KLEEFIELD, S.; SHEA, B.; VLIET, M.V.; SEGER, D.L. Effect of Computerized Physician Order Entry and a Team Intervention on Prevention of Serious Medication Errors. **JAMA**,

- v.280(15), p.1311-1316, 1998.
8. BATES, D.W.; TEICH, J.M.; LEE, J.; SEGER, D.; KUPERMAN, G.J.; MA'LUF, N.; BOYLE, D.; LEAPE, L.L. The Impact of Computerized Physician Order Entry on Medication Error Prevention. **J Am Med Informatics Assoc**, v.6(4), p.313-321, 1999.
  9. BLOIS, M.S. Medicine and the Nature of Vertical Reasoning. **N Engl J Med**, v.318, p.847-851, 1988.
  10. BRAVERMAN, S.E.; HOWARD, R.S.; BRYANT, P.R.; BELANDRES, P.V. Potential Drug Interaction in a Physical Medicine and Rehabilitation Clinic. **Am J Phys Med Rehabil**, v.75, p.44-49, 1996.
  11. CAVUTO, N.; WOOSLEY, R.; SALE, M. Pharmacies and Prevention of Potentially Fatal Drug Interactions. **JAMA**, v.275, p.1086-87, 1996.
  12. CIMINO, J.J.; HUFF, S.; BROVERMAN, C.; MCNAMARA, T.; NELSON, S.J. Development of a Standard Terminology to Support Medication Messages. **In: Proceedings of the AMIA 98 Annual Symposium**, 1998.
  13. COSTE, B.; SÉNÉ, B.; MILSTEIN, C.; BOUÉE, S.; VENOT, A. Indicators for the Automated Analysis of Drug Prescribing Quality. **Methods of Information in Medicine**, v.37, p.38-44, 1998.
  14. CLASSEN, D.C.; PESTOTNIK, S.L.; EVANS, R.S.; LLOYD, J.F.; BURKE, J.P. Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. **JAMA**, v.277, p.301-306, 1997.
  15. CLASSEN, D. Clinical Decision Support Systems to Improve Clinical Practice and Quality of Care (editorial). **JAMA**, v.280(15), p.1360-1361, 1998.
  16. DAMBRO, M.R.; KALLGREN, M.A. Drug Interactions In a Clinic Using Costar. **Comput Biol Med**, v.18(1), p.31-38, 1988.
  17. De DOMBAL, F.; LEAPER, D.; STANILAND, J. Computer-Aided Diagnosis of Acute Abdominal Pain. **British Medical Journal**, v.1, p.376-380, 1972.
  18. DEGOULET, P.; FIESCHI, M. **Introduction to Clinical Informatics**. New

York: Springer-Verlag, 1997.

19. ELSON, R.B.; CONNELLY, D.P. Computerized Decision Support Systems In Primary Care. **Primary Care:Medical Decision Making**, v.22, p.365-385, 1995.
20. EVANS, R.S.; LARSEN, R.A.; BURKE, J.P.; GARDNER, R.M.; MEIER, F.A.; JACOBSON, J.A.; CONTI, M.T.; JACOBSON, J.T.; HULSE, R.K. Computer Surveillance of Hospital-Acquired Infections and Antibiotic Use. **JAMA**, v.256(8), p.1007-1011, 1986.
21. FONSECA, A.L. **Interações Medicamentosas**. Rio de Janeiro: Ed. De Publicações Científicas, 1994.
22. GARIBALDI, R.A. Computers and the Quality of Care – A Clinician’s Perspective (editorial). **New Eng J Med**, v.338(4), p.258-259, 1998.
23. GLASER, J.; KUPERMAN, G.J. Impact of Information Events on Medical Care. **Proc of the Health Inf Manag Syst Soc Conf**, v.2, p.2-9, 1996.
24. GOLDBERG, R.M.; MABEE, J.; MAMMONE, M.; CHAN, L.; TARLETON, G.; BRODERICK, S.; ROBINSON, D.C.; HURST, A.K.; WHELAN, G.P. A Comparison of Drug Interaction Software Programs: Applicability to the Emergency Department. **Ann Emerg Med**, v.24, p.619-625, 1994.
25. GILMAN, A.G.; GOODMAN, L.S.; RALL, T.W.; MURAD, F. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1987.
26. HAUG, P.J.; GARDNER, R.M.; TATE, K.E.; EVANS, R.S.; EAST, T.D.; KUPERMAN, G.; PRYOR, A.; HUFF, S.M.; WARNER, H.R. Decision Support in Medicine: Examples from the HELP System. **Comput Biomed Res**, v.27, p.396-418, 1994.
27. HAUMSCHILD, M.J.; WARD, E.S.; BISHOP, J.M.; HAUMSCHILD, M.S. Pharmacy-based Computer System for Monitoring and Reporting Drug Interactions. **Am J Hosp Pharm**, v.44, p.345-8, 1987.
28. HEATHFIELD, H.A.; WYATT, J. Philosophies for the Design and Development of Clinical Decision-Support Systems. **Meth Inform Med**, v.32, p.1-8, 1993.

29. HUMPHREYS, B.L.; LINDBERG, D.A.; SCHOOLMAN, H.M.; BARNETT, G.O. The Unified Medical Language System: an Informatics Research Collaboration. **J Am Med Informatics Assoc**, v.5(1), p.1-11, 1998.
30. HUNT, D.L.; HAYNES, R.B.; HANNA, S.E.; SMITH, K. Effects of Computer-Based Clinical Decision Support Systems on Physician Performance and Patient Outcomes. **JAMA**, v.280(15), p.1339-1346, 1998.
31. HUFF S.M.; BIDGOOD WD; CIMINO JJ; HAMMOND WE. **Proceedings of the AMIA 98 Annual Symposium**, p.800-804, 1998.
32. JOHNSTON, J.A.; BOOTMAN, J.L. Drug-related Morbidity and Mortality: a Cost of Illness Model. **Arch Intern Med**, v.155, p.1949-1956, 1995.
33. JOHNSTON, M.E.; LANGTON, K.B.; HAYNES, R.B.; MATHIEU, A. Effects of Computer-based Clinical Decision Support Systems on Clinician Performance and Patient Outcome. **Ann Intern Med**, v.120, p.135-142, 1994.
34. KAHN, K.L. Above All "Do No Harm". How Shall We Avoid Errors In Medicine? (Editorial). **JAMA**, v.274(1), p.75-6, 1995.
35. KIRKING, D.M.; THOMAS, J.W.; ASCIONE, F.J.; BOYD, E.L. Detecting and Preventing Adverse Drug Interactions: the Potential Contribution of Computers in Pharmacies. **Soc Sci Med**, v.22, p.1-8, 1986.
36. LAZAROU, J.; POMERANZ, B.H.; COREY, P.N. Incidence of Adverse Reactions in Hospitalized Patients. **JAMA**, v.279, p.1200-1205, 1998.
37. LEAPE, L.L.; BATES, D.W.; CULLEN, D.J.; COOPER, J.; DEMONACO, H.J.; GALLIVAN, T.; HALLISEY, R.; IVES, J.; LAIRD, N.; LAFFELL, G.; NEMESKAL, R.; PETERSEN, L.A.; PORTER, K.; SERVI, D.; SHEA, B.F.; SMALL, S.D.; SWEITZER, B.J.; THOMPSON, T.; VLIET, M.V. System Analysis of Adverse Drug Events. **JAMA**, v.274, p.35-43, 1995.
38. LENERT, L.; SHEINER, L.; BLASCHKE, T. Improving Drug Dosing in Hospitalized Patients: Automated Modeling of Pharmacokinetics for Individualization of Drug Dosage Regimens. **In: Proceedings of the 10<sup>th</sup> Annual Symposium on Computing Applications in Medical Care**, p.308-

- 312, 1988.
39. LESAR, T.S.; BRICELAND, L.; STEIN D.S. Factors Related to Errors in Medication Prescribing. **JAMA**, v.277, p.312-317, 1997.
40. LITZELMAN, D.K.; DITTUS, R.S.; MILLER, M.E.; TIERNEY, W.M. Requiring Physicians to Respond to Computerized Reminders Improves Their Compliance With Preventive Care Protocols. **J Gen Intern Med**, v.8, p.311-317, 1993.
41. LOBACH, D.F. Electronically Distributed, Computer-Generated, Individualized Feed-Back Enhances the Use of a Computerized Practice Guideline. **In: Proc AMIA Annual Fall Symposium**, p.493-497, 1996.
42. MILLER, R.A. Medical Diagnostic Decision Support Systems – Past, Present, and Future: A Threaded Bibliography and Commentary. **J Am Med Informatics Assoc**, v.1, p.8-27, 1994.
43. MILLER, R.A.; GARDNER, R.M. Summary Recommendations for Responsible Monitoring and Regulation of Clinical Software Systems. **Ann Intern Med**, v.127, p.842-845, 1997.
44. MILSTEIN, C.; ZEGHER, I.; VENOT, A.; SÉNÉ, B.; PIETRI, P.; DAHLBERG, B. Modeling Drug Information for a Prescription-Oriented Knowledge Base on Drugs. **Meth Inform Med**, v.34, p.318-27, 1995.
45. MUSEN, M.A. Architectures for Architects. **Meth Inform Med**, v.32, p.12-13, 1993.
46. OLIVEIRA, B.V.; OLIVEIRA, R.M.; BENEVIDES, M.F.; BACCHI, M.; HUSCH, M.I.; SANCHES, C.; RAMOS, G.H. Interações Medicamentosas: Nossa Realidade. **Rev Méd Paraná**, v.41, p.49-60, 1981.
47. PARSAYE K, CHIGNELL M. **Expert Systems for Experts**. New York:John Wiley & Sons Inc, 1988.
48. PATERNO, M.D.; TEICH, J.M.; SEGER, D.L.; BATES, D.W. A Practical Method for Presenting Drug Interactions to Clinicians. **In: Proceedings of the AMIA Annual Fall Symposium**, p.872, 1996.
49. PESTOTNIK, S.L.; CLASSEN, D.C.; EVANS, R.S.; BURKE, J.P. Implementing

- Antibiotic Practice Guidelines through Computer-Assisted Decision Support: Clinical and Financial Outcomes. **Ann Intern Med**, v.124, p.884-890, 1996.
50. POIKONEN, J.; LEVENTHAL, J.M. Medication-Management Issues at the Point of Care. **J Health Inf Manag**, v.13(2), p.43-51, 1999.
51. RASCHKE, R.A.; GOLLIHARE, B.; WUNDERLICH, T.A.; GUIDRY, J.R.; LEIBOWITZ, A.I.; PEIRCE, J.C.; LEMELSON, L.; HEISLER, M.A.; SUSONG, C. A Computer Alert System to Prevent Injury From Adverse Drug Events. Development and Evaluation in a Community Teaching Hospital. **JAMA**, v.280(15), p.1317-1320, 1998.
52. RANDOLPH, G.A.; HAYNES, R.B.; WYATT, J.C.; COOK, D.J.; GUYATT, G.H. How to Use an Article Evaluating the Clinical Impact of a Computer-Based Clinical Decision Support System. **JAMA**, v.282(1), p.67-74, 1999.
53. RIND, D.M.; SAFRAN, C.; PHILLIPS, R.S.; WANG, Q.; CALKINS, D.R.; DELBANCO, T.L.; BLEICH, H.L.; SLACK, W.V. Effect of Computer-based Alerts on the Treatment and Outcomes of Hospitalized Patients. **Arch Intern Med**, v.154, p.1511-1517, 1994.
54. SCHIFF, G.D.; RUCKER, T.D. Computerized Prescribing: Building the Electronic Infrastructure for Better Medication Usage. **JAMA**, v.279(13), p.1024-1029, 1998.
55. SHORTLIFFE, E.H.; PERREAULT, L.E.; WIEDERHOLD, G.; FAGAN, L.M. (eds). **Medical Informatics. Computer Applications in Health Care**. Reading-Massachusetts: Addison-Wesley, 1990.
56. SHUTZER, D. **Artificial Intelligence: An Applications-oriented Approach**. New York: Van Nostrand Reinhold Company, 1986.
57. SOUMERAI, S.; LIPTON, H.L. Computer-Based Drug-Utilization Review - Risk, Benefit or Boondoggle? **N Eng J Med**, v.332(24), p.1641-1644, 1995.
58. SPERZEL, W.D.; BROVERMAN, C.A.; KAPUSNIK-UNER, J.E.; SCHLESINGER, J.M. The Need for a Concept-Based Medication Vocabulary as an Enabling Infrastructure in Health Informatics. **Proc AMIA Annual**

- Fall Symposium**, p.865-869, 1998.
59. TIERNEY, W.M.; MILLER, M.E.; OVERHAGE, J.M.; MCDONALD, C.J. Physician Inpatient Order Writing on Microcomputer Workstations. Effects on Resource Utilization. **JAMA**, v.269(3), p.379-383, 1993.
60. WALTON, R.; DOVEY, S.; HARVEY, E.; FREEMANTLE, N. Computer Support for Determining Drug Dose: Systematic Review and Meta-analysis. **BMJ**, v.318, p.984-990, 1999.
61. WARNER, H.R.; SORENSON, D.K.; BOUHADDOU, O. **Knowledge Engineering in Health Informatics**. Springer-Verlag:NewYork, 1997.
62. ZEGHER, I.; VENOT, A.; MILSTEIN, C.; SÉNÉ, B.; CAROLIS, B.; PIZZULITO, S. OPADE: optimization of drug prescription using advanced informatics. **Comput Methods Programs Biomed**, v.45, p.131-136, 1994.

## Anexo A

### Questionário de validação das regras

Medicamento 1	Medicamento 2	Justificativa	Concordo	Discordo	Não sei
Cefalosporinas	Antibióticos Nefrotóxicos	Cefalosporinas aumentam o potencial nefrotóxico de medicamentos nefrotóxicos.			
Cefalosporinas	Furosemide	Cefalosporinas aumentam o potencial nefrotóxico do furosemide.			
Cefalosporinas	Macrolídeos	Os macrolídeos produzem inibição da ação bactericida das cefalosporinas. Evitar esta associação.			
Penicilinas	Antiinflamatórios Não Esteróides	Os antiinflamatórios não hormonais são altamente ligados à proteínas. Assim, teoricamente, podem ser deslocados de seus sítios de ligação pelas penicilinas ou deslocar as penicilinas dos mesmos.			
Penicilinas	Salicilatos	Os salicilatos são altamente ligados à proteínas. Assim, teoricamente, podem ser deslocados de seus sítios de ligação pelas penicilinas ou deslocar as penicilinas dos mesmos.			
Penicilinas	Cefalosporinas	Existe antagonismo competitivo entre Penicilinas e Cefalosporinas.			
Penicilinas	Macrolídeos	Os macrolídeos inibem a ação bacteriana das penicilinas.			
Penicilinas	Methotrexate	As penicilinas podem trazer um aumento da toxicidade do metotrexato.			

Carbapenens	Penicilinas	Ocorre antagonismo in vitro entre Imipenem e penicilinas em geral, sendo as penicilinas inativadas. A combinação deve ser evitada.			
Carbapenens	Cefalosporinas	Ocorre antagonismo in vitro entre o Imipenem e as cefalosporinas. As cefalosporinas são inativadas pelo Imipenem. Evitar o uso concomitante.			
Quinidina	Cimetidina	Redução da eliminação de quinidina com riscos de intoxicação.			
Quinidina	Depletors de Potássio	Drogas depletoras de potássio como Anfotericina B, glicocorticóides e diuréticos depletors de potássio quando associadas à quinidina podem causar prolongamento do espaço QT. Sugere-se monitoração e correção da calemia caso necessário.			
Lidocaína	Cimetidina	A cimetidina inibe o metabolismo hepático da lidocaína, aumentando o seu nível sérico. A associação exige adaptação da dose de lidocaína, acompanhamento clínico e ECG.			
Lidocaína	Bloq. Beta-Adrenergicos	A associação leva a aumento das taxas plasmáticas de lidocaína, exigindo adaptação da lidocainemia e acompanhamento clínico e por ECG.			
Antiarrítmicos	Cimetidina	A cimetidina reduz a eliminação dos antiarrítmicos de modo geral levando a um aumento do nível sérico dos mesmos.			
Propranolol	Antidiabéticos	O propranolol pode intensificar a ação hipoglicemiante dos antidiabéticos.			
Propranolol	Warfarina	Potencialização do efeito anticoagulante. OBS: O pindolol e a femprocumona não apresentam esta interação			
Amiodarona	Warfarina	Potencialização do efeito anticoagulante. Monitorar coagulação.			
Amiodarona	Digoxina	Aumento das concentrações séricas de digoxina. Exige monitoração.			

Bloq. de Canais de Ca <sup>++</sup>	Carbamazepine	Aumento das concentrações séricas da carbamazepina, exigindo correção da dose e monitoração.			
Verapamil	Digoxina	Aumento de 50-75% da concentração sérica de digoxina. Exige monitoração e redução da dose.			
Propafenona	Digoxina	Grande aumento dos níveis plasmáticos de digoxina (60%). Evitar a associação.			
Anti-Hipertensivos	Antidepressivos Tricíclicos	Aumento da ação hipotensora e risco de hipotensão ortostática.			
Anti-Hipertensivos	Adrenocorticosteroides	Diminuição do efeito hipotensor. Usar com cautela.			
Anti-Hipertensivos	Haloperidol	Aumento do efeito hipotensor com hipotensão ortostática.			
Metildopa	Antidepressivos Tricíclicos	Diminuição do efeito hipotensor da metildopa. Uso com cautela.			
Metildopa	Sulfonilureias	Aumento do efeito hipoglicemiante das sulfonilurêias.			
Metildopa	Digoxina	Bradycardias e/ou arritmias. Se possível substituir a metildopa por outro hipotensor.			
Metildopa	Antipsicóticos Fenotiazídicos	Redução do efeito hipotensor da metildopa. Usar com cautela.			
Metoprolol	Digoxina	Aumento da bradicardia produzida pela digoxina.			
Propranolol	Clorpromazina	Aumento dos níveis plasmáticos de ambas as drogas. Risco de hipotensão, alucinações e convulsões.			
Nifedipina	Antidiabéticos	Redução da eficácia dos antidiabéticos. Exige controle da glicemia no início e no final do tratamento com a nifedipina.			
Nifedipina	Metildopa	Aumento da incidência de hipotensão grave. Observar o paciente principalmente no início do tratamento.			
Nifedipina	Hidralazina	Aumento da incidência de hipotensão grave. Observar o paciente principalmente no início do tratamento.			
Nifedipina	Inibidores Da Eca	Aumento da incidência de hipotensão grave. Observar o paciente principalmente no início do tratamento.			

Captopril	Antiácidos	Redução drástica da absorção do captopril. Administrar com uma diferença de 1-2 horas.			
Captopril	Cimetidina	Neuropatia. Mais estudos são necessários.			
Captopril	Diuréticos Poupadores de K <sup>++</sup>	Risco de hipercalemia. Usar somente em casos de hipocalemia comprovada.			
Inibidores da Eca	Poupadores de Potássio	Risco de hipercalemia. Usar somente em casos de hipocalemia comprovada.			
Captopril	Antidiabéticos	Risco de hipoglicemia. Observar os níveis de glicemia.			
Captopril	Antiinflamatórios Não Esteróides	Redução da resposta hipotensora ao captopril pelas drogas inibidoras de prostaglandinas. Dar preferência ao uso de enalapril.			
Enalapril	Antidiabéticos	Risco de hipoglicemia.			
Colestiramina	Diuréticos Tazídicos	Redução da absorção dos diuréticos tiazídicos em até 85%.			
Colestiramina	Propranolol	Redução da absorção do propranolol. Exige ajuste da dose de propranolol.			
Glicosídeos Cardíacos	Sais de Cálcio	Possibilidade de arritmias, às vezes fatais, especialmente quando o Cálcio é usado EV.			
Glicosídeos Cardíacos	Depletors de Potássio	Predisposição para toxicidade digital por hipocalemia.			
Glicosídeos Cardíacos	Laxantes Estimulantes	Aumento dos efeitos tóxicos dos digitalícos.			
Digoxina	Anticolinérgicos / Antiespasmódicos	Aumento dos níveis séricos de digoxina com risco de intoxicação.			
Digoxina	Antineoplásicos	Redução substancial da absorção de digoxina.			
Digoxina	Diltiazem	Aumento de 25-50% nas concentrações séricas de digoxina. Observar o paciente.			
Digoxina	Eritromicina	Aumento, em alguns pacientes, de até o dobro nas concentrações séricas de digoxina. Observar o paciente.			
Digoxina	Espironolactona	Aumento nas concentrações séricas de digoxina com risco de intoxicação. Exige diminuição da dose de digoxina.			

Digoxina	Fenitoína	Redução nas concentrações séricas de digoxina com risco de subdigitalização.			
Digoxina	Drogas Tiroidianas	Redução da eficácia terapêutica da digoxina exigindo aumento da dose.			
Digoxina	Indometacina	Elevação dos níveis de digoxina com risco de intoxicação.			
Digoxina	Neomicina	Redução da absorção intestinal da digoxina principalmente quando administrada junto com a neomicina.			
Digoxina	Nifedipina	Aumento de 15-45% dos níveis de digoxina.			
Digoxina	Sulfametoxazol-Trimetoprim	Aumento das concentrações séricas de digoxina.			